

Über Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen.

Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie.

Von Dr. M. Löwit,

Privatdocenten und Assistenten am Institute für experim. Pathologie der deutschen Universität in Prag.

(Mit 4 Tafeln und 1 Holzschnitte.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juni 1885.)

I N H A L T:

	Seite
I. Einleitung	22
II. Untersuchungsobject und Untersuchungsmethode	26
III. Regenerative Vorgänge in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark normaler Thiere. Leukoblasten, Erythroblasten	33
A. Leukoblasten beim Kaltblüter	33
B. Erythroblasten beim Kaltblüter	56
C. Leukoblasten und Erythroblasten beim Warmblüter	60
IV. Degenerative Vorgänge in weissen Blutzellen	78
V. Eintheilung der im kreisenden Blute befindlichen Leukokytan	89
VI. Leukokytose und Leukämie	102
A. Leukokytose	104
B. Leukämie	107
VII. Über die im Knochenmarke erwachsener Thiere und in mehreren embryonalen Organen vorhandenen Riesenzellen	126
VIII. Schlussfolgerungen	133

I. Einleitung.

In einer früheren Mittheilung¹ war ich auf Grund einer am Kalt- und Warmblüter durchgeführten Untersuchung über die Bildung rother und weisser Blutkörperchen zu dem Resultate gelangt, dass die rothen Blutkörperchen sich aus hämoglobin-

¹ M. Löwit, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. 1883. Bd. 88. III. Abthlg. S. 356 ff.

freien Vorstufen entwickeln, die sich durch indirecte Kern- und Zelltheilung (Mitose nach Flemming) vermehren, während die weissen Blutkörperchen, die durch ihre differente Kernstructur von den hämoglobinfreien Vorstufen der rothen Blutkörperchen gut zu unterscheiden sind, sich wahrscheinlich durch directe Kern- und Zelltheilung (Holoschisis nach Flemming) vermehren, von der übrigens nur wenige Beispiele zur Beobachtung gelangten. Die bekannten vielkernigen (multinucleären) Zellen, welche die Hauptmasse der im circulirenden Blute vorhandenen weissen Blutzellen ausmachen, und die allgemein als in directer Kerntheilung begriffen angesehen werden, glaubte ich auf Grund meiner Untersuchungen als in degenerativer Theilung begriffen anzusprechen zu müssen, da die abgeschnürten Theile dieser Kerne durchaus nicht jenen Charakter besaßen, der den jugendlichen in den Blutzellen bildenden Organen vorhandenen weissen Blutzellen zukam. Ich fasste daher diese degenerative Theilung in den vielkernigen Leukocyten als eine Kernfragmentirung auf, wobei es nicht zur Neubildung voll entwickelter jugendlicher Kerne und Zellen, sondern nur zur Bildung von Kernfragmenten kommt. Ich sprach ferner die Vermuthung aus, dass sich an diesen Kernzerfall auch ein Zellverfall anschliessen könne und kam damit einer von A. Schmidt auf Grund chemischer Untersuchungen ausgesprochenen Ansicht sehr nahe.

Gegen die Deutung meiner Beobachtungen wurden nun von mehreren Seiten (Arnold,¹ Flemming,² Eberth³) Einwendungen erhoben, die sich namentlich auf die hämoglobinfreien Vorstufen der rothen Blutkörperchen bezogen, und die ich wohl kurz dahin zusammenfassen kann, dass die für die hämoglobinfreien Vorstufen der rothen Blutkörperchen geschilderten Charaktere nicht ausreichen, um eine Trennung derselben von den eigentlichen weissen Blutkörperchen zu rechtfertigen. Eberth hält es nicht für ausgeschlossen, dass beide Zellenarten trotz gewisser histologischer Verschiedenheiten dennoch zusammengehören, während nach Flemming die Entscheidung sehr schwer, wo

¹ J. Arnold. Virchow's Arch. Bd. 97. 1884 p. 119 ff.

² W. Flemming. Arch. f. mikrosk. Anat 1885 p. 72 ff.

³ C. J. Eberth. Fortschr. d. Mediz. 1885. Bd. 3. Nr. 1.

nicht unmöglich sein wird, „ob eine freie Zelle, die man irgend wo in Theilung trifft, eine solche Vorstufe ist oder ein Leukokyt.“

Zu diesem Ausspruche war Flemming allerdigs berechtigt, nachdem er den Nachweis geführt hatte, dass in verschiedenen Lymphdrüsen, in der Milz und Thymus stets eine grosse Zahl von Zellen in indirecter Theilung begriffen nachgewiesen werden kann, während er directe Theilung daselbst in so geringer Menge fand, dass nach seiner Anschauung diese letzte Art der Theilung für die Zellvermehrung der Leukokyten wenig in Betracht kommt. Auf Grund dieser Untersuchungen hält Flemming die indirecte Theilung (Mitose) der Leukokyten für eine erwiesene Thatsache. Die von Lavdowsky¹ früher bereits gemachte Beobachtung über indirecte Kerntheilung an farblosen Zellen aus dem Blute der Axolotl-Larve, die er für weisse Blutkörperchen anspricht, und eine analoge Angabe von Peremeschko² über indirecte Kerntheilung an frei im Unterhautzellgewebe gelegenen farblosen Blutzellen von Tritonlarven erhalten durch die genannten Befunde von Flemming eine wesentliche Unterstützung.

Mit dem Nachweise der indirecten Kerntheilung in den von Flemming als weisse Blutzellen angesprochenen Zellen der Lymphdrüsen wurde der von mir vertretenen Anschauung, dass dieser Theilungsmodus den weissen Blutzellen nicht zukommt, ihre wesentlichste Stütze entzogen. Hierin lag für mich die Veranlassung, die Frage über die Neubildung und den Zerfall weisser Blutkörperchen einer erneuerten Untersuchung zu unterziehen.

Ausserdem hatte mich noch ein Umstand bereits lange vor dem Erscheinen der Flemming'schen Arbeit darauf aufmerksam gemacht, dass die von mir bei meiner früheren Untersuchung verwendete Trockenmethode für die weissen Blutkörperchen mit einer Fehlerquelle behaftet ist.

Gelegentlich der Untersuchung leukämischen Menschenblutes an Trockenpräparaten wurden nämlich in den meisten weissen Blutkörperchen „polymorphe“ und multinucleäre Kern-

¹ M. Lavdowsky. Virchow's Archiv. 1884. Bd. 96, p. 60 f. vgl. seine Figuren 24 und 26. Taf. VII.

² Peremeschko. Centrbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 30. Archiv f. mikr. Anat. 1880 Bd. 17. S. 170.

formen aufgefunden, während an demselben Blute, das aus derselben Einstichöffnung zu gleicher Zeit mit der zur Untersuchung an Trockenpräparaten verwendeten Probe in 1% NaCl-Lösung aufgefangen und mit Methylviolett oder Gentiana gefärbt wurde, die Mehrzahl der Zellen einen exquisit kreisförmigen und stets nur in der Einzahl vorhandenen Kern besass.

Diese Beobachtung, die sehr häufig an dem Blute von verschiedenen leukämischen Individuen mit demselben Resultate wiederholt werden konnte, legte die Annahme nahe, dass beim Antrocknen der Leukocyten an das Deckglas der Kern derselben verschiedene Formveränderungen eingehe, als deren Ausdruck die polymorphen Kerne und die multinucleären Zellen anzusehen seien. Durch die directe Beobachtung des antrocknenden leukämischen Blutes konnte ich mich denn auch davon überzeugen, dass der Kern (beim Antrocknen der Zelle) Formveränderungen und damit auch Veränderungen seiner Fügung erleidet. Bei dieser Gelegenheit möchte ich an die Angabe von Lavdowsky¹ erinnern, dass der Kern der Leukocyten unabhängig vom Zellprotoplasma „active“ Bewegungen auszuführen vermag.

Aus diesen Beobachtungen geht zunächst hervor, dass die Untersuchung der Leukocyten zum Zwecke des Studiums ihrer Kernstructur an Trockenpräparaten nicht vorgenommen werden darf, da diese zu einer unrichtigen Anschauung nicht nur über die Form des Kernes, sondern auch des Kerngerüstes führen müssen, das sich, wie auch von Lavdowsky hervorgehoben wird, an den „activen“ Bewegungen des Kernes theiligt.

Diese letzteren Thatsachen veranlassten mich bereits im Frühjahr 1884 die Frage über die Bildung rother und weisser Blutkörperchen mit besseren Methoden wieder aufzunehmen. Da die über die Regeneration rother Blutkörperchen diesmal gewonnenen Resultate mit den früher bereits mitgetheilten vollständig übereinstimmen, so werde ich hier auf dieselben nur insofern eingehen, als bei Besprechung der hämoglobinfreien Vorstufen der rothen Blutkörperchen Veranlassung hiezu gegeben wird, und als ich neue Beobachtungen über diesen Punkt mitzutheilen habe.

¹ Lavdowsky. a. a. O. S. 84 ff.

II. Untersuchungsobject und Untersuchungsmethode.

Als wichtigstes Untersuchungsobject diente mir auch diesmal das Blut und die Milz von Kaltblütern; und zwar habe ich mich wegen der Grösse der Zellkerne beinahe ausschliesslich auf Landsalamander (*Sal. macul.*) beschränkt, bei denen unter normalen Verhältnissen die Milz als das wesentlichste Blutzellen bereitende Organ bezeichnet werden muss, und nur wenige Beobachtungen an Tritonen angestellt. Die am Kaltblüter gewonnenen Erfahrungen trugen wesentlich zum Verständniss der schon wegen der Kleinheit des Zellenmaterials schwer aufzufassenden Verhältnisse der Blutzellenbereitung beim Warmblüter bei. Hier wurden nebst der Untersuchung des einem eröffneten Gefässe oder dem angeschnittenen Herzen entnommenen Blutes, das ich der Kürze halber als circulirendes Blut bezeichnen werde, stets die Verhältnisse der Zellenneubildung in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark nach sofort anzugebenden Methoden studirt. Auf die Feststellung des feineren anatomischen Baues der genannten Organe kam es mir bei meinen Untersuchungen nicht an.

Unter den Warmblütern hielt ich mich an die Untersuchung einiger ausgewachsener Kaninchen und Hunde, ferner an einen neugeborenen (unmittelbar nach dem Wurf) und einen drei Tage alten Hund, und endlich an eine Reihe von Embryonen, bei denen hauptsächlich Leber und Milz berücksichtigt wurden. (Schafembryo von 19 und 26 Ctm., Kaninchenembryo von 1·8 und 1·9 Ctm., Mäuseembryo von 0·9 und 1·1 Ctm., Rindsembryo von 4·5 und 3·3 Ctm.). Ausserdem habe ich auch die Blutzellenneubildung beim Menschen in das Bereich meiner Untersuchung gezogen, soweit es noch möglich ist, die regenerativen Prozesse des Blutzellenbildungsmateriales aus menschlichen Leichen (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark) zu erschliessen.

Von besonderem Interesse war die Untersuchung eines auf der propädeutischen Klinik des Herrn Prof. Knoll durch längere Zeit hindurch beobachteten Falles hochgradiger Anämie, bei dem drei Tage vor dem Tode infolge einer hinzugetretenen Pneumonie eine bis zum lethalen Ausgange anhaltende beträchtliche „entzündliche Leukokytose“ constatirt wurde.

Auch die Untersuchung leukämischen Leichenmaterials (vom Menschen) auf Blutzellenbildung in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark und in leukämischen Secundärknoten der Leber (Virchow) war mir durch die Überlassung des betreffenden Materials seitens Prof. Chiari ermöglicht, dem ich hierfür zu besonderem Dank verpflichtet bin.

Schon die Untersuchung des circulirenden Blutes machte die Ausarbeitung einer Methode nothwendig, welche es gestattet, an den hier in einer gerinnbaren Flüssigkeit suspendirten Zellen die durch die neueren Arbeiten über Zelltheilung gewonnene Methodik verwerthen zu können. Ich hatte ferner namentlich bei der Untersuchung der Salamandermilz an gut gefärbten Schnittpräparaten den Eindruck gewonnen, dass auch bei der Untersuchung der Blutzellen bereitenden Organe die Beobachtung allseitig isolirter Zellen nicht unbeträchtliche Vortheile mit sich bringen müsse, da bei der Anhäufung des zelligen Materials in diesen Organen nicht nur die Form der einzelnen Zelle und die Lagerung der Kernbestandtheile durch Druck Veränderungen erfahren, sondern auch gewisse Vorgänge in der Zelle und namentlich im Kern durch die dichte Aneinanderlagerung der Zellen der Beobachtung entzogen werden können.

Mein Bestreben war daher für das circulirende Blut hauptsächlich darauf gerichtet, die Gerinnung desselben zu verhindern und gleichzeitig eine gute Fixirung der Zellkerne zu erzielen, für die genannten Organe jedoch eine Methode zu finden, welche auf schonende Weise gestattet, das zellige Material dieser Organe in einer gut fixirenden Flüssigkeit zu suspendiren.

Nach vielfachen erfolglosen und zeitraubenden Versuchen fand ich in einer mit Pikrinsäure versetzten 1 proc. Kochsalzlösung eine Flüssigkeit, welche den gestellten Anforderungen zu entsprechen im Stande war. (Auf 100 Theile einer 1 proc. NaCl-Lösung kommen 2 Theile einer kaltgesättigten Pikrinsäurelösung). Mit dieser Flüssigkeit habe ich nur in sehr seltenen Fällen das Auftreten einer dichten feinen Körnung im Kernsaft zu Stande kommen sehen. An der grossen Mehrzahl der Kerne erscheint der Kernsaft vollständig homogen. Ein stärkerer Pikrinsäurezusatz lässt die Granulirung im Kernsaft in nahezu allen Kernen (der untersuchten Zellenarten) zu Tage treten.

Es erscheint mir daher für diese Zellen geboten, diese feinkörnige Granulirung im Kernsaft als ein Kunstproduct und nicht als den Ausdruck einer besonderen Structur (Caryoplasma nach Carnoy) im Kernsaft anzusehen, zumal ja auch Flemming¹ bereits hervorgehoben hat, dass durch Reagentienwirkung feinkörnige Gerinnungen im Kernsaft hervorgerufen werden können.

Die Untersuchung des circulirenden Blutes wurde nun in der Weise vorgenommen, dass aus dem angeschnittenen Herzen (beim Kaltblüter) oder aus der eröffneten Ader (beim Warmblüter) einige (3—5) Tropfen Blutes in 5—10 Ctm. der genannten Pikrinksalzlösung aufgefangen und in derselben gut umgerührt wurden.

In der Pikrinksalzlösung tritt nun nach kurzer Zeit bereits eine Senkung der körperlichen Bestandtheile des Blutes auf den Boden des Gefässes ein.² Ist dies geschehen, so wird die darüber stehende hellgelbe Flüssigkeit abgehoben und durch neue ersetzt, gehörig umgerührt, und die Senkung der Blutkörperchen wieder abgewartet. Dieses Verfahren wird so oft wiederholt, bis der zurückbleibende Bodensatz eine entschieden gelbe Färbung angenommen hat. Dies geht in der Weise vor sich, dass das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen allmählig in die Pikrinksalzlösung übertritt und mit der Flüssigkeit entfernt wird. Die Kerne der zurückbleibenden rothen und weissen Blutkörperchen, sowie der Zelleib der letzteren nehmen dann eine gelbe Färbung an.³ Die Auslaugung des Hämoglobins muss möglichst vollständig vorgenommen werden, da die Gegenwart desselben schärfere Kernfärbungen nicht zu Stande kommen lässt.

¹ Flemming. Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig 1882. p. 176.

² Soll die Senkung der Blutkörperchen gut von statten gehen, so ist vor Allem erforderlich, dass das verwendete Gefäss auf einer breiten horizontalen Fläche aufruhet. Tiefe Uhrgläser erwiesen sich nicht als praktisch. Mit Vortheil verwende ich kleine gläserne Reibschalen mit einem tiefen, kugelförmigen Hohlraum.

³ Man kann auch in der Weise vorgehen, dass man das Decantiren unterlässt und das Blut durch 10 — 14 Stunden in der Pikrinksalzlösung belässt. Auch hierbei tritt eine Entfärbung der rothen Blutkörperchen ein; aus mancherlei Gründen ist jedoch das öftere Wechseln der Flüssigkeit entschieden von Vortheil.

Abgesehen von diesem Umstande wird das Gelingen einer scharfen Kernfärbung bei den weissen Blutzellen des circulirenden Blutes und bei einem Theile des in Lymphdrüsen, Milz, und Knochenmark enthaltenen Zellenmaterials noch durch das Verhalten der sogenannten achromatischen Kernsubstanz dieser Zellen erschwert, weil diese sich mit den sogenannten reinen Kernfärbungsmitteln (Gentiana, Safranin, Hämatoxylin, Methylgrün etc.), was ja auch von Lavdowsky¹ hervorgehoben wird, gleichfalls und sogar rascher färbt als der chromatische Theil des Kernes. Lavdowsky hat daher bereits vorgeschlagen, den Namen „achromatische Substanz“ für die genannten Zellenarten durch „akinetische Substanz“ zu ersetzen, da er in dieser niemals Bewegungserscheinungen beobachten konnte, während die chromatische (kinetische) Substanz bei der Theilung bekanntlich wohl geordnete Bewegungen im Kerninnern ausführt. Ich kann mich jedoch dieser Bezeichnung nicht anschliessen, da Bewegungsvorgänge in der achromatischen Substanz wohl vorhanden sein können, aber bei der homogenen Beschaffenheit derselben nicht sichtbar sein müssen. Ich werde daher die Flemming'sche Bezeichnung „Kernsaft“ beibehalten, die vor den Synonymen: Caryenchylema (Carnoy) oder Caryohyaloplasma (Strassburger) schon den Vorzug der Kürze besitzt.

Allerdings gelingt es auch bei den Leukocyten und den verwandten Zellen in den genannten Organen bei Anwendung des Herman n-Flemming'schen Kernfärbungsverfahrens² den Farbstoff aus dem Kernsaft rascher zu extrahiren als aus dem chromatischen (geformten) Theile des Kerninhaltes; allein gerade dieses Verfahren ist bei der von mir eingeschlagenen Methode nicht anwendbar, da ich nicht das zu färbende Object aus dem entfärbenden Alkohol entfernen, vielmehr die Entfärbung nur durch Decantiren mit saurem Alkohol vornehmen konnte, wobei die Entfärbung meistens zu intensiv ausfällt.

Für die von mir verfolgten Zwecke habe ich mir nach mehrfachen fehlgeschlagenen Versuchen folgendes Verfahren ausgebildet, das mir klare Bilder ergab.

¹ Lavdowsky. a. O. S. 83 ff.

Flemming. Arch. für mikr. Anat. Bd. 19. 1880. S. 317 ff. und Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie 1884. Bd. I. p. 349. ff.

Nachdem das Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen und aus der Waschflüssigkeit entfernt ist, wird der Bodensatz solange mit dem nach der Vorschrift von Flemming hergestellten sauren Alkohol¹ decantirt, bis derselbe vollständig farblos, die Pikrinsäure daher vollständig entfernt ist. Zur Färbung wurde ein saures Hämatoxylin (nach der Vorschrift von Friedländer²) verwendet, und zwar wurde direct in dem sauren Alkohole gefärbt. Die Färbung geht nur langsam vor sich, ein Überschuss von Hämatoxylin schadet nicht. Nach 12—16 Stunden findet man das Zellprotoplasma gar nicht, den Kernsaft hellrosa, die chromatische Substanz roth, bedeutend dunkler als den Kernsaft gefärbt. Schon in diesem Zustande erhält man (bei Einschluss in Glycerin oder Lack) einen Einblick in die Kernstructur.

Ich habe die Methode aber noch zu vervollkommen getrachtet. Zunächst war ich bestrebt, die zur Färbung nöthige Dauer der Hämatoxylineinwirkung abzukürzen und gelangte hierbei in folgender Weise zum Ziele.

Setzt man zu dem der Einwirkung des Hämatoxylins (in saurem Alkohol) ausgesetzten Präparate einige Tropfen einer Jod-Jodkaliumlösung (Jodkal. 2. Aq. dest. 100. Jod. q. s.) und einer concentrirten alkoholischen Lösung von essigsauerem Kali hinzu, so nimmt das Gemenge eine dunkelblauschwarze Färbung an, und ein Theil des Farbstoffes fällt in amorpher Form aus. In diesem Zustande tritt nun aber eine intensive Hämatoxylinfärbung schon nach kurzer Zeit ein. Für das Blut und die untersuchten Zellenarten des Kaltblüters genügt ein Verweilen von 20—30 Minuten, für die des Warmblüters von 1—2 Stunden in dem genannten Hämatoxylingemenge, um eine intensive Färbung zu erreichen.

Nach der erwähnten Zeit wird der Farbstoffniederschlag durch Zusatz von saurem Alkohol wieder aufgelöst, die Sedimen-

¹ Die Verwendung des sauren Alkohols ist gegenüber dem säurefreien deshalb anzurathen, weil in dem auf die angegebene Weise behandelten Blute, namentlich aber bei Gewinnung des Zellenmaterials aus Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark meistens ein feinkörniger Niederschlag entsteht, der sich im sauren Alkohol zum grössten Theil, im säurefreien gar nicht löst.

² C. Friedländer. Mikroskop. Technik. S. 43.

tirung der intensiv gefärbten Blut- oder Gewebszellen abgewartet und hierauf der überschüssige saure, jetzt entschieden roth gefärbte Alkohol abgehoben.

Die Untersuchung des Bodensatzes zeigt jetzt eine äusserst intensive dunkelrothe Färbung der chromatischen Substanz, aber auch der Kernsaft hat eine entschieden rothe Farbe angenommen und erschwert dadurch den Durchblick durch die Kernhöhle.

Die Entfernung des Farbstoffes aus dem Kernsaft gelang mir durch abermaligen Zusatz einer geringen Menge der oben genannten Jod-Jodkaliumlösung zu dem in dem sauren Alkohol suspendirten Bodensatze.¹

Die Einwirkung erfolgt bei gut gelungenen Färbungen in der Weise, dass der Kernsaft nahezu vollständig farblos oder leicht gelblich wird, während die chromatische Substanz einen mehr rothbraunen bis schwarzen Farbenton annimmt, das Zellprotoplasma entschieden gelb gefärbt wird. Die Kernstructuren scheint bei dieser Färbungsmethode und der nachträglichen Untersuchung in schwach angesäuertem (0·2 proc. HCl) Glycerin ausserordentlich klar. Die gewonnenen Präparate sind aber nicht durch lange Zeit in der ursprünglichen Schönheit conservirbar, indem sich schon nach 1—2 Tagen wieder eine entschiedene Rothfärbung des Kernsaftes einstellt, wodurch die Verhältnisse neuerdings verdunkelt werden. Setzt man zu dem Glycerin Jod-Jodkalium bis zur deutlichen Gelbfärbung zu, so bleibt die Färbung der Präparate längere Zeit in dem ursprünglichen Farbenton erhalten, allein nach 2—3 Wochen nimmt auch die chromatische Substanz der Zellkerne Gelbfärbung an, wodurch die Farbenunterschiede vernichtet und die Deutlichkeit der Kernstructuren verwischt wird.

Die angeführte Methode liefert mithin zum Studium der Kernstructuren an isolirten Zellen sehr brauchbare Präparate, zur dauernden Conservirung derselben ist sie aber nicht geeignet.

Handelt es sich darum, das in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark enthaltene Zellenmaterial in der Pikrinsalzlösung zu suspendiren, so verfähre ich in der Weise, dass ich Theile der

¹ Die Methode der Entfärbung durch Jod-Jodkalium wurde von C. Gram (Fortschritte d. Mediz. 1884. p. 186.) angegeben.

Organe mit der genannten Lösung zunächst ausspritze, wodurch bereits ein grosser Theil der Zellen in die Flüssigkeit übergeführt wird. Hierauf lässt man das gut zerkleinerte Organ einige Stunden in der Pikrinksalzlösung liegen und klopft dasselbe dann zwischen zwei Stahlnadeln in der Flüssigkeit aus. Das Zellenmaterial kann auf diese Weise sehr leicht in grösseren Mengen und ohne Schädigung desselben in der Flüssigkeit vertheilt werden. Nach erfolgter Senkung verfährt man in der bereits beschriebenen Weise. Auch die Untersuchung des Zellenmaterials aus embryonalen Organen (Leber, Milz und Thymus) wurde nach der gleichen Methode vorgenommen.

Ich habe übrigens sämtliche soeben genannte Organe von einer grossen Zahl von Thieren genau nach der von Flemming angegebenen Methode gehärtet und gefärbt, und bin dabei betreffs der Kernstructur zu Resultaten gelangt, welche vollständig übereinstimmen mit den Beobachtungen, welche ich aus der Untersuchung der nach meiner Methode fixirten und gefärbten Objecte gewann. Bei der differenten Art und Weise, in welcher Flemming und ich gewisse Beobachtungen deuten zu sollen glauben, muss ich auf diese Übereinstimmung ein besonderes Gewicht legen; ich werde später in der Lage sein, zur Klärung der Differenz beitragende Angaben machen zu können.

Endlich muss ich noch einen besonderen Nachdruck darauf legen, dass auch bei der Untersuchung in 1 proc. Kochsalzlösung allein die Kernstructur in den Leukocyten des circulirenden Blutes und in einem Theile des in den genannten Organen enthaltenen Zellenmaterials mit hinlänglicher Deutlichkeit hervortritt, und dass man namentlich an den grossen Kernen des Kaltblüters und theilweise auch beim Warmblüter bei Verwendung guter Systeme ($\frac{1}{12}$ " Zeiss, $\frac{1}{20}$ " Reichert, Abbé'scher Beleuchtungsapparat) die wesentlichsten Verhältnisse der Kernstructur schon in diesem Zustande auffassen kann, zumal wenn man diese Bilder mit jenen von fixirten und gefärbten Präparaten vergleicht.

Das Protoplasma der Leukocyten und des zugehörigen Zellenmaterials aus den Blutzellen bereitenden Organen führt in der 1 proc. Kochsalzlösung meistens die schönsten amöboiden Bewegungen aus, befindet sich mithin in einem Zustande, der wohl mit Recht als „überlebend“ bezeichnet werden darf. Dass

übrigens die ganze Zelle in der 1 proc. Kochsalzlösung nicht sofort abstirbt, mithin als „überlebend“ bezeichnet werden muss, geht schon aus dem Umstande hervor, dass es mir gelang, den Ablauf der Kerntheilung an derartigen in 1 proc. Kochsalzlösung befindlichen Zellen vom Warmblüter in einigen Fällen direct unter dem Mikroskope zu beobachten. Ich komme auf diesen Punkt noch zurück. Ich hebe die Beobachtung jedoch bereits hier hervor, weil sich aus derselben ergibt, dass es für die genannte Zellenart nicht angeht, die durch Härtungs- und Fixirungsmittel sichtbar gemachte Kernstructur als ein Kunstproduct aufzufassen, da dieselbe an der überlebenden Zelle der Hauptsache nach in gleicher Weise wie an gehärteten Objecten erkannt werden kann.

Durch Zusatz von Gentiana oder Safranin zu der 1 proc. Kochsalzlösung kann man die Kernstructur auch etwas deutlicher machen. Einzelne der beigegebenen Abbildungen sind nach derartigen Präparaten gezeichnet. Doch treten hierbei immer diffuse Färbungen des Kernsaftes auf.

In den ganz frisch ohne jeglichen Zusatz untersuchten Kernen der weissen Blutzellen sind namentlich beim Kaltblüter nur jene Anhäufungen chromatischer Substanz im Kerninnern sichtbar, die bisher als Nucleolen derselben bezeichnet wurden, und die auch an den fixirten und gefärbten Kernen ein äusserst charakteristisches Merkmal dieser Zellenart ausmachen.

III. Regenerative Vorgänge in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark normaler Thiere. Leukoblasten, Erythroblasten.

Ich werde zunächst die bei der Untersuchung der Kaltblütermilz (*Salam. mac.*, *Triton crist.*) gewonnenen Resultate mittheilen und an dieselben erst die für Warmblüter geltenden Verhältnisse anreihen; dadurch dürfte wohl das Verständniss der mitzutheilenden Beobachtungen wesentlich erleichtert werden.

A. Leukoblasten beim Kaltblüter.

In der Salamandermilz¹ kommen nebst einer wechselnden Zahl von rothen Blutkörperchen stets eine grosse Menge hämo-

¹ Untersucht wurden frisch im Frühjahr und Sommer eingefangene Thiere. In der Gefangenschaft halten sie sich sehr gut, nehmen auch Nahrung zu sich, können aber auch ohne dieselbe überwintern.

globinfreier Zellen vor, die sich vor allem durch ihre verschiedene Grösse (unter einander) auszeichnen.

Auf die vollkommen ausgebildeten elliptischen hämoglobin-haltigen rothen Blutkörperchen mit dem länglich ovalen Kern will ich hier nur mit wenigen die Structur des letzteren betreffenden Worten eingehen.

An vielen Exemplaren trifft man an Präparaten aus Chromsäure oder den bekannten Chrom-Osmiumgemischen den Kern in Form verschieden grosser, mehr oder weniger dicht nebeneinander liegender Klumpen, deren Entstehung, wie auch Flemming¹ hervorhebt, wahrscheinlich auf eine Reagentienwirkung zurückzuführen sein dürfte. An gut in der Pikrinksalzlösung fixirten und mit Jodhämatoxylin gefärbten rothen Blutkörperchen erscheint der Kern in der in Figur 1 wiedergegebenen Form. Man gewinnt den Eindruck, als ob der Kern aus einem entschieden zusammenhängenden Netzwerk chromatischer Fasern bestünde, obzwar es natürlich wegen der Kleinheit des Kerns nicht ausgeschlossen werden kann, dass unzusammenhängende, aber dicht beisammen liegende Chromatinbänder den Eindruck eines Netzwerkes vortäuschen. Ein distinctes Kernkörperchen habe ich an gut nach der beschriebenen Methode fixirten Kernen nicht beobachten können. Wohl aber kommen in den Kernpunkten des Netzwerkes nicht selten Verdickungen der Chromatinbänder vor, die aber von echten Nucleolen schon durch ihren einigen Zusammenhang mit dem „Kerngerüst“ leicht unterschieden werden können. An vielen Kernen kommt es übrigens zur Verbackung und Verklumpung einzelner Chromatinbänder unter einander, dann entstehen Bilder, welche den früher erwähnten sehr nahe stehen, wo der Kern nur noch aus mehr oder weniger dicht neben einander liegenden Chromatinklumpen zu bestehen scheint. Auch durch eine übermässige Quellung des Kernes in der Pikrinksalzlösung — ein geringer Grad scheint stets einzutreten — können ganz abnorme Kernfiguren in den vollkommen ausgebildeten rothen Blutkörperchen entstehen². Ich

¹ Flemming. Zellsubstanz etc. S. 125.

² Es können unter den genannten Umständen Kernfiguren zu Stande kommen, welche an einzelne der von Arnold wiedergegebenen Abbildungen erinnern. So habe ich Bilder gesehen, die abgesehen von der

glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich den Kern der entwickelten rothen Blutkörperchen (beim Salamander) als ein Gebilde ansehe, in welchem die chromatische Substanz in Form eines Netzwerkes angeordnet erscheint.

Die hämoglobinfreien Zellen der Salamandermilz fallen durch die Grösse ihres Kernes auf, der meistens nur von einem ganz schmalen granulirten Protoplasmasaum umgeben ist. An den durch Klopfen isolirten und in der genannten Weise fixirten Zellen wird man, namentlich wenn man die Zelle unter dem Deckglase flottiren lässt, sich stets von der Gegenwart eines Protoplasmasaumes überzeugen können. Von der Anwesenheit sogenannter „nackter Kerne“ ohne jeglichen Protoplasmasaum konnte ich mich weder beim Kaltblüter noch beim Warmblüter (in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark) überzeugen.

Die Kernstructur eines grossen Theiles der hämoglobinfreien Zellen der Salamandermilz ist durch eine eigenthümliche Anordnung der chromatischen Substanz ausgezeichnet. In den kleinen Kernen findet sich dieselbe zumeist im Centrum des Kernes in Form eines mehr oder weniger grossen rundlichen oder eckigen Klumpens angeordnet (Fig. 2a und b). Oft sieht man denselben am Rand leicht sternförmig ausgezogen. Selbst in den kleinen Kernen finden sich sehr häufig mehrere derartige Chromatinhaufen, die dann gleichfalls zumeist im centralen Theile der Kernhöhle gelegen sind. (Fig. 3, 4, 5, 6.)

Von diesen Chromatinhaufen strahlt ein System zarter Linien meistens in radiärer Richtung gegen die Kernperipherie aus. Diese zarten Stränge sind entschieden, wenn auch in einem lichterem Farbenton als die Chromatinhaufen gefärbt und können daher schon aus diesem Grunde nicht mit dem bekannten achromatischen Strahlensysteme anderer Kernarten parallelisirt

Grösse des Kernes nahezu vollständig mit seinen Fig. 3, 4, 5. (Virch Arch. Bd. 95. Taf. II.), Fig. 1, 4, 8, 9, 20, 21 (Virch. Arch. Bd. 97. Taf. IV.) und Fig. 4, 10, 15, 18 (Virch. Arch. Bd. 98. Taf. XVI) übereinstimmen. Es schien mir jedoch mit Rücksicht auf die in der Überzahl vorhandenen gut gelungenen Fixirungen bei den nach meiner Methode behandelten Präparaten sehr nahe liegend, die genannten Formveränderungen des Kerngerüsts in meinen Präparaten auf Verbackungen und Verklumpungen einzelner Kernfäden mit einander oder auf Quellungs- und Zerreißungserscheinungen des Kerngerüsts zurückzuführen.

werden, von dem sie sich auch sonst in ganz charakteristischer Weise unterscheiden. Die Differenz des Farbtones weist nicht mit Nothwendigkeit auf eine differente Beschaffenheit der Substanz der Chromatinhaufen und der genannten Strahlen hin, da die differente Färbung auch durch die ungleichen Massenverhältnisse einer und derselben Substanz bedingt sein kann. Ich werde später Anhaltspunkte dafür beibringen können, dass die Substanz der chromatischen Haufen eine grosse Übereinstimmung in ihrem mikrochemischen Verhalten mit der der feinen Strahlen zeigt.

Über die genauere Anordnung der feinen chromatischen Strahlen kann man an ¹den kleinen Kernen keine klare Anschauung gewinnen. Der radiäre Verlauf derselben tritt allerdings meistens scharf hervor, allein vielfach erhält man den Eindruck, als ob eine netzförmige Verbindung zwischen den radiären Strahlen bestünde. Über diesen Punkt gewähren jedoch erst die grösseren Kerne einen nähern Aufschluss.

Eine besondere Beachtung verdient die Kernperipherie und ihre Abgrenzung gegen das Zellprotoplasma. An gefärbten Kernen fällt zunächst der dunkel gefärbte Randcontour auf, der meistens den gleichen Farbton wie die chromatischen Haufen im Kerninnern besitzt. Der gefärbte Randsaum ist ziemlich dick und in vielen Fällen entschieden doppelt contourirt, so dass eine Begrenzungsschicht gegen das Zellprotoplasma und eine gegen die Kernhöhle vorhanden zu sein scheint (Fig. 6, 7, 8, 9, 15, 21, 22, 23, 28, 46, 49). Die innere Begrenzung des Kerncontours gegen die Kernhöhle erscheint nur in wenigen Fällen derartig glatt, dass sie den Eindruck einer Kernmembran hervorruft; meistens ragen Buckel der chromatischen Randsubstanz in das Kerninnere hinein (Fig. 10, 11 12). Derartige Buckel stehen vielfach durch die radiär angeordneten schwach gefärbten Strahlen in directer Verbindung mit den im Kerninnern befindlichen Haufen chromatischer Substanz, vielfach sind beide durch etwas blässere, immerhin aber verhältnissmässig breite Züge chromatischer Substanz verbunden (Fig. 13, 14, 25, 39).

Von besonderer Wichtigkeit für die Auffassung der in der Kernhöhle gelegenen Chromatinhaufen ist nun der Umstand, dass thatsächlich eine Verbindung zwischen diesen Haufen und den

Chromatinstrahlen besteht, dass somit die ersteren nicht frei zwischen die Chromatinstrahlen eingelagert sind. Aus dem Studium des Verhältnisses zwischen der Substanz der Chromatinhaufen und Chromatinstrahlen und der chromatischen Randsubstanz gewann ich den Eindruck, als ob es sich hierbei stets um die gleiche Substanz handelte und als ob die Chromatinstrahlen die Verbindung zwischen den Chromatinhaufen in der Kernhöhle und der chromatischen Randsubstanz herstellten; es scheint mir daher die Bezeichnung, Verbindungs- oder Stützstrahlen den Verhältnissen gut zu entsprechen. •

Die Stützstrahlen haben, wie bereits erwähnt wurde, eine verschiedene Stärke. Stärkere Strahlen findet man meist nur in solchen Kernen, in denen eine entschiedene Massenzunahme der Chromatinhaufen zu constatiren ist. Es liegt daher die Annahme nahe (vergl. Fig. 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), dass die Zunahme der chromatischen Substanz im Kerninnern von der Kernperipherie her erfolgen, und dass diese auf dem Wege der breiten Stützstrahlen in das Kerninnere gelangen kann. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Massenzunahme der chromatischen Substanz durch Apposition in der Kernhöhle selbst erfolgt (Fig. 18), und erst von hier aus eine Ablagerung dieser Substanz an der Kernperipherie stattfindet. Ohne auf diese Verhältnisse hier näher einzugehen, will ich nur bemerken, dass mir mit Rücksicht auf später noch mitzutheilende Befunde bei der Kerntheilung diese letztere Annahme nicht sehr wahrscheinlich ist.

Auch bei der Untersuchung der gleichen frisch in 1 proc. Kochsalzlösung suspendirten Zellen aus der Milz oder dem circulirenden Blute vom Salamander habe ich aus dem übereinstimmenden optischen Verhalten der blassen, das Licht schwach brechenden homogenen Klumpen im Kerninnern und der an der Kernperipherie gelegenen Substanz von gleichem Aussehen den Eindruck der Zusammengehörigkeit beider Substanzen empfangen. Ich werde später durch einzelne mikrochemische Reactionen noch weitere Anhaltspunkte für diese Anschauung erbringen können.

Die Frage, ob an der Kernperipherie ausser der chromatischen Substanz noch eine besondere Kernmembran vorhanden ist, glaube ich im bejahenden Sinne beantworten zu sollen. An ungefärbten Präparaten lässt sich hierüber allerdings kein

Urtheil abgeben, allein an gut fixirten und gefärbten Kernen ist die Begrenzung zwischen Kern- und Zellprotoplasma eine so scharfe, dass schon dieser Umstand allein die Annahme einer besonderen Grenzschi chte sehr nahe legt. Diese Grenzschi chte kann nun nicht durch die scharfe Absetzung der chromatischen Randschi chte an der Kernperipherie gegen das Zellprotoplasma allein bedingt sein, wie es wohl an gefärbten Präparaten den Anschein hat, da es mir, worauf ich später eingehender zurückkomme, gelungen ist, die chromatische Substanz in dem Kern vollständig zum Verschwinden zu bringen, während noch immer eine scharfe membranartige Abgrenzung zwischen der nun leeren Kernhöhle und dem Zellprotoplasma bestehen blieb. Es scheint mir also kaum zweifelhaft, dass eine besondere Kernmembran an den hier beschriebenen Zellkernen vorhanden ist, ob dieselbe aber im Sinne Flemming's¹ als „chromatische Kernmembran“, oder im Sinne Strassburger's² als „Hautschicht des Cytoplasma“ anzusprechen ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Ehe ich nun zu der mit der Massenzunahme der chromatischen Substanz in der Kernhöhle in innigem Zusammenhange stehenden Frage nach der Kern- und Zelltheilung der genannten Zellen übergehe, muss ich hervorheben, dass die im circulirenden Blute (des Kaltblüters) vorhandenen kleineren und grösseren Formen der einkernigen Leukocyten in morphotischer Beziehung vollständig mit den aus der Milz bereits beschriebenen und im Weitern noch zu beschreibenden Zellen übereinstimmen. Man kann die gleichen Formen, wie ich sie soeben in den Figuren 2—18 beschrieben habe, stets auch im circulirenden Blute, allerdings in wesentlich geringerer Zahl als in der Milz, vorfinden. Es darf daher wohl angenommen werden, dass beide Zellenarten der gleichen Entwicklungsreihe angehören, und dass entsprechend unserer jetzigen Anschauung über die Bildung des Blutzellenmaterials die soeben beschriebenen einkernigen Zellen aus der Milz in das Blut übergehen, wo sie als einkernige Leukocyten angesprochen werden.

¹ W Flemming. Zellsbstanz etc. p. 169.

E. Strassburger. Zellbildung und Zelltheilung. Jena 1880. p. 322.
Ferner Archiv f. mikrosk. Anat. 1883. Bd. 23. p. 251 f.

Ich will es dabei vorläufig ganz unentschieden lassen, ob die beiden Zellenarten wirklich als in jeder Beziehung vollständig gleichwertig anzusehen sind. Auf jeden Fall wird die Frage nach der Neubildung der genannten hämoglobinfreien Zellen aus der Milz, bei der vollständigen morphologischen Übereinstimmung derselben mit bestimmten Formen der weissen Blutzellen auch für die Neubildung dieser letzteren selbst von grosser Wichtigkeit sein.

Schon der Umstand, der sich aus den bisher mitgetheilten Beobachtungen ergibt, dass in einer Reihe dieser Zellen eine entschiedene Zunahme des Chromatingehaltes stattfindet, legt es mit Rücksicht auf das gleiche Verhalten der chromatischen Substanz bei der indirecten Kerntheilung (Karyomitose) anderer Zellen nahe, dass auch hier die Neubildung (Regeneration) der genannten Zellen in näherer Beziehung steht zu der Massenzunahme der Chromatinhaufen in den Kernen derselben.

Beobachtungen über die Kern- und Zelltheilung der uns hier beschäftigenden Zellenart können in der Milz und im circulirenden Blute eines jeden Salamanders namentlich während der Sommermonate angestellt werden. Stets wird man daselbst in Theilung begriffene Exemplare vorfinden; der Process der Durchschnürung des Kernes und der Zelle scheint aber sehr rasch abzulaufen, da immer doch nur wenige Zellen in diesem Theilungsstadium nachgewiesen werden können, während doch Stadien, die ich, wofür die Belege sofort erbracht werden sollen, als Vorläufer der Theilung (Durchschnürung) ansehen muss, stets in reichlicher Menge vorhanden sind. Es gelingt indessen durch folgendes Verfahren leicht, sowohl im Milzsaft, als im circulirenden Blute stets eine grössere Menge von in Theilung begriffenen hämoglobinfreien Zellen der genannten Art nachzuweisen. Setzt man das Mesenterium eines Salamanders durch 12—24 Stunden in der bekannten Weise dem Entzündung (Auswanderung) erregenden Reize der äussern Luft aus, so wird man bei der „entzündlichen Leukokytose“, die sich dabei im Blute entwickelt, nicht nur im Milzsaft, sondern auch im circulirenden Blute stets eine grössere Zahl von in Theilung begriffenen Zellen vorfinden, durch deren Nebeneinanderstellung die einzelnen Stadien der Theilung wohl mit einiger

Sicherheit werden erschlossen werden können. Häufung der einzelnen Beobachtung ist allerdings auch hierbei dringend geboten, da bei der grossen Mannigfaltigkeit, mit der sich hier die Theilung vollziehen kann, nicht alle einzelnen Formen, die ich im Folgenden erwähnen werde, bei der Untersuchung weniger Fälle zur Beobachtung kommen müssen. Ich habe in der genannten Weise das Blut und die Milz von circa 30 normalen und ebensovielen Salamandern mit entzündlicher Leukokytose, und ausserdem noch eine Reihe von Tritonen auf die gleichen Verhältnisse untersucht.

Die Massenzunahme der im Kerninnern gelegenen chromatischen Substanz findet sich vielfach in dem in Fig. 19 wiedergegebenen oder demselben doch sehr ähnlichen Stadium fixirt. Derartige hantel- oder bisquitförmige Formen der Chromatinklumpen legen die Annahme nahe, dass grosse Chromatinhäufen sich in zwei (oder mehrere) Partien abschnüren können, gewöhnlich sind dann noch kleinere Chromatinhäufchen im Kerninnern suspendirt. Öfter findet man entsprechend der Einschnürung der chromatischen Substanz auch Einkerbungen der Kernwand (Fig. 20, 22), und man wird wohl nicht fehl gehen, derartige Fälle als Theilungsstadien aufzufassen. So findet man nicht selten Zellen mit zwei deutlich markirten Kernhälften, von denen jede bereits wieder einen oder zwei Chromatinhäufen mit den zugehörigen Stützstrahlen enthält (Fig. 21). In Fig. 23 findet sich eine Zelle abgebildet, in welcher auch bereits eine Einschnürung im Protoplasma sichtbar ist. Gerade mit Rücksicht auf die zuletzt erwähnten Figuren wird wohl die Frage erörtert werden müssen, in welcher Weise sich die Kernwand an der Kerntheilung beteiligt, zumal es in Fig. 23 den Anschein hat, als ob die beiden Kernhälften durch eine stark tingirte Kernwandschichte noch miteinander zusammenhängen.

Es kommen nun gar nicht selten Kerne vor (Fig. 21), bei denen an der Kernwand gerade an der Stelle der Einschnürung Auflagerungen von chromatischer Substanz vorhanden sind, die sich scheinbar entgegen wachsen und auf diese Weise gleichsam durch „Scheidewandbildung“ zur Abtheilung in zwei gesonderte Kernhälften Veranlassung geben. Derartige Beobachtungen machen allerdings den Eindruck, als ob die Kernwand sich durch

Bildung einer Scheidewand an der Kerntheilung betheiligen würde. Da aber bekanntlich die Scheidewandbildung im Thierreich bei der Kerntheilung, abgesehen von ganz vereinzelt Ausnahmen (van Beneden,¹ Gruber²), nicht vorkommt, während sie allerdings bei den Pflanzenzellen die Regel bildet, und da ich mich ferner bei der Beobachtung der Kerntheilung an der überlebenden Zelle von der Durchschnürung der Kernwand überzeugt habe, so scheint mir auch die Auffassung, als ob die genannten Figuren ein Beispiel der Scheidewandbildung an thierischen Zellen darstellten, nicht geboten zu sein, zumal es sich in den Figuren 22 und 23 um bereits vollständig durchschnürte und getrennte Kernhälften handeln kann, die nur so dicht beisammen liegen, dass ihre Trennungsflächen den Eindruck einer Scheidewand hervorrufen. Ich komme übrigens auf die Frage der Scheidewandbildung bei Besprechung der sogenannten „vielkernigen“ weissen Blutzellen noch zurück.

Die soeben beschriebene Art der Kerntheilung stellt den einfachsten Modus der Kernvermehrung der uns hier beschäftigenden Zellenart aus dem Milzsaft und dem circulirenden Blute dar. Die Übereinstimmung desselben mit dem bekannten Schema von Remak (Theilung des Kernkörperchens, Durchschnürung des Kernes und dann des Zellkörpers) ist gewiss in die Augen fallend. Wenn ich nichts destoweniger die genannte Art der Kerntheilung nicht als eine „directe“ auffassen kann, so hängt das mit der Deutung der in der Kernhöhle in Form eines Haufens oder Klumpens enthaltenen färbaren Substanz zusammen, die ich nicht als Nucleolarsubstanz ansprechen kann. Ich schiebe jedoch die Erörterung dieser Frage auf, bis ich die übrigen Erscheinungen der Kern- und Zelltheilung der uns hier beschäftigenden Zellenart besprochen haben werde.

Zunächst muss hervorgehoben werden, dass mit der Grösse des Kernes und der Zelle in der Regel auch die Masse der in der Kernhöhle enthaltenen chromatischen Substanz zunimmt (Fig. 24, 25, 26). Dabei kann dieselbe in der ganzen Kernhöhle zerstreut oder mehr im centralen Theile der Höhle gelegen sein,

¹ E. v. Beneden. Recherches sur les Dicyemides. Bruxelles 1876.

A. Gruber. Zeitsch. f. wiss. Zoolog. 1883. Bd. 38. p. 372 ff. Scheidewandbildung bei der Theilung von Actinosphaerenkernen.

wodurch natürlich eine grosse Mannigfaltigkeit der zur Beobachtung kommenden Bilder bedingt wird. Verfolgt man in diesen grösseren Kernen die feinen chromatischen Stützstrahlen etwas genauer, so gewinnt man den Eindruck, dass es sich vorwiegend um radiär von den Chromatinmassen gegen die Kernperipherie angeordnete, verschiedendicke Strahlensysteme handelt, zwischen welchen hie und da einige quer gestellte Strahlen eine Verbindung herstellen. Dadurch kommt der Eindruck eines unvollkommen geschlossenen Netzwerkes mit einzelnen engen und verhältnissmässig langen Maschen zu Stande. Eine ganz sichere Entscheidung über diesen Punkt konnte ich jedoch auch hier bei der Kleinheit des untersuchten Objectes nicht gewinnen. Die Stellung der Stützstrahlen zu einander hängt hauptsächlich von der Lagerung der in der Kernhöhle enthaltenen Chromatinmassen ab, und es ist daher auch hier eine grosse Mannigfaltigkeit möglich. In einzelnen Fällen, namentlich am ungefärbten Präparate, kann man sich mit Sicherheit davon überzeugen, dass die einzelnen Strahlen sich aus neben einander gelagerten Körnchen zusammensetzen, so dass der Eindruck von fadenförmig angeordneten Körnchenreihen hervorgerufen wird. (Fig. 27.)

Bei der grossen Mannigfaltigkeit, welche in der Anordnung der Chromatinhaufen bei der Massenzunahme derselben in der Kernhöhle eintreten kann, scheint eine Form doch besonders hervorhebenswerth zu sein, nämlich die Anordnung der Chromatinmassen im äquatorialen Theil der Kernhöhle, so dass man daselbst zwei mehr oder weniger parallele Reihen neben einander liegender, oft auch mit einander verbundener Chromatinmassen antrifft. (Fig. 28.) Diese Figur kommt, wenn man die Beobachtungen hinlänglich häuft, oft genug mit mehr oder weniger bedeutenden Modificationen vor, um derselben eine gewisse Bedeutung für die Anordnung der Chromatinmassen in der Kernhöhle beimessen zu können.

Die Ähnlichkeit dieser Form der Anordnung der Chromatinmassen mit dem Stadium der Metakinese (Flemming) in Zellen, die sich nach dem Typus der indirecten Kerntheilung (Karyomitose) vermehren, ist allerdings keine durchgreifende, indessen wird eine solche denn doch nicht ganz von der Hand gewiesen werden können. Ich muss jedoch hervorheben, dass

die Anordnung der Chromatinmassen in zwei im Äquator des Kernes gelegene mehr oder weniger parallele Reihen nicht immer in derselben Weise wie in der genannten Figur hervortreten muss. Vielfach sieht man nämlich die Anordnung der Chromatinmassen in der Fig. 29 wiedergegebenen Form, wobei die Chromatinhäufen nach Art eines mehr oder weniger geschlossenen Kreises oder einer Ellipse um die Äquatorialebene gelagert sind. Auch hier ist eine grosse Mannigfaltigkeit der Formen möglich, auf die ich in Wort und Bild nicht näher eingehen will, da es sich dabei immer nur um Varietäten des Grundtypus (Anordnung der Chromatinmassen in der Äquatorialebene des Kernes) handelt. Es ist nun klar, dass bei der Flächenansicht derartiger Zellen eine mehr oder weniger kreisförmige Anordnung der Chromatinmassen hervortreten, bei der Seitenansicht derselben Zelle aber eine Anordnung dieser Massen in zwei mehr oder weniger parallelen Reihen beobachtet werden kann. Ich habe mich durch Flottiren von derartigen Zellen unter dem Deckglase öfter von diesem Verhältnisse überzeugt. Damit will ich aber durchaus nicht in Abrede stellen, dass nicht beide Arten der Anordnung der Chromatinmassen für sich allein bestehen können.

Die weiteren Umwandlungen und Verlagerungen, welche die Chromatinmassen erfahren, lassen sich kurz dahin zusammenfassen, dass eine Entfernung derselben aus der Äquatorialebene gegen die Kernpole zu erfolgt, in welchem Stadium dann vielfach Einschnürungen der Kernwand und des Zelleibes zur Beobachtung kommen können. Auch hier kann sich eine grosse Mannigfaltigkeit der Formen kundgeben, auf die ich kurz eingehen möchte.

Zunächst muss ich hervorheben, dass die Umlagerung der Chromatinmassen gegen die Kernpole nicht nur in den grossen, sondern auch in den kleinen Kernen erfolgen kann, wenn es in diesen zu einer Vermehrung der Chromatinmassen überhaupt gekommen ist (Fig. 30, 31, 32). Die Verhältnisse sind aber dann natürlich minder deutlich als in den grossen Kernen. Hierbei kann es sich entweder um ein einfaches Zurückweichen der Chromatinmassen gegen die Kernpole (Fig. 33) handeln, wobei dann öfter die Chromatinmassen unter einander noch verbunden sein können, oder die Chromatinmassen weichen, indem sie gegen die

Kernpole rücken, auch aus einander, wodurch wieder eine grosse Mannigfaltigkeit der Formen bedingt sein kann (Fig. 34, 35, 36, 37, 38). Endlich habe ich noch in vereinzeltten Fällen Bilder gesehen, die darauf hinzuweisen scheinen, dass während der Verlagerung der Chromatinmassen gegen die Kernpole noch eine Zunahme derselben stattfinden kann (Fig. 39), wofür in derartigen Fällen die Gegenwart stärkerer Chromatinstrahlen und Bänder zu sprechen scheint.

Durch Vergrösserung der Einschnürung der Kernwand, welche vielfach schon sichtbar ist, während die Chromatinmassen noch nicht vollständig die Äquatorialebene des Kernes verlassen haben, kommt es zur Sonderung in neue Kernabschnitte, von denen jeder wiederum meistens mehrere Chromatinhäufen mit den zugehörigen Stützstrahlen enthält (Fig. 40). Auch Einschnürungen des Zelleibes kommen in diesem Stadium bereits vielfach zur Beobachtung, so dass es schon nach derartigen Bildern kaum mehr zweifelhaft sein kann, dass es sich um wahre Neubildungsvorgänge handelt, wobei der neugebildete Kern dem Muttergebilde der Hauptsache nach vollständig gleicht (Fig. 41).

Zweiteilung des Kernes und der Zelle bildet auch hier die Regel (Fig. 42), indessen habe ich bei reger Zellenneubildung nicht allzuseiten Figuren mit exquisiter Dreitheilung des Kernes angetroffen, von denen jeder Kernabschnitt den gleichen Charakter wie der ursprüngliche Mutterkern besass (Fig. 43). Die soeben beschriebenen neugebildeten Kerne unterscheiden sich, abgesehen von der Grösse, von den früher (Fig. 20—23) erwähnten nur darin, dass in diesen letzteren Kernabschnitten nur ein, höchstens zwei Chromatinhäufen, in den soeben beschriebenen neugebildeten Kernen in der Regel mehrere Chromatinhäufen enthalten sind. Der Unterschied ist offenbar darauf zurückzuführen, dass es in dem einen Falle zu einer viel beträchtlicheren Massenzunahme der Chromatinhäufen als in dem anderen Falle kommt, ehe die Kerntheilung eintritt. Um neugebildete Kerne, die in allen wesentlichen Punkten dem Mutterkern gleichen, handelt es sich in beiden Fällen. Diesbezüglich möchte ich nur noch hervorheben, dass die Annahme, als ob die grösseren Kerne mit dem mehrfachen Chromatinmassen immer wieder nur zur Bildung grösserer chromatinreicher Kerne

Veranlassung geben, nicht haltbar ist, da ich mich vielfach davon überzeugt habe, dass die neugebildeten Kerne eines grossen Kernes ungleich gross sind, und dass unter Umständen der eine derselben klein mit geringem Chromatingehalt, der andere gross mit stärkerem Chromatingehalt sein kann. Wahrscheinlich stehen diese wechselnden Verhältnisse zu dem gerade bestehenden Ernährungszustande der Zelle in einer nicht näher bekannten Beziehung.

Endlich möchte ich noch auf eine Reihe von Figuren hinweisen, bei denen die Theilung der Chromatinhaufen bei der Kerntheilung sehr deutlich zu erkennen ist (Fig. 44, 45, 46, 47, 48, 49). Durch die eigenthümliche Anordnung der Chromatinmassen in derartigen Kernen wird mehrfach der Eindruck von vereinzelt Chromatinsträngen oder Fäden hervorgerufen.

Überblicken wir nun noch einmal den Theilungsvorgang der Leukocyten des circulirenden Blutes und der beschriebenen Zellen aus der Milz (vom Salamander), so wird sich das Wesentliche desselben kurz dahin zusammenfassen lassen, dass in der chromatischen Substanz des Kernes, die in einzelnen Klumpen oder Haufen in der Kernhöhle angeordnet erscheint, die aber manchmal auch in der Form einzelner Chromatinbänder (Fig. 39, 44, 45, 46, 48, 49) vorhanden sein kann, entschiedene Differenzirungsvorgänge ablaufen, die als Zunahme der Chromatinmassen und Umlagerung derselben aus der Äquatorialebene des Kernes gegen die Kernpole bezeichnet werden können. Es wird daher wohl nicht in Abrede gestellt werden können, dass, ebenso wie bei der „indirecten“ Kerntheilung (Karyomitose), Bewegungsvorgänge in den Chromatinmassen der uns hier beschäftigenden Kerne bei der Theilung ablaufen, und dass auch hier „richtende Kräfte“, welche die Umlagerung der Chromatinmassen aus der Äquatorialebene der Kernes gegen die Kernpole bedingen, auf diese Bewegungen der Chromatinmassen von Einfluss sein dürften.

Die Gegenwart der geschilderten Differenzirungsvorgänge war bisher noch nicht bekannt, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein dürfte, dass die Aufeinanderfolge der Kerntheilungsfiguren erst bei sehr gehäuften Einzelbeobachtungen

aufgefasst werden kann. So war es denn auch gekommen, dass man den Theilungsmodus der Leukocyten als das bestgekante Beispiel der sogenannten „directen“ Kerntheilung (Holoschisis nach Flemming) ansah, bei welcher keinerlei Differenzirungsvorgänge im Kerninnern ablaufen, die Kern- und Zelltheilung vielmehr nur in einer einfachen Durchschnürung des Kernes (mit Einschluss des Nucleolus) und des Zelleibes (Schema von Remak) bestehen sollte.

Bei dem Studium der Verbreitung der „indirecten“ Kerntheilung (Karyomitose) für die regenerativen Vorgänge in den verschiedenen Geweben war, gerade im Gegensatze zu dieser Anschauung, von verschiedenen Seiten (Flemming, Perneschko, Lavdowsky) eine „indirecte“ Kern- und Zelltheilung (Mitose) auch für weisse Blutkörperchen beschrieben und von einzelnen Autoren sogar als die einzige Theilungsart dieser Zellen angesehen worden. Indessen hatte doch Flemming in seiner letzten, allerdings nur die Verhältnisse beim Warmblüter berücksichtigenden Untersuchung das Vorkommen einer „directen“ Theilung an wenigen weissen Blutkörperchen (in den Lymphdrüsen) constatirt.

Eine solche kann ich nun aber, soweit es sich um eine einfache Durchschnürung des Kern- und Zelleibes ohne weitere Differenzirungsvorgänge im Kern handelt (Holoschisis), auf Grund meiner Untersuchungen für die Neubildung der im Vorausgehenden beschriebenen einkernigen Formen der weissen Blutkörperchen nicht anerkennen; allein es geht auch nicht an, die beschriebenen Vorgänge ohneweiters der „indirecten“ Kerntheilung (Karyomitose) anzureihen.

Für die richtige Beurtheilung der Kerntheilungsvorgänge bei den weissen Blutzellen (des Salamanders) und ihres Bildungsmateriales in der Milz ist es vor Allem von Wichtigkeit, sich über die Bedeutung der im Kerne vorhandenen Chromatinmassen klar zu werden. Dieselben wurden früher ganz allgemein als die Nucleolen bezeichnet, und man sprach daher im Sinne Auerbach's¹ von uni- und multinucleolären Zuständen bei den genannten Zellen. Ranvier² hatte weiterhin Veränderungen der

¹ Auerbach. Organolog. Studien. Breslau 1874.

² Ranvier. Techn. Lehrb. d. Histolog. Leipzig 1877. p. 150 f.

Form der Kernkörperchen in sich theilenden Lymphzellen vom Säugethier und in den Nervenkerneln des Ischiadicus der Taube am dritten Tage nach der Durchschneidung¹ beschrieben und die Komma-, Bohnen- oder Bisquitform der Kernkörperchen bereits hervorgehoben. Bei der Theilung durch „Sprossung“ bekommt nach Ranvier jede neugebildete „Sprosse“ ihr eigenes Kernkörperchen, das aus dem ursprünglich vorhandenen unter Formveränderungen desselben hervorgegangen ist. Diese Angabe von Ranvier, die an die hier beschriebenen Formveränderungen der Chromatinmassen vielfach erinnert, fand jedoch nur eine geringe Beachtung; meistens wird sie als eine Bestätigung der auch von anderen Seiten mehrfach gemachten Angaben über amöboide Bewegungen des Kernkörperchens (Eimer²) bei der Kerntheilung angesehen.

Für uns erhebt sich nun die Frage, ob es angeht, die mehrfach erwähnten Chromatinmassen in den Kernen als die Nucleoli derselben zu bezeichnen? Bekanntlich stehen sich bezüglich der Charakteristik jener Kerngebilde, die als Kernkörperchen zu bezeichnen sind, zwei Anschauungen gegenüber. Nach der von Klein³, von Retzius⁴ u. A. vertretenen Ansicht stellen die Nucleolen bloss Verdickungen des Kerngerüstes dar und bestehen aus der gleichen Substanz wie das Kerngerüst selbst, mit dem sie auch innig zusammenhängen. Nach der von Flemming⁵ vertretenen Ansicht, der sich auch Strassburger,⁶ Pfitzner⁷ u. A. angeschlossen haben, stellen jedoch die wahren Nucleolen nicht einfache Verdickungen des Kerngerüstes dar, vielmehr hält Flemming die Substanz derselben für verschieden von derjenigen des Kerngerüstes, wenn sie ihr auch chemisch nahe zu

¹ Ranvier. Leçons sur l'histol. du syst. nerv. 1878. T. II. p. 3 f.

² Th. Eimer. Arch. f. mikr. Anat. 1875. Bd. XI p. 352. Vgl. übrigens Flemming Zellsubstanz etc. p. 156 f.

³ Klein. Centralbl. i. d. medic. Wissensch. 1879. p. 289.

⁴ G. Retzius. Biolog. Untersuchung. Leipzig 1881. S. 135 f. citirt nach Flemming.

⁵ Flemming. Zellsubstanz etc. p. 138 f.

⁶ Strassburger Zellbildung etc.; vgl. ferner Arch. f. mikrosk. Anat. p. 285 f. 1883, Bd. 23.

⁷ W. Pfitzner. Morphol. Jahrb. 1882. Bd. 7. p. 289 ff. Ferner: Arch. f. mikr. Anat. Bd. 22.

stehen scheint. Flemming glaubt, dass die Nucleolarsubstanzen vielleicht nur Ablagerungen von Substanzen darstellen, welche für den Stoffwechsel im Kerne verbraucht und wieder neugebildet werden (Reservechromatin, Bildungschromatin, Chromatogen, Prochromatin P f i t z n e r's). Vor Allem aber gehört nach Flemming¹ zur Charakteristik eines Nucleolus die Abgrenzung von dem Gerüstwerk, die rundliche Form und die Fortsatzlosigkeit. In dem einen Punkte treffen sowohl die Ansichten von Flemming, als die von Klein und Retzius zusammen, dass bei der Kerntheilung der Nucleolus in dem Chromatin des Kerngerüstes vollständig aufgeht und als solcher verschwindet.

Vergleicht man diese mit den von mir gemachten Angaben über die in den Kernen der Leukocyten und ihres Bildungsmaterials (vom Salamander) vorhandenen Chromatinmassen, so wird man sofort einsehen, dass es nicht angeht, dieselben als Nucleolen im Flemming'schen Sinne zu bezeichnen, wenn sie auch in ihrer Form an solche erinnern. Sie hängen stets deutlich mit den feinen chromatischen Stützstrahlen zusammen und verschwinden bei der Theilung niemals, im Gegentheil, sie nehmen sogar an Masse dabei zu. Ich habe daher vermieden, diese Gebilde als Kernkörperchen zu bezeichnen, und stets nur von Chromatinmassen oder Chromatinhaufen gesprochen.

Zu dieser Bezeichnung glaube ich um so mehr berechtigt zu sein, als auch der mikrochemische Nachweis der Identität dieser Chromatinhaufen mit jenem Körper geführt werden konnte, den man heute als „Chromatin“ anspricht. Flemming² hat bereits angegeben, dass die wahren Kernkörperchen durch Wasserzusatz sehr scharf hervortreten, während das Chromatingerüst unsichtbar wird. Zacharias³ hat es ferner, gestützt auf eine Reihe von mikrochemischen Reactionen, wahrscheinlich gemacht, dass das Chromatin (chromatisches Kerngerüst) den als Nucleinen charakterisirten Eiweisskörpern sehr nahe steht, vielleicht sogar mit ihnen vollständig übereinstimmt, während die Nucleolen einem andern, von ihm als Plastin bezeichneten, schwerer lös-

¹ Flemming. Zellsubstanz etc. 161 f.

² Flemming, Zellsubstanz etc. p. 146 f.

³ Zacharias. Bot. Zeitg. 1881. p. 169 827. 1882. p. 611, 648 656. 1883. p. 209, 212.

lichen Eiweisskörper angehören. Auch Strassburger¹ gibt auf Grund einzelner chemischer Reactionen an, dass die Nucleolen in den Zellen von *Fritillaria imperialis* stofflich verschieden sind von den „Mikrosomen“ (Chromatinkugeln Pfitzner's) des Kerngerüstes.

Die diesbezügliche Prüfung der Chromatinmassen in den Kernen der Leukocyten und ihres Bildungsmateriales (beim Kaltblüter) hat nun bei Verwendung der von Flemming und von Zacharias angegebenen Reactionen ergeben, dass die Chromatinmassen bei Wasserzusatz ebenso wie die Stützstrahlen vollständig unsichtbar werden, so dass der Kern nur noch eine hohle Blase darzustellen scheint. In verdünnten Alkalien löst sich die ganze Zelle, in phosphorsaurem Natron lösen sich die Chromatinmassen und die Stützstrahlen ziemlich rasch auf, das Zellprotoplasma bleibt erhalten. In verdünnten Säuren tritt bekanntlich eine gute Fixirung, keine Lösung der Kernbestandtheile ein, in rauchender Salzsäure tritt sehr rasch seine Lösung der Chromatinmassen und die Stützstrahlen ein, während der Zelleib und eine scharfe membranartige Abgrenzung des Kernes gegen das Protoplasma erhalten bleiben. Ich habe bereits früher darauf hingewiesen, dass dieser Umstand für die Gegenwart einer besonderen Kernmembran zu sprechen scheint.

Aus allen diesen Reactionen darf wohl der Schluss gezogen werden, dass die hier in Betracht kommenden Chromatinhaufen der Leukocyten auch mikrochemisch mit der Substanz des „Chromatins“ und nicht mit jener der Nucleolen übereinstimmt.²

In dieser Anschauung werde ich noch durch den Umstand bestärkt, dass es mir an gut gefärbten Präparaten auch gelungen ist, in einer hinlänglichen Zahl von Fällen Strukturverhältnisse in den Chromatinhaufen der hier untersuchten Zellenart zu

¹ Strassburger: Arch. f. mikrosk. Anat. 1883 Bd. 23. p. 297.

² Von verschiedenen Seiten (vgl. Carnoy, La biolog. cellul. fasc. I. Lierre 1884) wird jetzt bereits, entsprechend den mikrochemischen Reactionen statt der Bezeichnung „Chromatin“ — „Nuclein“ verwendet, indem man von einem „Nucleingerüst“ und von „Nucleinhaufen“ im Kern spricht. Eine solche Bezeichnung erscheint aber noch immer nicht gerechtfertigt, da, wie bereits Flemming und Andere hervorhoben, Nuclein und Chromatin nicht identisch sein müssen, vielmehr das Nuclein nur der Träger der sich färbenden Bestandtheile (Chromatin) sein kann.

erkennen, welche mit der Balbiani-Pfitzner'schen Körnelung der Chromatinfäden übereinstimmen dürften (Fig. 50, 51, 52). Hierin liegt ein weiterer Anhaltspunkt für die Anschauung, dass die Substanz der Chromatinhäufen der Leukocytenkerne identisch sein dürfte mit der in Gerüst- oder Fadenform angeordneten chromatischen Substanz anderer nach dem Typus der „indirecten“ Theilung (Karyomitose) sich vermehrenden Kerne, zumal sich Flemming¹ an den grössten thierischen Nucleolen (Eier- und Ganglienzellen) niemals von der Gegenwart bestimmter Strukturverhältnisse überzeugen konnte.

Von dem gewonnenen Standpunkte müssen nun auch die Kerntheilungsvorgänge bei der uns hier beschäftigenden Zellart beurtheilt werden. Zunächst ist es wohl klar, dass von einer einfachen Durchschnürung des Kernes ohne Differenzirungsvorgänge in demselben bei der Theilung der Leukocyten und deren Bildungsmateriales (beim Kaltblüter) nicht die Rede sein kann. Wie bei den nach dem Typus der Karyomitose sich theilenden Kernen kommt es auch hier zunächst zu einer Vermehrung der chromatischen Substanz, die auch hier in einem gewissen Stadium der Theilung in der Äquatorialebene des Kernes gelagert ist und von hier erst gegen die Kernpole rückt, während die Theilung der Kernwand und des Zelleibes durch Einschnürung erfolgt. Es wird wohl nicht geleugnet werden können, dass der ganze Vorgang der Kerntheilung bei den Leukocyten und ihrem Bildungsmateriale eine gewisse Ähnlichkeit aufweist mit jener Art der „indirecten“ Theilung, die als Karyomitose bezeichnet wird, wenn auch die Bewegungen der Chromatinmassen nicht unter Einhaltung so typischer Formen vor sich gehen, wie bei den durch Karyomitose sich neubildenden Zellen.

Es ist nun gewiss sehr naheliegend und bisher auch vollständig begründet gewesen, gerade diese äusserst charakteristischen und typischen Fadenfiguren der nach dem Typus der Karyomitose sich theilenden Zellen als das Wesentliche der

¹ Flemming. Zellsubstanz etc. S. 152. Nur Fromann (cit. nach Flemming a. a. O.) beschreibt an den Nucleolen einiger Pflanzenzellen die Gegenwart von Körnchen, Fäden und Strängen, während Carnoy (a. a. O. S. 237 f.) in den Nucleolen der Hodenzellen von *Lithobius forficatus* das Vorhandensein zahlreicher Chromatinschleifen erwähnt und abbildet.

„indirecten“ Theilung überhaupt anzusehen. Allein mit Berücksichtigung der soeben gewonnenen Erfahrungen scheint es mir doch geboten, das Wesen dieses Theilungsmodus ganz im Allgemeinen in den Differenzierungsvorgängen des Kernchromatins überhaupt zu erblicken, die als Zunahme des Chromatins, Ansammlung desselben in der Äquatorialebene, Auseinanderrücken desselben gegen die Kernpole bezeichnet werden müssen. Diese Vorgänge finden sich sowohl bei der sogenannten Karyomitose als bei der uns hier beschäftigenden Theilungsart, bei der letzteren allerdings in wesentlich einfacherer Form und ohne Ausbildung von typischen Fadenfiguren.

Von diesem Gesichtspunkte aus scheint mir ein principieller Unterschied zwischen der als Karyomitose bekannten und der hier beschriebenen Art der „indirecten“ Theilung nicht zu bestehen. Ich stehe daher auch nicht an, den Kerntheilungsmodus der Leukocyten und ihres Bildungsmaterials (beim Kaltblüter) für eine einfachere Form der „indirecten“ Theilung anzusprechen, die aus den bereits oben berührten Gründen eine bedeutend grössere Mannigfaltigkeit der Formen aufweist, als die unter dem Namen der Karyomitose bekannte Art der „indirecten“ Kerntheilung.

Nach den gewonnenen Erfahrungen geht es daher nicht mehr an, die Theilung der Leukocyten (beim Kaltblüter) als ein Paradigma der sogenannten „directen“ Kerntheilung anzusehen, womit ich aber durchaus nicht in Abrede stellen will, dass es eine solche überhaupt nicht gibt. Fraglich ist es mir nur, ob der Vorgang der einfachen Kerndurchschnürung bei der regenerativen Kern- und Zelltheilung (bei den höhern Wirbelthieren) vorkommt und nicht vielmehr auf die degenerativen Theilungsformen (Fragmentation du noyau, van Beneden,) beschränkt ist. Ich komme hierauf später noch zurück.

Versteht man unter „Karyokinese“ nichts Anderes als Kerntheilung unter Vermittlung von Bewegungsvorgängen im Kernchromatin, dann muss zweifellos auch die geschilderte einfachere Art der „indirecten“ Kerntheilung unter dem Begriff „Karyokinese“ subsumirt werden. Es wird daher wohl angezeigt sein, die Bezeichnung „Karyokinese“ nur für die bei der Kerntheilung im Kernchromatin erfolgenden Bewegungsvorgänge zu ver-

wenden, und keinen bestimmten Theilungsmodus damit zu charakterisiren. Es kann aber auch nach dem Vorausgehenden der Begriff der „indirecten“ Theilung nicht als gleichbedeutend mit der Bezeichnung „Karyomitose“ verwendet werden, da diese nur eine bestimmte Art der „indirecten“ Kerntheilung, und zwar eine complicirtere Form gegenüber einer anderen Form derselben darstellt, die als eine einfachere Art der „indirecten“ Theilung aufgefasst werden muss. „Indirecte“ Theilung stellt nur den weiteren Begriff dar, in welchen sowohl die complicirtere als die einfachere Theilungsform einbezogen werden müssen.

Will man für diese beiden Arten der „indirecten“ Kerntheilung verschiedene Namen einführen, was ja nicht unbedingt nothwendig erscheint, so kann man im Anschlusse an eine von Kollmann¹ bereits verwendete Nomenclatur, die complicirtere Form, die der Flemming'schen „Karyomitose“ entspricht, als *Divisio indir. per fila*, und die einfachere Form als *Divisio indir. per granula* bezeichnen, da im ersten Falle die Gegenwart von Chromatinfäden, im letzteren die Gegenwart von Chromatinhäufen — Kugeln und — Klumpen, als ein differenzielles Merkmal der nach dem einen oder dem andern Modus sich theilenden Kerne angesehen werden kann, wenn es auch bei der *Divisio per granula* entweder durch Verschmelzung einzelner Kugeln und Häufen, oder durch Vergrößerung derselben bei der Theilung zur Bildung einzelner Chromatinbänder kommen kann.

Die Frage, ob sämtliche Kerne, welche die Hauptmasse ihres Chromatins in Form von Kugeln oder Häufen enthalten (globuläre Form der Chromatinanordnung nach Rauber²) sich nach dem einfachen Typus der indirecten Kerntheilung (*divis. p. granula*) vermehren, ist entschieden verneinend zu beantworten. Flemming³ hat bereits die Umwandlung der Chromatinhäufen in den Kernen von *Spirogyra* in Chromatinschleifen und Fäden beschrieben; die Theilung erfolgt hier durch Mitose. Ganz analoge Angaben macht Strassburger⁴ für die grösseren Sporenmutter-

¹ A. Kollmann. *Biolog. Centralbl.* 1882/83 p. 107.

A. Rauber, *Morphol. Jahrb.* 1883. Bd. 8. 233 f.

³ Flemming, *Zellsubstanz etc.* S. 162 f. und 315 ff.

⁴ Strassburger, *Zellbildung etc.* p. 152 f. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd. 21. 1882. p. 495.

zellen von *Trilobum triquetrum* und *Equiset. limos.*, sowie für die jüngsten Pollenmutterzellen von *Hemerocallis fulva*, Rauber¹ für junge ovariale Eier vieler Knochenfische, van Beneden² für die Kerntheilung in den Eiern von *Ascaris megalocéphala*, Carnoy³ für junge Hechteier, und Ähnliches mehr.

In den Leukocyten und ihrem Bildungsmateriale habe ich, wie ich gleich hier bemerken will, eine Umwandlung der Chromatinhaufen in regelmässig gelagerte Chromatinschleifen und Theilung durch Karyomitose nicht constatiren können; ich komme später hierauf noch zurück.

Die einfachere Form der indirecten Kerntheilung (*divisio per granula*) unterscheidet sich noch in einem nicht unwesentlichen Punkte von der complicirten Form (*Karyomitose, divisio per fila*), und zwar in der Persistenz der Kernmembran bei der ersteren bei allen beobachteten Theilungsformen derselben, während bekanntlich bei der Mitose die Kernmembran bereits in einem frühen Theilungsstadium verschwindet. Strassburger hat aus diesem Umstande den Schluss gezogen, dass das Zellprotoplasma von entschiedenem Einflusse für das Zustandekommen der Kerntheilung ist; er nimmt ein Eindringen desselben in den sich theilenden Kern und die Bildung der achromatischen Kernspindel, die für die Regelmässigkeit der von den Chromatinschleifen bei der Theilung ausgeführten Bewegungen von grosser Bedeutung ist, aus dieser eingedrungenen Partie des Zellprotoplasma an, in welches er daher den Sitz der „richtenden Kräfte“ für die Bewegungen der Kernfäden verlegt. Flemming hingegen und mit ihm eine Reihe anderer Autoren halten auch die achromatische Kernspindel für ein echtes Kerngebilde und glauben, dass die bei der Kerntheilung wirkenden Kräfte ihren Sitz im Kerne selbst haben.

An den uns hier beschäftigenden Zellen habe ich eine Kernspindel oder ein ihr analoges Gebilde auch mit den stärksten von mir verwendeten Systemen ($\frac{1}{20}$ Reichert) niemals wahrnehmen können, und es liegt gewiss sehr nahe, die bereits

¹ Rauber a. a. O.

² v. Beneden, *Recherches sur la maturation de l'oeuf, la fecondation etc.* Paris, 1883. p. 364 f.

³ Carnoy, a. a. O. p. 223. f.

öfter erwähnte und durch die verschiedentliche Lagerung der bei der Theilung sich bewegenden Chromatinhaufen bedingte Mannigfaltigkeit der Formen auf diesen Umstand zurückzuführen. Die Persistenz der Kernmembran während der ganzen Dauer der Kerntheilung macht es ferner wahrscheinlich, dass bei dieser Form der indirecten Kerntheilung der Sitz der die Bewegungen der Chromatinhaufen bestimmenden Kräfte im Kerne selbst enthalten ist, wenn man nicht annehmen will, dass derartige Kräfte auch vom Zelleib aus durch die Kernmembran hindurch ihren Einfluss auf das Kerninnere geltend machen können.

Die einfachere Form der indirecten Kerntheilung (*divisio per granula*), wie ich sie soeben für die Leukocyten des Salamanders beschrieben habe, weist nun eine auffallende Ähnlichkeit mit gewissen Theilungsarten auf, die in jüngster Zeit an einigen Protozoen beobachtet wurden, und die von den betreffenden Autoren gleichfalls als eine einfachere Form der indirecten Kerntheilung aufgefasst werden. Auch hier handelt es sich um Chromatinhaufen im Kern, die bei der Theilung eine entschiedene Massenzunahme, eine Anordnung in der Äquatorialebene des Kernes und ein Auseinanderrücken gegen die Kernpole erkennen lassen, auch hier bleibt die Kernmembran während der Theilung erhalten. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Angaben von F. E. Schulze¹ über die Theilung einer *Amoeba polypodia*, die allerdings von Schulze noch als eine directe angesprochen wird, auf die Angaben von Brandt² über die Chromatinmassen in den Kernen von *Amoeba proteus* und *radiosa*, auf die Untersuchungen von Gruber³ über die Kerntheilung von *Actinosphaerium Eichhornii*, von *Euglypha alveolata*⁴ und von andern monothalamen Süßwasserhizopoden⁵, auf die Untersuchungen von Zeller⁶, R. Hertwig⁷, Bütschli⁸ über die Theilung von Gregarinen, Infusorien und anderen Protozoen,

¹ F. E. Schulze, Arch. f. mikrosk. Anat. 1875. Bd. XI. p. 592 f.

Brandt, Biolog. Centralblatt 1881/82 p. 202 f.

³ A. Gruber, Zeitschr. f. wiss. Zoolog. Bd. 38. p. 372 f.

⁴ A. Gruber, Ibidem. 1881. Bd. 35 p. 431 f.

⁵ A. Gruber, Ibidem. Bd. 36. p. 104 f.

⁶ Zeller. Ibidem 1877. Bd 29. p. 352 ff.

⁷ R. Hertwig, Jen. Zeitsch. f. Naturwiss. Bd. XI. 1877. p. 149.

⁸ O. Bütschli, Zeitsch. f. wiss. Zoolog. 1878. Bd. 30. p. 255.

während anderseits auch Kerndurchschnürungen ohne jegliche Differenzirung (directe Kerntheilung) bei mehreren Protozoen beobachtet wurden.¹

Es ist nach dem Vorgebrachten wohl sehr wahrscheinlich, dass die einfachere Form der indirecten Kerntheilung (*divisio per granula*) bei gewissen Protozoen zum mindesten sehr häufig und bei gewissen Zellen der höher organisirten Thiere, die wohl füglich mit frei beweglichen einzelligen Organismen verglichen werden können, als Regel vorkommt, und dass die complicirtere Form der Kerntheilung (Karyomitose) aus der einfacheren hervorgegangen ist. Ob nun diese einfachere Form der indirecten Theilung noch bei andern Zellen (von Wirbelthieren) vorkommt, müssen erst weitere Beobachtungen ergeben. Einzelne Erfahrungen (namentlich an embryonalen Leberzellen) scheinen mir dafür zu sprechen.

Durch die hier mitgetheilten Beobachtungen über den Theilungsvorgang in weissen Blutzellen findet eine ältere Angabe von Flemming² eine Bestätigung, der den Theilungsmodus der Leukocyten zunächst noch als eine einfache Durchschnürung ohne jegliche Differenzirung im Kern bezeichnet (directe Kerntheilung), aber hinzufügt: „doch wissen wir noch nicht, ob nicht die Vorgänge im Kern dabei dennoch Homologien mit der indirecten Kerntheilung haben, wenn sie auch einfacherer Natur sind, wie dieser Process bei fixen Zellen zu sein pflegt.“

Ich habe bisher stets von dem Bildungsmaterial weisser Blutzellen in der Salamandermilz gesprochen, ich möchte aber damit durchaus keinen principiellen Unterschied zwischen den Zellen dieses Materiales und gewissen Formen von Leukocyten aufgestellt wissen. Ich glaube vielmehr, dass in den Blutzellen bereitenden Organen stets Neubildungsvorgänge dieses Materiales vor sich gehen, und dass von hier aus stets eine Überführung gewisser Zellen in die allgemeine Blutbahn erfolgt, wo dieselben dann als gewisse Formen weisser Blutkörperchen angesprochen

¹ Auch die von Hertwig (Jen. Zeitsch. f. Naturwissensch. 1884. Bd. 17. S. 490 f) kürzlich beschriebenen Formen der Kerntheilung bei *Actinosph. Eichh.* und von Gruber (Zeitsch. f. wiss. Zool. 1884. Bd. 40. S. 121 f.) bei Protozoen dürfen wohl als einfache Formen der indirecten Theilung aufgefasst werden.

² Flemming. Virchow's Archiv. 1879. Bd. 77. p. 15.

werden. Ich komme auf diese Verhältnisse noch zurück; im Weiteren werde ich das Bildungsmaterial der weissen Blutkörperchen in den Blutzellen bereitenden Organen kurz als Leukoblasten bezeichnen.

B. Erythroblasten beim Kaltblüter.

Ausser den Leukoblasten kommt in der Milz eines jeden Salamanders noch eine oft hämoglobinfreie Zellenart in wechselnder Zahl vor, die schon durch ihren charakteristischen, von dem der Leukoblasten differenten Kernbau auffällt. Im Kerne dieser Zellenart findet sich nämlich stets eine mehr oder weniger deutliche netzförmige Anordnung der chromatischen Substanz (Fig. 53, 54, 55, 55, 57). Ein deutliches Kernkörperchen habe ich in diesen Kernen niemals bemerkt; wohl aber sind manchmal Verdickungen der Kernfäden sichtbar. Ob es sich hiebei um einen normalen Vorgang oder um blosser Verklumpungen und Verschmelzungen nahe beisammen liegender Kernfäden handelt, vermag ich mit Sicherheit nicht zu entscheiden.

Eine Vergleichung der hier erwähnten Zellen mit den „hämoglobinfreien Vorstufen der rothen Blutkörperchen“, die ich in einer frühern Mittheilung beschrieb und abbildete (Fig. 11 bis 36),¹ ergibt, dass beide mit einander vollständig übereinstimmen. Der Kürze halber werde ich diese Zellen, die, wie ich bereits in meiner früheren Mittheilung auseinandersetzte, zur Neubildung rother Blutkörperchen in innigster Beziehung stehen, als Erythroblasten bezeichnen.

Erythroblasten finden sich in der Milz beim Salamander und Triton stets in bedeutend geringerer Zahl als Leukoblasten; Neubildungsvorgänge fand ich im Frühjahr und Sommer ziemlich häufig, sehr selten finden sich solche an in der Gefangenschaft überwinternden Thieren.

In der Milz vom Salamander liegen Leukoblasten und Erythroblasten meist untermischt, obzwar man vielfach in weiten Strecken des Parenchyms nur Leukoblasten vorfindet. In der Regel kann man an Schnittpräparaten constatiren, dass die Erythroblasten heerdweise in Gruppen von 3 bis 6 neben ein-

¹ Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. 1883. Bd. 88. III. Abth. Tafel I und II.

ander liegen, wenn auch öfter ganz vereinzelt liegende Exemplare aufgefunden werden können. An jenen Stellen des Präparates, wo Erythroblastentheilungen nachgewiesen werden konnten, fand ich in der Regel auch Leukoblastentheilungen; es ist aber, wie ich bereits früher erwähnte, das Auffinden von Leukoblastentheilungen an Schnittpräparaten sehr unsicher.

Die Neubildung der Erythroblasten erfolgt, wie ich bereits früher angab, stets durch die complicirtere Form der indirecten Kerntheilung (Karyomitose); ich habe auch diesmal bei der Untersuchung der beim Salamander herrschenden Verhältnisse den Eindruck empfangen, dass die Erythroblasten anfangs (im Ruhestadium) ein hämoglobinfreies Zellprotoplasma besitzen, dass sie aber in jedem Stadium der Entwicklung (auch im Ruhestadium) hämoglobinhaltig werden können, wenn auch gerade diese Verhältnisse beim Triton schärfer als beim Salamander hervortreten.

Desgleichen muss ich auf Grund der am Salamander angestellten Untersuchungen die Frage, ob die alten voll entwickelten rothen Blutkörperchen sich an der Neubildung rother Blutkörperchen betheiligen, in dem gleichen Sinne wie früher beantworten. Ich glaube, und muss wegen der Begründung dieses Satzes auf meine früheren Angaben verweisen, dass die Neubildung rother Blutkörperchen durch die Vermehrung der Erythroblasten (hämoglobinfreie Vorstufen der rothten Blutkörperchen) erfolgt, wobei ich aber namentlich für die Verhältnisse beim Kaltblüter nochmals hervorheben möchte, dass auch die Erythroblasten bereits hämoglobinhaltig sein können. Die Entscheidung, ob ein hämoglobinhaltiger Erythroblast oder ein fertiges voll entwickeltes rothes Blutkörperchen vorliegt, ist meistens leicht zu treffen. In den letzteren nimmt das Protoplasma den grössten Theil der Zelle ein und der verhältnissmässig kleine Kern lässt, wie bereits erwähnt wurde, namentlich an Chromsäurepräparaten eine meist nur in Form dicht nebeneinander liegender Klumpen erscheinende Chromatinanordnung erkennen, während an den Erythroblasten der Kern stets den grössten Theil des meist nur auf einen schmalen Protoplasmasaum beschränkten Zelleibes einnimmt, und auch im Ruhestadium eine mehr oder weniger deutliche gerüst- oder netzförmige Anordnung des Chromatins aufweist.

und Gegenpolseite des Kernes habe auch ich in mehreren Beispielen bei den Erythroblasten gesehen (Fig. 60). Allein nach dem bereits Mitgetheilten neige ich mich mehr der Annahme zu, dass es sich hiebei um ein allerdings sehr frühes Stadium der Karyomitose handelt, das aber doch bereits dem Stadium des Mutterknäuels und speciell der Segmentirung desselben in einzelne Fadenabschnitte nachfolgt.

Auf die Beschreibung der weiteren Theilungsstadien gehe ich hier nicht näher ein, da ich den bereits früher gemachten Angaben nichts Wesentliches hinzuzufügen habe. Bemerken will ich nur, dass es mir diesmal in zahlreichen Fällen sowohl beim Kalt- als beim Warmblüter gelang, mich von dem Vorhandensein der achromatischen Kernspindel in sich theilenden Erythroblasten zu überzeugen, gleichgiltig ob die Objecte nach der Flemmingschen oder nach meiner Methode behandelt waren, ein Nachweis, der mir früher bei Befolgung einer andern Methode nicht gelungen war.

Auf Grund der voranstehend mitgetheilten Beobachtungen halte ich mich zu dem Schlusse berechtigt, dass in der Milz des Kaltblüters (Salamander, Triton) zweierlei schon durch die differente Structur ihres Kernes und durch einen differenten Theilungsmodus leicht von einander unterscheidbare Zellenarten vorkommen, von denen die eine (Leukoblasten) zur Neubildung weisser, die andern (Erythroblasten) zur Neubildung rother Blutkörperchen in inniger Beziehung steht; Übergangsformen zwischen diesen beiden Zellenarten konnten nicht constatirt werden.

Es handelte sich nun darum, die am Kaltblüter gewonnenen Resultate am Warmblüter zu controliren.

C. Leukoblasten und Erythroblasten beim Warmblüter.

Da die am Warmblüter gefundenen Resultate mit den am Kaltblüter gefundenen vollständig übereinstimmen, so kann ich mich bezüglich des Vorkommens und der Vermehrung der Leukoblasten und Erythroblasten beim Warmblüter und der Beziehungen derselben zu den körperlichen Elementen des circulirenden Blutes, auf die ich übrigens später noch zurück-

komme, sehr kurz fassen. Ich verweise diesbezüglich auf die Figuren 61—85 und 86—97 auf Taf. II. und III, die aus den verschiedenen Blutzellen bildenden Organen stammen. Dieselben sind mit Berücksichtigung der vom Kaltblüter gemachten Angaben ohne weitere Erklärung verständlich.

Ich halte mich daher auch für den Warmblüter zu dem Schlusse berechtigt, dass in den Blutzellen bereitenden Organen desselben (Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark; beim Embryo auch Leber) zweierlei, schon durch den differenten Kernbau und den differenten Theilungsmodus sicher von einander zu unterscheidende Arten von Zellen vorkommen, von denen die eine (Leukoblasten) zur Neubildung von weissen, die andere (Erythroblasten) zur Neubildung rother Blutkörperchen in inniger Beziehung steht.¹

Das in diesen Worten ausgedrückte Resultat steht also in voller Übereinstimmung mit den früher von mir über den gleichen Gegenstand gemachten Angaben. Bessere Methoden haben es mir diesmal jedoch gestattet, den Unterschied des Kernbaues und des differenten Theilungsmodus der beiden Zellenarten schärfer zu präcisiren, als es mir früher möglich war.

Nichtsdestoweniger dürften die geschilderten Differenzen für Manche noch immer nicht ausreichen, um auf dieselben die Theorie einer differenten Function der beiden Zellenarten zu stützen. Meine Untersuchungen waren daher auf den Punkt gerichtet, ob es nicht möglich sei, noch weitere charakteristische Unterscheidungsmerkmale zwischen den Leuko- und Erythroblasten, und zwar hauptsächlich des Protoplasma derselben aufzufinden. Liessen sich solche nachweisen, dann musste auch die Annahme von der differenten Beschaffenheit und Function der beiden Zellenarten bedeutend an Sicherheit gewinnen.

¹ Die Kleinheit der Zellen gestattet es beim Warmblüter nicht, nach Übergangsstufen zwischen den beiden Zellenarten zu suchen, da durch Verbackungen der Kernfäden in den Erythroblasten bei schlechter Fixirung oder bei zu nahem Beisammenliegen derselben leicht Bilder hervorgerufen werden können, die als solche Übergangsformen gedeutet werden könnten. Ich verweise diesbezüglich auf Fig. 91 und 93.

Diesen Theil der Untersuchung habe ich ausschliesslich am Kaninchen durchgeführt, da man sich bei diesem Thiere stets in äusserst bequemer Weise das zur Untersuchung nöthige Material verschaffen kann.

Aus dem Ausführungsgange des Pancreas Asellii oder aus dem Eingeweidestamme (Truncus lymphat. intestinalis) des Milchbrustganges beim Kaninchen konnte ich stets eine mehr oder weniger zellenreiche Lymphe gewinnen, in der stets eine grosse Zahl von kleinen und grossen, oft in Theilung begriffenen Leukoblasten, und meistens auch minder zahlreiche Erythroblasten in verschiedenen Theilungsstadien vorhanden sind.

Da es nun möglich ist, durch 1 proc. Kochsalzlösung die Kernstruktur auch dieser Zellen so weit zu verdeutlichen, dass man auch ohne weitere Fixirung und Färbung an den grösseren Exemplaren wenigstens erkennen kann, welcher Zellenreihe sie angehören, und da andererseits durch den Zusatz der genannten Salzlösung die Zellen selbst nicht sofort getödtet werden, wofür ich sofort die näheren Belege vorbringen werde, so war die Möglichkeit gegeben, das Protoplasma der beiden Zellenarten zunächst auf die Fähigkeit der Ausführung amöboider Bewegungen zu vergleichen.

Ehe ich jedoch auf diesen Punkt eingehe, möchte ich noch kurz die Beschaffenheit der in der Lymphe enthaltenen Zellen nach der Einwirkung der 1 proc. Kochsalzlösung besprechen.¹

An der kleinen Form der Lymphzellen ist natürlich eine Erkennung der Kernbeschaffenheit nicht möglich. An den grösseren Zellen erscheint der Kern meist deutlich gegen den blassen Protoplasmasaum abgesetzt, in welchem die Granulirung manchmal gar nicht, in einzelnen Zellen nur äusserst zart sichtbar ist. In den meisten Kernen sieht man in dem Kernsaft (Achromatin) blasser, völlig homogene Massen in verschiedener Anordnung gelagert, welche meistens eine mattgraue Färbung besitzen und deren Anordnung im Kerne vielfach der Lagerung der in Haufen angeordneten Chromatinmassen an den fixirten und gefärbten Zellen entspricht. Ich habe mich durch

¹ Die Präparate waren durch einen Ölrand vor dem Eintrocknen geschützt und konnten dann stundenlang beobachtet werden.

besondere Versuche auch hier davon überzeugt, dass diese Massen durch ihre Reactionen mit dem Chromatin übereinstimmen.

Beobachtet man nun diese Chromatinmassen in dem Kerne genauer, so wird man sich an einzelnen Exemplaren mit Sicherheit davon überzeugen können, dass dieselben, unmittelbar nach Herstellung des Präparates, Bewegungen im Kerninneren ausführen können, während die ganze Zelle vollständig ruhig liegt. So habe ich einige Male die Verlagerung der Chromatinmassen aus der Äquatorialebene des Kernes gegen seine Pole oder die Theilung eines gestreckten Chromatinbandes in zwei Hälften beobachten können. (Fig. 98, *a* und *b*). Der Übergang der Chromatinmassen aus der Lage *a* in diejenige von *b* hatte fünf Minuten in Anspruch genommen. Auch habe ich in derartigen Fällen einige Male die Entstehung von Einschnürungen der Kernwand beobachtet. Bis jetzt war ich aber nur ein einziges Mal in der Lage, eine nahezu vollständige Theilung eines Leukoblasten unter meinen Augen ablaufen zu sehen. Die Zelle kam in dem Fig. 99*a* wiedergegebenen Stadium zur Beobachtung, in dem bereits Kern- und Zelltheilung eingeleitet war; das Protoplasma der links gelegenen Zellhälfte vollführte deutliche amöboide Bewegungen. Nach zehn Minuten war das Stadium Fig. 99*b* erreicht. Die Kerntheilung war vollendet, die Trennung der in Fig. 99*a* in die beiden Kernabschnitte hineinragenden Chromatinmasse in zwei gesonderte Hälften konnte Schritt für Schritt beobachtet werden, die beiden Zellhälften in 99*b* waren jedoch noch durch eine schmale Brücke verbunden. In diesem Zustande trat durch weitere 20 Minuten keine Änderung ein, die Zelle war wahrscheinlich abgestorben, ehe die Theilung ganz vollendet war; die amöboiden Bewegungen der linken Zelle, die nach der Kerntheilung entschieden kleiner wurde, dauerten noch längere Zeit fort, ich komme hierauf noch zurück.

Dieser eine, sicher constatirte Befund einer Theilung an einem überlebenden Leukoblasten darf wohl, im Zusammenhalt mit den Beobachtungen über die Verlagerung der Chromatinmassen an dem fixirten Zellenmaterial, als Beweis für die Richtigkeit der an fixirten und gefärbten Zellen gewonnenen Resultate über die Theilung derselben angesehen werden.

Ausser den genannten Zellen findet man meistens noch in jedem Präparate vereinzelte Exemplare, die schon in dem erwähnten frischen Zustande einen anderen Kernbau erkennen lassen. In einzelnen derselben lassen die Chromatinmassen eine entschieden strahlige Anordnung erkennen, oft kann man sogar Chromatinschleifen wahrnehmen, die sich auf eine kurze Strecke verfolgen lassen. Ich glaube der Anschauung Ausdruck geben zu dürfen, dass es sich hiebei um grössere (vielleicht etwas gequollene) Formen des Mutterknäuels oder des Muttersternes (in Erythroblasten) handelt.

In anderen, wahrscheinlich zu der gleichen Zellenreihe gehörigen Zellen findet man grosse Chromatinhäufen, die eine weitere Structur nicht erkennen lassen, sondern nur als blasse, homogene, mattgrau erscheinende Massen in Kugel- oder Eiform sichtbar sind.

Ich muss besonders hervorheben, dass eine Verwechslung dieser letzterwähnten grösseren Zellenart mit Leukoblasten auch in der 1 proc. Kochsalzlösung schon wegen der Grösse der Chromatinmassen (in den Erythroblasten) leicht vermieden werden kann. Noch ein weiterer Umstand kommt hiebei zu statten. Der Kern der Leukoblasten ist, wie bereits erwähnt wurde, gegen das Protoplasma immer deutlich abgesetzt, bei der zweiten Zellenart ist dies jedoch nicht der Fall; die mehr oder weniger compacte oder strahlig angeordnete Chromatinmasse liegt meistens in einem auffallend hellen Hof, der die Chromatinmasse oft in weitem Umfange umgibt und von dem eigentlichen Zellprotoplasma ohne scharfe Abgrenzung trennt. (Fig. 100, 101).

Da es sich hiebei meistens um Theilungsstadien (Karyomitose) handelt, so steht diese Beobachtung in Übereinstimmung mit der von Flemming, Rabl u. A. an fixirten und gefärbten Präparaten gewonnenen Anschauung, dass bei dieser Art der Theilung (Karyomitose) die Kerngrenze (Kernmembran) verschwindet (vgl. Fig. 95), wodurch wahrscheinlich eine innige Vermischung von Kern- und Zellbestandtheilen ermöglicht wird. Ich hebe diesen Umstand der neuen Angaben Pfitzner's¹ wegen besonders hervor.

¹ W. Pfitzner, Morphol. Jahrb. Bd. XI, 1885, S. 1 ff.

Das Protoplasma dieser zweiten Art der Lymphzellen (Erythroblasten) unterscheidet sich in der 1 proc. Kochsalzlösung in seinem optischen Verhalten nicht wesentlich von dem der Leukoblasten. In den Kernen der Erythroblasten mit strahliger Anordnung der Chromatinmassen glaube ich einige Male Bewegungen der Chromatinschleifen gesehen zu haben, doch ist es sehr schwierig hierüber Sicherheit zu erlangen. Dagegen habe ich bis jetzt mit voller Sicherheit in drei Fällen die Theilung eines Erythroblasten von einem bereits erreichten Theilungsstadium angefangen unter meinen Augen ablaufen gesehen. In dem ersten Falle (Fig. 100, *a*, *b*) war zu Beginn der Beobachtung (*a*) die Zelltheilung schon eingeleitet. Mit Berücksichtigung der an fixirten und gefärbten Präparaten gewonnenen Resultate wird man dieses Stadium wohl als einen „Doppelstern“ bezeichnen dürfen. Nach acht Minuten war das Stadium *b* erreicht, in welchem die beiden Zellhälften noch durch eine schmale Brücke verbunden waren. Eine vollständige Durchschnürung dieser Brücke trat nicht mehr ein. In dem zweiten Falle (Fig. 101) war zu Beginn der Beobachtung (*a*, 9^h 39') eine Einschnürung des Zelleibes eben merklich angedeutet, um 9^h 41' (*b*) war dieselbe bereits deutlich ausgesprochen. Jetzt herrschte durch zwei Minuten vollständige Ruhe, um 9^h 43' schnürte sich der Zelleib noch weiter ein und erreichte 9^h 45' das in *c* abgebildete Stadium. 9^h 47' waren die beiden Zellhälften noch durch eine schmale Brücke verbunden, deren vollständige Durchschnürung nicht mehr eintrat. Ich möchte hier gleich hervorheben, dass ein Rückschluss auf die Dauer der Theilung der betreffenden Zellen unter normalen Verhältnissen mir nicht statthaft erscheint, da es doch sehr wahrscheinlich ist, dass die Theilungsdauer durch das abnorme Medium (1 proc. Kochsalzlösung) und bei der abnorm niedrigen Temperatur (16—18° R.) wesentlich verändert wurde. Bemerkenswerth ist noch, dass in diesen beiden beobachteten Fällen von Erythroblastentheilung die Andeutung einer Kernspindel (Fig. 100 *a*, 101 *b*, *c*) und in dem letzten Falle (101 *b*, *c*, *d*) eine polare Ansammlung granulirter Substanz im Zelleib vorhanden war; in beiden Fällen konnte fernerhin der Übergang der länglichen Anordnung der Chromatinhäufen in eine mehr rundliche constatirt werden.

Ein dritter Fall von beobachteter Theilung eines Erythroblasten war deshalb von besonderem Interesse, weil die betreffende Zelle erst zehn Minuten nach Herstellung des Präparates, also verhältnismässig spät zur Beobachtung kam. Auch hier handelte es sich um einen „Doppelstern“ mit noch nicht begonnener Einschnürung des Zelleibes. Diese ging langsam vor sich und war nach 13 Minuten nahezu vollendet. Eine Umwandlung der länglichen in die rundliche Kernform trat nicht mehr ein.¹

Gerade diese letztere Beobachtung weist darauf hin, dass die genannte Zellenart vom Warmblüter unter den geschilderten Versuchsbedingungen verhältnissmässig lange in lebensfähigem Zustande verharren kann.

Es liefern also die an den überlebenden Zellen aus der Kaninchenlymphe gemachten Beobachtungen eine wesentliche Bestätigung für die an fixirten und gehärteten Präparaten aus den Blutzellen bereitenden Organen gewonnenen Resultate über zweierlei Arten von Zellen in denselben mit differentem Kernbau und differentem Theilungsmodus. Weiterhin weisen diese Beobachtungen darauf hin, dass durch die Lymphe sowohl Leuko- als Erythroblasten dem circulirenden Blute zugeführt werden.

Bei der Beobachtung der Kaninchenlymphe unter den genannten Bedingungen konnte weiterhin constatirt werden, dass die meisten Lymphzellen bald nach Herstellung des Präparates anfangen, bei Zimmertemperatur (15—16° R.) lebhaft amöboide Bewegungen zu machen. Unmittelbar nach Herstellung des Präparates verhalten sich allerdings alle Zellen vollständig ruhig, allein nach einem in den verschiedenen Fällen zwischen 10—20 Minuten wechselnden Zeitraume kann man an einzelnen Zellen das Ausstrecken und Einziehen von Fortsätzen constatiren. Je länger man nun zuwartet, desto grösser wird die Zahl der in

¹ Die zu diesen Beobachtungen zugehörigen Figuren (100 und 101) konnten bei dem raschen Wechsel der Erscheinungen nicht gleichzeitig mit der mikroskopischen Untersuchung angefertigt werden. Während derselben wurde der Ablauf der Erscheinungen kurz notirt und nur in Umrissen skizzirt; an der Hand dieser Skizzen wurden dann unmittelbar nach dem Ablauf des Theilungsprocesses die Zeichnungen erst ausgeführt.

amöboider Bewegung begriffenen Zellen; in den meisten Fällen schien nach 60 bis 70 Minuten das Maximum erreicht zu sein, worauf dann ziemlich rasch wieder eine Abnahme eintrat; die Zellen nehmen dann wieder eine rundliche, fortsatzlose Form an, während der Kern mit seinem Inhalte deutlicher hervortritt. In diesem Zustande können die Zellen wohl als völlig abgestorben bezeichnet werden.

Die gemachten Zeitangaben sind natürlich nicht für alle Fälle giltig, es kommen hier ganz beträchtliche Schwankungen vor. Gar nicht selten kamen Präparate zur Beobachtung, in denen das Absterben der Zellen viel rascher erfolgte, und in denen schon nach 20—30 Minuten nur noch ganz vereinzelte Zellen mit amöboiden Bewegungen zu constatiren waren. Auch muss ich besonders hervorheben, dass in den verschiedenen Fällen eine verschieden grosse Zahl selbst der kleinen Formen von Lymphzellen vorhanden sein kann, an denen unter den genannten Versuchsbedingungen auch bei längerer Beobachtung keine Spur einer Formveränderung zu sehen ist.

Untersucht man die mit 1 proc. Kochsalzlösung versetzte Kaninchenlymphe bei höherer Temperatur (30—40° C), so ist allerdings die amöboide Bewegung bei einer Temperatur zwischen 30 und 35° C. eine viel intensivere als bei Zimmertemperatur. Allein auch hier unter diesen Bedingungen kann in den verschiedenen Fällen eine wechselnde Zahl von Zellen constatirt werden, die keine Formveränderung ausführt. Erwähnenswerth scheint ferner der Umstand zu sein, dass die Lymphzellen der Hauptmasse nach bei einer Erhöhung der Temperatur über 40° C. sehr rasch ihre amöboiden Bewegungen einstellen und absterben, wobei oft einzelne Zellen noch fortfahren können, sich zu bewegen.

Vergleicht man hiemit das Verhalten der unter gleichen Versuchsbedingungen untersuchten Leukocyten (aus dem circulirenden Blute des Kaninchens oder des gesunden Menschen), so zeigt sich eine nicht unbeträchtliche Differenz der beiden sich doch so nahe stehenden Zellenarten. Unmittelbar nach der Herstellung des Präparates zeigen auch die Leukocyten des circulirenden Blutes bei Zimmertemperatur amöboide Bewegungen; einkernige

und „mehrkernige“ Leukocyten¹ lassen in der Form der amöboiden Bewegung kaum einen Unterschied erkennen, wie man vielleicht mit Rücksicht auf den Umstand erwarten könnte, dass in den einkernigen Formen, die mit den kleinen Formen der Leukoblasten morphologisch vollständig übereinstimmen, das Zellprotoplasma nur einen schmalen Saum um den grossen Kern bildet, während in den „mehrkernigen“ Leukocyten das Protoplasma die Hauptmasse der Zelle ausmacht.

Die amöboide Bewegung wird auch an den Leukocyten des circulirenden Blutes allmählig stärker, wie bei den Leukoblasten. Während diese aber bei einer auf 40—42° C. erhöhten Temperatur sehr bald ihre amöboiden Bewegungen einstellen, bleibt die Bewegungsfähigkeit der „mehrkernigen“ Leukocyten selbst bei 40—42° C. noch lange Zeit erhalten und kann sogar durch eine erhöhte Temperatur wieder hervorgerufen werden, wenn dieselbe bei Zimmertemperatur (30—35 Minuten nach Herstellung des Präparates) bereits cessirte.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit hervorheben, dass die Fähigkeit, amöboide Bewegungen ausführen zu können, sämtlichen Formen der Leukocyten und der Leukoblasten zukommt; ich habe wenigstens bei keiner daraufhin untersuchten Zelle diese Fähigkeit vermisst. Insofern scheint allerdings ein Unterschied in der amöboiden Beweglichkeit dieser beiden einander so nahestehenden Zellenarten zu bestehen, als die amöboiden Bewegungen der Leukoblasten in der Kälte² intensiver als die der Leukocyten zu sein scheinen, und als die Leukocyten (mit Ausschluss der einkernigen Formen) durch Wärme in viel stärkerem Grade zur Bewegung veranlasst werden, als die Leukoblasten.

Untersucht man nun die Präparate zu einer Zeit, da die amöboiden Bewegungen der meisten Zellen deutlich entwickelt

¹ Bei einiger Übung lernt man auch an frischem, nicht gefärbtem Blute die einkernigen von den „mehrkernigen“ Leukocyten sicher unterscheiden. Ganz abgesehen von der Kernform bietet auch die Grösse des Zelleibes bei beiden Zellarten hinreichende Erkennungszeichen.

² Auch Ranvier (Lehrb. d. techn. Hist. Leipzig 1874, S. 160) hat in einem Falle an einem Lymphpräparat, das lange Zeit hindurch einer niedrigen Temperatur ausgesetzt war, bei Zimmertemperatur amöboide Bewegungen der Lymphzellen constatirt.

sind, so wird man bald die Überzeugung gewinnen, dass die in dem Präparat deutlich als Erythroblasten erkennbaren Zellen niemals solche Bewegungen ausführen.

Diese Angabe stützt sich auf eine grosse Reihe eigens auf diesen Punkt gerichteter, sowohl bei Zimmertemperatur als bei erhöhter Temperatur angestellter Beobachtungen. Die letzteren nahm ich mit Hilfe des von mir für diesen Zweck beschriebenen heizbaren Objectisches für starke Vergrösserungen vor.¹ Hie und da ist wohl an einzelnen Erythroblasten ein Buckel am Randcontour zu erkennen, derselbe zeigt aber niemals eine Formveränderung und dürfte wohl durch das Anhaften der Zelle am Glase oder durch die im Präparate stets eintretende Fibrinfadenbildung² und das Anhaften einzelner Fäden an der Zelle bedingt sein. Wahre amöboide Bewegungen habe ich an den Erythroblasten der Kaninchenlymphe niemals gesehen.

Ich muss besonders hervorheben, dass auch die in Theilung begriffenen Leukoblasten deutliche amöboide Bewegungen erkennen liessen (Fig. 99, *a*, *b*), was bei sich theilenden Erythroblasten niemals der Fall war. Da nun die Beobachtungen über die amöboiden Bewegungen der Lymphzellen in der Regel zu dem Resultate führen, dass die in einem Gesichtsfelde enthaltenen Leukoblasten, sei es in der Kälte oder in der Wärme, ihrer grössten Zahl nach in amöboider Bewegung begriffen sind, während die in demselben Gesichtsfeld befindlichen Erythroblasten in vollster Ruhe verharren, so scheint mir hierin ein nicht unwesentlicher Unterschied in dem Verhalten des Protoplasma der Leuko- und Erythroblasten gefunden zu sein.

Es besteht aber noch eine weitere Differenz zwischen diesen beiden Zellenarten. Sowohl die Leukocyten als die Leukoblasten besitzen bekanntlich die Fähigkeit, gewisse Fremdkörper in ihr Protoplasma aufnehmen zu können. So findet man regelmässig auch bei normalen Thieren in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark Zellen, welche Trümmer oder Reste rother Blutkörperchen enthalten (blutkörperchenhaltige Zellen); in einzelnen Fällen

¹ Löwit, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, 1885, Bd. 2, pag. 43.

Vergl. diese Berichte, 1884, Bd. 89, III. Abth., pag. 11 f.

fand ich dieselben, ohne dass ich den Grund hiefür anzugeben wüsste, in Milz und Knochenmark in überaus reichlicher Zahl; stets waren es aber nur Leukoblasten, niemals Erythroblasten, welche Hämoglobinrümmer enthielten.

Einen ganz analogen Befund machte ich auch bei der Untersuchung von (bronchialen) Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark eines Menschen, die Kohlenpigment in grosser Menge enthielten. Dasselbe wurde, soweit es in Zellen lag, nur in Leukoblasten gesehen.

Ich habe nun mit Rücksicht hierauf an je zwei Kaninchen intravenöse Injectionen von Zinnober und Tusche vorgenommen, und konnte (an Schnittpräparaten) auch hiebei constatiren, dass in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark die injicirten Fremdkörper, soweit sie überhaupt in Zellen (der genannten Art) lagen, nur in Leukoblasten, niemals in Erythroblasten gefunden wurden.

Erythroblasten und Leukoblasten unterscheiden sich daher nicht nur durch eine differente Kernstructur und durch einen differenten Theilungsmodus, sondern auch durch ein differentes Verhalten des Protoplasma von einander.

Die angeführten Momente reichen, meiner Meinung nach, vollständig aus, um zu entscheiden, ob eine freie Zelle, die man irgendwo in Theilung trifft, soweit es sich um Zellen aus der Entwicklungsreihe der Blutzellen handelt, ein Erythroblast oder ein Leukoblast ist. Schon der differente Kernbau und der differente Theilungsmodus geben für sich allein einen ausreichenden Anhaltspunkt für eine solche Entscheidung.

Es dürfte hier am Platze sein, auf die Angabe von Flemming¹ näher einzugehen, „dass in den Lymphdrüsen (und auch in den anderen Blutzellen bildenden Organen des Warmblüters) Millionen und Milliarden von Zellen in die Lymphbahn geliefert werden, welche durch indirecte Theilung (Karyomitose) entstanden sind.“ Mit der Thatsache an und für sich, dass in den Lymphdrüsen stets eine grosse Anzahl von in mitotischer

¹ W. Flemming, Arch. f. mikr. Anat., 1885, Bd. 24, S74.

Theilung begriffenen Zellen gefunden werden, stehen meine Beobachtungen in vollem Einklange und liefern eine vollständige Bestätigung der Untersuchungen Flemming's und seiner Kieler Schüler. Allein mit der Deutung dieser Beobachtung durch Flemming als einen Beweis, dass auch die weissen Blutzellen sich durch Karyomitose vermehren, kann ich mich nicht einverstanden erklären. Flemming fasste sämtliche in diesen Organen enthaltene Zellen als zusammengehörig und als das Bildungsmaterial für weisse Blutzellen auf. Durch das von Flemming befolgte Entfärbungsverfahren wird eine solche Annahme allerdings nahe gelegt. Entfärbt man nämlich mit Hilfe des sauren Alkohols in der von Flemming angegebenen Weise, so wird aus den feinen chromatischen Stützstrahlen der Farbstoff vollständig extrahirt und bleibt nur in den chromatischen Klumpen zurück, die dann, wie aus den Abbildungen Flemming's ersichtlich ist, als Kernkörperchen imponiren, da bei der Kleinheit der Zellen die Stützstrahlen sich in Form eines entfärbten Netzwerkes darstellen, das Flemming als die chromatische Gerüstsubstanz des ruhenden Kernes auffasste. Diese Zellen werden in ihrer Gesamtheit von Flemming als das Ruhestadium der in mitotischer Theilung begriffenen Zellen angesehen.

Entfärbt man jedoch in etwas geringerem Grade, wie ich das in der Regel that, so treten ebenso wie bei der von mir angegebenen Methode die morphotischen Differenzen der beiden von mir beschriebenen Zellenarten schärfer hervor.

Nach den von mir für die Existenz zweierlei von einander gut unterscheidbarer Zellenarten in den Blutzellen bereitenden Organen beigebrachten Beweisen kann ich mich der Anschauung von Flemming nicht anschliessen, dass sämtliche Zellen dieser Organe als das Bildungsmaterial für weisse Blutkörperchen, und dass die in Karyomitose befindlichen Zellen als in Neubildung begriffene weisse Blutkörperchen oder als deren Bildungsmaterial anzusprechen sind. Die Anhaltspunkte, welche dafür sprechen, dass die von mir als Leukoblasten bezeichneten Lymphzellen, die einen von der Karyomitose verschiedenen Theilungsmodus besitzten, zu der Neubildung weisser Blutzellen in innigster Beziehung stehen, habe ich zum Theile bereits erwähnt, auf weitere Anhaltspunkte komme ich noch zurück.

Die in Karyomitose begriffenen Zellen aus den Blutzellen bereitenden Organen des Kalt- und Warmblüters konnten hingegen auf ruhende Formen¹ (Erythroblasten) zurückgeführt werden, welche sich im Kernbau von den ruhenden und sich theilenden Leukoblasten wesentlich unterscheiden, dagegen in diesem Punkte mit den sogenannten „kernhaltigen rothen Blutkörperchen“ völlig übereinstimmen.

Die Umwandlung dieser als „Erythroblasten“ bezeichneten Zellen in rothe Blutkörperchen kann nun sowohl am Kaltblüter (Milz und circulirendes Blut), als auch am Warmblüter in der bereits geschilderten Weise² namentlich im Knochenmarke constatirt werden.

Es stehen daher, meiner Meinung nach, auch die Lymphdrüsen zur Neubildung rother Blutkörperchen oder vielmehr ihrer hämoglobinfreien Vorstufen in innigster Beziehung. Lymphdrüsen, Milz, und Knochenmark dürften sich daher an der Neubildung rother und weisser Blutkörperchen in nahezu gleicher Weise betheiligen. Hervorheben möchte ich hiebei nur, dass ich bis jetzt bei den von mir untersuchten Warmblütern hämoglobinhaltige Erythroblasten, d. i. kernhaltige rothe Blutkörperchen in den Lymphdrüsen noch niemals, selbst bei hochgradig gesteigerter Blutzellenneubildung, infolge mehrfacher Aderlässe (beim Kaninchen) gefunden habe, während dieselben im Knochenmarke auch unter normalen Verhältnissen zu den regelmässigen Befunden

¹ Diese Formen zeigen an nach Flemming's Verfahren gehärteten und gefärbten Präparaten einen intensiver gefärbten Kern als etwa gleich grosse Leukoblasten. Dies dürfte in der differenten Chromatinanordnung in beiden Kernarten seine Erklärung finden. Es können daher auch schon an den ruhenden Kernformen beider Zellenarten charakteristische Färbungsunterschiede hervortreten, namentlich dann, wenn die Gerüstform in den Erythroblasten gut erhalten ist, während in solchen Kernen, in denen durch Verklumpungen einzelner Gerüststränge undeutliche Kernbilder entstehen, auch die Färbungsunterschiede minder scharf erkannt werden können. Ausser einer guten Härtung der Objecte, in denen aber bei der Kleinheit der Zellen (des Warmblüters) immer einzelne mehr oder weniger unklare Kernbilder (Ruheform) vorhanden sein können, hängt hier Alles von dem Grade der Entfärbung durch den sauren Alkohol ab.

² Vergl. diese Berichte 1883, Bd. 88, III. Abth.

gehören, und auch in der Milz bei hochgradig gesteigerter Blutzellenneubildung nicht selten gefunden werden, wie ich, die Angaben Bizzozero's¹ bestätigend, bemerken will.

In der aus den Lymphdrüsen abfliessenden Lymphe sind stets zahlreiche Erythroblasten vorhanden, wovon ich mich durch eine Reihe von Untersuchungen überzeugt habe; vereinzelt Erythroblasten können, wie ich bereits erwähnte, auch in der Lymphe noch in Theilung begriffen angetroffen werden. Ob nun die Umwandlung der hämoglobinfreien in hämoglobinhaltige Erythroblasten bloss in den genannten Organen, oder nicht auch im circulirenden Blute vor sich geht, das vermag ich nicht zu entscheiden.

Bei der Untersuchung des circulirenden Blutes auf Erythroblasten wird man berücksichtigen müssen, dass die durch die Lymphe dem Blutstrom zugeführten Formen derselben rasch in einem grossen Flüssigkeitsquantum vertheilt werden, wodurch ihre Auffindung wesentlich erschwert werden muss; hiezu werden besondere Untersuchungen, vor allem aber geeignete Untersuchungsmethoden erforderlich sein. Ich hoffe bereits in meiner nächsten Mittheilung nähere Angaben über diesen Punkt machen und die Lücke ausfüllen zu können, welche jetzt noch über die weiteren Schicksale der Erythroblasten im Kreislaufe besteht.²

Will man aber trotz der hier beigebrachten Beobachtungen die in Mitose begriffenen Zellen aus den Blutzellen bildenden Organen immer noch als weisse Blutzellen oder als deren Bildungsmaterial ansehen, so bleibt, da die Annahme eines Übergangs der beiden Zellenarten in einander unbewiesen ist und überdies zur Aufstellung einer Reihe nicht sehr wahrscheinlicher Hilfshypothesen Veranlassung geben würde, soweit ich

¹ Bizzozero, Moleschott's Unters. Bd. XIII, 1883, S. 169 f. und Bd. XII, 1881, S. 575 ff.

² Fortgesetzte Untersuchungen über diesen Gegenstand haben Anhaltspunkte für die Anschauung ergeben, dass eine Umwandlung der von den Lymphdrüsen abstammenden Erythroblasten in rothe Blutkörperchen tatsächlich innerhalb des circulirenden Blutes erfolgen könne. (Vgl. die Mittheilung in dem Tageblatte der 58. Naturforscherversammlung in Strassburg p. 418f.)

beurtheilen kann, nur die Annahme übrig, dass es in den Blutzellen bereitenden Organen zweierlei Arten von weissen Blutzellen gibt, die sich von einander durch ganz bestimmte, früher hervorgehobene Merkmale unterscheiden lassen, und von denen die eine Art zur Neubildung der weissen Blutkörperchen des circulirenden Blutes in innigster Beziehung steht, während aus der zweiten Art durch einen eigenthümlichen Umwandlungsprocess rothe Blutkörperchen hervorgehen können. Bis auf die differenten Namen deckt sich aber diese Anschauung mit der hier von mir vertretenen vollkommen. Ich glaube aber wegen der vielfachen Missverständnisse, zu welchen die Annahme einer Umwandlung weisser in rothe Blutkörperchen leicht Veranlassung geben könnte, der Abtrennung dieser einen Art der farblosen Zellen aus den Blutzellen bildenden Organen durch einen besonderen Namen (Erythroblasten) von den weissen Blutkörperchen und deren Bildungsmaterial den Vorzug geben zu sollen.

Was nun die gegenseitige Lagerung der Leuko- und Erythroblasten in den Blutzellen bereitenden Organen des Warmblüters anbelangt, so habe ich hier den Angaben von Flemming Folgendes hinzuzufügen.

Ebenso wie in der Salamandermilz liegen auch hier die beiden Zellenarten unter einander gemengt. In den sogenannten Secundärknötchen oder den Keimlagern der Lymphdrüsen, in denen stets eine grosse Zahl von Zellen in mitotischer Kerntheilung vorhanden ist (Flemming), finden sich stets auch zahlreiche in Theilung begriffene Leukoblasten. Ich will aber hier nochmals darauf aufmerksam machen, dass Theilungsstadien der Leukoblasten mit deutlich abgeschnürten Kern- und Zellhälften weniger zahlreich als solche Theilungsstadien angetroffen werden, in denen eine deutliche Zunahme und Verlagerung der Chromatinmassen im Kern nachweisbar ist. Ganz dasselbe gilt für die Malpighischen Körperchen der Milz, wo diese sich an der Blutzellenbildung betheiligt.¹

¹ Es sind mir ziemlich viele Kaninchen begegnet, bei denen die Blutzellenneubildung in der Milz nur sehr gering vorhanden war. Bei einem Kaninchen, dem hochgradige Blutentziehungen gemacht worden waren, war selbst unter diesen Verhältnissen nur eine geringe Tendenz zur Zellenneubildung in der Milz zu constatiren, während sie in Lymphdrüsen und im Knochenmark sehr ausgesprochen war.

Für das Knochenmark stehen mir ausgiebigere Erfahrungen nur für das Kaninchen zu Gebote, bei dem dasselbe sehr leicht in Form eines zusammenhängenden Markeylinders gewonnen und gehärtet werden kann. Auch hier habe ich den Eindruck empfangen, dass die Vermehrung von Leuko- und Erythroblasten stets an den gleichen Herden stattfindet, wenn auch hier ein sicheres Urtheil über diesen Punkt durch die massenhafte Gegenwart von Fettzellen, sowie einer anderen Zellenart erschwert wird, welche mit den regenerativen Vorgängen der Blutzellenbildung in keinem Zusammenhange steht. Ich komme hierauf noch zurück.¹

Endlich möchte ich hier noch meine Erfahrungen über die sogenannten „tingiblen Körper“ von Flemming² mittheilen, die sich meistens in etwas grösseren Zellen der Lymphdrüsen eingeschlossen vorfinden. Sie zeigen einen ähnlichen Farbenton wie das Chromatin der sich theilenden Erythroblasten. Über ihre Bedeutung vermag Flemming eine bestimmte Angabe nicht zu machen, er hält sie für Producte intracellulären Stoffwechsels und glaubt, dass die Bedingungen, die zu ihrer Entstehung führen, in irgend einer Art local an die Keimcentren geknüpft sein müssen, da er die tingiblen Körper und noch andere gelbe, jedoch wesentlich kleinere Körner in Zellen fand, die im Bereiche der Keimcentren liegen. Flemming warnt ausdrücklich vor einer Verwechslung der „tingiblen Körper“ mit rothen Blutkörperchen, mit denen sie, da die letzteren bei mangelhafter Extraction des Farbstoffes gleichfalls gefärbt erscheinen, eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen.

Nichtsdestoweniger ist es mir wahrscheinlich, dass „die tingiblen Körper“ Hämoglobinderivate, und die Zellen, welche sie eingeschlossen enthalten, blutkörperchenhaltige Zellen oder Zellen darstellen dürften, die Hämoglobinderivate in verschiedener Form und Beschaffenheit enthalten. Zunächst muss ich hervorheben, dass in Milz und Knochenmark, in denen die Zahl der

¹ Es scheint mir hervorhebenswerth zu sein, dass Schnitte aus dem Knochenmark sich weit rascher und stärker in dem sauren Alkohol entfärben, als in gleicher Weise vorbereitete und gefärbte Schnitte aus Lymphdrüse und Milz.

² W. Flemming, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24, 1885, S. 81 f.

blutkörperchenhaltigen Zellen manchmal erstaunlich gross ist, auch die Zahl der Zellen, die tingible Körper enthalten, ganz beträchtlich anwachsen kann; dann fand ich diese Körper nicht immer in Zellen, welche im Bereiche eines Keimcentrums liegen, sondern vielfach ganz unregelmässig zerstreut, manchmal in grosser Zahl neben einander liegend.

Untersucht man die „blutkörperchenhaltigen Zellen“ an ungefärbten Präparaten,¹ so fällt die Übereinstimmung der Form der hämoglobinhaltigen Zelleinschlüsse und der sogenannten „tingiblen Körper“ auf. An tief (mit Safranin) gefärbten und schwach entfärbten Chromosmiumpräparaten sind die rothen Blutkörperchen, soweit das Hämoglobin in ihnen fixirt ist, was allerdings nicht regelmässig stattfindet,² tief roth wie die „tingiblen Körper“ gefärbt. Auf den Umstand nun, dass die rothen Blutkörperchen bei starker Extraction das Safranin oder eine andere Farbe abgeben, während die „tingiblen Körper“ sie energisch zurückhalten können, legt Flemming einen besonderen Nachdruck für die stoffliche Verschiedenheit der beiden Producte.

Allein es sind hiebei folgende Momente zu berücksichtigen. Zunächst darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass die rothen Blutkörperchen frei im Gewebe, die „tingiblen Körper“ jedoch in Zellen eingeschlossen liegen. Es ist daher möglich, dass diese vor der Einwirkung des entfärbenden Alkohols gleichsam besser geschützt sind als die ersteren und die Farbe besser zurückhalten können, selbst wenn beide Producte (die rothen Blutkörperchen und die hämoglobinhaltigen Einschlüsse) vollkommen gleichartig sein sollten. Das muss aber gar nicht der Fall sein, denn es ist sehr naheliegend, daran zu denken, dass die in den Zelleib auf-

¹ Ich empfehle für diesen Zweck besonders die Untersuchung des frischen Gewebes in einer verdünnten Lösung von Jodjodkalium, das, wie bereits Wittich (Hermann, Handb. d. Physiol. Bd. 5, II. Theil, Leipzig 1881, pag. 357) hervorhebt, ein vortreffliches Conservierungsmittel für die körperlichen Bestandtheile des Blutes darstellt. Übrigens kann man auch nicht weiter gefärbte Chromosmium- sowie Pikrinsäurepräparate zu dem gleichen Zwecke verwenden.

² Man findet gar nicht selten in den am Schnitt getroffenen Blutgefässen an noch nicht gefärbten Präparaten entschieden gelbliche oder graugelbliche Blutscheiben neben blassen mehr weniger homogenen Blasen von der Form der rothen Blutkörperchen.

genommenen rothen Blutkörperchen unter dem Einflusse der Zellenthätigkeit wesentliche Modificationen nicht nur ihrer Form, sondern auch ihrer chemischen Beschaffenheit erleiden können, womit auch die Bedingungen für ein verschiedenes Verhalten gegen Farbstoffe gegeben sein können. Doch wird erst das bisher noch kaum in Angriff genommene Studium über das Verhalten der durch celluläre Thätigkeit entstandenen Hämoglobinderivate gegen Farbstoffe eine endgiltige Entscheidung dieser Frage gestatten.

Die über die Neubildung der zelligen Elemente des Blutes am Kalt- und Warmblüter gewonnenen Resultate lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

In den Blutzellen bereitenden Organen finden sich zwei gut von einander unterscheidbare Zellenarten, die sich in diesen Organen durch Theilung vermehren, und die nach dem Übergang in die Blutbahn zum Wiederersatz der verbrauchten körperlichen Bestandtheile des Blutes dienen, und zwar die Leukoblasten zum Wiederersatze der weissen, die Erythroblasten zum Wiederersatze der rothen Blutkörperchen. Damit will ich aber durchaus nicht gesagt haben, dass die Vermehrung der beiden Zellenarten ausschliesslich in den genannten Organen vor sich gehen muss. Einzelne früher bereits erwähnte Beobachtungen am Kaltblüter, sowie der Nachweis von in Theilung begriffenen Zellen in der Kaninchenlymphe, legen es vielmehr nahe, dass eine Vermehrung dieser Zellen in einzelnen Fällen auch während der Circulation oder an Orten, wo diese Zellen deponirt werden, erfolgen kann.

Von besonderem Interesse wird die Verfolgung der Frage sein, ob in den frühesten Embryonalstadien bereits die beiden Zellenarten gefunden werden können, oder ob nicht vielleicht bei der ersten Entwicklung der Blutelemente nur eine Zellenart vorhanden ist. Soweit ich bisher in der Lage war, Embryonen auf diese Verhältnisse zu untersuchen, habe ich stets beiderlei Arten von Zellen gefunden; doch reicht das von mir untersuchte embryologische Material zur Entscheidung dieser Frage nicht aus.¹

¹ Bei der Untersuchung der embryonalen Leber ist darauf zu achten, dass in derselben zweierlei durch Mitose sich vermehrende Zellen vor-

IV. Degenerative Vorgänge in weissen Blutzellen.

Ausser den im Vorausgehenden geschilderten Vorgängen regenerativer Kern- und Zellneubildung, die sich, wie bereits erwähnt wurde, unter Umständen auch im kreisenden Blute abspielen können, kommen an den weissen Blutzellen noch eine Reihe von Vorgängen in Betracht, die mit wirklichen Neubildungsvorgängen nicht in Zusammenhang gebracht werden können, und die ich im Folgenden beschreiben werde.

Bei der Untersuchung der Leukocyten des circulirenden Blutes von Kalt- und Warmblütern überzeugt man sich leicht davon, dass die Mehrzahl der hier befindlichen weissen Blutzellen den sogenannten „mehrkernigen“ (polymorphen, polynucleären) während die Minderzahl den einkernigen grossen oder kleinen Formen derselben angehören; unter den einkernigen Zellen fallen noch solche auf, deren Randcontour verschiedene Einbuchtungen und Einkerbungen aufweist. Ich werde der Kürze halber im Folgenden stets nur von einkernig grossen und kleinen, von eingekerbten oder eingebuchteten und von „mehrkernigen“ Leukocyten sprechen. Auch in Bezug auf das Zellprotoplasma lassen die ein- und „mehrkernigen“ Leukocyten Unterschiede erkennen.

In den einkernigen Formen ist, wie bei den Leukoblasten, das Protoplasma nur auf einen schmalen, zart granulirten Saum um den Kern angeordnet, so dass dieser stets den grössten Theil des Zelleibes einnimmt, während bei den „mehrkernigen“ Formen ein dichter granulirtes Protoplasma vorhanden ist, das stets den grössten Theil des Zelleibes einnimmt.

kommen können, da ausser den Erythroblasten auch einzelne Leberzellen diesen Theilungsmodus aufweisen, was in jüngster Zeit für neugeborne Meerschweinchen auch von Bizzozero und Vassale (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885, Nr. 4, S. 50) angegeben wird. Eine Verwechslung der beiden Zellenarten kann schon durch die Grösse der Leberzellen und durch die Beschaffenheit des Zellprotoplasma in denselben vermieden werden. Meistens fand ich in den embryonalen Leberzellen der untersuchten Thiere die Granulirung des Protoplasma in Form grober Körnchen angehäuft. (Fig. 102 und 103) in ähnlicher Weise, wie dies Afanasiew (Pflüger's Arch. 1883, Bd. 30, pag. 385 ff.) für die Leberzellen gefütterter Thiere beschreibt und abbildet.

Die Vergleichung der einzelnen obenerwähnten ein- und „mehrkernigen“ Leukocyten unter einander führt zu der Vermuthung, dass hier eine zusammengehörige Formenreihe vorliegt. Dabei ergibt sich, dass beim Übergange der einkernigen in die „mehrkernigen“ Formen der Chromatingehalt des Kernes kleiner wird, so dass man vielfach „mehrkernige“ Formen antreffen kann, in denen die Chromatinhaufen vollständig oder nahezu vollständig verschwunden sind. Es bleiben dann in den Kernen nur die sogenannten Stützstrahlen mit ihrem geringen Chromatingehalt, die in diesem Zustande eine mehr oder weniger deutliche netzförmige oder strahlige Anordnung erkennen lassen, sowie mehr oder minder beträchtliche Reste der Chromatinhaufen zurück. Die Kerne werden also bei diesem Umwandlungsprocesse entschieden chromatinarm.

Untersucht man nämlich die eingebuchteten Kerne, so erhält man vielfach den Eindruck, als ob die chromatischen Massen im Kerne zum Aufbau von Scheidewänden im Kerne verwendet werden (Fig. 104, 105 und 106). Da jedoch, wie bereits früher hervorgehoben wurde, Scheidewandbildung in den Zellkernen der höher organisirten Thiere bis jetzt nicht beobachtet wurde, so möchte ich mich auch hier nicht mit voller Sicherheit über diesen Punkt aussprechen, obzwar einzelne Figuren kaum eine andere Deutung zulassen. Es wäre immerhin noch möglich, dass es sich nicht um Bildung von Scheidewänden aus dem Chromatin der Kernhöhle, sondern blos um Einschnürungen handelt, die von der Kernwandung aus gegen das Kerninnere ziehen, wobei dann allerdings betont werden müsste, dass diese Einschnürungen meistens gegen die Chromatinmassen heranziehen, so dass diese den Einschnürungsfurchen eng anliegen und allmählig durch einen nicht näher bekannten Process in der Kernhöhle verschwinden.

Wie dem auch sein mag, so kommen doch auf diese Weise Unterabtheilungen in der Kernhöhle zu Stande, womit bereits der Charakter der „mehrkernigen“ Leukocyten gegeben erscheint. (Fig. 107, 108, 109). Derartige Formen der „mehrkernigen“ Leukocyten lassen meistens noch deutliche Chromatinhaufen in

den einzelnen Kernabtheilungen erkennen. In anderen Formen dagegen finden sich nur noch Andeutungen der Chromatinhaufen und vielfach können auch diese fehlen (Fig. 110, 111, 112, 113 und 114). Auf diese Weise können „mehrkernige“ Leukocyten mit zwei bis sechs Kernabtheilungen zu Stande kommen. Es hat mir in allen daraufhin untersuchten Fällen den Eindruck gemacht, als ob diese einzelnen Kernabtheilungen unter einander zusammenhängen; lässt man derartige Zellen unter dem Deckglase flottiren, so kann der Kern zwar durch Über- und Nebeneinanderlagerung der einzelnen Kernabschnitte eine verschiedene Form annehmen, niemals aber gelingt es, einzelne Kernabschnitte von den anderen loszulösen, und vielfach sieht man sie dann auch durch schmale Fäden mit einander verbunden.

Die bisher bloß für die Leukocyten des circulirenden Blutes des Kaltblüters geschilderten Verhältnisse lassen sich auch an den gleichen Gebilden des Warmblüterblutes wiederfinden, nur ist hier wegen der Kleinheit der Zellen die Entwicklung der „mehrkernigen“ aus den einkernigen Leukocyten minder deutlich zu erkennen. Ich verweise diesbezüglich auf die Figuren 115—121, die sämmtlich aus meinem, der Fingerspitze entnommenen Blute stammen. Derartige „mehrkernige“ Leukocyten können namentlich bei Behandlung des Blutes mit schwachen Mineralsäuren oder beim Antrocknen des Blutes an das Deckglas sehr vielgestaltige Formen erkennen lassen, wesshalb man dieselben auch als Zellen mit polymorphem Kern bezeichnet hat (Fig. 122—126). Hier liegen wahrscheinlich Gestaltveränderungen vor, die der Kern der weissen Blutkörperchen unter der Einwirkung verschiedener Momente erleiden kann, da derselbe nach den früher bereits erwähnten Angaben von Lavdowsky ein bewegungsfähiges Gebilde darstellt. Bis zu einem gewissen Grade möchte ich daher der Anschauung von Henle¹ über den Einfluss der Säurewirkung auf die Kernzerschnürungsbilder in Leukocyten beipflichten; ich glaube aber, dass es sich dabei nur um Verzerrungen und Gestaltveränderungen der Kerncontouren, der auch ohne Säurewirkung gut sichtbaren „mehrkernigen“ oder eingebuchteten Leukocyten handelt.²

¹ J. Henle, Arch. f. mikrosk. Anat., 1881, Bd. XX, S. 413 ff.

² Vergl. hierüber auch Flemming, Zellsubstanz etc. S. 378 ff.

Will man daher ein Urtheil über die Form der Leukocytenkerne gewinnen, so wird man besondere Vorsichtsmassregeln anwenden müssen, auf die ich später noch zu sprechen komme.

Um Missverständnissen vorzubeugen, möchte ich hier noch Einiges über die Färbung der „mehrkernigen“ Leukocyten anführen. In der Regel erscheinen dieselben bei guter Entfärbung des „Kernsaftes“ (Achromatin) nach der von mir angegebenen Methode sehr blass, da grössere Chromatinmassen in denselben nicht mehr enthalten sind und die netzförmig oder radiär angeordneten Stützstrahlen nur schwach chromatinhaltig und ausserdem sehr dünn und schmal sind. Da jedoch, wie bereits früher erwähnt wurde, der Kernsaft der Leukocytenkerne sich sehr intensiv mit den meisten Farbstoffen (auch mit saurem Methylgrün) färbt, so kann man sehr intensiv gefärbte „mehrkernige“ Leukocyten erhalten, wenn eine Entfärbung des Kernsaftes nicht oder nur unvollständig vorgenommen wird.¹

Andererseits kann aber auch das zarte Fadenwerk derselben bei verschiedenen Methoden eine ungleich intensive Färbung annehmen. So ist dasselbe beispielsweise an Trockenpräparaten im vollen Farbenbild des Abbe'schen Beleuchtungsapparates sehr dunkel gefärbt (Fig. 124, 125, 126) ganz in derselben Weise, wie dies Flemming² für die gleichen Fälle an Chromosmiumpräparaten abbildet, an Präparaten, die nach der Flemming'schen Methode gehärtet und gefärbt wurden, erscheint wieder das Netzwerk viel intensiver gefärbt, als an den nach meiner Methode behandelten Präparaten.

Die Untersuchung der Blutzellen bereitenden Organe auf „mehrkernige“ Leukocyten ergibt, dass dieselben in Lymphdrüsen sowie in der Milz nur in spärlicher Zahl vorhanden sind, dagegen fand ich analoge Formen meist in grosser Zahl im Knochenmarke von Kaninchen, Hund und Mensch. Untersucht man die Lagerung dieser Zellen im Knochenmarke genauer, so kann man sich an Schnittpräparaten zunächst davon überzeugen, dass sie meistens in grösseren Haufen beisammen liegen, so dass grössere oder kleinere Partien des Präparates beinahe ausschliess-

¹ Vergl. u. A. die Abbildungen von Ph. Stöhr, Virchow's Archiv, 1884, Bd. 97, Taf. IX, Fig. 4, 5, 6.

² Flemming, Arch. f. mikrosk. Anat., 1885, Bd. 24, Taf. IV, Fig. 13.

lich von derartigen „mehrkernigen“ Zellen eingenommen werden. In solchen Partien findet man meistens gar keine oder nur sehr wenige Zellen eingeschlossen, welche die früher beschriebenen Zeichen der regenerativen Kern- und Zelltheilung aufweisen, ebenso wie man in jenem Bezirke des Knochenmarkes, in denen diese letztere Form der Zelltheilung sehr rege vor sich geht, gewöhnlich gar keine oder nur sehr wenige Zellen von dem Charakter der „mehrkernigen“ Leukocyten vorfindet. Doch sind diese verschiedenen Bezirke im Knochenmarke nicht scharf gegen einander abgesetzt, sondern gehen meistens allmählig in einander über, so dass sich auch Partien vorfinden, in denen die verschiedenartigsten Zellen neben einander liegen können.

Bei der Untersuchung dieser aus den verschiedenen Zellenterritorien des Knochenmarkes stammenden Zellen an Isolations- oder an Schnittpräparaten fällt zunächst der geringe Chromatingehalt in vielen einkernigen grösseren und kleineren Zellen auf; es gelingt auch hier leicht, eine Reihe von sonst gleichartigen Zellen aufzufinden, in der die allmähliche Abnahme des Chromatingehaltes von den normalerweise vorhandenen Chromatinhaufen (Fig. 63–67) bis zu spärlichen Chromatinresten (Fig. 127, 128) im Kern ersichtlich ist. Die im Kern zu Tage tretenden Formveränderungen, von denen in den Figuren 129—136 einige Beispiele wiedergegeben sind, sind ungemein vielgestaltig, sie sind auch von anderen Autoren¹ bereits mehrfach beschrieben und in Zusammenhang gebracht worden mit Theilungserscheinungen im Knochenmark enthaltener Lymphzellen, wie ja auch die „mehrkernigen“ Zellen des circulirenden Blutes vielfach als in directer Theilung begriffene Leukocyten angesehen werden.

Aber darüber kann wohl gar kein Zweifel bestehen, dass ein grosser Unterschied zwischen dem früher beschriebenen Theilungsmodus der Leukoblasten in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark, und den hier beschriebenen Formen der „mehrkernigen“ Zellen aus dem Knochenmarke und dem circulirenden Blute besteht. Die wichtigste Differenz liegt in der Chromatinarmut der letztgenannten Zellen. Während bei der regenerativen Kern- und Zelltheilung der Leukoblasten eine entschiedene

¹ Vergl. u. A. E. Neumann, Archiv d. Heilkunde, X, 1869, S. 68 ff.

Zunahme der chromatischer Substanz und Differenzierungsprocesse in derselben stattfinden, die darauf hinauslaufen, den neu zu bildenden Individuen einen Theil des Chromatins der Mutterzelle zukommen zu lassen (Roux), sehen wir hier das Chromatin des Kernes in entschiedener Abnahme begriffen. Dabei treten Formveränderungen im Kern auf, die allerdings hie und da den Eindruck einer directen Kerntheilung oder einer Kernzerschnürrung machen, bei denen aber bisher eine wirkliche Zellneubildung mit Sicherheit noch nicht constatirt ist. Flemming¹ gibt ausdrücklich an, die gelappten und eingebuchteten Kerne von Leukocyten und Wanderzellen unter passenden Bedingungen stundenlang beobachtet zu haben, ohne eine vollständige Theilung gesehen zu haben, oft verschwand sogar die Einlappung wieder. Ich kann diese Angabe vollinhaltlich bestätigen, und ich glaube daher auch nicht, dass die Lappung derartiger Kerne als der Ausdruck einer wirklichen Kernneubildung anzusehen ist.

Schon die Chromatinarmut der betreffenden Kerne spricht, abgesehen von anderen Umständen, dagegen, dass aus den „mehrkernigen“ Zellen neue chromatinreiche Individuen hervorgehen, wenn man nicht, um diese Annahme wahrscheinlich zu machen, zu unbewiesenen Hilfhypothesen seine Zuflucht nehmen will.

Mir scheint vielmehr folgende Annahme viel wahrscheinlicher zu sein, die zu der durch die fundamentalen Arbeiten A. Schmidt's und seiner Schüler gewonnenen Anschauung über das Verhalten der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blute in naher Beziehung steht. Aus den Blutzellen bereitenden Organen gelangen stets neugebildete grössere und kleinere Formen der weissen Blutzellen in die Blutbahn.² Während der Circulation geht allmählig der Chromatingehalt des Kernes aus nicht näher bekannten Gründen verloren; es kommt im kreisenden Blute zur Bildung der „mehrkernigen“ Leukocyten, die ich schon wegen ihres geringen Gehaltes an Chromatin nicht als in regenerativer

¹ W. Flemming, Arch. f. mikr. Anat., 1880, Bd. XVIII, S. 151 ff.

² Für die Lymphdrüsen bedarf diese Annahme wohl keines weiteren Beweises; die in dem Venenblutstrom sich ergiessende Lymphe führt, wie bereits mehrfach hervorgehoben wurde, stets neugebildete zellige Elemente dem Blutstrom zu. Auf die für das Knochenmark sich beziehenden Beweise komme ich später noch zurück.

Theilung begriffen ansehen kann. Vielmehr scheint es mir angezeigt, hier von einer degenerativen Theilung der Kerne zu sprechen, für welche auch die von van Beneden bereits eingeführte Bezeichnung der Kernfragmentirung vollständig entspricht. Denn es kommt dabei nicht zur Neubildung junger Kerne, sondern nur zur Kernzerschnürung oder zur Bildung einiger Kernfragmente, die an und für sich die Bedingungen zur Neubildung neuer Kerne gar nicht mehr besitzen.

Die Bezeichnung dieser Zellen als „mehrkernig“ ist daher, wie ich bereits in meiner früheren Mittheilung¹ hervorhob, keine passende, da es sich nicht um Zellen handelt, von denen jede mehrere Kerne, sondern nur mehrere Fragmente eines Kernes enthält. Um einen bereits eingebürgerten Namen durch einen neuen, ungewohnten nicht verdrängen zu müssen, habe ich jedoch die alte Bezeichnung beibehalten.

Die „mehrkernigen“ Leukocyten des kreisenden Blutes können also nicht als Stadien einer regenerativen Kern- und Zelltheilung aufgefasst werden, da die Neubildung der Leukocyten nach einem ganz anderen Modus vor sich geht. Mit der Bezeichnung „degenerative Kerntheilung“ soll aber durchaus nicht ausgedrückt sein, dass sich an diesen Vorgang der Kernzerschnürung ein sofortiger Zerfall der Zelle anschliessen müsste, vielmehr möchte ich darunter nur verstanden wissen, dass die „mehrkernigen“ Leukocyten einer regenerativen Theilung insoferne nicht mehr fähig sind, als die Kernfragmente der „mehrkernigen“ Leukocyten eine ganz andere Beschaffenheit als die Jugendformen der weissen Blutkörperchen aufweisen und eine Umwandlung der Kernfragmente zu diesen Formen bisher noch nicht nachgewiesen ist und wahrscheinlich auch überhaupt nicht stattfindet. Hiedurch wird es allerdings wahrscheinlich, dass es, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch vorwaltend gerade die „mehrkernigen“ Formen der Leukocyten sein können, welche dem durch die Lehren A. Schmidt's postulirten Zerfalle unterliegen. Natürlich schliesst die Auffassung nicht aus, dass „mehrkernige“ Leukocyten lange Zeit im Blute circuliren können.

¹ Diese Berichte, Bd. 88, S. 371.

Ich bin bereits in meiner früheren Mittheilung zu der gleichen Auffassung über die Bedeutung der „mehrkernigen“ Leukocyten gelangt. Inzwischen haben auch Krafft¹ und Baumgarten² eine analoge Auffassung vertreten.

Der Umstand, dass man in entzündlichen Producten eine so grosse Zahl „mehrkerniger“ Leukocyten findet, spricht durchaus nicht, wie Arnold³ meint, gegen die Auffassung eines degenerativen Theilungsvorganges im Kern dieser Leukocytenform, da ja auch diese Zellen nicht sofort zerfallen müssen. Die Frage, was aus den ausgewanderten Leukocyten wird, harret ja noch ihrer definitiven Erledigung. Für die Annahme einer Umwandlung derselben in neue jugendliche Formen weisser Blutkörperchen liegen jedoch bisher noch keinerlei Anhaltspunkte vor. Nur diese Thatsache wäre mit der Anschauung unvereinbar, dass die ausgewanderten „mehrkernigen“ Leukocyten degenerative Formen in dem hier erörterten Sinne darstellen. Ich behalte mir eine Untersuchung dieser Frage vor, mache aber hier nochmals darauf aufmerksam, dass wahre regenerative Theilungsvorgänge bei der „entzündlichen Leukokytose“ im circulirenden Blute vorkommen, was ich früher bereits hervorhob.

Es ist weiterhin gegen die Auffassung der „mehrkernigen“ Leukocyten als degenerative Formen auf den grossen Chromatingehalt dieser Kerne hingewiesen worden, während bekanntlich die Kerne der in Coagulationsnekrose (Weigert), also gleichfalls im Zerfall begriffenen Zellen sich nur sehr schwach färben. Allein hiebei muss ich nochmals betonen, dass nicht Alles, was sich in Leukocyten färbt, als Chromatin in Flemming's Sinne bezeichnet werden darf. Man kann daher bei Befolgung gewisser Methoden chromatinarme Kerne sehr intensiv gefärbt finden, wie ich bereits einmal hervorhob. Im Übrigen ist es wohl klar, dass die Vorgänge bei der Coagulationsnekrose mit denjenigen der uns hier beschäftigenden degenerativen Theilung der Leukocyten keine Übereinstimmung aufweisen müssen, da beide Vorgänge

¹ E. Krafft, Beiträge zur pathol. Anatomie u. Physiologie, herausgegeben von E. Ziegler, Jena 1884, p. 98 ff.

P. Baumgarten, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. IX, p. 130 ff.

³ J. Arnold, Virchow's Archiv, 1884, Bd. XCIII, S. 15 ff.

ganz unabhängig von einander sein können, und da es verschiedene Arten des Kern- und Zellzerfalles geben kann.

Wird nun die Bildung von Kernfragmenten in den „mehrkernigen“ Leukocyten als ein directer Kerntheilungsvorgang aufgefasst, dann liegt hier ein Beispiel einer directen Kerntheilung ohne nachfolgende Zelltheilung in Zellen vor, die einer Regenerirung wahrscheinlich nicht mehr fähig sind. Weitere Untersuchungen müssen nun lehren, ob directe Kerntheilung als degenerativer Vorgang auch noch in anderen thierischen Zellen zur Beobachtung kommt; als regenerativer Vorgang scheint sie, wenn sie hier überhaupt vorkommt, nur eine sehr geringe Verbreitung zu haben. Die hier vertretene Anschauung steht mit den erst jüngst mitgetheilten Beobachtungen von Blochmann¹ über directe Kerntheilung in der Embryonalhülle von Scorpionen in Übereinstimmung; auch in diesem Falle handelt es sich um eine Kerntheilung ohne nachfolgende Zelltheilung in einem dem Untergange anheimfallenden Gewebe.

Vergleicht man nun die im kreisenden Blute befindlichen Formen der eingebuchteten und „mehrkernigen“ Leukocyten, die ich als gleichartige und nur durch den Grad der Kerneinschnürung von einander verschiedene Gebilde auffassen muss, mit den im Knochenmark vorhandenen analogen Gebilden, so überzeugt man sich leicht, dass der Formenreichthum der Kerngestalt im Knochenmarke ein viel grösserer als im circulirenden Blute ist. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass im Knochenmarke die Kernform der genannten Zellen ausser durch Einschnürungen und Einbuchtungen noch auf eine andere Weise verändert zu werden scheint, indem der Kern vielfach vom Rande her oder vom Centrum her wie angenagt erscheint, wodurch Bilder wie Figur 129, 132, 133, 134 zu Stande kommen können; diese machen den Eindruck, als ob die Veränderung der Kernform durch eine Art intracellulärer Thätigkeit hervorgerufen worden wäre.

Bei der grossen Zahl von „mehrkernigen“ Leukocyten, die sich im Knochenmarke gegenüber einer wesentlich geringeren Zahl in Milz- und Lymphdrüsen stets vorfinden, dürfte wohl die

¹ F. Blochmann, Morph. Jahrb. 1885, Bd. X, S. 480 ff.

Frage gerechtfertigt sein, ob nicht ein Theil der im circulirenden Blute befindlichen Formen aus dem Knochenmarke stammt, was ja auch mehrfach angenommen wird.¹ Diese Annahme erscheint jedoch aus mehrfachen Gründen nicht annehmbar. Zunächst kann sowohl beim Kalt- als auch beim Warmblüter die Umwandlung der einkernigen in die „mehrkernigen“ Leukocyten innerhalb des kreisenden Blutes in allen Zwischenformen verfolgt werden. Ferner geht bei gewissen Kaltblütern (Salamander, Triton), die kein Knochenmark besitzen, die Bildung dieser „mehrkernigen“ Formen nicht in den Blutzellen bereitenden Organen (Milz), sondern im kreisenden Blute vor sich. Es scheint mir daher die Annahme sehr nahe liegend zu sein, dass die im Knochenmark der Warmblüter vorhandenen „mehrkernigen“ Leukocyten theilweise aus dem kreisenden Blute stammen, theilweise aber vielleicht aus dem neugebildeten Zellenmateriale des Knochenmarkes selbst hervorgehen, insoferne dasselbe nicht für den Wiederersatz der verbrauchten Leukocyten im kreisenden Blute Verwendung gefunden hat. Später mitzutheilende Beobachtungen werden auch den directen Beweis dafür erbringen, dass das aus dem Knochenmark durch die Venen abfliessende Blut nicht „mehrkernige“, sondern „einkernige“ junge Formen weisser Blutzellen in grösserer Zahl als das Venenblut anderer Organe enthält. Ich kann daher auf Grund meiner Untersuchungen die „mehrkernigen“ Leukocyten nur als degenerative, aus den einkernigen Leukocyten hervorgegangene Formen auffassen, die zur Neubildung weisser Blutkörperchen in keiner genetischen Beziehung stehen.

Ich habe auch den Umstand in Betracht gezogen, ob nicht einzelne Formen der „mehrkernigen“ Leukocyten zur Neubildung der gleichen Formenart in Beziehung gebracht werden könnten. Ich habe aber keine beweisenden Anhaltspunkte für diese Annahme auffinden können. Ich glaube vielmehr auf Grund meiner Untersuchungen die Frage über die Neubildung und den Zerfall weisser Blutkörperchen (in morphologischer Beziehung)

¹ Vergl. die Inaug. Diss. von M. Einhorn: „Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen.“ Berlin, 1884.

dahin beantworten zu sollen, dass in den Blutzellen bereitenden Organen stets eine grosse Anzahl von Leukoblasten nach einem bestimmten Typus neugebildet wird. Von diesen tritt auf bestimmten Wegen ein Theil in das kreisende Blut über und erleidet hier die Umwandlung zu „mehrkernigen“ weissen Blutzellen. Diese stehen zur Neubildung weisser Blutzellen in keiner genetischen Beziehung, sie können im kreisenden Blute durch längere oder kürzere Zeit bestehen und functioniren, unterliegen aber wahrscheinlich schliesslich im Blute selbst dem Zerfalle (A. Schmidt). Der zu Grunde gegangene Theil wird durch Zuführungen (einkernigen) Materiales aus den Blutzellen bereitenden Organen wieder ersetzt.

Ich habe schliesslich noch einer im kreisenden Blute von Kaltblütern ziemlich zahlreich anzutreffenden Form von Leukocyten zu erwähnen, die gewöhnlich als „Spindelzellen“ bezeichnet werden. Ich habe bereits in meiner früheren Mittheilung darauf aufmerksam gemacht, dass dieselben entsprechend dem Bau ihres Kernes den weissen Blutkörperchen zugezählt werden müssen, erwähnte aber damals bereits, dass man auch hie und da hämoglobinfreie Vorstufen der rothen Blutkörperchen (Erythroblasten) in Spindelform antrifft. Über die Bedeutung der Spindelform war ich dazumal nicht in der Lage, eine bestimmte Angabe machen zu können.

Die Erfahrung, dass sowohl weisse als rothe Blutzellen, oder deren Bildungsmaterial in Spindelform erscheinen können, fand ich bei meiner diesmaligen Untersuchung vollkommen bestätigt (vergl. Fig. 51 und 55); ich kann dieselbe dahin erweitern, dass man alle früher geschilderten Formen der weissen Blutkörperchen in Spindelform antreffen kann, auch die „vielkernigen“, in denen man, da die Zelle dann von der Seitenansicht erscheint, nicht die einzelnen Kernabtheilungen, sondern meistens bloss die eine oder die andere Begrenzungslinie einer oder mehrerer Kernabtheilungen sieht (Fig. 137).

Lässt man bei der Beobachtung des frischen Blutes (1 proc. NaCl-Lösung) derartige Spindelzellen unter dem Deckglase flottiren, so kann man sich oft davon überzeugen, dass die-

selben die Kugelform mit den bekannten Charakteren annehmen können.

Untersucht man das Blut während der Circulation in den Mesenterialgefässen, so hat man häufig Gelegenheit zu beobachten, wie eine exquisite Spindelzelle bei der Weiterbewegung durch Umlagerung oder durch ein entgegenstehendes Hinderniss aufgehalten, Kugelform annimmt.

Ich glaube daher, dass die „Spindelzellen“ nicht einer besonderen Art der weissen Blutkörperchen entsprechen (v. Recklingshausen), sondern nur einer Form derselben, welche unter besonderen Verhältnissen alle weissen Blutkörperchen des Kaltblüters, sowie auch die Erythroblasten, falls dieselben sich im kreisenden Blute vorfinden, annehmen können. Mit dieser Auffassung der „Spindelzellen“ steht eine Angabe von Stricker¹ in Übereinstimmung, der die Umwandlung der spindelförmigen weissen Blutzellen aus dem Froschblute in kugelförmige unter dem Mikroskope verfolgen konnte.

V. Eintheilung der im kreisenden Blute befindlichen Leukocyten.

Virchow² hatte bereits, gestützt auf den Umstand, dass die in den Lymphdrüsen vorhandenen Zellen meistens der kleinen, die in der Milz vorhandenen meistens der grösseren Form der einkernigen Lymphzellen angehören, auch die im Blute vorhandenen kleineren Formen der einkernigen Leukocyten als aus den Lymphdrüsen stammend, die grössere Form derselben als aus der Milz stammend, angesprochen. Die Bezeichnungen „Lymphämie“ und „Splenämie“ bei Vermehrung der betreffenden Zellen im Blute sind auf dieses Eintheilungsprincip zurückzuführen. Die „mehrkernigen“ weissen Blutkörperchen werden auch von Virchow als ein späteres Entwicklungsstadium der einkernigen aufgefasst,³ ohne dass Virchow sich aber näher über die Um-

¹ S. Stricker, Sitzungsber. der kais. Akad. d. Wissensch. III. Abth. Bd. LXXVI, S. 10 d. S. A.

Virchow, Ges. Abhandl. Frankfurt 1856, S. 149 ff. Ferner: Cellularpathologie, 4. Aufl., Berlin 1871, S. 167 ff. Die krankhaften Geschwülste, Berlin 1864—65, Bd. II, S. 564 ff.

³ In seinen ersten Abhandlungen über Leukämie glaubte Virchow (vergl. Ges. Abhandl. S. 165 ff.) die „mehrkernige“ Form der Leukocyten

wandlung der einkernigen in „mehrkernige“ Leukocyten ausspricht.

Dieses Eintheilungsprincip der Leukocyten nach dem Orte ihrer Entstehung hat eine ziemlich allgemeine Verbreitung gefunden und wurde auch in jüngster Zeit von Einhorn¹ festgehalten und erweitert. Einhorn theilt die Leukocyten in folgende drei Gruppen ein:

I. Lymphogen: *a)* kleine Lymphocyten, *b)* grosse Lymphocyten.

II. Myelogen: Eosinophile Zellen.

III. Unbestimmt (Milz, Knochenmark): *a)* grosse Mononucleäre, *b)* Übergangsformen, *c)* Polynucleäre.

Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich aber diesem auf dem Orte der Entstehung fussenden Eintheilungsprincip nicht beitreten. Meiner Meinung nach ist es vorläufig auf morphologische Differenzen hin unmöglich, für die im circulirenden Blute vorhandenen Leukocyten² ein sicheres Merkmal ihrer Abstammung aus irgend einem bestimmten Organe feststellen zu wollen. Das Kriterium der Grösse der weissen Blutkörperchen kann ich als ein solches Merkmal nicht anerkennen, da die Grösse der Zellen je nach ihrem Entwicklungszustande wechselt, und da in allen Blutzellen bereitenden Organen die verschiedensten Grössen der Leukoblasten je nach ihrem Entwicklungsstadium vorkommen können. Aus den kleinen Formen derselben gehen bei fortschreitender Entwicklung die grösseren und grossen Formen hervor, und es wird ganz von dem gerade erreichten Entwicklungs- oder Theilungsstadium der Zellen abhängen, ob man in einem Theile irgend eines der Blutzellen bereitenden Organe die kleinere oder grössere Form der Leukoblasten vorfindet. Dabei ist es im allgemeinen richtig, dass die Mehrzahl der in den Lymphdrüsen vorhandenen Zellen in der Regel kleiner ist, als

als ein Jugendstadium ansprechen zu müssen, aus welchem durch Verschmelzung der Kerne die einkernige Form hervorgeht. Später jedoch (Cellularpathol.) bezeichnete auch Virchow die mehrkernigen Leukocyten als ein späteres Lebensstadium der einkernigen Form.

¹ Einhorn, a. a. O.

Von den sub II von Einhorn erwähnten eosinophilen Zellen will ich hier zunächst vollständig absehen.

die Mehrzahl der in der Milz vorhandenen. Dieser Unterschied der Grösse ist aber kein durchgreifender, und vor Allem kein solcher, der durch eine verschiedene Beschaffenheit der Zellen in Lymphdrüsen und Milz bedingt ist. Vielmehr handelt es sich hierbei, wie ich glaube, der Hauptsache nach um eine verschiedenen dichte und innige Aneinanderlagerung der Zellen in den beiden Organen. In der Milz scheinen nämlich in den Maschenräumen des reticulär angeordneten Bindegewebes viel weniger Zellen angehäuft zu sein als in den Lymphdrüsen. Hier liegen die Zellen innig aneinander gedrängt, so dass die Contouren der einzelnen Zellen meistens verdeckt, möglicherweise aber durch Compression auch verkleinert sein können. In der Milz ist dieses Moment nicht vorhanden. Dass dieser Umstand für die Beurtheilung der Grösse der einzelnen Zellen von Wichtigkeit ist, das zeigt sich auch in der Milz, wenn die Zellenneubildung daselbst eine sehr rege ist; dann findet man mehrfach Partien, wo die Zellen sehr dicht an einander gelagert sind, neben anderen, wo weniger Zellen in den Bindegewebsmaschen liegen. An demselben Schnitte kann man sich oft davon überzeugen, dass je nach der mehr oder weniger dichten Aneinanderlagerung der Zellen auch die Grösse derselben wechselt, und dass unter diesen Bedingungen die Grössenverhältnisse der Zellen in Lymphdrüsen und Milz ganz gleiche sein können. Ich will übrigens durchaus nicht behaupten, dass dieses Moment das allein massgebende für die Beurtheilung der differenten Grössenverhältnisse der Leukoblasten in den verschiedenen Blutzellen bereitenden Organen ist. Von Wichtigkeit ist es jedoch gewiss. Dass übrigens aus den Lymphdrüsen Leukoblasten von den verschiedensten Grössen in die Blutbahn übertreten können, davon kann man sich leicht durch Untersuchung der Lymphe aus den Lymphgefässen des Unterleibes oder aus dem ductus thoracicus (beim Kaninchen) überzeugen.

Die angeführten Momente dürften wohl hinreichen, um die Unzulänglichkeit der Eintheilung der Leukocyten nach dem Orte ihrer Entstehung zu demonstrieren. Das geht übrigens auch aus den Angaben von Einhorn hervor, der selbst genöthigt ist, den grössten Theil der im circulirenden Blute vorhandenen Leukocyten als unbestimmten Ursprunges (Milz, Knochenmark) zu bezeichnen.

Für die Eintheilung der im kreisenden Blute vorhandenen Leukocyten, die für gewisse pathologische Zustände der Blutmischung von Wichtigkeit werden kann, scheint nun in der Beschaffenheit des Zellkernes ein ganz brauchbares Eintheilungsprincip zu liegen; denn derselbe bietet nicht nur durch seine im Vorausgehenden geschilderte differente Form ein leicht erkennbares Unterscheidungsmerkmal, sondern er gewährt uns auch einen Einblick in gewisse Lebensvorgänge der weissen Blutzellen selbst, die ich im Vorausgehenden als degenerative Theilung oder Zerfällung des Kernes bezeichnet habe.

Seitdem nun durch die Untersuchungen von Rauschenbach¹ und von Groth² wahrscheinlich gemacht wurde, dass in dem Blutplasma selbst zerlegende oder spaltende Kräfte thätig sind, welche eine „allmälige Reifung zum Zerfall“ und schliesslich den Zerfall der Leukocyten selbst bewirken können, liegt es nahe, daran zu denken, dass bei den degenerativen Vorgängen im Kern der Leukocyten nicht blos der Kern als solcher, sondern dass an dem Zustandekommen derselben auch das Blutplasma durch die ihm innewohnenden „spaltenden Kräfte“ betheiligert sein kann.

Die Beachtung der Kernform der im circulirenden Blute vorhandenen Leukocyten kann uns daher möglicherweise einen Einblick in das Verhältniss zwischen Zufuhr von junglichem Leukocytenmaterial zum Blute und Zerfällung (Spaltung) von Leukocyten im Blute verschaffen.

Mit Rücksicht auf die Kernform können nun die im circulirenden Blute vorhandenen Leukocyten in folgende Gruppen eingetheilt werden:

1. Kleine Zellen mit einem kleinen Kerne (einkernige kleine).
2. Grosse Zellen mit einem grossen Kerne (einkernige grosse).
3. Zellen mit einem einfach oder mehrfach eingebuchteten (gelappten) Kerne (eingebuchtete).
4. „Mehrkernige“ Zellen.

¹ F. Rauschenbach: „Über die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma.“ Dorpat 1883. Inaug. Diss.

² O. Groth: „Über die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute.“ Inaug. Diss., Dorpat 1884.

5. Zellen mit zwei (oder mehreren) voll entwickelten oder in der Entwicklung begriffenen Kernen, die ich kurzweg als zweikernige, regenerative Formen bezeichnen werde.

Diese letzten habe ich aber im circulirenden Blute unter normalen Verhältnissen beim Warmblüter, auf den sich die folgenden Untersuchungen ausschliesslich beziehen, so selten angetroffen, dass ich sie im weiteren vernachlässigen zu dürfen glaube.

Die einkernigen kleinen Zellen (2—3 μ) zeigen in ihrem Kern die gleiche Chromatinanordnung wie die gleichen Gebilde in den Blutzellen bereitenden Organen. Die einkernigen grossen Zellen (4—8 μ) des circulirenden Blutes besitzen meistens zwei oder mehrere von in der Kernhöhle verschieden angeordnete Chromatinhäufen, die eine den Figuren 64, 65, 66, 67 ungefähr entsprechende Vertheilung in der Kernhöhle erkennen lassen. Ich muss aber besonders hervorheben, dass die Chromatinhäufen der im kreisenden Blute vorhandenen einkernigen grossen Form in der Regel kleiner sind, als man sie in den ungefähr gleich grossen Gebilden der Blutzellen bereitenden Organe vorfindet.

Es dürfte das wohl auf jene früher bereits erwähnten Veränderungen zurückzuführen sein, welche in dem Chromatingehalte der Leukoblasten beim Übertritte in das Blut oder während der Circulation in denselben vor sich gehen.

Das Protoplasma dieser einkernig kleinen und grossen Formen der Leukocyten ist stets, wie bei den Leukoblasten der Blutzellen bereitenden Organe, auf einen schmalen Saum um den den grössten Theil des Zelleibes einnehmenden Kern beschränkt. Der Chromatingehalt in den eingebuchteten und „mehrkernigen“ Leukocyten ist ein wechselnder, stets aber ein gegenüber den einkernigen grossen Formen wesentlich herabgesetzter; hier gibt es eine grosse Zahl von Zwischenstufen. Zu den eingebuchteten Leukocyten zähle ich alle jene Formen, deren Kern eine, wenn auch nur geringe Lappung des Kernrandes zeigt, ich zähle aber auch solche Formen hieher, bei denen die Einkerbung bereits tiefer gegen die Kernhöhle vorgeschritten ist, die aber noch immer aus einem zusammenhängenden, wenn auch difformirten Kerstück bestehen. Unter der von mir aufgestellten Gruppe der

eingebuchteten Zellen befinden sich daher solche, die von Anderen wahrscheinlich zum Theil noch den einkernigen, zum Theil aber bereits den mehrkernigen Formen zugezählt worden sein dürften. Ganz abgesehen von der Untersuchungsmethode sind daher die von mir hier mitzutheilenden Resultate schon aus diesem Grunde mit denjenigen anderer Autoren (Einhorn) nicht direct vergleichbar.

Zu den „mehrkernigen“ Leukocyten zähle ich nur solche, die einen aus mehreren deutlich von einander abgesetzten, meist aber noch mit einander zusammenhängenden Kernfragmenten bestehenden Kern besitzen. Waren bei einzelnen Zellen, die hier für die verschiedenen Gruppen angeführten Charaktere nicht deutlich ausgesprochen, so wurden dieselben von der Zählung ausgeschlossen.

Nach der im Vorangehenden begründeten Auffassung fasse ich die einkernigen (kleinen und grossen) Formen als jugendliche, aus den Blutzellen bereitenden Organen stammende Zellen auf, die eingebuchteten und „mehrkernigen“ Formen jedoch als solche, an denen die degenerativen Vorgänge am Kern bereits begonnen haben oder zum vorläufigen Abschluss gelangt sind.

Von der grössten Bedeutung für die Feststellung der Kernform der Leukocyten ist, wie ich bereits früher hervorhob, die Wahl der Methode, die behufs Verdeutlichung des Kernes, zum Zwecke der Einreihung der Leukocyten in die verschiedenen Gruppen, eingeschlagen wird. Es ist klar, dass alle jene Methoden vermieden werden müssen, welche mit einer Verdeutlichung zugleich eine Veränderung der Kernform bewirken können; Zählungen an Trockenpräparaten oder nach vorausgegangener Einwirkung von Säuren erwiesen sich daher für meine Zwecke als unbrauchbar. Ich werde später Gelegenheit nehmen, zu zeigen, wie wesentlich das Resultat der Zählung durch Verwendung saurer Medien beeinflusst werden kann.

Für eine Anzahl von Zählungen habe ich mich der folgenden Methode bedient, die für den von mir verfolgten Zweck bereits brauchbare Resultate liefert: Das zur Untersuchung verwendete Blut wird direct in einer 8—10proc. Peptonlösung (in 0·6proc. NaCl-Lösung) aufgefangen; 5—8 Tropfen Menschenblut¹ gerinnen in

¹ Die Zählungen sind zumeist an meinem Blute und am Blute eines anderen Individuums (Institutsdiener) ausgeführt; ausserdem wurden noch

5—10 Ccm. Peptonlösung nicht, die weissen Blutzellen behalten darin für einige Zeit die gleiche Beschaffenheit, die sie im unvermengten normalen Blute besitzen. Nach 1—2 Stunden, oft noch früher, sind aber deutliche Zeichen der Decomposition an ihnen zu erkennen. In der Peptonlösung können die Kerne der Leukocyten durch Zusatz einiger Tropfen einer starken Gentianalösung¹ (in 0.6proc. NaCl, da Wasserzusatz vermieden werden muss) gut gefärbt werden. Die Färbung fällt zwar etwas diffus aus, doch gelingt es meist nach kurz dauernder Einwirkung der Farbe (20—30 Min.) bei Anwendung starker Oelimmersionssysteme ($\frac{1}{12}$ " Zeiss, $\frac{1}{20}$ " Reichert, Abbe'scher Beleuchtungsapparat) die Kernform scharf zu erkennen.

Späterhin gewann ich am leukämischen Blute, an welchem ich die Ausarbeitung dieser Methoden der Hauptsache nach vornahm, die Überzeugung, dass auch die Peptonlösung nicht als vollständig indifferent für die Kernform bezeichnet werden kann, auch sie kann noch Einknickungen und Einkerbungen an den einkernigen Zellen hervorrufen, wovon ich mich zum Theil durch directe Beobachtung, zum Theil durch das Resultat der Zählung gegenüber einer anderen, sofort zu bezeichnenden Methode überzeugt habe. Die Zahl der eingebuchteten Zellen fällt daher, wie ich glaube, bei Verwendung der Peptonlösung auf Kosten der einkernigen Zellen zu gross aus.

Die besten und zuverlässigsten Resultate hat mir bisher unverdünntes Kaninchenserum gegeben, das natürlich zu jedem Versuche frisch bereitet werden muss. Die Färbung der Kerne mit Gentiana erfolgt in dem Serum äusserst scharf, dieselben setzen sich daher gegen das ungefärbte Protoplasma sehr deutlich ab. Für 5—8 Tropfen Menschenblut sind 15—20 Ccm. Kaninchenserum erforderlich, da in kleineren Mengen eine Verklumpung von rothen und weissen Blutkörperchen zu grösseren oder kleineren Gerinnseln eintritt. Ich habe mich übrigens durch

mehrfache Zählungen am arteriellen und venösen Blute von Kaninchen in analoger Weise ausgeführt.

¹ Die Wahl der Farbe ist durchaus nicht gleichgiltig. Gentiana in Kochsalz empfiehlt sich wegen seiner Eigenschaft, den Kernsaft rasch und intensiv ohne Veränderung der Kernform zu färben. Dahlia beispielsweise verändert die Kernform.

besondere Versuche davon überzeugt, dass das Resultat der Zählung nicht wesentlich beeinträchtigt wird, ob nun eine Verklumpung von Zellen stattgefunden hat oder nicht. Im ersteren Falle können natürlich nur die isolirten Leukocyten zur Zählung verwendet werden. Zeichen der Decomposition treten bei Verwendung des Kaninchenserums meist später als bei der Peptonlösung ein. Die Färbung der Kerne geht hier viel rascher vor sich, so dass man bereits 5—8 Minuten nach Einwirkung der Farbe die Zählung vornehmen kann.

Die Zählung der Leukocyten im normalen Blute wurde in der Weise vorgenommen, dass das Präparat in möglichst gleichmässiger Weise am Objecttisch von links nach rechts verschoben wurde; bei der Rückwärtsbewegung von rechts nach links wurde nicht gezählt. Dadurch glaube ich mich thunlichst davor gesichert zu haben, dass dieselbe Zelle nicht mehrmals gezählt wurde. Für jede Bestimmung wurden 70—100 Zellen oder noch mehr gezählt, für die Bestimmung im normalen Blute wurden für jede Zählung 4—6 Präparate durchgezählt. Im leukämischen Blute genügt für den gleichen Zweck die Zählung an einem Präparate. Zur Prüfung der Zuverlässigkeit der angewendeten Zählmethode habe ich öfter sowohl am normalen als am leukämischen Blute Controlzählungen in der Weise vorgenommen, dass nach Feststellung des Resultates der einen Zählung sofort aus dem gleichen Blute eine zweite Zählung vorgenommen wurde. Die auf diese Weise gefundenen Differenzen schwankten zwischen 0·2—6^o/. Auf absolute Werthe kann daher die Zählmethode natürlich keinen Anspruch erheben.

Ich lasse nun die Resultate von acht an meinem, der Fingerspitze entnommenen Blute, an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten vorgenommenen Zählungen folgen. Alle Zählungen beziehen sich, wo nicht anders bemerkt ist, auf das mit Kaninchenserum vermengte und mit Gentiana gefärbte Blut.

Tabelle I.

Zählung	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet	
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig
1.	69	7	—	15	43	4	10·2%	89·8%
2.	95	7	5	19	64	—	12·7%	87·3%
3.	108	7	5	20	76	—	11·2%	88·8%
4.	115	10	8	25	72	—	15·6%	84·4%
5.	90	4	4	25	57	—	14·1%	85·9%
6.	105	9	3	30	63	—	11·4%	88·6%
7.	120	10	2	28	78	2	10%	90%
8.	88	5	3	31	49	—	9·1%	90·9%

Hieraus ergibt sich als Mittel für die einkernig kleinen und grossen Leukocyten 11·8% und für die eingebuchteten, zwei- und mehrkernigen 88·2%. — Bei dem anderen gesunden Individuum wurden in vier Zählungen folgende Werthe erhalten:

Tabelle II.

Zählung	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet	
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig
1.	118	18	7	11	80	2	21·2%	78·8%
2.	116	14	6	18	78	—	17·3%	82·7%
3.	127	14	11	15	87	—	19·8%	80·2%
4.	128	16	13	18	81	—	22·8%	77·2%

Daraus ergibt sich als Mittelwerth für die einkernig kleinen und grossen Leukocyten $20\cdot3\%$ und für die eingebuchteten zwei- und méhrkernigen $79\cdot7\%$.

Beim Kaninchen (Carotisblut) erhielt ich als Mittel aus drei an verschiedenen Thieren vorgenommenen Zählungen für die einkernigen kleinen und grossen Leukocyten $21\cdot8\%$, für die eingebuchteten, zwei- und méhrkernigen $78\cdot2\%$.

In Übereinstimmung mit den bisherigen Angaben geht aus diesen Zählungen hervor, dass im circulirenden Blute die méhrkernigen Leukocyten die Mehrzahl der vorhandenen weissen Blutzellen darstellen.

Abgesehen von individuellen Schwankungen, die das Resultat der Zählung in nicht unbeträchtlichem Masse werden beeinflussen können, muss aber auch das Gefässgebiet berücksichtigt werden, aus welchem das zur Zählung verwendete Blut stammt. Denn es ist klar, dass, wenn die hier vertretene Anschauung über die Bedeutung und Herkunft der einkernigen und „méhrkernigen“ Leukocyten zu Recht besteht, das Verhältniss zwischen einkernigen und „méhrkernigen“ Leukocyten in jenen Gefässgebieten ein wesentlich anderes sein muss, in welche die aus den Blutzellen bereitenden Organen stammenden Zellen unmittelbar hineingelangen.

Dass in der Kaninchenlymphe aus dem Truncus lymphaticus intestinalis und dem Ductus thoracicus, abgesehen von einzelnen in regenerativer Theilung begriffenen Formen und den hier nicht in Betracht kommenden Erythroblasten, wirklich ausschliesslich einkernige kleine und grosse Leukoblasten vorkommen, habe ich bereits erwähnt. Directe Zählungen aus dem Blute der linken Vena subclavia, in welche der Ductus thoracicus einmündet, und in welchem daher auch eine mehr oder weniger beträchtliche Zunahme der Zahl der einkernigen Leukocyten im Verhältniss zu den „méhrkernigen“ vorausgesetzt werden muss, habe ich bis jetzt nicht vorgenommen. Ich habe mich vorläufig darauf beschränkt, dieses Verhältniss an dem aus dem Knochenmark abfliessenden Blute für das Kaninchen zu constatiren, zumal ja Neumann¹ bereits darauf hingewiesen hatte, dass beim Frosche

¹ E. Neumann, Berliner klin. Wochenschrift, 1878, pag. 131.

aus der angeschnittenen, aus dem Oberschenkel austretenden Vene ein an weissen Blutkörperchen sehr reiches Blut austritt, sobald man auf den Oberschenkel selbst einen gelinden Druck ausübt. Mir kam es aber bei meinen Versuchen nicht darauf an, den absoluten Gehalt des aus dem Knochenmarke abfliessenden Blutes an weissen Blutkörperchen kennen zu lernen, sondern nur auf das relative Verhältniss der in diesem Blute enthaltenen einkernigen zu den „mehrkernigen“ Formen derselben. Denn meiner Meinung nach ist es nicht die absolute Vermehrung der weissen Blutzellen überhaupt, sondern vielmehr der Nachweis der Zunahme jugendlicher Formen von Leukocyten im Verhältniss zu den älteren Formen in dem aus den Blutzellen bildenden Organen abfliessenden Blute, welcher den Schluss gestattet, dass aus diesem Organe jugendliche Formen weisser Blutkörperchen in die Blutbahn übergeführt werden.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf vier Kaninchen, bei denen das Verhältniss zwischen einkernigen und „mehrkernigen“ Leukocyten an dem Blute einer aus der Tibia austretenden kleinen Vene festgestellt wurde, das ohne Anwendung eines Druckes aus dem angeschnittenen Gefäss ausfloss. In allen vier Fällen wurde das gleiche Verhältniss auch an dem Blute der rechten Vena jugul. externa und in zwei Fällen auch an dem Blute aus der Art. cruralis constatirt. In der folgenden Tabelle sind die diesbezüglichen Resultate der Zählungen zusammengestellt. Sämmtliche Zählungen sind bei Zusatz von Kaninchen-serum und Gentiana angestellt.

Tabelle III.

Kaninchen	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet		Anmerkung
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig	
A_1	93	22	15	16	40	—	39·8%	60·2%	Knochenvene
A_2	119	8	10	8	93	—	15·2%	84·8%	Jugularvene
A_3	81	6	6	6	63	—	14·8%	85·2%	Controlzählung zu A_2
B_1	98	33	12	11	42	—	45·8%	56·2%	Knochenvene
B_2	95	34	9	9	43	—	45·3%	56·7%	Controlzählung zu B_1
B_3	135	22	4	10	99	—	19·2%	80·8%	Art. crural.
B_4	132	19	8	15	90	—	20·5%	79·5%	Jugularvene
C_1	119	35	13	20	50	1	40·3%	59·7%	Knochenvene
C_2	120	31	19	24	46	—	41·7%	58·3%	Controlzählung zu C_1
C_3	83	10	5	18	50	—	18·1%	81·9%	Art. crural.
C_4	94	14	7	13	60	—	22·3%	77·7%	Jugularvene
D_1	94	46	5	9	34	—	54·3%	45·7%	Knochenvene
D_2	110	53	9	8	40	—	56·4%	43·6%	Controlzählung zu D_1
D_3	107	28	7	26	46	—	32·6%	67·4%	Jugularvene
D_4	76	20	4	17	35	—	31·6%	68·4%	Controlzählung zu D_3

Hieraus ergibt sich als Mittelwerth für das Blut der Knochenvene¹ (A_1 , B_1 , B_2 , C_1 , C_2 , D_1 , D_2):

¹ Man findet die bewusste Vene leicht, wenn man die an der vorderen und lateralen Seite des Unterschenkels vorhanden Muskeln (nach doppelseitiger Unterbindung) abpräparirt. Ungefähr in der Mitte des Unterschenkels sieht man auf der lateralen Seite die Communication der Vena saphena parva und der Vena ischiadica. In der Nähe dieser Stelle münden gewöhnlich drei kleine Venenästchen ein, von denen zwei Muskelgefässe

Einkernige Formen: 46.3% .

„Mehrkernige“ Formen: 53.7% .

Für die Jugularvene ($A_2, A_3, B_4, C_4, D_3, D_4$):

Einkernige Formen: 22.8% .

„Mehrkernige“ Formen: 77.2% .

Für die Cruralarterie (B_3, C_3):

Einkernige Formen: 18.7% .

„Mehrkernige“ Formen: 81.3% .

Aus diesen Zählungen geht mithin hervor, dass in dem aus dem Knochen (und wohl auch aus dem Knochenmarke) abfliessenden Blute das Verhältniss zwischen den beiden Leukocytenformen um mehr als das Doppelte zu Gunsten der einkernigen Formen geändert ist gegenüber dem Jugularvenen- und Cruralarterienblute. Es erscheint daher auch der Schluss gerechtfertigt, dass aus dem Knochenmarke stets eine gewisse Menge jugendlicher Formen weisser Blutzellen in die allgemeine Blutbahn übergeführt wird.

Wie wechselnd nun diese Menge bei den verschiedenen Thieren sein kann, das geht beispielsweise aus den Zählungen beim Kaninchen A_1 und D_1 (Tabelle III) hervor. Indessen scheint doch auch mit der Zunahme des Procentverhältnisses für die einkernigen Formen im Knochenmark-Venenblut eine entsprechende Zunahme im Jugularvenenblute einherzugehen; hierüber müssen jedoch erst weitere Zählungen entscheiden. Eine absolute Zunahme der weissen Blutkörperchen im untersuchten Knochenmark-Venenblute bestand in einzelnen Versuchen nicht, doch müssen über diesen Punkt noch weitere Zählungen angestellt werden.

Es sprechen ferner diese Resultate nicht zu Gunsten der bereits früher erwähnten Anschauung, dass die „mehrkernigen“ Leukocyten aus dem Knochenmarke stammen, da sich ein solches Verhalten wohl durch ein anderes Verhältniss zwischen

darstellen, während der dritte schwächste Ast bis an die Tibia verfolgt werden kann, aus welcher er heraustritt. Ich bezeichne dieses Gefäss ganz allgemein als „Knochenvene“.

einkernigen und „mehrkernigen“ Formen im Knochenmark-Venenblut ausdrücken würde, als es thatsächlich besteht.¹

An dem Resultate, dass im circulirenden Blute die „mehrkernigen“ Leukocyten die Mehrzahl der vorhandenen weissen Blutzellen bilden, vermögen diese localen Schwankungen keine wesentlichen Änderungen zu bewirken. Mit Berücksichtigung der im Vorausgehenden begründeten Deutung der „mehrkernigen“ Zellen, und mit Berücksichtigung des Umstandes, dass eine anderweitige Herkunft dieser Zellen nicht constatirt werden konnte, erscheint daher auch die bereits öfter angeführte Annahme gerechtfertigt, dass die aus den Blutzellen bildenden Organen in die Blutbahn in Form einkerniger Leukoblasten übertretenden Zellen im circulirenden Blute unter normalen Verhältnissen eine Umwandlung in „mehrkernige“ Leukocyten, das ist in solche durchmachen, welche einer Weiterentwicklung zu jugendlichen weissen Blutkörperchen nicht mehr fähig sind, und wahrscheinlich dem Zerfalle entgegen gehen. Wie rasch nun diese Umwandlung vor sich geht, darüber lassen sich bestimmte Angaben vorläufig nicht machen, wahrscheinlich ist aber, dass die Einfuhr der neugebildeten Leukoblasten in das Blut in irgend einer nicht näher bekannten Weise durch den Zerfall der Leukocyten im Blute regulirt wird. Hiefür spricht schon der Umstand, dass die Zahl der weissen Blutzellen im circulirenden Blute, abgesehen von den bereits erwähnten Schwankungen eine im Ganzen und Grossen constante Grösse darstellt.

VI. Leukokytose und Leukämie.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von Virchow, die heute bereits zum Gemeingute der Wissenschaft geworden sind, stellen Leukokytose und Leukämie nur quantitativ von einander verschiedene Processe dar. In beiden Fällen handelt es sich um eine vermehrte Neubildung weisser Blutkörperchen, die bei der Leukokytose nur zu einer verhältnissmässig geringen Zunahme der weissen Blutkörperchen, bei der Leukämie jedoch zu einer

¹ Analoge Untersuchungen über das Milzvenenblut habe ich bisher noch nicht vorgenommen.

colossalen Vermehrung der Leukocyten im circulirenden Blute führen kann. Während weiterhin an der vermehrten Neubildung der weissen Blutkörperchen bei der Leukokytose zumeist nur die Lymphdrüsen betheiligt sein können (Virchow), nehmen bei der Leukämie ausser den Lymphdrüsen auch die Milz, und nach Neumann auch das Knochenmark, und zwar letzteres in einer solchen constanten und hochgradigen Weise an der Neubildung der Leukocyten Theil, dass die vermehrte Thätigkeit dieses Organes für sich allein hinreichen soll, um nach Neumann die leukämische Beschaffenheit des circulirenden Blutes zu erklären. Die veränderte Blutbeschaffenheit bei der Leukämie und die oft ganz colossale Volumszunahme der Blutzellen bereitenden Organe stehen daher nach Virchow und theilweise auch nach Neumann in einem causalen Zusammenhange, indem infolge einer aus unbekannter Ursache angeregten zelligen Hyperplasie in diesen Organen die Grössenzunahme dieser Organe und der massenhafte Übertritt von in diesen Organen neugebildeten weissen Blutzellen in das Blut erklärt wird. Die Eintheilung der Leukämie in eine lymphatische, lineale und myelogene Form (oder in verschiedene Mischformen), die man auch am Krankenbette bereits trennen zu können glaubte, wurde durch die vorwiegende Erkrankung des einen oder mehrerer der genannten Organe gestützt.

Da nun Virchow in den von ihm untersuchten Fällen von Leukämie stets auch eine mehr oder minder beträchtliche Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen (Anämie) constatiren konnte, so machte er, gestützt auf die damals herrschende Lehre über die Neubildung rother Blutkörperchen die weitere Annahme, dass bei der Leukämie die Umwandlung der weissen Blutkörperchen in rothe gehemmt sei, wodurch es natürlich zu einer Verminderung der rothen Blutkörperchen kommen muss.

So schien denn die Virchow'sche Lehre von der Leukämie mit allen bekannten Thatsachen in Übereinstimmung zu stehen, und selbst die Mittheilung einzelner Beobachtungen, welche die durch diese Lehre geforderte Übereinstimmung zwischen der Beschaffenheit der im Blute vorhandenen Leukocyten und den betreffenden Formen, wie sie von den erkrankten Blutzellen bereitenden Organen geliefert werden sollten, vermissen

liessen,¹ konnte die Virchow-Neumann'sche Lehre von der Leukämie nicht erschüttern.

Nachdem ich nun mit der Art und Weise der Neubildung weisser Blutkörperchen unter normalen Verhältnissen, sowie mit dem Verhalten derselben im circulirenden normalen Blute bekannt geworden war, handelte es sich darum, die pathologischen Formen der Vermehrung weisser Blutkörperchen, (Leukokytose, Leukämie) von den gewonnenen Gesichtspunkten aus zu untersuchen und zu entscheiden, ob die bei diesen Processen nachweisbaren Vorgänge an den weissen Blutzellen und in den Bildungsstätten derselben die Annahme gesteigerter Neubildungsvorgänge weisser Blutzellen gestatten.

A. Leukokytose.

Ich hatte bisher, abgesehen von jener Form der experimentellen Leukokytose, die man an Thieren nach Aderlässen² hervorrufen kann, und die ich zum Studium der Leukokyteneubildung bei normalen Thieren mehrfach verwendet habe, am Menschen Gelegenheit zwei Fälle von entzündlicher Leukokytose (Tuberculose, Pneumonie) und einen Fall einer „hydrämischen“ Leukokytose (Escherich³) bei chronischer Nierenentzündung zu untersuchen.

In dem einen Falle entzündlicher Leukokytose (Tuberculose) schwankte das Zahlenverhältniss zwischen weissen und rothen Blutzellen bei verschiedenen Zählungen zwischen 1:180 bis 1:240, bei der hydrämischen

¹ Vergl. E. Neumann, Archiv d. Heilkunde, Bd. XIII und Berliner klin. Wochenschr., 1878, S. 118 ff. Kottmann, Symptome der Leukämie, Bern 1871, S. 114. Pentzold und Fleischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 26, S. 365 ff. S. Heuck, Virchow's Arch. Bd. 78, 1879, S. 475 ff. Ferner Laache, Die Anämie, Christiania 1883, S. 237 f. u. A. m. Meistens handelt es sich um Fälle, bei denen trotz entschiedener Überzahl der kleinzelligen Elemente im Blute (Lymphämie) bei der Section nicht die Lymphdrüsen, sondern Milz und Knochenmark erkrankt gefunden wurden, oder bei denen Milz und Lymphdrüsen mit den gleichen kleinzelligen Elementen „vollgepfropft“ (Neumann) erschienen, während im Blute klein- und grosszellige Leukokytan vorhanden waren. Auf weitere Differenzen will ich hier nicht näher eingehen.

² Vergl. Lyon, Virchow's Arch. Bd. LXXXIV, 1881, S. 226 ff.

³ Escherich, Berliner klin. Wochenschrift, 1884, Nr. 10.

Leukokytose zwischen 1 : 120 bis 1 : 195.¹ In dem zweiten Falle entzündlicher Leukokytose (Pneumonie) bestand durch lange Zeit eine hochgradige Anämie (Zahl der rothen Blutkörperchen im CMm. 7—800000; Verhältniss zwischen rothen und weissen Blutkörperchen 1 : 200). Vier Tage vor dem Tode trat eine linksseitige Pneumonie ein, der der Kranke erlag. Am zweiten Tage der Lungenentzündung wurde bereits eine Zunahme der weissen Blutkörperchen bei gleichbleibendem Gehalt an rothen Blutkörperchen constatirt (Verhältniss 1 : 50 bis 1 : 30), die auch am letzten Lebenstage noch vorhanden war. Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark dieses Falles war ich an gut gehärteten Schnittpräparaten (Chromosmium-Essigsäure), nebstbei auch an Isolationspräparaten zu untersuchen in der Lage.

Die wiederholte Untersuchung des circulirenden Blutes der erwähnten Fälle von Leukokytose auf die Kernform der weissen Blutkörperchen ergab Verhältnisse, die mit den im normalen Blute constatirten nahezu übereinstimmten. Die Menge der einkernigen Leukocyten schwankte zwischen 10—20%, bei einigen Zählungen wurden auffallend wenige einkernige Leukocyten gefunden (5—10%). Die Werthe der „mehrkernigen“ und eingebuchteten Zellen schwankten dementsprechend zwischen 80—95%.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass das Mengenverhältniss zwischen einkernigen und „mehrkernigen“ Leukocyten bei der Leukokytose gegenüber dem normalen Blute keine wesentlichen Änderungen zeigt, und dass daher wohl auch die Umwandlung der einkernigen in „mehrkernige“ weisse Blutkörperchen im circulirenden Blute bei Leukokytose in der gleichen Weise, wie unter normalen Verhältnissen vor sich gehen dürfte. Als Grund der Zunahme der weissen Blutkörperchen bei der Leukokytose muss in Übereinstimmung mit den Angaben von Virchow eine Neubildung von Leukoblasten in den Blutzellen bereitenden Organen und daher wohl auch ein vermehrter Übertritt derselben in die Blutbahn angesehen werden.

Dass nicht alle Blutzellen bereitenden Organe sich gleichzeitig an der vermehrten Neubildung von Leukoblasten betheiligen müssen, ist eine Erfahrung, die man bei der Untersuchung der

¹ Die Zählungen in diesen beiden Fällen wurden seinerzeit von weil. Dr. Halla jun. nach der von Thoma angegebenen Methode ausgeführt.

genannten Organe nach Aderlässen an Thieren vielfach constatiren kann. Oft findet man nur die Lymphdrüsen, oft nur das Knochenmark im Zustande vermehrter Thätigkeit, die Milz theiligt sich, bei erwachsenen Kaninchen wenigstens, sehr selten an den Vorgängen der Zellenneubildung, während sie bei erwachsenen Hunden ganz energisch an diesem Prozesse theilnehmen kann, namentlich dann, wenn statt des Blutzellen bildenden rothen Knochenmarkes ein gelbes Fettmark vorhanden ist, was bei alten Hunden gar nicht selten der Fall ist. Bei neugeborenen Hunden ist die Blutzellenbildung in der Milz eine sehr rege. Auch bei (normalen) Thieren (Kaninchen), bei denen keine Blutentziehungen vorgenommen wurden, findet man meistens in den Lymphdrüsen eine viel regere Zellenneubildung als im Knochenmark, ich habe aber in einzelnen Fällen auch das umgekehrte Verhältniss wahrgenommen. Worauf diese Differenzen beruhen, vermag ich nicht zu entscheiden, nur das eine scheint mir festzustehen, dass bei der durch Blutentziehungen hervorgerufenen stärkeren Neubildung von Blutzellen bei Thieren und der wahrscheinlich dadurch bedingten Leukokytose alle Blutzellen bildenden Organe theiligt sein können, wenn auch nicht alle gleichzeitig sich an der Neubildung theiligen müssen. Damit stehen auch die Resultate im Einklang, welche aus der Untersuchung von Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark des einen Falles von Leukokytose beim Menschen gewonnen wurden. In Lymphdrüsen und Milz, in denen übrigens sehr beträchtliche Mengen von Kohlenstaub angesammelt waren, bestand eine ziemlich rege Zellenneubildung im Knochenmark; indem kein Pigment vorhanden war, war dieselbe sehr stark.¹

Einhorn hat aus dem Umstand, dass er bei den von ihm untersuchten Fällen von Leukokytose die Zahl der einkernig kleinen und grossen Blutzellen (Lymphocyten) auffallend niedrig fand, den Schluss gezogen, „dass die Lymphdrüsen sich bei Krankheiten, die mit Leukokytose einhergehen, indifferent verhalten.“ Ich kann aus den bereits angeführten Gründen dieser Schlussfolgerung nicht beitreten.

¹ In den Lymphdrüsen eines Falles von Emphysem und in dem Knochenmarke eines an Typhus gestorbenen Patienten war nur eine sehr geringe Zellenneubildung zu constatiren.

Es geht auf Grund meiner Untersuchungen ebensowenig an, aus der verminderten Zahl der einkernigen Leukocyten im kreisenden Blute bei Leukokytose auf eine verminderte Beteiligung der Lymphdrüsen an der Leukocytenbildung, als aus der vermehrten Zahl der „mehrkernigen“ Formen auf einen gesteigerten Neubildungsprocess ausschliesslich im Knochenmarke zu schliessen. Ich glaube meine Beobachtungen über die experimentelle und die an Menschen beobachtete Leukokytose dahin zusammenfassen zu können, dass die unter normalen Verhältnissen im circulirenden Blute stattfindenden Vorgänge an den weissen Blutzellen bei der Leukokytose keine wesentliche Veränderung erfahren.

Die Umwandlung einkerniger in „mehrkernige“ Zellen findet auch bei der Leukokytose im kreisenden Blute in gleichem, vielleicht sogar etwas erhöhtem Massstabe wie unter normalen Verhältnissen statt. Es liegt daher vorläufig kein Grund vor, die Zunahme der weissen Blutzellen bei der Leukokytose auf veränderte Vorgänge des Zellerfalles im circulirenden Blute zurückzuführen, da solche, so weit sie aus den morphologischen Verhältnissen der Leukocyten im kreisenden Blute erschlossen werden können, bei der Leukokytose nicht nachgewiesen werden können, vielmehr ist es sehr wahrscheinlich, dass die Leukokytose durch eine grössere Zufuhr neugebildeter Leukocyten aus den Blutzellen bereitenden Organen in die Blutbahn bedingt wird, wofür ja auch die Resultate der anatomischen Untersuchungen dieser Organe sprechen.

B. Leukämie.

Die Untersuchung leukämischen Blutes auf die angeführten Verhältnisse führte zu Resultaten, welche mit der herrschenden Lehre über das Wesen der Leukämie nicht in Einklang gebracht werden können.

Ich hatte bisher in sechs Fällen von Leukämie, bei denen stets grosse und kleine Leukocyten im circulirenden Blute vorhanden waren, Gelegenheit, das Blut zu untersuchen und eine

grosse Reihe von Zählungen anzustellen.¹ In dem ersten Falle schwankte das Verhältniss zwischen weissen und rothen Blutkörperchen zwischen 1 : 6 bis 1 : 15. Die Grösse der weissen Blutkörperchen wechselte von 3—8·5 μ . Die Zahl der rothen Blutkörperchen war anfangs etwas vermindert (3·250000), hob sich jedoch im Verlaufe der Beobachtung auf 5·550000 und verblieb auf dieser Höhe durch lange Zeit nahezu constant. Im Ganzen wurden von diesem Falle 30 Einzelzählungen vorgenommen, von denen ich in der folgenden Tabelle einzelne zusammengestellt habe.

Tabelle IV (Leukämie I).

	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet		Anmerkung
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig	
1.	154	92	15	33	11	3	69·5%	30·5%	Pepton, Gentiana
2.	115	71	8	31	3	2	68·7%	31·3%	Controlzählung zu 1.
3.	162	109	11	40	—	2	74·1%	25·9%	Serum, Gentiana
4.	129	84	12	23	9	1	74·5%	25·5%	Controlzählung zu 2.
5.	110	56	14	38	1	1	63·6%	36·4%	Pepton, Gentiana
6.	145	70	17	55	—	3	60%	40%	Pepton, Gentiana
7.	149	70	20	53	5	1	60·5%	39·5%	Controlzählung zu 6.
8.	119	63	24	11	20	1	73·2%	26·8%	Serum, Gentiana
9.	113	65	18	18	9	3	73·5%	26·5%	Controlzählung zu 8.

¹ Der erste Fall lag während mehrerer Wochen auf der Klinik des Herrn Prof. Dr. Gussenbauer, der zweite lange Zeit auf der Klinik des Herrn Prof. Dr. Příbram, die Untersuchung des dritten Falles wurde mir durch Herrn Doc. Dr. W. Fischel ermöglicht, der vierte Fall (Ambulanz des Herrn Prof. Halla) konnte nur ein Mal untersucht werden. Sämmtlichen Herren bin ich für die Überlassung des Materials zu besonderem Danke verpflichtet.

Daraus ergibt sich als Mittel bei Anwendung des Peptons 68·5⁰/₀ einkernige und 34·5⁰/₀ „mehrkernige“ Leukocyten; bei Anwendung des Serum 73·8⁰/₀ einkernige und 26·2⁰/₀ „mehrkernige“ Leukocyten.

Die in voranstehender Tabelle mitgetheilten Zählungen wurden theils zu Beginn der Krankenbeobachtung, theils nach dem Austritte aus der Krankenanstalt angestellt. Während des Aufenthaltes auf der Klinik (Arsenbehandlung) wurden noch zehn weitere Zählungen (und 11 Controlzählungen) vorgenommen; die Procentwerthe für die beiden Gruppen der Leukocyten waren folgende:

Tabelle V (Leukämie I).

	Einkernig gross und klein	Eingebuchtet, zwei- u. mehrkernig
1.	57·7 ⁰ / ₀	42·3 ⁰ / ₀
2.	55·8 ⁰ / ₀	44·2 ⁰ / ₀
3.	59·4 ⁰ / ₀	40·6 ⁰ / ₀
4.	55·7 ⁰ / ₀	44·3 ⁰ / ₀
5.	48 ⁰ / ₀	52 ⁰ / ₀
6.	49·8 ⁰ / ₀	50·2 ⁰ / ₀
7.	56·8 ⁰ / ₀	43·2 ⁰ / ₀
8.	50·4 ⁰ / ₀	49·6 ⁰ / ₀
9.	55·7 ⁰ / ₀	44·3 ⁰ / ₀
10.	55·2 ⁰ / ₀	44·8 ⁰ / ₀

Alle Zählungen mit Pepton, Gentiana.

Daraus ergibt sich als Mittel für die einkernigen Formen der Leukocyten 54·5⁰/₀ und der „mehrkernigen“ 45·5⁰/₀. Worauf diese Änderung im Verhalten der Leukocyten in den genannten beiden Zeiträumen zurückzuführen ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Bei dem zweiten Falle von Leukämie schwankte das Verhältniss zwischen weissen und rothen Blutkörperchen wie 1 : 5 bis 1 : 8. Die Grösse der weissen Blutkörperchen wechselte von 3—10·5 μ . Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug anfangs 2·225000 und hob sich im Verlaufe der Beobachtung auf 3·870000.

Über das Verhalten der weissen Blutkörperchen gibt die folgende Tabelle Aufschluss.

Tabelle VI. (Leukämie II.)

	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet		Anmerkung
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig	
1.	111	54	26	24	4	3	72 $\%$	28 $\%$	Serum, Gentiana
2.	103	60	19	18	5	1	76·7 $\%$	23·3 $\%$	Serum, Gentiana
3.	115	66	22	20	5	2	76·5 $\%$	23·5 $\%$	Controlzählung zu 2.
4.	116	66	16	11	23	—	70·7 $\%$	29·3 $\%$	Serum, Gentiana
5.	129	71	20	13	25	—	70·5 $\%$	29·5 $\%$	Controlzählung zu 4.
6.	143	66	27	25	24	1	65 $\%$	35 $\%$	Pepton, Gentiana

Zählung 6 wurde mit demselben Blute wie Zählung 2 angestellt.

Hieraus ergibt sich als Mittel für die einkernige Form der Leukocyten 73·3 $\%$ und für die „mehrkernige“ Form 26·7 $\%$, während bei Verwendung einer Peptonlösung für die gleichen Formen nur 65 und 35 $\%$ gefunden wurden. Da sich ein ganz gleiches Verhalten auch bereits bei der Untersuchung des ersten Falles (Tab. IV) herausgestellt hat, so scheint mir, wie ich bereits früher erwähnte, die Peptonlösung für derartige Zählungen ungeeigneter als das Serum zu sein.

Wie wesentlich das Resultat der Zählung von der angewandten Mischflüssigkeit beeinflusst wird, geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle VII. (Leukämie II.)

	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet		Anmerkung
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig	
1.	141	31	8	63	38	1	27·6%	72·4%	Saures Serum (2 Tropfen Essigsäure auf 5 Ccm. Serum) Zählung mit dem- selben Blute wie Tab. VI, I.
2.	134	43	17	50	23	1	44·7%	55·3%	10% NaCl, Gentiana. Zählung mit dem- selben Blute wie Tab. VI, I.
3.	109	14	8	63	24	—	20·2%	79·8%	10% NaCl mit etwas Essigsäure versetzt Sonst wie 2.
4.	87	30	11	32	13	1	47·2%	52·8%	Pikrinsäure, Koch- salz. Sonst wie 2.

In dem dritten Falle von Leukämie schwankte das Verhältniss zwischen weissen und rothen Blutkörperchen wie 1 : 10 bis 1 : 25; die Grösse der weissen Blutkörperchen wechselte von 4—11 μ . Von diesem Falle habe ich nur vier Zählungen ausführen können, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind.

Tabelle VIII. (Leukämie III.)

	Leukocyten gezählt	Davon einkernig		Eingebuchtet	Mehrkernig	Zweikernig	Procentisch berechnet		Anmerkung
		klein	gross				Einkernig klein u. gross	Eingebuchtet zwei- und mehrkernig	
1.	110	65	26	15	4	—	82·7%	17·3%	Serum, Gentiana
2.	127	87	20	13	7	—	84·2%	15·8%	Controlzählung zu 1.
3.	228	130	52	27	19	—	79·8%	20·2%	Serum, Gentiana
4.	125	80	20	15	10	—	80%	20%	Serum, Gentiana

Hieraus ergibt sich als Mittel für die einkernige Form der Leukocyten 81·7⁰/₁₀₀ und für die „mehrkernige“ Form 18·3⁰/₁₀₀.

Den vierten Fall hatte ich nur einmal zu sehen Gelegenheit. Die dabei vorgenommene Zählung ergab für die einkernige Form der Leukocyten 75·6⁰/₁₀₀ und für die „mehrkernige“ Form 24·4⁰/₁₀₀.¹

Aus allen beobachteten Fällen von Leukämie ergibt sich mithin als übereinstimmendes Resultat, dass im circulirenden Blute die Zahl der einkernigen Leukocyten über die „mehrkernigen“ bedeutend überwiegt, dass sich mithin das Verhältniss, welches im normalen kreisenden und in dem Blute bei Leukokytose zwischen diesen beiden Gruppen der weissen Blutzellen herrscht, bei der Leukämie gerade umgekehrt hat.

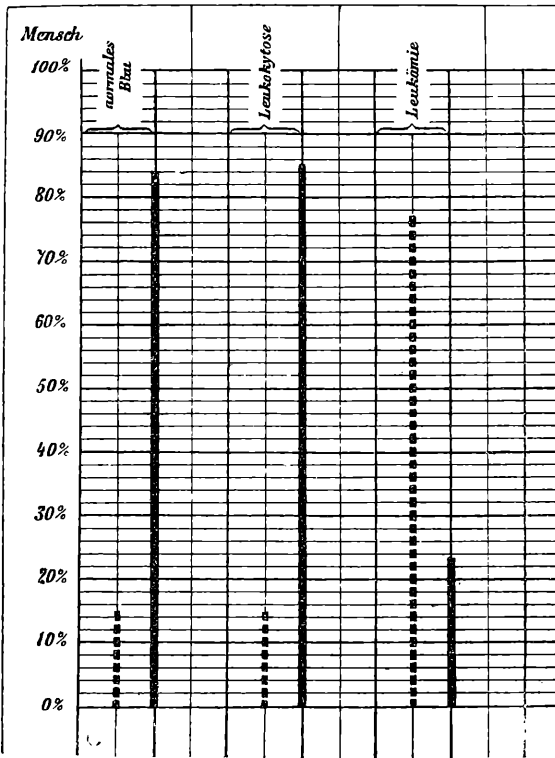
In der beifolgenden graphischen Darstellung (Curve 1) kommt dieses Verhältniss in einfacher und wohl ohne weitere Erklärung verständlicher Weise zur Anschauung. Die in punktirten Linien gezogenen Senkrechten geben die Werthe für die einkernigen, die in fetten Linien gezogenen die Werthe für die „mehrkernigen“ Formen der Leukocyten an.

Die geringe Zahl der bis jetzt auf diese Verhältnisse untersuchten Fälle von Leukämie verbietet natürlich eine Verallgemeinerung des an den beobachteten sechs Fällen gewonnenen Resultates; indessen dürfte doch wohl eine Erörterung der Frage gerechtfertigt sein, in welcher Weise dieses Resultat aufzufassen ist.

Der bedeutend gesteigerte Procentsatz einkerniger Elemente im kreisenden Blute bei der Leukämie lässt eine doppelte Deutung zu: Entweder sind die massenhaft vorhandenen einkernigen Leukocyten bei der Leukämie als der Ausdruck einer hochgradig gesteigerten Neubildung weisser Blutkörperchen in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark (Virchow-Neumann)

¹ Durch die Freundlichkeit des Herrn Doc. D. v. Jaksch hatte ich inzwischen noch Gelegenheit das Blut eines fünften Falles von Leukämie auf der Klinik des Herrn Hof. R. Nothnagel untersuchen zu können. Das Resultat der mit einer 1⁰/₁₀₀ Kochsalz-Gentianalösung angestellten Zählung war 54·1⁰/₁₀₀ einkernige und 45·9⁰/₁₀₀ „mehrkernige“ Leukocyten. Bei einem sechsten Falle, den ich vor Kurzem zweimal zu untersuchen Gelegenheit hatte, fanden sich (Serum-Gentiana) 58·8 und 58·6⁰/₁₀₀ einkernige und 41·2 und 41·4⁰/₁₀₀ „mehrkernige“ Leukocyten.

Curve 1.



anzusehen, oder aber die massenhaft vorhandenen einkernigen Leukocyten sind ein Zeichen dafür, dass die Umwandlung der einkernigen in „mehrkernige“ Leukocyten im circulirenden Blute bei der Leukämie nicht in dem gleichen Masse wie unter normalen Verhältnissen stattfindet. In diesem Falle wäre die bedeutende Vermehrung der einkernigen Zellen bei der Leukämie nicht ohne weiteres auf eine hochgradig gesteigerte Zufuhr neugebildeter weisser Blutzellen zum Blute, sondern vielmehr auf eine fehlende Umwandlung dieser Elemente in mehrkernige zurückzuführen.

An der Hand der im Vorausgehenden mitgetheilten Beobachtungen über die Neubildung weisser Blutkörperchen überhaupt durfte ich hoffen, Anhaltspunkte zur Entscheidung der Frage gewinnen zu können, ob die im circulirenden Blute vorhandenen einkernigen Leukocyten als neugebildete oder in Theilung begriffene Formen anzusprechen sind und ob die

in den Blutzellen bildenden Organen bei der Leukämie (Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark) vorhandenen Prozesse als Neubildungsvorgänge aufgefasst werden können.

Bei der Untersuchung leukämischen Blutes an gut fixirten und gefärbten Präparaten fällt zunächst die Chromatinarmut selbst der grossen Formen der einkernigen Leukocyten auf; meistens findet man Zellen (Fig. 139 und 140), in denen nur ein verhältnissmässig kleiner Chromatinklumpen enthalten ist, während bekanntlich die in Theilung begriffenen grösseren Zellen aus Lymphdrüsen, Milz oder Knochenmark gerade durch ihren relativ grossen Chromatingehalt und durch die eigenthümliche Anordnung des Chromatins ausgezeichnet sind. Derartige Formen in Theilung begriffener Zellen, wie ich sie in den Figuren 68 bis 84 aus den genannten Organen abgebildet habe, habe ich im circulirenden Blute bei Leukämie niemals gesehen. In vereinzelt Fällen wurden auch hier Zellen mit mehrfachen Chromatinhaufen (Fig. 141, 142, 143), sowie Zellen mit zwei voll entwickelten Kernen (Fig. 144) gesehen, während anderseits auch Zellen mit zwei chromatinarmen Kernfragmenten (Fig. 145) vorkamen. Die Mehrzahl der einkernigen Leukocyten war bei den untersuchten vier Fällen von Leukämie chromatinarm, Zeichen der Zelltheilung wurden im circulirenden Blute nur äusserst sparsam gesehen. Aus der Untersuchung des Blutes der untersuchten Fälle von Leukämie konnte ich mithin keinen Anhaltspunkt für die Anschauung gewinnen, dass eine Neubildung weisser Blutzellen innerhalb des kreisenden Blutes in erheblicherem Grade stattfand, da ich voraussetzen muss, dass, wenn eine solche im kreisenden leukämischen Blute stattgefunden hätte, Zeichen derselben auch in weit grösserer Menge daselbst bei den vielfach vorgenommenen Untersuchungen hätten aufgefunden werden müssen.¹

¹ Die „mehrkernigen“ Formen zeigen an fixirten und gefärbten Präparaten im leukämischen Blute fast durchgehends die gleichen Formen wie im normalen Blute. Es fallen aber im leukämischen Blute mehrfach eingebuchtete oder „mehrkernige“ Kernformen auf, welche noch einen oder mehrere verhältnissmässig deutliche Chromatinklumpen erkennen lassen (Fig. 146, 147), was im normalen Blute entschieden nicht so deutlich zu Tage tritt. Ich glaube, dass dabei durch Reagentienwirkung eingebuchtete

Die Untersuchung des circulirenden Blutes der sechs Fälle von Leukämie gestattete mithin nur den Schluss, dass die bedeutende Zunahme der einkernigen Zellen nicht durch eine hochgradig gesteigerte Neubildung von weissen Blutkörperchen in demselben zu Stande kam; sie lässt aber immerhin noch die Möglichkeit offen, dass es sich um eine hochgradig gesteigerte Neubildung von weissen Blutkörperchen in den Blutzellen bereitenden Organen und eine vermehrte Zufuhr derselben zum Blute handelt.

Es erübrigt daher die Frage der hochgradig gesteigerten Neubildung weisser Blutkörperchen in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark bei der Leukämie zu entscheiden. Hierüber muss die anatomische Untersuchung dieser Organe Aufschluss gewähren.

Bisher wurde die Annahme einer „zelligen Hyperplasie“ dieser Organe einfach auf die massenhafte Zellenansammlung in den leukämischen Organen gestützt, wobei allerdings gewisse Vorgänge an den Zellen als Theilungserscheinungen gedeutet wurden, die wir heute als regenerative Theilungen nicht ansprechen können. Wenn wirklich die „zellige Hyperplasie“ der genannten Organe durch hochgradig gesteigerte Zellenneubildung in denselben zu Stande kommt, dann müssen auch dieselben Zeichen der Neubildung in diesen Organen in bedeutend gesteigertem Masse gefunden werden, wie sie früher bereits für die normalen und die Verhältnisse bei Leukokytose erwähnt wurden.

Da mir nun frisches Leichenmaterial nicht zur Verfügung stand, musste ich mich vorläufig an die Untersuchung alten conservirten Materiales wenden, das mir durch Herrn Prof. Chiari aus dem Museum des unter seiner Leitung stehenden pathologisch-anatomischen Institutes mit grosser Liberalität zur Verfügung gestellt wurde. Ich war auf diese Weise in der Lage, die stark „hyperplastischen“ Blutzellen bildenden Organe (Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark) von zwei Fällen von Leukämie, die gleichen, ebenfalls stark vergrösserten Organe eines als hochgradige Lymphomatosis bezeichneten Falles, der während der

oder gespaltene Kernformen vorliegen, da ich mich davon überzeugt habe, dass bei der Einwirkung der früher genannten Medien auf das leukämische Blut gerade derartige Formen von weissen Blutkörperchen in grosser Zahl auftreten.

längere Zeit während klinischen Beobachtung den Eindruck einer Pseudoleukämie mit geringer Leukokytose machte, sowie endlich zwei leukämische Lebern mit hie und da stark entwickelten secundären leukämischen Bildungen zu untersuchen.

Vor Allem muss ich erwähnen, dass es sich bei allen diesen Organen um Alkoholhärtung handelte. Ich habe mich daher zunächst durch besondere Versuche davon überzeugt, dass die früher beschriebene Kernstructur in den Leukoblasten und das Auffinden von Theilungsstadien dieser Zellen durch die genannte Methode nicht behindert wird, während die verklumpende Wirkung des Alkohols (Flemming)¹ auf das Chromatingerüst der Erythroblasten sich in vollstem Masse geltend machte. Doch gelingt es auch an gefärbten Alkoholpräparaten zumeist nicht schwer, Mitosen zu erkennen, wenn solche vorhanden sind, allerdings ist es für diesen Zweck erforderlich, dass man mit den betreffenden Bildern von gut gehärteten (Chromosmium) Präparaten her vertraut ist. Die grösseren Chromatinhaufen der Leukoblasten sind an Alkoholpräparaten vollständig gut erhalten, ihre gegenseitige Lagerung ist gut, die chromatinarmen Stützstrahlen jedoch minder gut kenntlich. In dem Kernsaft der Leukoblasten scheint es unter der Einwirkung des Alkohols mehrfach zu Gerinnungen zu kommen; man trifft dann namentlich in den kleineren Formen derselben mehrfache Körnchen, die wohl, da sie an Chromosmiumpräparaten fehlen, als der Ausdruck derartiger Gerinnungen angesehen werden können.

Es bot übrigens die Untersuchung der Organe des als Lymphomatosis bezeichneten Falles einen entschiedenen Beweis dafür, dass auch an alten Alkoholpräparaten die Zeichen der Leukoblastenbildung mit voller Schärfe aufgefunden werden können.

Sowohl in Lymphdrüsen, als auch in Milz und Knochenmark bestand eine durch Neubildung von Leukoblasten bedingte „zellige Hyperplasie“. Es konnten in den genannten Organen alle früher aus den normalen Organen beschriebenen Stadien der Zellenneubildung aufgefunden werden. (Vergl. Fig. 72 und 82.) Ausserdem wurden deutlich erkennbare Mitosen, ferner auffallend grosse, in Theilung begriffene Zellen und

¹ Flemming, Arch. f. mikr. Anat. 1880, Bd. XVIII, pag. 151 ff.

wiederholt drei- und mehrkernige Zellen gesehen (Fig. 148, 149). Es ist mir nicht unwahrscheinlich, dass derartige grosse Zellen mit den sogenannten epithelioiden Zellen, welche in Lymphomen von Lymphdrüsen und Milz¹ beschrieben werden, identisch sein dürften.

Der Nachweis der in diesem Falle in den Blutzellen bereiten- den Organen und im circulirenden Blute herrschenden Verhält- nissen ist nun desshalb für die uns hier beschäftigenden Fragen von Bedeutung, weil durch dieselben darauf hingewiesen wird, dass trotz des Bestehens einer zelligen Hyperplasie in den genannten Organen eine leukämische Beschaffenheit des Blutes nicht vorhanden war. Es weist dieser Fall darauf hin, dass eine hochgradig gesteigerte Neubildung von Leukoblasten in den Blutzellen bereitenden Organen, wenn sie überhaupt für die Leukämie von Belang ist, für das Zustandekommen dieses Zustandes für sich allein nicht genügt.

Die Untersuchung der Lymphdrüsen, der Milz und des Knochenmarkes der beiden von mir untersuchten Fälle von Leukämie ergab nun, dass in keinem der genannten Organe die Zeichen einer gesteigerten regenerativen Leukoblastenneubildung vorhanden waren. Hier und da fanden sich wohl einzelne grössere Formen derselben, in deren Kern eine Zunahme des Chromatingehaltes constatirt werden konnte, doch waren derartige Bilder seltener als unter normalen Verhältnissen beim Thier oder bei anderen pathologischen Zuständen (Emphysem, Typhus) des Menschen zu finden.

Der Hauptmasse nach waren die drei genannten Organe in beiden untersuchten Fällen mit mehr oder minder gleichartigen kleineren oder etwas grösseren einkernigen Formen weisser Blutkörperchen angefüllt, von dem in den Figuren 138 und 139 angegebenen Aussehen. Ich bin daher (für die untersuchten Fälle) nicht in der Lage, die Volumszunahme dieser Organe auf eine durch regenerative Leukoblastenneubildung bedingte „zellige Hyperplasie“ in diesen Organen zurückzuführen.

¹ Vergl. Ziegler, Lehrbuch der allgem. und spec. pathol. Anatomie, Jena 1885, II, S. 120 ff.

Ich bin mir nun sehr wohl bewusst, dass es nicht angeht, auf die wenigen bis jetzt auf die hier in Betracht kommenden Verhältnisse untersuchten Fälle von Leukämie eine neue Lehre über das Wesen des leukämischen Processes begründen zu wollen. Ich möchte nur die Anregung gegeben haben, dass auch Andere Blut und Blutzellen bereitende Organe bei der Leukämie in der angegebenen Weise und auf die hier auseinander gesetzten Verhältnisse untersuchen. Erst wenn es festgestellt sein wird, ob die hier mitgetheilten Befunde eine Verallgemeinerung zulassen, wird es möglich sein, dieselben für eine Theorie der Leukämie zu verwerthen, wobei es nicht ausgeschlossen ist, dass sich mit dem Bekanntwerden neuer Beobachtungen auch neue Gesichtspunkte für die Beurtheilung des leukämischen Processes ergeben können.

Die folgenden Auseinandersetzungen sind daher nicht als der Ausdruck einer fest begründeten Anschauung über das Wesen des leukämischen Processes anzusehen, vielmehr möchte ich dieselben nur als einen vorläufigen Versuch betrachtet wissen, ob und in welcher Weise es überhaupt möglich ist, die gemachten Angaben für das Verständniss des leukämischen Processes verwerthen zu können.

Mit Rücksicht auf den Umstand nun, dass ich in den Blutzellen bildenden Organen der zwei untersuchten Fälle von Leukämie gesteigerte Neubildungsvorgänge weisser Blutkörperchen nicht auffinden konnte, scheint die Frage erwähnenswerth, ob die Volumszunahme von Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark bei der Leukämie nicht erst secundär, und zwar durch Ablagerung von im Blute circulirenden Leukocyten zu Stande kommen könne?

Im circulirenden Blute von sechs Fällen von Leukämie fand ich den Procentsatz der einkernigen weissen Blutzellen in hohem Grade gesteigert. Die Anschauung, dass diese Zellen neugebildete Formen darstellen, hat durch die anatomische Untersuchung von Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark bei Leukämie bis jetzt keine Stütze gefunden.

Dagegen wird wohl mit Rücksicht auf die früher geschilderten, im normalen Blute sich abspielenden Vorgänge die Annahme gemacht werden dürfen, dass infolge einer verringerten

Umwandlung der einkernigen in „mehrkernige“ Elemente, sowie infolge des verringerten oder ganz fehlenden Zerfalles derselben eine beträchtliche Zunahme der (einkernigen) weissen Blutkörperchen im kreisenden Blute und damit das wesentlichste Symptom der Leukämie zu Stande kommen könne. Dieser Anschauung zufolge wäre die Zunahme der weissen Blutzellen im kreisenden leukämischen Blute wesentlich von Vorgängen abhängig, die sich im circulirenden Blute selbst abspielen.

Bei der Leukämie würde daher im kreisenden Blute stets eine grosse Zahl von weissen Blutzellen vorhanden sein, die jenen Umwandlungsprocessen, welche die Leukocyten im normalen circulirenden Blute erleiden, nicht unterliegen, und daher bis zu einem gewissen Grade wohl als fremde körperliche Elemente im Blute bezeichnet werden dürfen, die an jenen Orten abgelagert werden können, an denen auch andere im kreisenden Blute vorhandene fremde körperliche Elemente (Tusche, Zinn-ober, Trümmer von rothen Blutkörperchen, Hämoglobinderivate)¹ abgelagert und angehäuft werden können.

Der Versuch, die im kreisenden Blute und an den Blutzellen bildenden Organen bei der Leukämie früher gemachten Befunde für das Verständniss des leukämischen Processes zu verwerthen, hat daher die Annahme nahe gelegt, dass die Leukämie eine „selbstständige Bluterkrankung“, und dass die Volumszunahme in den genannten Organen eine secundäre Erscheinung darstelle. Ob diese Anschauung, der ich mit aller durch die Verhältnisse gebotenen Reserve Ausdruck zu geben versucht habe, eine Verallgemeinerung zulässt, werden erst weitere Untersuchungen ergeben; dieselbe ist vorläufig nur aus dem Bedürfnisse entstanden, mir selbst Rechenschaft über die gemachten Beobachtungen zu geben, die ich mit der jetzt allgemein verbreiteten Lehre von der Leukämie nicht in Einklang zu bringen vermochte.

Es ist mir ferner auch sehr wahrscheinlich, dass dem Knochenmarke für das Zustandekommen des leukämischen Processes dieselbe Rolle zufällt, die Neumann² seinerzeit den

¹„Spodogener“ Milztumor von Ponfick bei Hämoglobinämie (Berliner klin. Wochenschrift, 1883, Nr. 26).

²Neumann, Berliner klin. Wochenschr., 1878, Nr. 6, 7, 9, 10.

Lymphdrüsen, und der Milz für den gleichen Process zuertheilt hat, als er aus dem Nachweise der niemals fehlenden Veränderung des Knochenmarkes bei der Leukämie, diesem die Hauptrolle bei dem Zustandekommen des leukämischen Processes, den Veränderungen in den beiden erstgenannten Organen aber secundäre Bedeutung zuschrieb.

Den näheren Zusammenhang zwischen der Veränderung des Knochenmarkes und der leukämischen Blutbeschaffenheit konnte übrigens auch Neumann¹ nicht feststellen. Mit Rücksicht auf den hier vertretenen Standpunkt genügen jedoch jene beiden Momente, auf welche Neumann das Hauptgewicht legt, und zwar die allerdings zweifellose, wenn auch nicht ausschliessliche Betheiligung des Knochenmarkes an der Neubildung der körperlichen Elemente des Blutes unter normalen Verhältnissen, und die massenhafte Ansammlung weisser Blutkörperchen in dem Gewebe des Knochenmarkes bei der Leukämie, nicht, um daraus einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Zunahme der weissen Blutzellen im circulirenden Blute und der Veränderung des Knochenmarkes bei der Leukämie zu erschliessen.

Ich möchte im Folgenden noch kurz auf einige Angaben bezüglich der Auffassung der Leukämie als einer „selbstständigen Bluterkrankung“ eingehen. Das Wesentliche dieser Anschauung müsste ja darin gesucht werden, dass das Blutplasma die demselben innewohnende Fähigkeit, das Protoplasma der weissen Blutkörperchen zu spalten und zu zerfallen (A. Schmidt), bei der Leukämie verloren hat. Welche Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas Platz greifen müssen, damit dasselbe seine normale Function für das Protoplasma der weissen Blutkörperchen verliere, entzieht sich vorläufig noch der Beurtheilung, dergleichen kann nicht entschieden werden, ob nicht bei der Leukämie das Protoplasma der weissen Blutkörperchen selbst Veränderungen erleidet, welche den Zerfall derselben im Blutplasma behindern, eine Anschauung, die in ähnlicher Weise jüngst auch von Birk² ausgesprochen wurde.

¹ Neumann, Berliner klin. Wochenschr., 1878, S. 133.

² L. Birk, Petersburger medicinische Wochenschrift, 1884, Nr. 47, 48.

Die verschiedene Grösse der im circulirenden leukämischen Blute vorhandenen und der in den Blutzellen bildenden Organen abgelagerten weissen Blutzellen kann gegen die Anschauung, dass die letzteren von den ersteren abstammen, nicht angeführt werden, weil es wohl nahe liegt, daran zu denken, dass die Grössenunterschiede der einzelnen Zellen sich erst unter der mehr oder minder langen Einwirkung des Blutplasmas entwickeln und nach der Ablagerung in die einzelnen Organe, sei es durch mechanische, sei es durch anderweitige chemische Momente wieder verwischen können. Desgleichen ist es möglich, dass eine Reihe von Veränderungen in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark¹ als secundäre anzusehen sind, die durch pathologische Vorgänge in den betreffenden Organen hervorgerufen sein können, und mit dem Zustandekommen des leukämischen Processes im Blute in gar keinem ursächlichem Zusammenhange stehen müssen.

Der Versuch, die Leukämie als eine selbstständige Erkrankung des Blutes und nicht der Blutzellen bereitenden Organe aufzufassen, ist bereits einige Male gemacht worden (Kottmann² Biesiadecky³).

Die Angaben dieser Autoren konnten jedoch, zumal sie die Veränderung des Knochenmarkes bei der Leukämie nicht berücksichtigten, der Kritik Neumann's⁴ gegenüber, der ich mich vollständig anschliessen kann, nicht aufrechterhalten werden. Hervorheben will ich nur, dass mir die Anschauung Kottmann's, der auf Grund der nach Essigsäurezusatz beobachteten Kernbilder eine Vermehrung der weissen Blutzellen im circulirenden leukämischen Blute als gesichert ansieht, ganz unhaltbar erscheint; dagegen kann ich mich den von Biesiadecky beigebrachten anatomischen Beobachtungen vollständig anschliessen, die ihm mit der Annahme einer Zellenneubildung in Lymphdrüsen und Milz nicht vereinbar scheinen, vielmehr dafür sprechen, dass das

¹ Vergl. die Angaben von E. Neumann, Archiv d. Heilkunde, ferner Berliner klin. Wochenschr., 1878, a. a. O. Dasselbst finden sich auch die übrigen Literaturangaben zusammengestellt.

² A. Kottmann, Symptome der Leukämie, Bern 1871.

³ Biesiadecky, Wiener med. Jahrbücher, 1876, S. 233 ff.

⁴ E. Neumann: Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 90.

eigentliche Parenchym dieser Gewebe sich nicht activ an der Hyperplasie betheiltigt, dass diese vielmehr durch Anhäufung weisser Blutzellen aus dem circulirenden Blute bedingt wird.

Die früher erörterten Gründe, welche mir die Annahme zuzulassen scheinen, dass die Ursache der leukämischen Blutbeschaffenheit im Blute selbst liegen kann, sind von jenen Kottman's und Biesiadecky's wesentlich verschieden. Dagegen kann ich nicht umhin, der Übereinstimmung in der auf Grund meiner Beobachtungen mir wahrscheinlich gewordenen Auffassung der Leukämie und jener von Groth¹ auf einem ganz anderen Wege gewonnenen zu erwähnen. Auch Groth vermuthet, dass das Blutplasma bei der Leukämie seine protoplasmazersetzenden Eigenschaften verloren hat. Für die von Groth supponirte Annahme, dass es sich hiebei um eine „Reaction“ gegen eine übermässige Einfuhr neugebildeter weisser Blutzellen in das Blut handelt, wäre allerdings zunächst noch der Beweis zu erbringen, dass bei der Leukämie eine zellige Hyperplasie in den Blutzellen bereitenden Organen im Sinne einer intensiven Zellenneubildung in irgend einem Stadium der Krankheit vorkommt, was bis jetzt noch nicht erwiesen, immerhin aber möglich ist.

Die Auffassung der Leukämie als eine selbstständige Bluterkrankung lässt das Vorhandensein einer leukämischen Blutbeschaffenheit ohne gleichzeitige „Hyperplasie“ der Blutzellen bereitenden Organe als möglich erscheinen, setzt einen solchen Zustand, falls eine Verallgemeinerung der gewonnenen Anschauung sich als zulässig erweist, eigentlich für jeden Fall voraus, während von allen Vertretern der Virchow-Neumann'schen Lehre die primäre Erkrankung der genannten Organe als unumgänglich nothwendig für das Zustandekommen der Leukämie angesehen wird. Neumann² selbst präcisirt seinen Standpunkt dahin, „dass bisher noch kein Fall von Leukämie beobachtet worden ist, in welchem nicht die Autopsie eine Erkrankung eines oder mehrerer derjenigen Organe constatirt hätte, welchen wir berechtigt sind, einen Einfluss auf die Blutmischung zuzuschreiben“.

¹ O. Groth: a. a. O. S. 84 ff.

E. Neumann: Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 91.

Er gibt aber selbst zu, „dass nur ein Fall, in welchem auch das Knochenmark neben Lymphdrüsen und Milz sich als gesund erweisen sollte, als Gegenbeweis gelten darf“ gegen die Virchow'sche Lehre der Leukämie. Ein solcher Fall ist nun inzwischen von Leube und Fleischer¹ mit Sicherheit constatirt worden, in welchem bei einer ausgesprochenen leukämischen Blutbeschaffenheit (Verhältniss 1 : 10) Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark als normal befunden wurden. Es handelt sich hierbei, wie es scheint, um einen sehr früh, angeblich circa fünf Wochen nach der Erkrankung zur Beobachtung gelangten Fall, der an einer intercurrenten Erkrankung (Gangrän des Fusses) in einem wahrscheinlich sehr frühen Stadium der Krankheit zu Grunde ging. (Am sechsten Tage der Beobachtung.)

Solche Fälle sind eben äusserst selten, da leukämische Kranke in der Regel recht lange leben, womit zugleich die Möglichkeit für den Eintritt der Veränderungen in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark gegeben sein kann.

Leube und Fleischer haben sich gleichfalls dahin ausgesprochen, dass eine einfache Zurückweisung der Anschauung, welche die Leukämie als „eine selbstständige Bluterkrankung“ auffasst, angesichts des von ihnen beschriebenen Falles nicht mehr möglich ist, wenn nicht zur Erklärung dieses Falles höchst gezwungene Voraussetzungen gemacht werden sollen. Ob die von Litten² beschriebenen Beobachtungen von „vorübergehender Leukämie oder Leukokytose“ gleichfalls hierher gehören, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden, der von Neumann geforderte Gegenbeweis ist indessen bereits durch den Fall von Leube und Fleischer erbracht. Gegen die Auffassung der Leukämie als eine „selbstständige Bluterkrankung“ scheint mir daher auch von diesem Gesichtspunkte aus ein ernsterer Einwand nicht gemacht werden zu können.

Ich habe schliesslich noch auf die Anämie, das ist den mehr oder minder hochgradigen Mangel an rothen Blutkörperchen etwas näher einzugehen, welche bereits von Virchow als ein wesentliches und constantes Symptom der Leukämie aufgefasst

¹ W. Leube und A. Fleischer: Virch. Arch. 1881. Bd. 83. S. 124 ff.

² M. Litten: Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 27.

wurde. Es war ja gerade die nach Virchow niemals fehlende Anämie, welche der Virchow'schen Anschauung von der behinderten Umwandlung weisser in rothe Blutkörperchen bei der Leukämie eine so wesentliche Stütze verlieh.

Zunächst muss ich hervorheben, dass es heute nicht mehr angeht, die Anämie als eine constante Begleiterscheinung der Leukämie zu bezeichnen, seitdem Laache¹ einen Fall von exquisiter Leukämie mit vollständig normaler Zahl der rothen Blutkörperchen und mehrere andere Fälle beschrieben hat, bei denen die Anämie anfangs nur unbedeutend, im Verlaufe der Beobachtung einer normalen Zahl rother Blutkörperchen Platz machte. Zu dieser letzten Kategorie gehört auch der erste von mir hier erwähnte Fall von Leukämie.

Weiterhin muss hervorgehoben werden, worauf übrigens bereits von Neumann² und von Litten³ hingewiesen wurde, dass die Anämie bereits längere Zeit bestanden haben kann, ehe es zur Entwicklung der Leukämie kommt, dass mithin die Anämie nicht eine Folgeerscheinung der Leukämie in dem von Virchow vermutheten Zusammenhange sein muss. Berücksichtigt man nun nach dem früher Mitgetheilten, dass die Ablagerung der im circulirenden leukämischen Blute vorhandenen Leukocyten zunächst gerade in jene Organe erfolgen kann, die auch für die Neubildung rother Blutkörperchen oder deren Vorstufen von ausschlaggebender Bedeutung sind, so ist es leicht verständlich, dass sich in diesen Organen eine Störung der Neubildung rother Blutkörperchen, mithin eine Anämie einstellen kann. Hierüber werden erst weitere Beobachtungen Aufschluss geben müssen.

Hier möchte ich nur darauf aufmerksam machen, dass der Grad der Veränderung der Blutzellen bildenden Organe bei der Leukämie doch wahrscheinlich wesentlich abhängen dürfte von dem Grade der Anhäufung weisser Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute in denselben. Je geringer dieser Zustand entwickelt ist, desto mehr könnte sich auch das Verhalten dieser Organe bei der Leukämie den normalen Verhältnissen nähern. Es würde daher auch mit der Auffassung der Leukämie als einer

¹ S. Laache, a. a. O. S. 256.

Neumann, Berliner klin. Wochenschr. 1878, S. 134.

³ Litten, Berliner klin. Wochenschr., 1877, Nr. 19, 20.

„selbstständigen Bluterkrankung“ nicht im Widerspruche stehen, wenn in einzelnen Fällen in den Blutzellen bildenden Organen noch Kerntheilungen von Leuko- und Erythroblasten aufgefunden werden.

Die Gegenwart von kernhaltigen rothen Blutkörperchen und deren Theilungen (Mitosen) im circulirenden Blute bei der Leukämie dürfte, meiner Meinung nach, mit der Anämie in Zusammenhang zu bringen und von demselben Gesichtspunkte aufzufassen sein, der für die Gegenwart solcher Gebilde bei den verschiedenen Formen von Anämie geltend gemacht wurde (Neumann). Ich kann daher den Umstand, dass man Mitosen (in Erythroblasten oder in kernhaltigen rothen Blutkörperchen) im circulirenden Blute bei der Leukämie vorfinden kann, nicht, wie Flemming, Lavdowsky, Arnold und Andere, als einen Beweis dafür ansehen, dass sich die weissen Blutkörperchen durch Mitose vermehren, und dass bei der Leukämie thatsächlich eine vermehrte Neubildung weisser Blutkörperchen stattfindet.

Von der Menge der ruhenden oder in Theilung begriffenen Erythroblasten im kreisenden leukämischen Blute kann es dann auch abhängen, ob man in den sogenannten secundären leukämischen Bildungen eine grössere oder kleinere Zahl derselben vorfindet. Bizzozero¹ hat vor kurzem erst mitgetheilt, dass er in secundär leukämischen Herden aus Leber und Nieren zahlreiche in mitotischer Zelltheilung begriffene Zellen vorgefunden hat; ich selbst habe derartige Zellen in zwei leukämisch infiltrirten Lebern nur in sehr spärlicher Zahl vorgefunden. Die Hauptmasse der Zellen bestand auch hier aus kleinen einkernigen Elementen von der gleichen Beschaffenheit, wie ich sie früher aus leukämischer Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark beschrieben habe.

Ich möchte daher diese secundär leukämischen Bildungen nicht wie Virchow und Bizzozero als Stätten ansehen, in denen weisse Blutkörperchen neugebildet werden, vielmehr möchte ich mich der bereits von Rindfleisch² und von Ziegler³

¹ G. Bizzozero, Virchow's Archiv, Bd. 99, 1885, S. 378 ff.

² Rindfleisch, Lehrbuch der pathol. Gewebelehre, Leipzig 1873, S. 161, 435 ff.

³ Ziegler, Lehrb. d. allgem. und spec. pathol. Anat. Jena 1881, S. 384.

ausgesprochenen Ansicht anschliessen, dass es sich hier nur um Ansammlungen eines Theiles der im Blute vorhandenen Leukocyten handelt.

VII. Anhang.

Über die im Knochenmarke erwachsener Thiere und in mehreren embryonalen Organen vorhandenen Riesenzellen.

Arnold¹ hat in mehreren Abhandlungen die im Knochenmarke erwachsener Thiere und bei acuter und chronischer Hyperplasie von Lymphdrüsen und Milz (des Menschen) auch in diesen Organen vorhandenen Riesenzellen eingehend beschrieben und die an denselben zur Beobachtung kommenden Theilungsvorgänge, für die er ein eigenes Schema aufzustellen sich veranlasst sah, mit der Neubildung weisser Blutkörperchen in Zusammenhang gebracht. Dieser Umstand bildete für mich die Veranlassung, diesen Gebilden besondere Beachtung zuzuwenden. Ich will hier nur den Eindruck kurz wiedergeben, den die „Riesenzellen“ in meinen Präparaten auf mich machten, ohne mich in eine ausführliche Darstellung über diesen Gegenstand einzulassen.

Ich befolgte hierbei genau die früher beschriebenen Untersuchungsmethoden, da ich mich mehrfach bei der Untersuchung frischer oder nach Arnold's Angaben gefärbter Zellen davon überzeugete, dass zur richtigen Beurtheilung der bei diesen Gebilden etwas complicirten Verhältnisse scharfe Kerntinctionen ein wesentliches Erforderniss sind. Da nun der structurlose Kernsaft der Riesenzellen sich mit den meisten Kernfarbstoffen ebenso intensiv wie an den weissen Blutzellen färbt, so ergibt sich schon daraus, dass wir auch an den Kernen der „Riesenzellen“ nicht Alles als „Chromatin“ im Flemming'schen Sinne ansprechen können, was sich an nicht hinlänglich entfärbten Präparaten gefärbt erhalten hat. Auf die ungleichen Conservirungs-

¹ J. Arnold, Virchow's Archiv, Bd. 93, 1883, S. 1 ff.; Bd. 95, 1884, S. 46 ff.; Bd. 97, 1884, S. 107 ff.; Bd. 98, 1884, S. 501 ff. Vergl. ferner: J. Arnold, Virchow's Archiv, Bd. 82, 1880, S. 377 ff.; Bd. 83, 1881, S. 289 ff.; Bd. 87, 1882, S. 114 ff. In den drei letzten Abhandlungen finden sich die älteren Literaturangaben zusammengestellt.

und Färbungsmethoden dürften daher einzelne Differenzen zurückzuführen sein, die zwischen den hier mitzutheilenden und den von Arnold beschriebenen Beobachtungen bestehen.

Zunächst muss ich hervorheben, dass ich auch in der Leber und Milz der von mir untersuchten Embryonen stets Riesenzellen vorfand, die mit den im Knochenmark erwachsener Thiere (Kaninchen, Hund, Mensch) vorhandenen Gebilden übereinstimmen, so weit man eben bei der Mannigfaltigkeit der Kernform und Kernstructur dieser Gebilde von einer Übereinstimmung sprechen kann.

Auf das Vorkommen derartiger Riesenzellen in embryonalen Organen haben bereits Neumann¹ für die menschliche Leber und Foa und Salvioli² für Milz, Lymphdrüsen, Leber und Knochenmark verschiedener Thiere hingewiesen. Die ausführlichen Untersuchungen Bizzozero's³ über das Knochenmark und über die Riesenzellen desselben sind mir nur aus Auszügen und Besprechungen bekannt geworden.⁴

Einen constanten Befund bilden, wie bekannt, die Riesenzellen im Knochenmark erwachsener Thiere und in der embryonalen Milz und Leber. In Lymphdrüsen und Milz erwachsener normaler Thiere habe ich Riesenzellen niemals gesehen, bei dem untersuchten dreitägigen Hunde fanden sich noch einzelne Exemplare in der Milz vor.

Für die Auffassung dieser eigenthümlichen zelligen Gebilde erscheinen mir nun die folgenden Beobachtungen von einiger Wichtigkeit zu sein.

In der Leber und Milz der untersuchten Embryonen fand ich einige Male grosse zellige Gebilde vor, die meistens von einem deutlich abgegrenzten Hohlraum umschlossen waren und gewöhnlich einen grossen kugeligen Kern besaßen, der vielfach noch eine Zusammensetzung aus mehreren Kernabschnitten erkennen liess. Nicht selten waren in diesen Gebilden mehrere isolirte oder zu grösseren oder kleineren Conglomeraten verschmolzene Kerne nachweisbar. Der Zelleib war meistens grob granulirt und ent-

¹ E. Neumann, Archiv der Heilkunde, Bd. XV, 1874, S. 441.

² Foa und Salvioli, Arch. per le scienze med. 1879, Vol. IV.

³ Bizzozero, Sulla midolla della ossa, 1869.

⁴ Vergl. Virchow's Archiv, Bd. LII, 1871, S. 156.

hielt in vielen Fällen Einschlüsse, die ihrem ganzen Verhalten nach nur als rothe Blutkörperchen angesehen werden konnten. Es ist mir aus meinen Beobachtungen wahrscheinlich geworden, dass hier abgeschlossene, wahrscheinlich mit der Blutbahn nicht in Verbindung stehende und in Degeneration (S. Mayer) begriffene Gefässe vorliegen, zumal ich oft noch die Abgrenzung dieser Gebilde mit einem deutlichen Zellenbeleg (Endothel?) versehen fand. Es kann nun wohl die Anschauung nicht von der Hand gewiesen werden, dass in diesen abgeschlossenen Gefässräumen die rothen Blutkörperchen, die entweder noch in grossen compacten Massen (Fig. 150) oder nur noch in einzelnen Exemplaren (Fig. 152) nachweisbar sind, allmählig zu Grunde gehen, möglicherweise in eine homogene (Fig. 151) oder in eine granulirte Masse sich umwandeln. Oft findet man ein einzelnes rothes Blutkörperchen deutlich gefärbt, während die anderen in dem gleichen Präparate unter der Einwirkung des sauren Alkohols ihren Farbstoff abgegeben haben.

Der Kern dieser Gebilde zeigt nun im Grossen und Ganzen dieselbe Structur wie die Kerne der weissen Blutkörperchen, einzelne dunkler gefärbte Chromatinmassen, und ausserdem ein zartes, hie und da netzförmig angeordnetes, schwach gefärbtes Gerüstwerk. Es dürfte daher, wie ich glaube, die Annahme gestattet sein, dass die in dem abgeschlossenen Gefässe enthaltenen weissen Blutkörperchen, soweit sie nicht aus denselben auswandern, zur Entwicklung des Kerngebildes beitragen, indem sie entweder mit einander verschmelzen und zur Bildung eines grossen Kernes Veranlassung geben, der oft seine Zusammensetzung aus einzelnen Kernabschnitten noch erkennen lässt (Fig. 150), oder indem die einzelnen Kerne (der eingeschlossenen Leukocyten) in ihrer Individualität zunächst erhalten bleiben, und auf diese Weise zur Bildung mehrkerniger Riesenzellen Veranlassung geben. Im Knochenmarke erwachsener Thiere habe ich Bilder von dem Aussehen der Figur 150 niemals gesehen, Einschlüsse von rothen Blutkörperchen im Zelleibe der Riesenzellen wurden öfter constatirt.¹

¹ Auch Arnold (Virchow's Arch. Bd. LXXXVII, S. 142) beschreibt rothe Blutkörperchen in Riesenzellen bei Tuberculose.

Die Möglichkeit dieser Entstehungsweise von Riesenzellen wird wohl kaum umgangen werden können. Die Angabe, dass die Riesenzellen unter normalen und pathologischen Verhältnissen mit Gefässen in Verbindung stehen können, ist auch bereits mehrfach gemacht worden; sehr bestimmt hat sich in dieser Richtung Leboucq¹ ausgesprochen, der den Zusammenhang von Riesenzellen aus dem embryonalen Knochenmark (Myéloplexes de Robin) mit Capillaren bespricht und abbildet; er hält dieselben für das Material zum Aufbau junger Gefässe.

Auch die Annahme, dass Kerngebilde mit einander verschmelzen können, steht durchaus nicht vereinzelt da; Arnold² selbst gibt die Möglichkeit der Entstehung von Riesenzellen durch Confluenz zu, und auch Strassburger³ zieht aus zahlreichen an Pflanzenzellen und an einer Anzahl von thierischen Objecten angestellten Beobachtungen den Schluss, dass den Zellkernen ganz allgemein die Fähigkeit zukommt, mit einander verschmelzen zu können; gewisse Bilder, die man früher als Theilungszustände der Kerne durch Einschnürung gedeutet hat, führt Strassburger auf derartige Verschmelzungen zurück.

Bei der Durchmusterung der verschiedenen Formen von Riesenzellen in den genannten Organen gewinnt man ferner den Eindruck, dass die Entwicklung der Riesenzellen auch hier noch auf eine andere Art, und zwar in derselben Weise vor sich gehen kann, wie dies Flemming, Strassburger, Arnold und Andere für die gleichen Gebilde von anderen Localitäten beschreiben, nämlich in der Weise, dass der Kerntheilung eine Zelltheilung nicht nachfolgt; je nach der Grösse des Kernes und der Zahl der entstandenen Theilungsproducte können dadurch zwei- und mehrkernige Zellen entstehen. So traf ich sowohl im Knochenmarke der untersuchten erwachsenen Thiere als auch in den genannten foetalen Organen vielfach mehrkernige Zellen an, die wohl auf diese Weise entstanden sein dürften (Fig. 149, 153, 154). Dementsprechend finden sich auch grosse einkernige Riesenzellen,

¹ H. Leboucq. Recherches sur le développement des vaisseaux et des globules sanguins. Gand 1876, p. 75 ff.

² Arnold, Virchow's Archiv, Bd. XCVIII, 1884, S. 8 ff. d. S. A.

³ Strassburger, Zellbildung und Zelltheilung, Jena 1880, pag. 27 ff. und pag. 340 ff.

mit einem verhältnissmässig reichlichen Chromatingehalt vor (Fig. 155), aus denen wahrscheinlich die mehrkernigen Riesenzellen durch Theilung hervorgehen dürften; oft findet man die Einschnürungen in derartigen grossen Kernen bereits angedeutet oder vollzogen, jeder Kernabschnitt besitzt dann auch hier wieder eine gewisse Anzahl von Chromatinhaufen.

Endlich möchte ich noch die Aufmerksamkeit auf eine Zellenart richten, die ich namentlich beim Menschen nicht selten antraf (Fig. 156).

Ich habe den Eindruck empfangen, als ob es sich hier um Zellen handelte, welche fremde Zellen in ihren eigenen Zelleib aufgenommen haben, die daher möglicherweise als „Phagokysten“ (Metschnikoff) bezeichnet werden können.

Auch rothe Blutkörperchen oder Trümmer derselben findet man nicht selten in derartigen Zellen eingeschlossen. In dem abgebildeten Falle (Fig. 156) gehören die eingeschlossenen Zellen den „mehrkernigen“ Formen der Leukokysten an; der central gelegene grosse Kern ist wahrscheinlich als der eigentliche Kern der „fressenden“ Zelle anzusprechen. Wenn nun das Protoplasma der aufgenommenen Zellen mit dem Protoplasma der „fressenden Zelle“ verschmilzt, so kann das Bild einer mehrkernigen Riesenzelle entstehen, in der man oft noch durch helle Höfe um einzelne Kernabschnitte an die Zugehörigkeit derartiger Kernfragmente zu besonderen Zellterritorien gemahnt wird. Wenn nun in derartigen Zellen die Kernabschnitte unter einander verschmelzen, können je nach der Menge der ursprünglich vorhandenen Kerngebilde ganz eigenthümliche Formen von Riesenzellen entstehen; möglicher Weise ist die in Figur 157 wiedergegebene Riesenzelle dieser Reihe zuzuzählen.

Ich möchte daher glauben, dass die Riesenzellen an den genannten Localitäten auf verschiedene Art entstehen können, dass die Mannigfaltigkeit der Kernform in denselben zum Theil auf diesen Umstand zurückzuführen ist.

Bei den eigenthümlichen Vorgängen, welche sich in den Kernen dieser Zellen abspielen können, scheint es nicht möglich zu sein, immer zu bestimmen, welcher Zellenreihe irgend eine Riesenzelle angehört, zumal es nicht ausgeschlossen ist, dass

es auch noch unbekannte Entstehungsarten der Riesenzellen gibt.¹

Für die Beurtheilung der Bedeutung der „Riesenzellen“ wird das Studium der verschiedenen Entwicklungsformen derselben möglicher Weise einen gewissen Aufschluss gewähren können, da es ja vor Allem darauf ankommt, zu entscheiden, ob an diesen Zellen unzweifelhafte Zeichen einer regenerativen Zellenneubildung constatirt werden können. Ich habe mich lange Zeit ausschliesslich mit der Untersuchung dieser Frage beschäftigt und eine grosse Reihe von Organen auf die Verhältnisse geprüft. Aus den dabei aufgenommenen zahlreichen Zeichnungen gebe ich hier nur einen kleinen Theil wieder, die Mannigfaltigkeit der Kernformen ist eine so grosse, dass man wohl kaum zwei vollständig gleiche Riesenzellen aufzufinden in der Lage sein wird.

Zunächst möchte ich hervorheben, dass eine grosse Zahl der Riesenzellen durch ganz merkwürdige Kernformen in die Augen fällt. (Fig. 158, 159, 160.) Ich vermag es nicht zu entscheiden, ob diese eigenthümlichen Kernformen bloß durch die Verschmelzung mehrerer Kerne, oder durch Theilungsvorgänge im Kerne, oder endlich durch eine Art Zellenthätigkeit selbst bedingt ist. Da man nämlich derartige Kerne vielfach angenagt oder ausgehöhlt vorfindet (Fig. 161), so drängt sich die Vermuthung auf, dass hier möglicherweise Veränderungen der Kernform vorliegen, die in der Zelle selbst und vielleicht auch durch diese hervorgerufen werden.²

Bei einer grossen Reihe von Zellen lehrt die Untersuchung, dass im Kerne derselben eine entschiedene Abnahme des Chromatins stattfindet; so können grosse einkernige Formen mit spärlichem Chromatingehalt constatirt werden, deren Kerncontour noch Einschnürungen und Einkerbungen aufweist (Fig. 162); es können aber auch mehrkernige Formen aufgefunden werden,

¹ Ein ausgezeichnetes Object für dieses Studium liefert das Knochenmark alter Kaninchen; die Zahl der Riesenzellen ist hier oft eine auffallend grosse.

² Dagegen, dass es sich bei allen diesen verschiedenen Kernformen nicht um ein durch Reagentienwirkung hervorgerufenes Kunstproduct handelt, spricht schon die Mannigfaltigkeit der Form, da man bei einer Reagentienwirkung doch eine gewisse Gleichmässigkeit des „Kunstproductes“ erwarten müsste.

deren Kerne mehr oder weniger mit einander verschmolzen erscheinen; in den einzelnen Kernabschnitten finden sich dann entweder noch Chromatinreste vor (Fig. 163, 164) oder es sind keine Chromatinbaufen in denselben mehr nachweisbar, und dann erscheinen nur noch die Abgrenzungen der einzelnen Kernabschnitte gegen einander mehr oder minder intensiv gefärbt (Fig. 165, 166). Auf derartige Vorgänge dürften wohl auch Kernbilder von dem in Figur 167 wiedergegebenen Charakter zurückzuführen sein. Der Kern erscheint hier nur noch wie eine grosse, vielfach gelappte und geschlungene Blase, ist vollständig chromatinfrei, daher so gut wie gar nicht mehr gefärbt. An nicht genügend entfärbten Präparaten erscheinen jedoch derartige Kerne, wie überhaupt alle Kerne der Riesenzellen aus dem bereits erörterten Grunde, sehr intensiv gefärbt.

Ähnliche Bilder mögen es wohl gewesen sein, welche Rindfleisch¹ zu der Annahme einer Umwandlung der Riesenzellen des Knochenmarkes in „Fibrinschollen“ geführt haben; auch Arnold² hat bereits früher die Umwandlung der Kerne der Riesenzellen (in Tuberkeln) in Gebilde beschrieben, welche immer lichter werden, sich immer weniger tingiren, so dass schliesslich „kernlose lichte Schollen“ entstehen.

Endlich möchte ich noch auf die Fig. 168 verweisen, die man gar nicht selten in verschiedener Form und Abstufung antrifft; möglicherweise gehen derartige Gebilde aus den in den Fig. 165, 166 wiedergegebenen Formen hervor, wenn die einzelnen homogenen Kernabschnitte verschwinden und nur die gefärbten Abgrenzungen derselben als Kernrest zurückbleiben.

Ich kann mich daher schon aus dem bis jetzt geschilderten Verhalten eines grossen Theiles³ der an den genannten Localitäten vorkommenden Riesenzellen nicht der Anschauung von Arnold anschliessen, dass dieselben zur Neubildung weisser

¹ Rindfleisch, Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 17, 1879.

Arnold, Virchow's Archiv, Bd. 87, S. 134 ff.

³ Dass echte Karyomitosen an einzelnen Riesenzellen vorkommen können, scheint mir nach einigen Bildern, die ich gesehen habe, kaum zweifelhaft; von der Gegenwart wahrer Zelltheilungen konnte ich jedoch nicht überzeugen. Übergangsformen zwischen derartigen Karyomitosen und den hier beschriebenen Formen der Riesenzellen habe ich nicht gesehen.

Blutkörperchen in näherer Beziehung stehen; es ist mir vielmehr wahrscheinlich, dass regenerative Vorgänge, insofern es sich um Neubildung der gleichen oder einer nahe verwandten Zellenart handelt, an den beschriebenen Formen der Riesenzellen (der genannten Localitäten) überhaupt nicht vorkommen, dass dieselben vielmehr zu den degenerativen Vorgängen der Leukocyten in einer näheren Beziehung stehen.

In dieser Vermuthung werde ich noch durch folgende Gründe bestärkt:

1. In den untersuchten embryonalen Organen waren die Riesenzellen viel spärlicher als im Knochenmarke erwachsener Thiere vorhanden. Je jünger der Embryo war, desto seltener wurden auch Riesenzellen in Leber und Milz constatirt.

In der Leber eines 3·3 Cm. Rindsembryo wurden nur noch Zellen von dem in Fig. 155 und 149 widergegebenen Charakter gefunden, mithin Zellen, welche nur auf einen regen Kerntheilungsprocess hinzuweisen scheinen; erst in den späteren Embryonalstadien treten auch die übrigen Formen der Riesenzellen, namentlich in der Leber auf.

2. In den Lymphdrüsen erwachsener Kaninchen und Hunde, in denen doch stets ein lebhafter Neubildungsprocess von Leukoblasten stattfindet, habe ich weder unter normalen Verhältnissen noch nach starken Blutentziehungen Riesenzellen gefunden.

3. Auch im Knochenmarke liegen, wie man sich an Schnittpräparaten überzeugen kann, die Riesenzellen in der Regel nicht in jenen Bezirken, wo eine lebhafte Neubildung von Leuko- und Erythroblasten stattfindet, vielmehr habe ich die Hauptmasse derselben namentlich in jenen Bezirken gefunden, in denen sich auch die degenerativen Formen der Leukocyten vorfinden. Da aber, wie ich früher bereits erwähnte, die Abgrenzung dieser Bezirke im Knochenmark überhaupt keine vollständig scharfe ist, so kann man in einzelnen Fällen neben Riesenzellen auch einzelne in Neubildung begriffene Leuko- und Erythroblasten vorfinden.

VIII. Schlussfolgerungen.

1. In den Blutzellen bildenden Organen des Kalt- und des Warmblüters kommen zweierlei Arten von farblosen (hämoglobin-

freien) Zellen vor, von denen die eine (Leukoblasten) das Bildungsmaterial für die weissen, die andere (Erythroblasten) das Bildungsmaterial für die rothen Blutkörperchen abgibt. Beide Zellenarten sind durch einen differenten Kernbau und einen differenten Theilungsmodus, sowie durch eine differente Beschaffenheit des Zellprotoplasma sicher von einander zu unterscheiden, schon die differenten morphologischen Charaktere ermöglichen eine Erkennung der beiden Zellenarten.

2. Aus den Blutzellen bereitenden Organen gelangen neugebildete (junge einkernige) Leukoblasten in die Blutbahn, hier erleiden die Kerne derselben wahrscheinlich unter der Einwirkung des geänderten Mediums eine Reihe von Veränderungen, welche nicht zu einer Kern- und Zellenneubildung führen und in diesem Sinne als degenerative Vorgänge aufgefasst werden können, da es sich dabei um einen Zerfall des Kernes in mehrere Kernfragmente (mehrkernige Formen der Leukocyten) handelt, dem sich wahrscheinlich auch ein Zerfall der ganzen Zelle (A. Schmidt) anschliesst. Im Sinne A. Schmidt's kann man daher auch die morphologischen Veränderungen, welche die Kerne der jugendlichen (einkernigen) Formen der Leukocyten im kreisenden Blute durchmachen, als „eine Art Reifung zum Zerfalle (A. Schmidt) auffassen, wobei wahrscheinlich die Beschaffenheit des Blutplasma eine Hauptrolle spielt. (A. Schmidt.)

Zufuhr und Zerfall von Leukocyten dürften unter normalen Zuständen in einem Abhängigkeitsverhältnisse zu einander stehen.

3. Die Zufuhr von Erythroblasten zum Blute ist bisher nur aus den Lymphdrüsen (des Kaninchens) constatirt; es bleibt noch unentschieden, ob diese Elemente auch aus den anderen Blutzellen bereitenden Organen in das Blut übergeführt werden. Die Umwandlung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen erfolgt beim Warmblüter unter normalen Verhältnissen nicht in den Lymphdrüsen; ob dieser Vorgang im kreisenden Blute selbst oder in gewissen Organen stattfindet, ist noch nicht sichergestellt. Doch sprechen die grosse Menge kernhaltiger rother Blutkörperchen im Knochenmark, sowie andere in diesen Organen sich abspielende Vorgänge (E. Neumann) sehr zu Gunsten der Anschauung, dass dem Knochenmarke eine wesentliche Rolle bei diesem Prozesse zufällt.

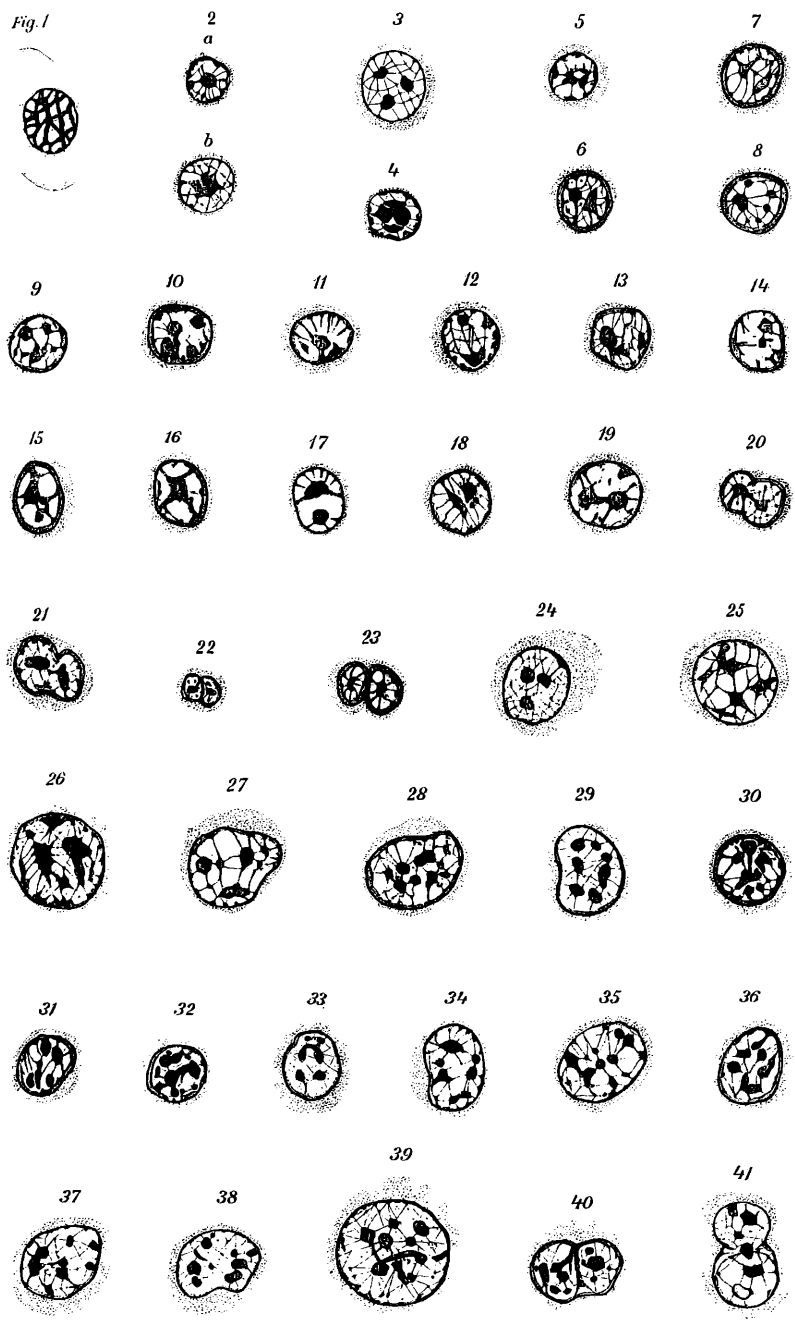
4. Leukokytose und Leukämie sind nicht nur quantitativ, sondern wahrscheinlich auch qualitativ von einander verschiedene Prozesse. Bei der Leukokytose findet eine vermehrte Neubildung von Leukoblasten in den Blutzellen bereitenden Organen und daher wohl auch eine vermehrte Zufuhr von Leukocyten zum Blute statt. Es konnten bisher keine Zeichen dafür aufgefunden werden, dass bei der Leukokytose wesentlich geänderte Bedingungen des Zerfalles der weissen Blutzellen an der Zunahme dieser Zellen im kreisenden Blute mitwirken. Bei der Leukämie hingegen konnte ich mich von einer vermehrten Neubildung von Leukoblasten in den Blutzellen bereitenden Organen bisher nicht überzeugen. Da aber anderseits bei der Untersuchung der weissen Blutzellen im kreisenden Blute bei Leukämie Merkmale gefunden wurden, die auf einen verminderten Zerfall von Leukocyten hinweisen, so wird dadurch die Anschauung nahe gelegt, dass die Zunahme der weissen Blutzellen im leukämischen Blute durch einen verminderten Zerfall der weissen Blutzellen im circulirenden Blute infolge einer veränderten Beschaffenheit des Blutplasma, vielleicht auch der Leukocyten selbst, bedingt sein kann. Es wird dadurch auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Leukämie eine „selbstständige Blutkrankheit“ ist.

5. Die im Knochenmark erwachsener Thiere und in der embryonalen Leber und Milz vorhandenen Riesenzellen können, soweit es sich um die hier beschriebenen Formen handelt, mit der Neubildung weisser Blutkörperchen nicht in Zusammenhang gebracht werden.

Erklärung der Abbildungen.

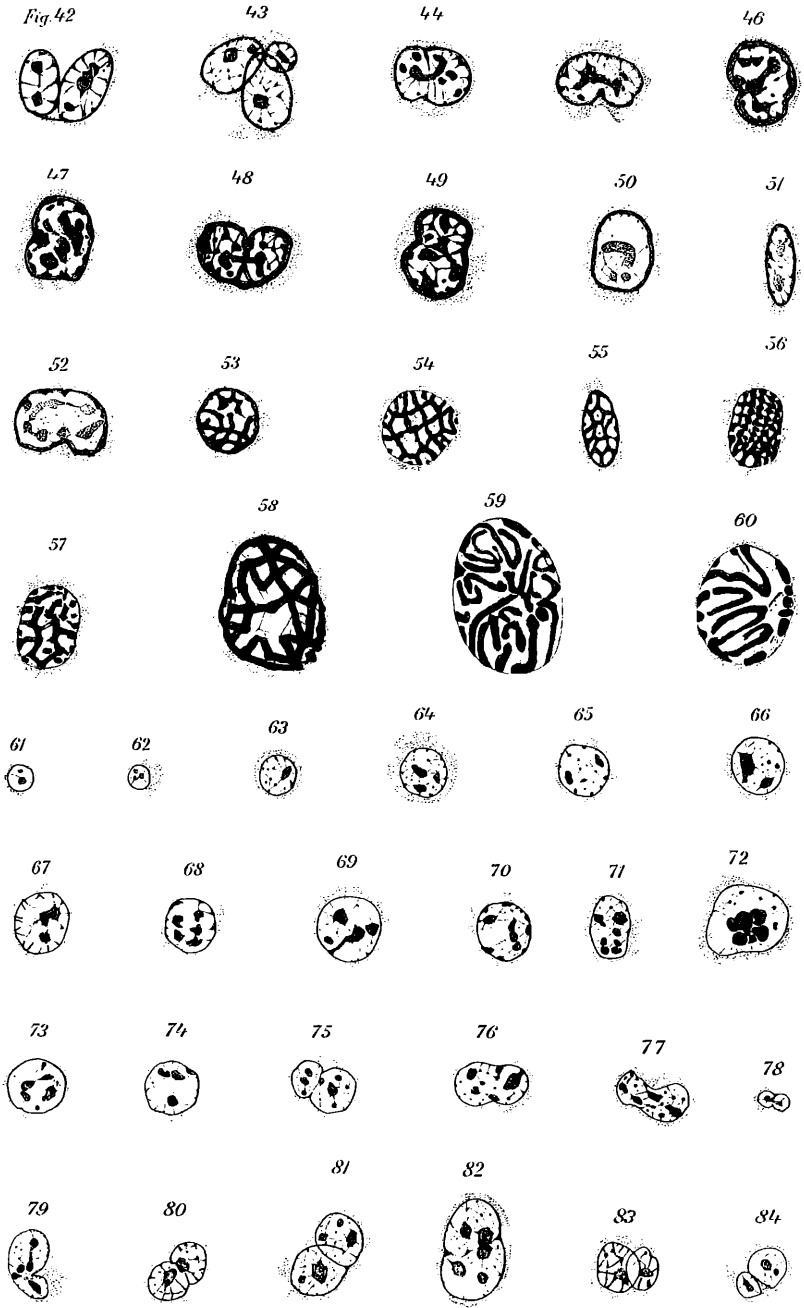
- Fig. 1. Rothcs Blutkörperchen aus circulirendem Blute vom *Sal. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
2. (*a* und *b*) Leukoblasten aus der Salamandermilz. Das Nähere im Text 1% NaCl-Lösung Safranin.
3. und 4 Leukoblasten aus der Salamandermilz. Das Nähere im Text. Pikrin-Kochsalzlösung. Jod-Hämatoxylin.
5. und 6. Ebensolche Zellen wie 3 und 4. 1% NaCl-Lösung. Safranin.
7. Leukoblast aus der Salamandermilz. Das Nähere im Text. 1% NaCl-Lösung. Safranin.
- 8 und 9. Ebensolche Zellen wie 7. 1% NaCl-Lösung. Fuchsin-färbung.
- 10, 11 und 12. Ebensolche Zellen wie 7. Das Nähere im Text. 1% NaCl-Lösung. Fuchsinfärbung.
- 13 und 14. Einkernige Leukocyten aus dem circulirenden Salamanderblut. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
- 15 und 16. Leukoblasten aus der Salamandermilz. 1% Kochsalz-lösung. Safranin.
17. Ebensolche Zelle wie Fig. 15 und 16. Das Nähere im Text. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
18. Ebensolche Zelle wie Fig. 17. 1% NaCl-Lösung. Fuchsinfärbung.
19. Ebenso wie Fig. 18. Das Nähere im Text.
- 20, 21, 22, 23. In Theilung begriffene Kerne weisser Blutkörperchen. Fig. 20 und 22, aus dem circulirenden Blute, 21 und 23 aus der Milz. In beiden Fällen entzündliche Leukokytose. 1% NaCl-Lösung. Safranin.
24. Grösseres weisses Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute. *Salam. mac.* (Entzündliche Leukokytose) 1% NaCl. Fuchsin.
- 25, 26. Grössere weisse Blutkörperchen aus normalem, circulirenden Blute. *Salm. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
27. Leukoblast aus der Salamandermilz. Das Nähere im Text. Pikrin-Kochsalz. Jod. Hämatoxylin.
28. Grosses weisses Blutkörperchen aus circulirendem Blute. *Salm. mac.* (Entzündliche Leukokytose) 1% NaCl. Safranin.
29. Leukoblast aus der Milz von *Trit. crist.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.

Fig. 1



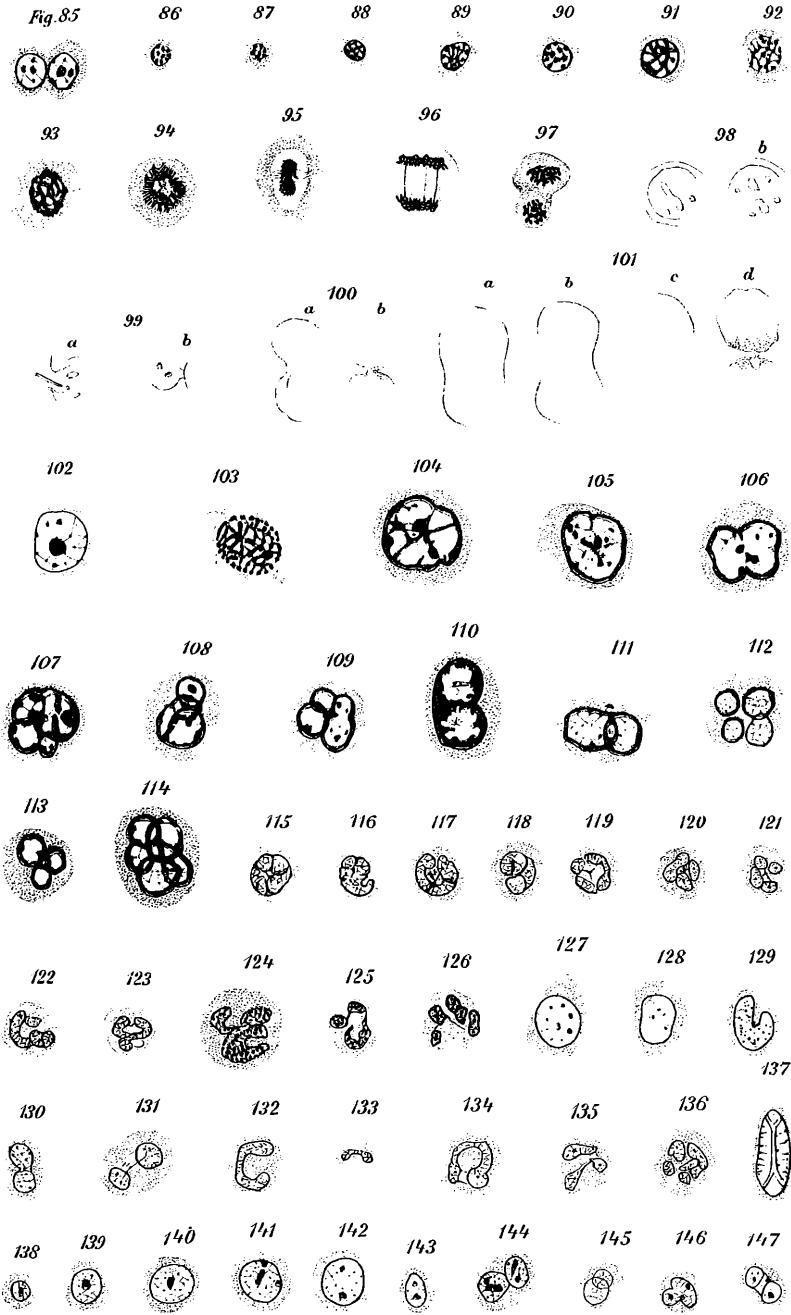
Autor del

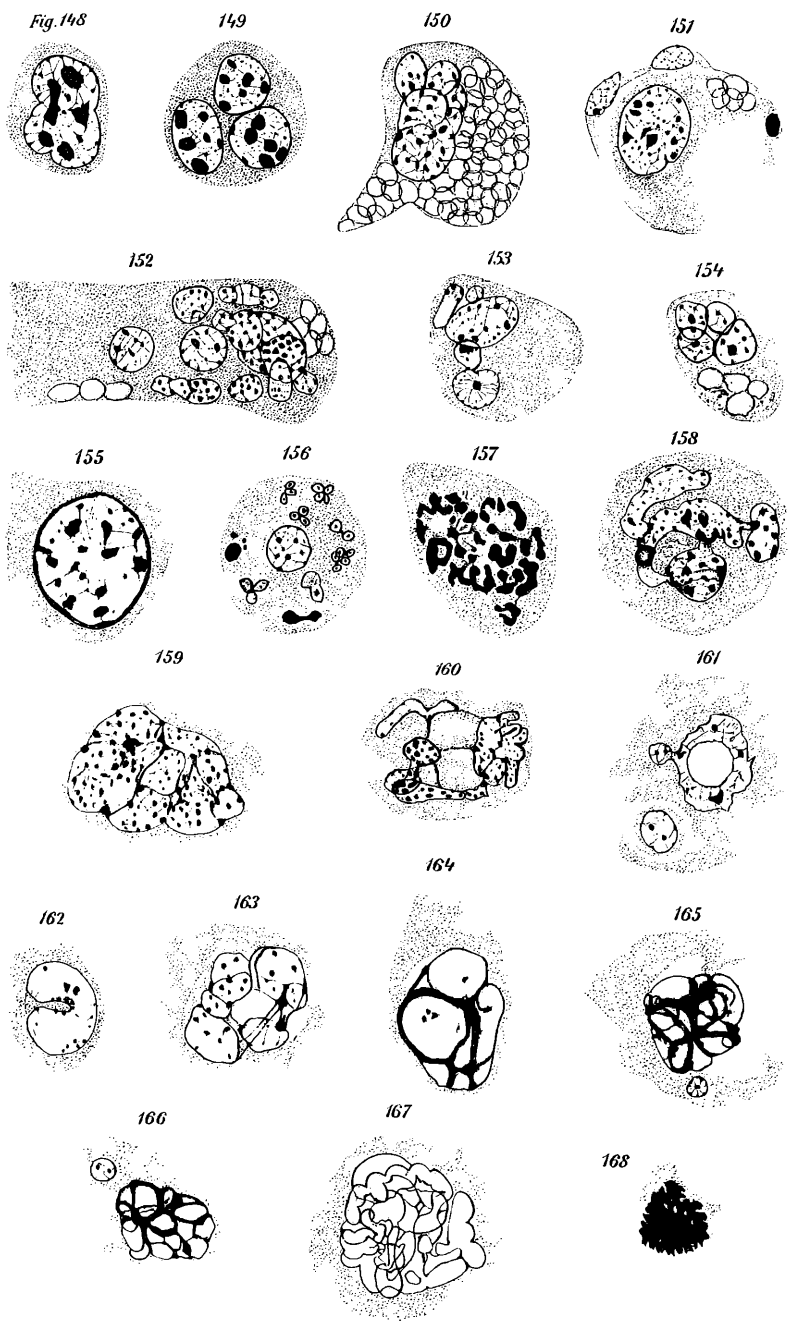
K. k. Hoflithografie von A. Haas



Autor del

K.k Hoflithograf





Autor del.

K. k. Hoflithografie von A. Haase, Prag

- Fig. 30, 31, 32. Leukoblasten aus der Milz von *Salm. mac.* Das Nähere im Text. Fig. 30 und 31 stammen von einem Thier mit entzündlicher Leukokytose. 1% NaCl. Safranin.
33. Weisses Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute von *Sal. mac.* (Entzündliche Leukokytose). Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
- 34, 35. Weisse Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute vom *Salm. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
- 36, 37. Leukoblasten aus der Milz von *Salm. mac.* Fig. 36 stammt von einem Thiere mit entzündlicher Leukokytose. Das Nähere im Text. Methode wie bei der vorhergehenden Figur.
38. Wie Fig. 34 und 35.
39. Leukoblast aus der Milz von *Salm. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text. Ganz ähnliche Zellen wurden auch im circulirenden Blute gesehen.
40. In Theilung begriffenes weisses Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute von *Salm. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
41. Leukoblast in Theilung aus der Milz von *Sal. mac.* (Entzündliche Leukokyt.) Alles Andere wie bei Fig. 40.
42. Leukoblast in Theilung aus der Milz von *Sal. mac.* (Entzündliche Leukokytose) Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
43. Leukoblast in Dreitheilung aus der Milz von *Salm. mac.* Alles Andere wie in Fig. 42.
- 44 und 45. Weisse Blutkörperchen (in Theilung) aus dem circulirenden Blute von *Salm. mac.* Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
- 46, 47, 48, 49. In Theilung begriffene Leukoblasten aus der Milz von *Salm. mac.* 1% NaCl. Safranin. Das Nähere im Text.
- 50, 51, 52. Weisse Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute von *Salm. mac.* (Entzündliche Leukytose.) Pikrin-Kochsalz, Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
- 53, 54. Erythroblasten aus der Salamandermilz. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
55. Spindelförmiges rothes Blutkörperchen aus dem circulirenden Blute. (Entzündliche Leukokyte.) Sonst wie bei Fig. 53, 54.
- 56, 57. Erythroblasten aus der Salamandermilz. Aus Schnittpräparaten nach Flemming's Methode.
58. Erythroblast aus einem Schnittpräparate einer Salamandermilz. Härtung und Färbung nach Flemming. Das Nähere im Text.
59. Segmentirter Mutterknäuel eines Erythroblasten. Sonst wie Fig. 58. Verg. $\frac{1}{20}$ Reichert Oc. 4.
60. Polseite eines Erythroblasten aus der Salamandermilz. Sonst wie Fig. 58.
61. Leukoblast aus der Milz eines Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.

- Fig. 62. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Aus einem nach Flemming gehärteten und gefärbten Schnittpräparate.
63. Leukoblast aus der Milz eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
64. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
65. Leukoblast aus der Milz eines dreitägigen Hundes. Schnittpräparat gehärtet und gefärbt nach Flemming.
66. Leukoblast aus dem Knochenmarke eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
67. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
68. Leukoblast aus dem Knochenmarke des Menschen. Leukokytose-Anämie. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
69. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
70. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
71. Leukoblast aus einer mesent. Lymphdrüse des Menschen. Leukokytose Anämie. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
72. Leukoblast aus einer mesent. Lymphdrüse des Menschen. Lymphomatosis. Alkoholhärtung. Safranin.
73. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
74. Leukoblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
75. Wie Fig. 74.
76. Leukoblast aus dem Knochenmarke eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
77. Leukoblast aus der Milz eines Schafembryo von 19 Ctm. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
78. Leukoblast in Theilung aus dem Knochenmark des Menschen. Leukokytose, Anämie. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
79. Leukoblast in Theilung aus einer mesenterialen Lymphdrüse vom Menschen; Leukokytose, Anämie. Aus einem Schnittpräparate. Methode nach Flemming.
80. Leukoblast in Theilung aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
81. Leukoblast in Theilung aus dem Knochenmarke eines erwachsenen Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
82. Leukoblast in Theilung aus einer mesenterialen Lymphdrüse des Menschen. Multiple Lymphome. Alkoholhärtung. Schnittpräparat. Safranin.
83. Leukoblast in Theilung aus einer bronch. Lymphdrüse des Menschen. Leukokytose, Anämie. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.

- Fig. 84. Leukoblast in Theilung aus dem Knochenmarke des Menschen. Leukokokytose, Anämie. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
85. Leukoblast in Theilung aus der Leber eines 25 Ctm. Schafembryo. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
86. Erythroblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
87. Erythroblast aus der Milz eines dreitägigen Hundes. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
88. Wie Fig. 87. Das Zellprotoplasma homogen, wahrscheinlich hämoglobinhaltig. (Kernhaltiges rothes Blutkörperchen.)
89. Erythroblast aus dem Knochenmarke des Menschen. Leukokytose Anämie. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
90. Erythroblast aus einer Lymphdrüse eines dreitägigen Hundes. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
91. Wie Fig. 90.
92. Erythroblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming.
93. Erythroblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Methode nach Flemming. Die Kernfäden miteinander verbacken.
94. Erythroblast aus dem Knochenmark des Menschen. Leukokytose. Anämie (Kranzform des Muttersternes). Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
95. Erythroblast aus dem Pancreas Asellii eines erwachsenen Kaninchens. Schnittpräparat. Methode nach Flemming. (Äquatorialplatte.)
96. Erythroblast aus der Milz eines dreitägigen Hundes. Schnittpräparat. Methode nach Flemming. (Doppelstern.)
97. Erythroblast aus der Lymphdrüse eines dreitägigen Hundes. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. (Doppelstern. Übergang zum Tochterknäul.)
98. *a* und *b*. Überlebender Leukokoblast aus der Kaninchenlymphe 1% Kochsalzlösung. Das Nähere im Text.
99. *a* und *b*. Überlebender Leukoblast in zwei verschiedenen Theilungsstadien. Kaninchenlymphe. 1% NaCl. Das Nähere im Text.
100. *a* und *b*. Überlebender Erythroblast in zwei verschiedenen Theilungsstadien. Kaninchenlymphe 1% NaCl. Das Nähere im Text.
101. *a*, *b*, *c*, *d*. Überlebender Erythroblast in vier verschiedenen Theilungsstadien. Kaninchenlymphe. 1% NaCl. Das Nähere im Text.
102. und 103. Leberzellen von einem Rindsembryo 3·3 Ctm., nach der Methode von Flemming gehärtet und gefärbt. Das Nähere im Text.
- 104, 105, 106. Leukokyten mit eingebuchtetem Kern aus circulirendem Salamanderblut. Fig. 104 1% NaCl. Safran. Fig. 105, 106. Pikrin-Kochsalz, Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.

- Fig. 107, 108, 109. Mehrkernige Leukocyten aus circulirendem Salamanderblut. Das Nähere im Text. Fig. 107. 1% NaCl. Safranin. Fig. 108, 109. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
- 110, 111, 112, 114. Mehrkernige Leukocyten aus circulirendem Salamanderblut. Das Nähere im Text. Fig. 110, 114. 1% NaCl. Safranin. Fig. 111, 112. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
113. Mehrkerniges weisses Blutkörperchen aus circulirendem Blute, von Triton crist. 1% NaCl. Safranin.
- 114—121. Entwicklung mehrkerniger aus einkernigen Leukocyten aus dem circulirenden Blute eines normalen Menschen (mein Blut). Fig. 117 und 119. 1% NaCl. Gentiana. Die übrigen Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxyl.
- 122, 123. Mehrkernige Leukocyten aus meinem Blut. In angesäuertes (0.2% HCl.) Kochsalzlösung aufgefangen. Gentiana.
- 124, 125, 126. Mehrkernige Leukocyten aus leukämischem Blute. Trockenpräparat. Gentiana. Das Nähere im Text.
- 127, 128. Knochenmarkszellen vom Hund mit spärlichem Chromatinhalt. Pikrin-Kochsalz Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
- 129—136. Verschiedene Formen chromatinarmer Knochenmarkszellen vom Kaninchen. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin.
137. Spindelförmige weisse Blutzelle aus dem circulirenden Salamanderblute. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
- 138—147. Weisse Blutkörperchen aus leukämischem Blute. Fig. 140, 141, 144 nach Präparaten aus 1% NaCl. Safranin. Vergrößerung 730. Die übrigen Figuren nach Präparaten aus Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
148. Grosser in Theilung begriffener Leukoblast aus menschlichem Knochenmark. Lymphom. Alkoholpräparat. Safranin.
149. Dreikerniger Leukoblast aus menschlicher Milz. Lymphom. Alkoholpräparat. Safranin.
150. Riesenzelle aus der Leber eines 19 Ctm. Schafembryo. Querschnitt. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
151. Riesenzelle aus der Milz eines dreitägigen Hundes. Methode nach Flemming. Querschnitt. Das Nähere im Text.
152. Riesenzelle aus der Leber eines 25 Ctm. Schafembryo. Schrägschnitt. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
153. Riesenzelle aus dem Knochenmarke des Menschen. Anämie. Leukocytose. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
154. Riesenzelle aus dem Knochenmarke eines erwachsenen Hundes. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
155. Riesenzelle aus der Leber eines 25 Ctm. Schafembryo. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
156. Riesenzelle aus einer Lymphdrüse vom Menschen. Anämie, Leukokyt. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.

- Fig. 157. Riesenzelle aus dem Knochenmarke eines erwachsenen Kaninchens. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
158. Riesenzelle aus dem Knochenmarke vom Menschen. Anämie. Leukokyt. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
159. Riesenzelle aus der Leber eines 19 Ctm. Schafembryo. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text
160. Riesenzelle aus dem Knochenmarke vom Menschen. Typhus. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
161. Riesenzelle aus der Leber eines 25 Ctm. Schafembryo. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.
162. Riesenzelle aus dem Knochenmarke vom Menschen. Anämie. Leukokytose. Methode nach Flemming. Das Nähere im Text.
163. Riesenzelle aus dem Knochenmarke eines alten Kaninchens. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text
- 164, 165, 166, 167, 168. Riesenzellen aus dem Knochenmark von erwachsenen Kaninchen. Pikrin-Kochsalz. Jod-Hämatoxylin. Das Nähere im Text.

Sämmtliche Figuren sind mit Ölimmersion $\frac{1}{12}$ " Zeiss oder $\frac{1}{20}$ " Reichert, Ocular 2 oder 3 und Abbé'schem Beleuchtungsapparat gezeichnet. Desgleichen sind sämmtliche in dieser Abhandlung erwähnten Beobachtungen ausschliesslich mit diesen Systemen angestellt worden.
