Ausblicke auf die Klinik

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Bericht über die Tätigkeit der St. Gallischen Naturwissenschaftlichen Gesellschaft**

Band (Jahr): **73 (1948-1949)**

PDF erstellt am: **04.06.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

9. Ausblicke auf die Klinik

Einmal sei als Ausgangspunkt herausgestellt, daß *entwicklungsmäßiges, normales und krankhaftes Geschehen* nicht drei voneinander unabhängige Vorgänge des Lebens sind, sondern miteinander im engsten unteilbaren Zusammenhang stehen und *nur gemeinsam, nicht jedes für sich, verständlich* erscheinen. Vor allem ist das normale Geschehen nach der Geburt doch nur die Weiterführung und letzte Auswirkung einer längst in ihren wesentlichen Teilen festgelegten und an sich erbbedingten Einzelentwicklung. Auch das krankhafte Geschehen ist nur eine Abwandlung des normalen und hängt mit allen seinen Auswirkungen aufs engste auch mit der früheren Entwicklung zusammen. Sehen wir die Dinge so, dann wird uns manches besser verständlich sein, und wir werden weniger auf Abwege geraten, wie wenn wir im Bannkreis «pathologischen» Denkens nicht zur allgemeinen Schau gelangen.

Andererseits braucht das pathologische Geschehen nicht in allen Stücken dem normalen oder entwicklungsmäßigen zu folgen. Besonders werden kleine morphologische und zahlenmäßige Abweichungen stets zu finden sein. Doch wird es immer gelingen, den Zusammenhang herzustellen. Da die Gewebe und Einzelzellen in ihren wesentlichen Eigenschaften doch schon sehr früh vorbestimmt sind, kommt es nach der Geburt nur noch zu einer völligen Ausreifung und funktionellen Anpassung, später zu einem Altern und Absterben, woran normale und krankhafte Vorgänge beteiligt sind.

Die Frage der Blutzellbildung ist ja nur ein Sonderfall einer allgemein gültigen Beobachtung.

Die einzige *scheinbare* Ausnahme machen die malignen Tumoren, die nach heutiger klinischer Auffassung auf unserem Gebiet ihr Gegenstück in gewissen *Leukämien* und den *Erythroblastosen* haben. Diese werden heute zum Teil als bösartige Tumoren der freien Blutzellen aufgefaßt, die trotzdem *unter schwersten pathologischen Bedingungen ihren ursprünglichen Zellcharakter bewahren.* Insbesondere sind *Übergänge von myeloischen zu lymphatischen Leukämien niemals beobachtet worden.*

Auch die Monozyten haben die Möglichkeit der selbständigen schrankenlosen Wucherung, wie die Monozytenleukämien (Schilling) beweisen. Ebenso die Megakaryocyten und die von diesen abstammenden Blutplättchen (Hittmair).

Aus Plasmazellen setzt sich das *Myelom*, eine typische, bösartige Neubildung zusammen. Außerdem sind, wenn auch selten, *Plamazellenleukämien* beschrieben (Schrifttum bei HEILMEYER). So sind also auch auf diesem Gebiet, nicht nur auf dem der Entzündung und anderweitiger Schädigungen des blutbildenden Gewebes, die einzelnen Zellarten in ihrer Reaktion selbständig.

Anderseits kommt es bei schwerster Insuffizienz des blutbildenden Gewebes mitunter zur Ausschwemmung von noch kaum differenzierten Zellen, deren Zugehörigkeit zu einer reifen Zellform rein morphologisch nicht immer zu sichern ist. Dies gilt einmal für einen Teil der sogenannten Myeloblastenleukämien und dann für die schweren Anämien vom perniziösen Typus und ähnliche Krankheitsbilder sowie für die Panmyelophthise. Bei der perniziösen Anämie gleichen sie dann im Aussehen und in der negativen Peroxydasereaktion den oben beschriebenen basophilen Zellen der ersten roten Generation des Embryos (dazu Abb. 55, 56). Im Zweifelsfall entscheidet der ganze Krankheitsverlauf und die fortschreitende Neigung zur Ausschwemmung unreifer Zellformen über die Zugehörigkeit auch dieser unreifen, anscheinend noch nicht in bestimmter Richtung entwickelten Zellen zu einer bestimmten Blutzellart. (Vgl. die bezüglichen Abschnitte der haematologischen Lehrbücher und die Arbeiten von KNOLL und GÜSE.)

Es ist eben so, daß jede einmal differenzierte Zellart sich für alle auch pathologischen Reize ihre Eigenart der Antwort bewahrt.

Wie nahe dabei diese Reaktionsweise embryonalem Geschehen kommen kann, wird jedem auffallen, der sich mit solchen Beziehungen beschäftigt. Eines der klassischen Beispiele dafür gibt NAEGELI, wenn er schreibt: daß «dieselbe myeloische Milz sowohl bei der Myelose wie beim Embryo wie endlich bei der heilbaren Anaemia pseudoleukaemica infantum» vorkäme, «und zwar in so hohem Grade, daß niemand einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen» könnte. Ähnlich ZOLLINGER beim M. h. f.

Was hier von der Milz gilt, das gilt unter andern Umständen ebenso für die Leber, für das Knochenmark oder für das Blut selbst. MAXIMOW hat von Anfang an die Auffassung vertreten, daß die fixen Mesenchymzellen während des ganzen Lebens die Fähigkeit behalten, sich aus dem Gewebsverband zu lösen und damit zu freien Blutzellen zu werden. Gerade die pathologische Reaktion der

verschiedenen Blutzellarten gibt dieser Auffassung recht und präzisiert sie noch dahin, daß die einmal eingeschlagene Entwicklungsrichtung beibehalten wird. Die Leukämien, die Erythroblastosen und das Myelom haben *nur das charakteristische der schrankenlosen Wucherung* ohne Beziehung zur ursprünglichen Ordnung, also ohne den normalen Entwicklungsplan oder die gerichtete Entwicklung, die Orthogenese, einzuhalten. Sie wirken darum zerstörend und nicht, wie die normale Entwicklung, aufbauend, wie dies die Wachstumsneigung beim Embryo und die Weiterführung des Lebens unter physiologischen Bedingungen beim Erwachsenen tun.

Wie aus dem Vorausgehenden hervorgeht, muß streng auseinandergehalten werden, was in der ersten Embryonalzeit, also während der Blutbildungsperiode erster Generation erfolgt, als Ausdruck der erstmaligen Bildung roter Zellen und dem, was als Regeneration vom zweiten Monat ab und dann dauernd während des ganzen Lebens normalerweise vor sich geht, denn dann gehen die Blutzellen nicht direkt aus den Mesenchymzellen hervor, sondern aus deren bereits deutlich determinierten Abkömmlingen der Blutreihe.

Auf solchen allgemeinen Vorstellungen fußend, können wir die Beziehungen zwischen embryonalem Geschehen und pathologischen Zuständen in späterer Zeit in einigen wenigen Erkenntnissen zusammenfassen, die die enge Verbundenheit beider lebendigen Vorgänge beleuchtet:

1. treten im späteren Leben wieder Zellen auf, die normalerweise längst aus dem Blute verschwunden sind und auch in den blutbildenden Geweben nicht mehr aufzufinden waren, die aber einen normalen Befund beim Embryo bildeten (Rückschlag in embryonales Geschehen);

2. kommt Blutbildung an Orten vor, die dieser Tätigkeit nicht mehr dienen, aber beim Embryo wenigstens eine Zeitlang gedient haben (Metaplasie);

3. kommt es zur Ausschwemmung jugendlicher Zellen und von Vermehrungsformen (Promitosen, Mitosen, Amitosen), die beim gesunden Erwachsenen in den blutbildenden Organen zurückgehalten werden, beim Embryo aber normalerweise im Blute zu finden sind (Überschreitung der Ausschwemmungssperre, Zellvermehrung im strömenden Blut);

4. treten Merkmale an Blutzellen auf, die beim Erwachsenen sonst nicht vorkommen, aber beim Embryo vorhanden waren (Erscheinungen der Jugend, Einschlüsse);

5. gibt es Formabweichungen, die stammesgeschichtliche und embryonale Vergleiche erlauben.

Zu 1. *a) Megaloblastische Reaktion*

Hier gehen die Ansichten noch auseinander. Während urprünglich EHRLICH auch die bei der perniziösen Anämie auftretenden großen, roten, kernhaltigen Zellen (Megaloblasten) als die Zellen der ersten Blutzellgeneration ansah, haben spätere Untersucher, vor allem ALDER und MARKOFF, SCHULTEN, der sich auf eine Ansicht NAEGELIS aus seiner letzten Zeit stützt, Zweifel an dieser Wesensgleichheit geäußert. Wir haben darum an Hand eines größeren Untersuchungsgutes diese Frage zu klären versucht (KNOLL und STARCK). Die Abbildungen 55, 56 zeigen besser als Worte, daß es sich vom morphologischen Standpunkte aus um dieselben Zellen handelt. Wenn ALDER und MARKOFF vor allem ins Feld führen, daß das Knochenmark zur Zeit des Auftretens der ersten Blutzellgeneration noch gar nicht angelegt sei, so ist dem entgegenzuhalten, daß ja nicht das Knochenmark als Ganzes für die Blutzellbildung in Frage kommt, sondern sein Anteil an freiwerdenden Abkömmlingen des Mesenchyms, das anerkanntermaßen sowohl die Zellen erster wie die der zweiten Generation hervorbringt. Vergleiche dazu auch die oben angeführte Auffassung MAXIMOWS. Außerdem werden die Megaloblasten vieler niederer Wirbeltiere auch im Knochenmark gebildet (UNDRITZ). Der letzte Beweis wäre von physiologischer Seite zu führen, wenn es gelänge, durch experimentelle Zufuhr des Antiperniziosaprinzips auf dem Wege über die Plazenta, die erste rote Generation des Embryos zugunsten der zweiten auszuschalten. Es besteht nämlich die große Wahrscheinlichkeit, daß die erste Generation nur so lange besteht, als das APP noch nicht wirksam werden kann, also solange die Leber und der Darmkanal noch nicht so weit entwickelt sind, daß der kombinierte Wirkstoff, den das APP darstellt, in Erscheinung treten kann. Bei der modernen Behandlung der perniziösen Anämie gelingt es, innerhalb weniger Tage die Megaloblasten zum Verschwinden zu bringen, worauf sich die Gegner der Wesensgleichheit dieser Zellen mit den primitiven Blutzellen des Embryos auch stützen. Was hier in wenigen

A. Rote Reihe

1. *Positive Reaktionen auf Schädigungen*	
a) *Megaloblastische Reaktion*	
1. Cooley Anaemie	fam. Auftreten, letaler Faktor
2. Anaemia perniciosa	Typus Biermer u. a. fam. Auftreten, Erbfaktor
3. Erythroblastosis acuta	di Guglielmo
4. Ziegenmilchanaemie	
5. Gelegentlich bei constit. haemolyt. Icterus	Töttermann
b) *Normoblastische Reaktion*	
1. Icterus gravis neonat. Anaemia congenita Hydrops congenitus	Rautmannsche Trias s. a. Rhesusfaktor, Erbfaktor vorhanden
2. Anaemia pseudoleukaemica infantum	embryonale Milz, ebenso bei Myelose, siehe Naegeli
3. Constit. haemolyt. Icterus	fam. Auftreten. Krisen und Schübe (Mikrosphaerozyten)
4. Experimentelle Erythroblastose beim Tier	Didelphys (*Regendanz*)
2. *Negative Reaktionen*	
Anerythroblastose (Erythroblastophtise)	Insuff. der roten Reihe Rohr und Möschlin
Ovalozytose	dominanter Erbgang (Leitner), in Analogie zu Megaloblastenreihe und Stammesgeschichte
3. *Maligne Reaktion*	
Erythroblastom	v. Albertini in Analogie zur Myelose

B. Weisse Reihe

1. *Positive Reaktionen auf Schädigungen*	
Leukozytosen	zellspezifisch auftretend als n. eos, bas. monozytäre L. Lymphozytosen
2. *Negative Reaktionen*	
Agranulozytose	Insuffizienz der Granulopoese
3. *Maligne Reaktionen*	
a) *Myelosen* sensu strictiori	akute, chronische, Granulozyten beteiligt
b) *Lymphatische Leukaemien*	akute großzellige, chronische kleinzellige
c) *Monozytenleukaemien*	V. Schilling
d) *Myelom*	nur Plasmazellen beteiligt

Die Zellspezifität aller Reaktionen ist typisch.

Das Muttergewebe ist das einheitliche, aber pluripotente Mesenchym (Maximow), wie es sich auch in unseren Experimenten (Auspflanzung) erwiesen hat.

4. *Pelgerzellen* als abweichende Formen	stammesgeschichtlich gesehen, bisher festgestellt bei Faultier, Zwergmara (Knoll), Meerschweinchen und Hühnerstämmen Undritz (s. a. Atlas 1949), Nachtsheim

Tagen mit großen Dosen eines wirksamen Stoffes möglich ist, dazu braucht der Embryo in normaler Entwicklung mehrere Wochen. Es handelt sich also nach unserer Auffassung nicht um etwas grundsätzlich anderes, sondern um eine nur zeitliche Verschiedenheit. Auf blutbildende Reize kommt es oft in wenigen Tagen zum Auftreten von Blutbildungsherden zweiter Generation an verschiedenen Orten im Knochenmark. Auch dabei sind große Ähnlichkeiten mit embryonalem Geschehen unverkennbar. Dasselbe Bild ergibt wie oben bereits erwähnt der M. h. f. (ZOLLINGER).

Die letzten Zweifel muß die experimentelle Lösung der Frage beseitigen, die wohl vorbereitet und versucht wurde (STASNY, HIGGINS und MANN, JONES), aber noch nicht zum Ergebnis geführt hat.

FIESCHI und ASTALDI (Pavia) haben nun vor kurzem in vitro et in vivo bei perniziöser Anämie im Knochenmark eine Umwandlung des megaloblastischen Markes in normoblastisches gesehen. Dies würde mit unserer Auffassung, daß das APP, hier Leberpräparate in großen Dosen, eine solche Umwandlung zustande bringt, übereinstimmen. Nur kann ich mich mit der Schlußfolgerung nicht befreunden, daß es zu einer «allmählichen Umwandlung von Megaloblasten zu Normoblasten» komme. Vielmehr wird es eine *Verhinderung der Neubildung von Zellen erster Generation* sein, die dann denjenigen der zweiten die Regeneration erlaubt. Eine so weit differenzierte Zelle wie ein Megaloblast, kann sich nicht mehr in eine andere, ebenfalls weitgehend, aber in anderer Richtung entwickelte Zelle, den Normoblasten, umwandeln. Dies ist nach dem Vorausgehenden wohl ausgeschlossen. Auch sind die ganzen Schlußfolgerungen, wie alle andern, aus gefärbten Präparaten und nicht durch direkte Beobachtung in der Kultur gewonnen.

Die ganze Frage hat die Gemüter auf klinischer Seite stark bewegt; auch heute noch stehen sich die Ansichten scharf gegenüber. Morphologisch hat die Arbeit STARCKS die Entscheidung gebracht.

b) Normoblastische Reaktion

Schon unmittelbar nach der Geburt kommt es im Krankheitsbilde des *Morbus haemolyticus neonatorum*, bzw. *foetalis* zur Ausschwemmung von Normoblasten in erheblichem Maße, so daß das Blut den Eindruck eines embryonalen Blutes aus dem vierten bis fünften Monat machen kann. Die hohen Zahlen unreifer Normoblasten sind für dieses Krankheitsbild oftmals bezeichnend. Unter

dem Namen M. h. n. werden verschiedene Erscheinungen einer Grundkrankheit, die mit dem Rhesusfaktor zusammenhängt und als Antigen-Antikörperreaktion verläuft, zusammengefaßt. Bisher sind darin der *Icterus gravis neonatorum*, die *Anaemia neonatorum*, der *Hydrops congenitus* und gewisse Formen *biliärer, diffuser Leberzirrhose bei Neugeborenen* (ZOLLINGER) inbegriffen. Das Krankheitsbild kommt zustande, wenn eine Rh. negative Mutter mit einem Rh. positiven Kind geht, das die Mutter diaplazentar sensibilisiert, so daß dann die von der Mutter daraufhin gebildeten Aglutinine, die ihrerseits auf demselben Wege auf den Fötus übergehen, bei dem letzteren die Krankheit auslösen können. ZOLLINGER hat darum auch vorgeschlagen, die Krankheit als *M. h. foetalis* zu bezeichnen. Uns interessiert hier vor allem die starke Reaktion des blutbildenden Gewebes auf die Schädigung, die sich im Auftreten zahlreicher Erythroblasten zweiter Generation zu erkennen gibt.

Dasselbe gilt für die unter dem Sammelnamen der *Anaemia pseudoleukaemica infantum* (JAKSCH, HAYEM) gehenden Formen der Blutarmut, die ebenfalls mit einer sehr hochgradigen normoblastischen Reaktion einhergehen, die in einzelnen Schüben (Krisen) erfolgt.

Der dritte Kreis betrifft den *konstitutionellen haemolytischen Icterus*, also wiederum eine Krankheit, die mit einem starken Verbrauch an Erythrozyten einhergeht, der einer entsprechenden Reaktion des blutbildenden Gewebes ruft. Den Anstoß dazu geben Haemolysine, die in großer Menge gebildet werden. Auch hier sind die Krisen sehr deutlich. Vor kurzem sahen wir eine solche Reaktion auch bei einem sechsjährigen Jungen mit einer Cooley-Anämie, dessen Blut morphologisch demjenigen eines Embryos aus dem sechsten Monat entsprach und der auch im Knochenmarkspunktat eine Makroblastose (NAEGELI), aber keine Anzeichen von Perniziosa aufwies. In allen diesen Fällen ist das Geschehen grundsätzlich dasselbe wie beim Embryo. Der Unterschied besteht nur in dem zahlenmäßigen Überwiegen der Reaktion unter krankhaften Bedingungen. Die klinische Forschung hat denn auch diese Formen der Reaktion auf pathologische Reize stets als eine Reaktion der zweiten roten Reihe aufgefaßt, wenn dies auch nicht immer klar zum Ausdruck kommt. Daß diese Reaktionsform nicht auf den Menschen allein beschränkt ist, zeigen unsere Beobachtungen an Didelphyden (Beutelratten) (KNOLL), die auf Infektion mit

Spirochäten verschiedener Art mit enormen Reaktionen gleicher Art antworten, wie wir sie in den oben genannten Krankheitsbildern vom Menschen kennen. Die Analogie zu embryonalen Vorgängen kann so weit gehen, daß auch hier wie im Falle der myeloischen Milz (NAEGELI) eine Unterscheidung des Blutes bei diesen Krankheiten von embryonalem Blute nicht möglich ist.

Die Wesensgleichheit der dabei auftretenden unreifen Zellen mit den Normoblasten, also den roten Zellen zweiter Generation des Embryos, ist bisher niemals bestritten worden. Es sind auch tatsächlich dieselben Zellen.

c) Reaktion der weißen Zellen

In ähnlicher Weise besteht auch ein enger Zusammenhang zwischen embryonalem Geschehen und der Antwort des weißen Blutbildes auf krankhafte Reize. Das blutbildende Gewebe wird dann gezwungen, mehr Zellen einer bestimmten oder verschiedener Arten ins Blut auszuschütten. Geht dies sehr weit, so kommt es zum Wiederauftreten von Jugendformen bis zu Myeloblasten, Monoblasten und Lymphoblasten. Dabei fällt wiederum eine große Ähnlichkeit zwischen leukämischen nicht mehr umkehrbaren fortschreitenden Prozessen und den umkehrbaren reaktiven hyperplastischen Erscheinungen auf, wie sie bei der wiederholt genannten Anaemia pseudoleukaemica infantum und andern Anämieformen und Infektionskrankheiten vorkommen (HEILMEYER). Ich möchte von unserm Standpunkt aus dazu sagen, daß diese Reaktionen ihrerseits durchaus dem embryonalen Geschehen während der zweiten Blutbildungsperiode entsprechen (Abb. 31–38).

Ebenso wie die verschiedenen Blutzellarten bezüglich ihrer Reaktion auf wachstumfördernde Reize auch unter pathologischen Bedingungen verschieden sind, steht es mit dem teilweisen Ausfall einzelner Zellformen bis zum völligen Fehlen derselben im Blute und im blutbildenden Gewebe. Es kommt dann sowohl zur Agranulozytose wie andererseits unter veränderten Bedingungen zur Anerythroblastose, der Erythroblastenphtise von ROHR und MÖSCHLIN. Ist der gesamte blutbildende Anteil des Retikulums dagegen beteiligt, so entsteht die Panmyelophtise. Diese verschiedenen Reaktionen auch nach der negativen Seite sind aus der embryonalen Entwicklung durchaus verständlich und eigentlich zu erwarten. Ihr verhältnismäßig seltenes Vorkommen beweist nur die

große Widerstandsfähigkeit gerade dieser Zellarten gegenüber hoher Beanspruchung durch lange Zeit. Auch bedarf es dazu offenbar ganz besonderer, nicht häufig vorkommender Schädigungen.

Zu 2. *Metaplasie*

In diesem Zusammenhang mag noch die Frage der Metaplasie gestreift werden. So heißt die Blutzellbildung an verschiedenen Orten im Körper unter pathologischen Bedingungen und die Ausschwemmung der dort gebildeten Zellen ins Blut. Dies geschieht in der Regel dann, wenn an das blutbildende Gewebe so große Anforderungen gestellt werden, daß es diesen mit den vorhandenen Mitteln nicht genügen kann. Es kommt dann zu einem Rückgreifen auf Orte, an denen auch zu embryonalen Zeiten Blutbildung stattfand. Stets geht auch die Blutbildung vom Zwischengewebe der Organe, also von den Abkömmlingen des Mesenchyms, vor allem aber vom sogenannten Retikulum aus. Hatte man früher angenommen, daß eine solche Metaplasie erst einsetzt, wenn das Knochenmark erschöpft ist, so haben die modernen Methoden der Knochenmarksuntersuchung, vor allem wieder die Arbeiten von Rohr, gezeigt, daß dies nicht der Fall zu sein braucht, sondern daß die dann ins Blut gelangenden unreifen Zellen vor allem aus solchen metaplastischen Blutbildungsherden in andern Organen, aus der Leber, aus der Milz und den Lymphdrüsen stammen, welch letztere bei niederen Tieren auch normalerweise an der Blutzellbildung beteiligt sind (Herzog). Es müssen also in diesen Organen noch Zellen vorhanden sein, die undifferenziert im Gewebe stehen, um auf einen bestimmten Reiz hin, hier auf das Bedürfnis des Organismus nach Blutzellen, ihre aus dem vorgeburtlichen Leben erwiesene Tätigkeit wieder aufzunehmen. Dies ist nicht so zu verstehen, daß diese Zellen als Einzelindividuen seit der Entwicklungszeit liegengeblieben sind, sondern so, daß das Gewebe als Ganzes die ursprüngliche Fähigkeit bewahrt. Der Vergleich mit den Alterserscheinungen am Auge eineiiger Zwillinge, wie sie Vogt und seine Mitarbeiter vor kurzem beschrieben haben, wobei der Gang der Erkrankungen bis in alle mikroskopischen Einzelheiten übereinstimmte und damit das gemeinsame Erbgut klar wurde, ist außerordentlich naheliegend.

Stellen wir dazu die Tatsache, daß auch zahlreiche der oben aufgeführten Krankheitsbilder eine erbgebundene Beziehung haben

(vor allem auch die Perniziosa und der M. h. f.), die bei ihrem Auftreten mitspricht, so werden wir die enge Bindung embryonaler Vorgänge mit pathologischem Geschehen damit nur unterstreichen können.

In den metaplastischen Blutbildungsherden kommen neben reifen viele unreife Formen vor, und bei starker Beanspruchung dieser Herde kann es zur Ausschwemmung sehr junger Zellen kommen, die ganz den embryonalen Zellen gleichen. Man findet dann im Blute Promegaloblasten, Paramegaloblasten, Pronormoblasten und Myeloblasten, wodurch es zu ganz charakteristischen Blutbildern kommt (KNOLL, GÜSE, HEILMEYER gibt gute Abbildungen davon). *Alle diese Zellen entsprechen morphologisch durchaus den embryonalen Zellen gleichen Entwicklungsgrades.* Nur werden diese beim Embryo verhältnismäßig selten ins Blut ausgeschwemmt. Immerhin fanden wir basophile Zellen mit Haemoglobinherdchen in früheren Stadien stets auch im Blute (s. o.), womit wiederum die Beziehungen auch zu solchen Krankheitsbildern hergestellt sind.

Zu 3. *Promitosen, Mitosen, Amitosen*

Wenn von klinischer Seite hervorgehoben wird, daß später die Blutzellen sich aus bereits weiter differenzierten Vorstufen durch Mitose und Amitose vermehren, während in der ersten embryonalen Entwicklungszeit dies bereits in den Stammzellen erfolgte, so ist dies ein Irrtum. Auch in den frühesten Stadien (von uns von 0,57 mm ab beobachtet) finden wir mit Ausnahme einiger Mesenchymzellen, die dann fast immer noch mit dem Gewebe zusammenhängen, also noch gar nicht freie Blutzellen sind, keine Vermehrungsformen in diesen Stammzellen. Wohl aber sind solche ziemlich häufig an haemoglobinhaltigen freien Zellen, die also bereits weiterentwickelt sind. Die Stammzellen werden offenbar abgelöst und entwickeln sich zu *höheren Differenzierungen, die sich dann erst durch Teilung vermehren.* Derselbe Vorgang der Determination, den wir später sehen, ist also schon bei Beginn der Blutbildung beim Embryo vorhanden. Dies gilt bis weit in die zweite Schwangerschaftshälfte hinein, und zwar sowohl im Blute selbst wie in den blutbildenden Geweben beider Generationen roter Zellen (Abb. 19–26).

Mitunter finden sich beim Embryo gehäufte Mitosen, und zwar bei beiden Generationen roter Zellen und bis in die zweite Embryonalhälfte. Es ist dies der Ausdruck einer schubweisen Entwicklung dieser Zellen, die offenbar durch das Sauerstoffbedürfnis

des wachsenden Organismus weitgehend mitbestimmt wird. So kann es auch vorkommen, daß ältere Stadien im Blute Zellformen aufweisen, die sonst nur bei jüngeren zu sehen sind. Dies gilt vor allem von den unreifen kernhaltigen Zellen zweiter Generation (Abb. 15–18). Im pathologischen Geschehen entsprechen diesen physiologischen Schüben die sogenannten «Blutkrisen» beim Icterus gravis neonatorum, der Pseudoleukämie, dem konstitutionellen haemolytischen Ikterus und manchen andern.

Auch in der weißen Reihe begegnet uns beim Embryo der gleiche Vorgang wieder. Die Myeloblasten (Sammelname der freien Stammzellen der granulierten Zellen nach NAEGELI) finden sich nur sehr selten in Vermehrung, während die folgenden Stufen, die Myelozyten und Metamyelozyten dies verhältnismäßig häufig im blutbildenden Gewebe weit seltener im Blute selbst zeigen. Die Gesamtzahl an Mitosen ist an sich auffallend gering bei der großen Masse von jungen Granulozyten, die sich zu manchen Zeiten im blutbildenden Gewebe vorfinden und die alle die Zeichen der Jugend in Kern und Cytoplasma tragen. Auch hier deckt sich der Vorgang vollkommen mit dem, was wir nachher unter normalen und krankhaften Bedingungen zu sehen bekommen. Nur die Zahl wechselt, der Ablauf des Geschehens dagegen ist derselbe.

Neben voll ausgebildeten Mitosen kommen auch verhältnismäßig häufig bei der ersten und zweiten roten Generation *Promitosen* zur Beobachtung, die wir als stammesgeschichtlich frühe Vermehrungsformen ansehen können (PLATE). Auch diese Promitosen betreffen sehr häufig voll ausgereifte orthochromatische Zellen (Abb. 20, 21). Diese Vermehrungsformen sind also *keine an sich krankhaften Bildungen*. Dasselbe gilt von den mitunter im blutbildenden Gewebe zahlreich vorhandenen Amitosen (Abb. 27–29), so vor allem wieder beim Auftreten der zweiten Generation roter Zellen im dritten und vierten Embryonalmonat. Also auch hier ist die Übereinstimmung vorhanden. «Gigantoblasten», wie sie bei perniziöser Anämie als typisch pathologische Zellen beschrieben sind, finden sich in der ersten Generation roter Zellen stets in wenigen Stücken im Blute vor. Wir haben sie vom Stadium 7,5 mm ab gesehen. Die Abb. 12, 14, 55, 56 zeigen dies an Beispiel und Gegenbeispiel. Dieselbe Übereinstimmung fanden wir bei den verschiedenen Einschlüssen in rote Zellen, die ebenfalls als pathologisch beschrieben sind, aber auch beim Embryo vorkommen.

Zu 4. *Einschlüsse in roten Zellen*

Beim menschlichen Embryo finden sich in beiden Generationen roter Zellen stets, wenn auch nicht häufig, *Jollykörper* in kernhaltigen, mitunter auch in kernlosen Zellen (Abb. 25, 55). Bei den kernhaltigen, worunter sich auch sehr junge Kerne und selbst Mitosen befinden (Abb. 25, 55), kann also die von haematologischer Seite gegebene Erklärung, wonach die Jollykörper Reste des zerfallenen Kernes seien, nicht zutreffen. Auch an eine Absprengung von Chromosomenteilchen anläßlich der mitotischen Kernteilung ist dabei gedacht worden. Wahrscheinlich hängen sie mit der Haemoglobinbildung zusammen. Wenigstens finden sie sich stets von einer Haemoglobinzone umgeben. Dies ist um so wahrscheinlicher, als der Kern sich ja auch an der Haemoglobinbildung beteiligt. Auch bei Tieren mit bleibendem Erythrozytenkern sind sie bekannt (CASTRONUOVO bei Emys und Taube). Der Reifezustand der Zelle hat keine Beziehungen zum Auftreten dieser Einschlüsse. Ihre Natur steht also noch nicht fest. Diese Einschlüsse sind bei der ersten roten Zellreihe häufiger als bei der zweiten. Sie kommen bis etwa zum fünften Monat vor, so daß man auch daran denken kann, daß ihr Vorhandensein mit dem noch unentwickelten Zustand der Milz in Beziehung stehen könnte. Dafür spräche auch das mindestens zeitweise, oft auch bleibende Auftreten solcher Einschlüsse in roten Zellen nach operativer Milzentfernung.

Auch die sogenannte *basophile Granulation roter Zellen* findet sich als Ausdruck der Schnittpunkte eines Zellgerüstes häufig, besonders bei kernhaltigen und kernlosen Zellen der zweiten Generation (KULTSCHINSKAJA, NAEGELI, SCHILLING). Da wir nach NAEGELI heute in diesem Vorkommen den Ausdruck der Jugend der betreffenden Zellen sehen müssen, wozu auch die ebenfalls als Jugendstadien aufgefaßten vitalgranulierten Retikulozyten, die Proerythrozyten von UNDRITZ, gehören, hat die basophile Granulation an sich ihr pathologisches Gesicht verloren und ist als Ausdruck einer gewissen Unreife ein physiologischer Begriff geworden. Daß unter pathologischen Bedingungen Unregelmäßigkeiten der basophilen Körnerung entstehen können, ist bekannt. Das Vorkommen beim Embryo, das sich auf Zellen mit ruhenden und mitotisch sich teilenden Kernen erstreckt (Abb. 31–38), unterstreicht diese Auffassung auch vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus.

Dasselbe gilt für die *Polychromasie*, von der die basophile Punktierung nur eine besondere Form darstellt. Bei den kernhaltigen roten der ersten und zweiten Generation und auch den kernlosen Zellen der zweiten finden wir sie zu Anfang außerordentlich häufig. Die kernhaltigen Zellen der zweiten Generation sind noch bis in den siebenten Embryonalmonat hinein fast alle polychromatisch, die orthochromatischen dagegen die Ausnahme. Immerhin gibt es auch hier einzelne Stücke mit mehrheitlich orthochromatischen Normoblasten (Abb. 17).

Zu 5. *Elliptozytose, Pelgerzellen*

Oben wurde ferner erwähnt, daß die äußere Form der kernlosen roten Zellen beider Generationen sowohl rund wie auch in verschiedenem Grade elliptisch wie endlich glockenförmig sein kann. Seit einigen Jahren sind in der klinischen Forschung Mitteilungen über das Vorkommen von Familien gemacht (DRESBACH, LEITNER), die in der Hauptsache elliptische Zellen im Blute haben. Ein Teil dieser *Elliptozyten* soll erst im Blut diese Form erreichen, während die roten Zellen im blutbildenden Gewebe (Knochenmark) sowie die ausgeschwemmten jungen roten Zellen noch rund seien. Dasselbe sagt SANDREUTER von ihren Vogelerythrocyten (Huhn- und Starembryonen. Das Auftreten elliptischer Zellen ist wiederum nichts Neues, sondern kommt beim Embryo als atavistisches Merkmal in wechselnder Zahl bei allen roten kernlosen und den kernhaltigen erster Generation vor. Außerdem finden wir elliptische Zellen als Norm vorwiegend bei niederen Wirbeltieren und einer Säugerfamilie, den *Cameliden (Tylopoden)*, und zwar bei allen sechs lebenden Arten, den alt- und neuweltlichen Kamelen (SIMONETTA, KNOLL), so daß schon dieses Vorkommen nicht als pathologische Entwicklung, sondern als eine der möglichen Variationen anzusprechen ist. LEITNER fand dafür beim Menschen einen nicht geschlechtsgebundenen dominanten Erbgang. Neuerdings ist auch das normale Vorkommen der von der Sichelzellanämie des Menschen bekannten Zellform im Tierreich durch UNDRITZ festgest ellt worden. Ähnliches gilt für die oben bereits erwähnten Pelgerformen des Leukozytenkerns, die sich bei heterozygoter Manifestation in Verklumpung des Chromatins und hantelförmiger Gestalt der Kerne zu erkennen geben. Auch hier war zu Anfang von reaktiv pathologischem Geschehen die Rede (ARNETH), bis vor allem durch die eingehenden Arbeiten von HÜET, UNDRITZ

und NACHTSHEIM die Abart als eine erbbedingte primäre Blutkörperchenanomalie erkannt wurde. Dieselben Zellkernformen kommen normalerweise bei einzelnen Säugetieren vor (s. o.). Über die gleichen Befunde bei niederen Wirbeltieren hat UNDRITZ berichtet.

So sehen wir denn *auf Schritt und Tritt Beziehungen engster Art zwischen embryonalem und pathologischem Geschehen*, wenn wir uns die Mühe geben, ihnen nachzugehen. Dabei möchte ich als eine grundsätzliche Tatsache nochmals hervorheben, daß die Determination der verschiedenen Blutkörperchen wohl schon in früher Embryonalzeit in Erscheinung tritt, daß aber der Prozeß der ersten Blutzellbildung andererseits mit den folgenden Vorgängen des Nachschubs durch bereits weiterdifferenzierte Zellen nicht gleichzusetzen ist. Dort die Erstbildung ubiquitär aus sessilen Mesenchymzellen im Zusammenhang mit der Gefäßbildung. Hier die Bildung freier Blutzellen an bestimmten Orten und aus bereits in der Entwicklung vorausbestimmten Zellen. Nur dann werden wir erwarten können, daß die Entwicklungsforschung für die Klinik Nutzen bringt und umgekehrt die klinische Beobachtung neue Gesichtspunkte auch für die Entwicklungsforschung zeitigt. Die Voraussetzung dafür ist die engste Zusammenarbeit aller auf den beiden Gebieten tätigen Forscher, und zwar ohne Voreingenommenheit und ohne Überheblichkeit in jener selbstbescheidenen Form, aus der immer noch die besten Ergebnisse gestaltet wurden. In diesem allgemeinen Sinne möchte ich auch die vorstehenden Ausführungen verstanden wissen.