

Zeitschrift: Bericht über die Tätigkeit der St. Gallischen Naturwissenschaftlichen Gesellschaft
Herausgeber: St. Gallische Naturwissenschaftliche Gesellschaft
Band: 73 (1948-1949)

Artikel: Die embryonale Blutbildung beim Menschen
Autor: Knoll, W.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-832821>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

W. KNOLL

DIE EMBRYONALE
BLUTBILDUNG
BEIM MENSCHEN

mit 9 Farbtafeln und 8 Diagrammen

Veröffentlicht mit Unterstützung der
Dr.-Joachim-de-Giacomi-Stiftung der SNG
der Otto-Wetter-Jakob-Stiftung und
der Arnold-Billwiller-Stiftung

Zollikofer & Co., Buchdruckerei, St.Gallen

1950

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einführung und allgemeine Überlegungen, Ausgangsmaterial	3
2. Stammesgeschichtliches	13
3. Das Stammgewebe und die erste Blutzellbildungsperiode (mesenchymale, megaloblastische Periode)	24
4. Die zweite Generation roter Blutzellen (normoblastische, hepatische Blutbildungsperiode)	41
5. Die dritte, (myeloische) Blutbildungsperiode	47
6. Die weißen Blutzellen	53
a) Stammesgeschichtliches	53
b) Befunde bei menschlichen Embryonen	54
1. Granulozyten	55
2. Die Abkömmlinge des Retikulums im engeren Sinne	59
3. Die Lymphozyten	65
7. Serologische Befunde beim Embryo	68
8. Der Gang der Blutbildung beim Embryo	72
9. Ausblicke auf die Klinik	75

ZUM GELEIT

Die vorliegende Arbeit war für ein Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen bestimmt und 1943 bereits druckfertig. Leider unterblieb die Herausgabe des Werkes aus kriegsbedingten Gründen, und es dauerte 7 Jahre, bis durch das große Entgegenkommen der *sanktgallischen naturwissenschaftlichen Gesellschaft* und mit Unterstützung der *Dr.-J.-De-Giacomi-Stiftung*¹ die Veröffentlichung möglich war. Die Arbeit geht in ihren Anfängen bis 1910 zurück und wurde allmählich ausgebaut. In dieser Zeit sind zwei Veröffentlichungen über das Thema erfolgt, die aber das Gebiet nur unvollkommen darstellen konnten. Die vorliegende Fassung entspricht dem Stande der heutigen Forschung und trägt den Charakter einer Monographie. Das Schrifttum ist seit 1932 bis jetzt berücksichtigt.

Alpnachstad im Januar 1950.

W. Knoll

¹ Auch die st.gallischen Stiftungen zur Förderung von Kunst und Wissenschaft, die *Otto-Wetter-Jakob-Stiftung* und die *Arnold-Billwiller-Stiftung* leisteten namhafte Beiträge an die Druckkosten der farbigen Tafeln.

I. EINFÜHRUNG UND ALLGEMEINE ÜBERLEGUNGEN

Die Frage nach dem ersten Auftreten und der Weiterentwicklung der Blutzellen und des flüssigen Anteils des Blutes beim Menschen ist von verschiedenen Seiten her in Angriff genommen worden. Erst waren es die *Embryologen*, die schon in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, als die ersten brauchbaren Untersuchungsmethoden entstanden, diesen schwierigen Problemen nachgingen und aus allgemeinen, entwicklungsgeschichtlichen Gedankengängen heraus sich auch mit dieser Fragestellung beschäftigten, wenn sie auch in der Regel nur am Rande besprochen wurde und meist in den großen anderweitigen morphologischen Befunden unterging. Es kam dazu, daß gerade für unsere Fragestellungen geeignete Färbemethoden noch nicht oder nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Vor allem waren an diesen Forschungen beteiligt: ARNOLD, BIZZOZERO, CUÉNOT, ENGEL, H. FISCHER, HOWELL, KEIBEL, KÖLLIKER, NEUMANN, RÜCKERT, SAXER, M. B. SCHMIDT.

Immerhin sind auch in diesen Arbeiten die Beobachtungen an menschlichen Keimlingen sehr spärlich vertreten, weil das Untersuchungsgut an frischen menschlichen Früchten aus technischen Gründen kaum zu erhalten war, solange nicht operative Methoden zur Unterbrechung der Schwangerschaft entwickelt waren, die durch Eröffnung des Uterus-Fundus zur Frucht gelangten. Dies aber war erst im 20. Jahrhundert der Fall. Unter dieser Schwierigkeit hatte die wissenschaftliche Bearbeitung der vorliegenden Frage bis heute zu leiden und wird auch weiter zu leiden haben. Wir müssen uns mit dieser Tatsache abfinden. So sind noch heute gewisse Lücken vorhanden, deren Schluß nicht gelungen ist. Immerhin erlaubt der Stand der Forschung, die von seiten der Embryologen vor allem mittelst des Schnittverfahrens in letzter Zeit auch in Einzelfällen mit Explantaten arbeitete, einen allgemeinen Überblick über das Geschehen, das in seinen großen Zügen als gesichert gelten kann. Die Verschiedenheit der Technik hat andererseits wiederholt zu Abweichungen in den Auffassungen der verschiedenen Forscher geführt, wie dies auf dem Gebiet der mikroskopisch-anatomischen Forschung leicht möglich ist. Auf der anderen Seite hat die Verbesserung der Untersuchungsmethoden und vor allem die Vereinheitlichung der Färbetechnik für Blutpräparate bis zu einem erheblichen Grade abklärend gewirkt.

Im Laufe des 20. Jahrhunderts kam zu der alten Histologie eine andere Art der Blutforschung, *die klinische Haematologie*, die zu Anfang leider ohne jegliche Anlehnung an die entwicklungsgeschichtliche Arbeit der früheren Zeit rein aus den Beobachtungen und Überlegungen am Krankenbett heraus eine eigene Wissenschaft vom Blut in ihrem Sinne und aus ihrem Gesichtskreis heraus schuf und durch eine eigene, in sich folgerichtige, aber mitunter sprachlich anfechtbare Namengebung Verwirrung in den Geistern anrichtete. Die Kluft, die ohnehin zwischen den Histologen und den Klinikern klaffte, wurde dadurch noch vergrößert. Es war sicherlich ein methodischer Fehler, daß die klinische Haematologie ihren Weg zunächst abseits der Entwicklungsforschung ging. Auch die späteren Forschungen, die, wie diejenigen von NAEGELI und FERRATA, auch die Blutentwicklung beim Embryo mit einbezogen, konnten diese einmal eingeschlagene Richtung nicht wenden. Wesentlich trug dazu bei, daß die klinische Haematologie fast ganz auf die Schnittmethode verzichtete und alle ihre Beobachtungen an *Blut- und Organabstrichen* machte, die wohl im Gegensatz zum Schnittpräparat ganze Zellen erkennen ließen, aber dafür keine Gewebzusammenhänge darboten, aus denen die gegenseitige Lagerung der im Organabstrich gesehenen Zellen zu erkennen gewesen wäre. Dasselbe gilt für die durch Punktion erhaltenen Ausstriche von Organen, in denen Blutzellbildung möglich ist, Lymphdrüsen, Milz (Moeschlin), Leber. Die klinische Haematologie ging eben ursprünglich vom strömenden Blute aus, in dem ein Zusammenhang der Zellen an sich nicht besteht. Sie kam erst im Laufe der Jahre notgedrungen dazu, auch die «blutbildenden Organe» und Gewebe in den Kreis ihrer Betrachtungen zu ziehen. Die neueste Entwicklung in dieser Richtung ist wiederum die bereits ausgedehnte Knochenmarksforschung am Ausstrich (ALDER, ROHR, SEGERDAHL, NORDENSON, RAVENS, ROVERSI und TANTURRI, SCHULTEN, KLIMA).

Andererseits hat die klinische Haematologie die Färbetechnik in Mehrfarbengemischen (May-Grünwald-Giemsa) gebracht, aus denen die einzelnen Zellteile (Kern, Cytoplasma, Einschlüsse) die ihrer elektro-chemischen Reaktion (ZEIGER) entsprechenden Farbstoffe auslesen, so daß eine *Auswahl-Färbung* zustande kommt. Solche Präparate sind untereinander vergleichbar. Seit SCHRIDDE auch eine solche Methylenblau-Eosinfärbung (GIEMSA-Färbung)

für Schnittpräparate angegeben hat, ist die Möglichkeit vorhanden, dieses Verfahren auch zur histologischen Forschung heranzuziehen, dasselbe gilt für die *Oxydasereaktion*.

Damit ergab sich die Möglichkeit, die Befunde beider Untersuchungsarten einander anzugleichen. Wir haben uns darum bei unseren eigenen Forschungen bestrebt, dasselbe Objekt, wenn möglich nach beiden Methoden auszuwerten, um so Vergleichsmöglichkeiten zu bekommen. Wir erhalten dann eine klarere und sichere Ausgangsbasis für die Bearbeitung von Fragen der Blutentwicklung ganz allgemein. Der Vergleich der entwicklungsgeschichtlichen Forschung mit der klinischen Blutforschung, die vor allem die krankhaften Abweichungen der Entwicklung trifft, mußte auch zu einer Erweiterung unseres Gesichtskreises in der Richtung führen, daß einerseits embryonales Geschehen als Norm mit pathologischem Geschehen als Abweichung zu vergleichen war, andererseits gemeinsame Gesichtspunkte beider Formen lebendigen Geschehens zu einer Untersuchung der näheren Beziehungen zwischen embryonalen und krankhaften Vorgängen Veranlassung geben mußten. Es war dabei ganz allgemein die Überlegung maßgebend, daß normales und pathologisches Geschehen keineswegs grundsätzlich voneinander verschieden sein konnte und daß andererseits die genaue Kenntnis von Entwicklungsvorgängen und Entwicklungsstadien die Möglichkeit bot, Beobachtungen, die wir am kranken Menschen machten, auf ihre Ähnlichkeit mit Vorgängen hin zu prüfen, die während der Entwicklung nachweisbar waren. So konnte die Entwicklungsgeschichte für die Klinik nutzbar gemacht werden, und andererseits erhielt auch die embryologische Forschung aus der klinischen Beobachtung manchen Hinweis für eine genauere Nachprüfung unklarer Ergebnisse. Wir sehen darum in der Zusammenarbeit zwischen Entwicklungsgeschichte und klinischer Blutforschung den Weg, der für beide Teile gangbar ist, sobald sich die Erkenntnis durchgerungen hat, *daß die Zukunft beider wissenschaftlichen Forschungsgebiete auf der Linie dieser gemeinsamen Arbeit liegt*. Sie ist der sicherste Weg zur Lösung der uns heute beschäftigenden Fragen auf dem Gebiete der gesamten Blutforschung. Ich habe diesen Überlegungen darum so viel Raum gewährt, weil mir die grundsätzlichen Gedankengänge wichtiger schienen als die abweichenden Einzelergebnisse, wie wir sie heute noch in reicher Fülle vor uns haben, wie sie aber im Interesse unserer ganzen Arbeit

und des Fortschrittes unseres Wissens um die Blutentwicklung baldmöglichst eingereicht werden sollten.

Als Grundlage muß uns die Entwicklungsforschung dienen, auf der wir uns sinngemäß auch die klinische Blutforschung aufzubauen haben. Je genauer einerseits unser Kenntnis von den Entwicklungsvorgängen wird, desto klarer wird auch das klinische Bild krankhaften Geschehens werden. Je schärfer wir andererseits die Grenze zwischen normalem und pathologischem Geschehen ziehen können, desto sicherer ist auch der Boden, auf dem wir als Ärzte stehen.

Unsererseits wurde die Frage erstmals 1927 in den neuen Denkschriften der SNG behandelt. Es folgte 1932 ein Abschnitt im Handbuch der allgemeinen Haematologie von HIRSCHFELD und HITTMAIR mit bis zu diesem Zeitpunkt reichendem Literaturverzeichnis. Die vorliegende Darstellung gibt ein abschließendes Bild des ganzen Problems. Es arbeiteten im Laufe der Zeit mit: In Arosa HELENE MUNDORFF, EMMA NICOLET, WILH. STELLMACHER, in Hamburg H. J. STARCK, C. SIEVERS, H. JACOBI, G. SCHMIDT und ERICA PINGEL, denen ich für ihre Mithilfe zu Dank verpflichtet bin.

In allerletzter Zeit wurde die ganze Frage auch auf dem Wege des *Experiments mit ausgepflanzten Gewebestücken* von Embryonen bearbeitet. Die Zahl dieser Arbeiten ist aber noch gering. Das Schrifttum über Explantate ist bei G. LEVI zusammengefaßt, von Sonderarbeiten sind vor allem die von DOAN, CUNNINGHAM und SABIN, ferner von MURRAY zu nennen. Siehe eigene Ergebnisse.

Auch hier ist auf zweierlei zu achten. Einmal wurden die Explantate selten laufend untersucht, so daß die Entwicklung der Zellen nicht genau beobachtet ist. Man schließt bisher auch aus einzelnen, kurz aufeinanderfolgenden Beobachtungsreihen. Ferner muß beachtet werden, daß das Wachstum im Explantat keineswegs immer demjenigen beim Lebenden entsprechen muß. Einzelne Zellarten vermehren sich rascher und stärker, andere gehen verhältnismäßig bald zugrunde. Auch die gegenseitige Lagerung entspricht nicht stets den normalen Verhältnissen, indem sich einzelne Zellen lösen, andere zu Zellverbänden (Synzytien) zusammentreten, wodurch das Bild noch stärker belastet wird. Wir sehen also auch hier eine Reihe von Vorgängen auftreten, für die wir die Lösung aus dem natürlichen Verband verantwortlich machen müssen und die bei der Beurteilung Schwierigkeiten bereiten.

Endlich sind Explantate von menschlichen Embryonen nur vereinzelt unternommen worden, was wiederum die Schlußfolgerungen unsicher macht, denn die Entwicklung ist sicherlich für die Art charakteristisch und von der anderer Arten wenigstens zeitlich, sehr oft auch dem ganzen Ablauf nach verschieden, so daß eigentlich nur menschliches Ausgangsgut für diese Forschungen unter sich vergleichbar ist.

Dies gilt auch für die histologische Bearbeitung. So hat MAXIMOW und seine Schule in ausgezeichneten Arbeiten die Verhältnisse für das Hühnchen und andere Tierarten festgelegt, leider fehlten aber gerade hier die vergleichenden Paralleluntersuchungen an menschlichem Untersuchungsmaterial, das in größerem Maßstab erst viel später von KNOLL in Angriff genommen wurde. Die klinische Haematologie vollends hat sich kaum um andere Arten gekümmert. Einzig FERRATA und seine Schule, so auch STORTI haben notgedrungen Ausgangsgut von Tierembryonen verwendet.

Leider sind fast alle haematologischen Arbeiten von Zeichnern und nicht von den Verfassern illustriert. Das ist ein grundsätzlicher Fehler, der in Zukunft im Interesse der Zusammenarbeit und des Verständnisses verschwinden muß. Der Zeichner hat seine Aufgabe in der *Kopie*, der Forscher dagegen ist für die erstmaligen und wissenschaftlich wichtigen *Befunde* verantwortlich. Das gilt so lange, bis die *Farben-Mikrophotographie* uns einwandfreie Bilder gibt¹.

Unter Berücksichtigung all dieser Schwierigkeiten ist es aber doch möglich, an Hand des vorliegenden Untersuchungsgutes manche Frage aus unserem Kreise zu beantworten oder mindestens eine wahrscheinliche Lösung zu finden, bis uns neue Untersuchungsreihen etwas Besseres bringen¹.

Ausgangsmaterial

Das für diese Arbeit verwendete Ausgangsmaterial besteht aus 113 menschlichen Embryonen von der Größe 0,18 mm bis zur Geburt. Davon stammen die jüngsten Stadien (0,18, 0,57, 0,9 und 2,25 mm von STIEVE. Sie sind 1930 von KNOLL ausführlich beschrieben worden. Einen weiteren von 0,9 mm verdanke ich GROSSER, weitere Stadien aus dem ersten Monat kamen mir durch JÄGERROOS zu, der Rest wurde im Laufe der Jahre seit 1916 ge-

¹ Siehe dazu den Atlas von Undritz 1949

sammelt. Wir hielten darauf, nur ganz einwandfreies Untersuchungsgut zu bekommen, also nur per laparotomiam gewonnene Früchte.

Aus dem ersten Monat stammen außer den genannten noch Foeten von einer Länge von 2,5, 5,0, 6,5, 6,6, 7,0, 7,5 und zweimal 8,0 mm.

Total 13 Embryonen aus dem ersten Monat.

Aus dem zweiten sind es die Stadien: 8,8 mm, 12,0, 13,0, 15,01, 18,0, 19,0 und 20,0 mm. *Zusammen 7 Stück.*

Aus dem dritten Monat: 21,0 mm, zweimal 22,0, 25,0, 27,0, zweimal 28,0, zweimal 31,0, zweimal 37,0, 37,5, zweimal 40,0, 41,0, 48,0, 49,0, 52,0, 60,0, 63,0, 70, 80, 85 und zweimal 90 mm, *total 24.*

Ältere aus dem vierten bis achten Monat von der Größe 90 bis 100 mm 2, 110 bis 250 13, 260 bis 300 5, 310 bis 350 9 und 360 bis 410 mm 2. *Total 31.*

Alle diese Embryonen sind morphologisch untersucht.

Es kommen dazu noch 38, die auch serologisch untersucht sind. Zum Teil decken sie sich mit den oben genannten. Sie stammen alle aus dem dritten Monat bis nach der Geburt, weil uns der Übergang zur eigenen Atmung dabei interessierte. Dieses letztere Material ist bis auf einen Embryo von 170 mm, der schon 1928 von KNOLL untersucht und beschrieben ist, von C. SIEVERS bearbeitet. 10 kommen aus dem dritten bis fünften Monat, die übrigen sind älter und fast lückenlos bis zur Geburt vorhanden.

2. STAMMGESCHICHTLICHES

Zum Verständnis der Artentwicklung beim Menschen seien einige stammesgeschichtliche Beobachtungen vorausgeschickt, bei denen ich mich vor allem auf die Arbeiten MAXIMOWS und seiner Schule, von STORTI, UNDRITZ und auf die zusammenfassende Darstellung HERZOGS stütze, zusammen mit eigenen Befunden.

Nach allgemeiner Ansicht sind *die weißen Blutzellen die stammesgeschichtlich ältesten Blutzellen*. Sie kommen bei allen Tierklassen von Anfang an vor. Es sind rundkernige Zellen mit meist basophilem Zelleib und zunächst noch ohne Einschlüsse (Granula). Nach HERZOG sollen sie die Stammzellen aller anderen, also auch der roten Zellen sein. Da andererseits durch zahlreiche Arbeiten seit SAXER von den Wirbeltieren bezeugt ist, daß die Stammzellen aller Blutzellen in noch polyvalenten Mesenchymzellen oder deren noch nicht wesentlich weiter differenzierten Abkömmlingen zu suchen sind, dürfte diese Auffassung wenig für sich haben, um so weniger, als sie mit unseren Vorstellungen der Entwicklung von Zellarten nicht zusammengeht, da wir uns einen Leukozyten doch als eine schon in bestimmter Richtung weiterentwickelte Zelle zu denken haben. Es ist möglich, daß hier eine Nachuntersuchung mit haematologischen Methoden die Entscheidung bringen kann.

Ich möchte darum heute *weiße und rote Zellen eher als Geschwister betrachten*, als Nachkommen verschiedener Differenzierung vorher noch wenig entwickelter Stammzellen, denen man ihre weitere Zukunft mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden nicht ansehen kann. Es wird sich dabei stets um Wahrscheinlichkeiten und um die bekannten Schlüsse auf einen Entwicklungsvorgang aus Einzelzuständen, die unserer Beobachtung zugänglich sind, handeln müssen.

Auf alle Fälle ist weder beim menschlichen Embryo noch bei den Walen, die wir ebenfalls untersuchen konnten, irgendeine Zellform festzustellen, die man als Übergangsform einer weißen zu einer roten Zelle oder umgekehrt ansehen könnte. Junge Leukozyten (KOLLMANN) haben im allgemeinen und abgesehen von der Granulation ein stärker basisch färbbares Cytoplasma als ältere. Der Kern junger Leukozyten höherer Tiere ist rund bis leicht eingekerbt, während er bei älteren oftmals zerteilt erscheint. Die Granulationen, die für die Tierart spezifisch sein können (amphophile, neutro-

phile) oder auch allgemein vorhanden sind (eosinophile, basophile), treten in der Regel erst in einem späteren Reifungszustand auf.

Schon bei den Spongien finden sich «Leukozyten» mit rundem Kern und ohne Granulationen. Es sind aus dem Zellverband gelöste, sehr bewegliche Zellen, die sich mit Hilfe von Pseudopodien fortbewegen. Ihr Ursprung ist noch nicht das Mesenchym, sondern vielleicht die Dermalschicht (Ektoderm). Diese Frage hängt eng mit derjenigen der Spezifität der Keimblätter zusammen. Die Zellen zeigen schon sehr früh in der Tierreihe die charakteristischen Fähigkeiten der Wanderzellen, außer der Beweglichkeit verdauende Eigenschaften, Makrophagie, wobei meist rote Zellen aufgenommen und bis auf Reste verdaut werden, und Farbstoffspeicherung. Bei niederen Tieren erscheint zunächst noch eine größere Zahl verschiedener freier Zellformen, diese gehören wie die Chlorozellen des Regenwurms nicht zu den eigentlichen Blutzellen; sie haben aber ebenfalls die Fähigkeit, sich aus dem Gewebsverband zu lösen und zu freien Zellen zu werden. Später schränkt sich diese Fähigkeit zugunsten einiger weniger Zellformen, eben der Blutzellen, ein, die bei höher organisierten Tieren neben den Geschlechtszellen die einzigen mobilen Zellen sind. Es besteht also eine große Mannigfaltigkeit unter den mobilen Zellen, bis es mit der Zeit zu einer gewissen «Ordnung» kommt. Da die niederen Tiere bisher nicht mit modernen Untersuchungsmethoden bearbeitet sind, insbesondere Vergleiche mit den in der klinischen Haematologie ausgebildeten Färbemethoden fehlen, muß hier nochmals das ganze Gebiet bearbeitet werden. Diese Arbeit ist vor kurzem von UNDRITZ begonnen worden, einige Einzelergebnisse liegen bereits vor; es ist aber noch kein abschließendes Urteil möglich.

Die weitere Differenzierung geht dahin, daß immer mehr für bestimmte Aufgaben spezialisierte Zellen hinzukommen. Alle überhaupt möglichen Blutzellarten sind erst bei den Wirbeltieren vorhanden. Bei den Plathelminthen, Nemanthelminthen und Nemertinen herrschen noch ungranulierte Zellen vor. Bei den Coelenteraten und Anneliden gibt es bereits granulierte Zellen, und zwar eosinophile. Monozyten und Plasmazellen scheinen stammesgeschichtlich die ältesten Blutzellen zu sein. Sie wurden bei keiner bisher untersuchten Tierart vermißt (UNDRITZ).

Neben den genannten Zellen kommen bei den Wirbeltieren schon früh auch endotheliale Makrophagen sowie Riesenzellen vor.

Ob der Blutmonozyt der Wirbeltiere eine Zelle sui generis ist, wie die Haematologie annimmt, oder ob sich unter diesem Sammelbegriff mehrere verschiedene Zellarten befinden, ist noch nicht sicher entschieden; die Oxydasereaktion, die bei granulierten Zellen schon sehr früh positiv ist, wenn auch diese Eigenschaft in der Tierreihe ebenfalls eine gewisse Reifung durchmacht, ist bei den Monozyten nicht stets auslösbar, was für eine verschiedene Genese sprechen würde. Immerhin besteht auch die Möglichkeit, daß die Oxydasereaktion gebende Substanz nicht ein ständiger Bestandteil dieser Zellen ist, sondern ein Rückstand phagozytierter, zellfremder Bestandteile, die noch die OR geben. Hier sind noch neue stammesgeschichtliche Untersuchungen zur Klärung nötig.

Wir sehen also auch in der stammesgeschichtlichen Entwicklung ein Fortschreiten von einigen mehr allgemeinen Aufgaben dienenden Zellen zu Formen, die für Sonderaufgaben bestimmt sind.

Ein großer Teil dieser Zellen wird an die Blutflüssigkeit abgegeben und spielt dort erst seine physiologische oder unter Umständen auch pathologische Rolle, oder er wird auf dem Wege des Blutstromes an den Ort seines Einsatzes gebracht. So erscheinen im Laufe der Entwicklung des Stammes und des Einzelindividuums alle weißen Blutzellen zu bestimmten Zeiten auch im strömenden Blute. Dies gilt für die nichtgranulierten Zellen wie für die granulierten, für die Monozyten wie für die Mutterzellen der Blutplättchen, die Megakaryozyten, denen bei niederen Wirbeltieren und Vögeln funktionell die Thrombozyten entsprechen.

Je höher wir in der Tierreihe hinaufgehen, desto mehr festigt sich auch zahlenmäßig ein bestimmtes Verhältnis zwischen den verschiedenen Leukozytenarten, was zur Aufstellung «normaler» Leukozytenformeln für zahlreiche Tiere zum klinischen Gebrauch geführt hat. Auch diese Verhältnisse dürfen aber niemals starr betrachtet werden, sondern sie sind nur dann fruchtbar, wenn sie lebendig, also elastisch, dynamisch bleiben. *Sie sind tatsächlich nicht der Ausdruck eines bleibenden Zustandes, sondern stets der Ausdruck einer in kurzen Abständen wechselnden Funktion. So verstehen wir die ganze Blutzellfrage überhaupt.*

Die roten Blutzellen sind stammesgeschichtlich jünger, das heißt, sie treten erst nach den weißen auf. Der Grund dafür liegt darin, daß der respiratorische Farbstoff, der bei einzelnen niederen Tieren bereits Haemoglobin, bei anderen ein gelblicher, Haeme-

Tabelle 1

Verteilung des respirat. Farbstoffs im Blute in der Tierreihe
Nach den Angaben des Schrifttums 1948

	freie Zellen	gelöst	an Zellen gebunden
1. <i>Einzeller</i> (Protozoa)	+	—	—
2. <i>Schwämme</i> (Spongiae)	+	—	—
3. <i>Hohltiere</i> (Coelenterata)	+	—	—
4. <i>Würmer</i> (Vermes)			
a) <i>Anneliden</i> , Ologichaeta.....	+	+	—
b) Polychaeta (mit Haemoglobin)	+	±	±
5. <i>Molluscoidea</i> (Bryozoa)	+	?	?
6. <i>Stachelhäuter</i> (Echinodermata), kein Blutgefäßsystem (Caudina rote Zellen).....	+	±	±
7. <i>Seeigel</i> (Echinoidea)	+	?	?
8. <i>Weichtiere</i> (Mollusca) auch Hgb nebst anderen bezüglichlichen Farbstoffen	+	±	±
9. <i>Gliedertiere</i> (Arthropoda)			
a) <i>Krebse</i> (Crustacea), Hgb und Haemocyanin	+	±	±
b) <i>Vielfüßler</i> (Myriapoda)	+	±	—
c) <i>Insekten</i> (Hexapoda)	+	±	—
10. <i>Chordatiere</i> (Chordata)			
a) <i>Tunicaten</i>	+	+	—
b) <i>Amphioxus</i>	+	+	—
11. <i>Wirbeltiere</i> (Vertebrata)			
niedere bis Vögel (Aves) Megaloblastentyp	+	—	+
höhere, Säugetiere (Mammalia)	+	—	+
12. <i>Mensch</i>			
a) <i>Embryo</i> : Megaloblasten, Normoblasten und Normozyten	+	—	+
b) <i>Erwachsene</i> : Normozyten	+	—	+

rythrin, ein blauer, Haemozyanin oder ein grüner dem Chlorophyll nahestehender Farbstoff (Chlorocruorin) ist, zunächst nicht an besondere Zellen gebunden, sondern im Plasma gelöst erscheint. Dies gilt bis zu den Nemertinen. Von da ab sind beide Möglichkeiten, die Lösung und die Bindung an besondere Zellen, die dann vielleicht als *Erythrozyten* zu werten sind, vorhanden, die bei derselben Art nebeneinander bestehen können. Die Anneliden haben diesbezüglich besonders komplizierte Verhältnisse (HERZOG) als Ausdruck dafür, daß hier noch zwei verschiedene Formen des O₂-Transports miteinander in Wettbewerb stehen. Die Arthropoden fallen insofern aus dem Rahmen, als dort rote Blutzellen nicht vorkommen und auch mitunter gar kein Farbstoff gelöst vorhanden ist. Man kann

die Erklärung dafür in den ausgedehnten Tracheensystemen dieser Tiere sehen, deren feinste Verästelungen den O_2 direkt an die Zellen heranbringen. Bei den Mollusken sind ebenfalls beide Möglichkeiten vorhanden. *Die letzte Entscheidung zugunsten der Bindung an Zellen scheint erst bei den Wirbeltieren zu erfolgen, die außer dem Amphioxus alle rote Zellen führen.* Die Sonderstellung des Amphioxus, der heute zu den Chordaten gerechnet wird, kommt auch darin zum Ausdruck. *In der menschlichen Entwicklung ist die erste Art, die Lösung des respiratorischen Farbstoffes im Plasma überhaupt nicht beobachtet.* Sobald Blutbildung auftritt, stoßen wir auch auf die Bindung des Blutfarbstoffes an bestimmte Zellen. Der Blutfarbstoff (Haemoglobin) ist mitunter schon an diese Zellen gebunden, bevor sie aus dem Gewebsverband gelöst sind.

Der Sauerstoff diffundiert nach physikalischen Gesetzen aus der Luft durch die Gefäßwände ins Plasma und gelangt von dort erst an die roten Zellen. Ebenso muß er von den roten Zellen ans Plasma abgegeben werden, um an den Ort des Verbrauches zu gelangen. Die Einschaltung von besonderen Zellen, den Sauerstoffträgern, wird diese Funktion besser regeln können, als dies durch bloße physikalische Maßnahmen möglich wäre, wobei die Tätigkeit lebendiger Zellen die Hauptrolle spielt.

Wir dürfen aus diesen Tatsachen schließen, daß es sich hier um einen Versuch der Natur gehandelt hat, der sich im Laufe der stammesgeschichtlichen Entwicklung aus uns unbekanntem Gründen nicht mehr halten ließ und zugunsten einer anderen Art der Transportfunktion verlassen wurde. Die Bindung selbst ist stets eine sehr lose adsorptive und jederzeit reversibel.

Eine weitere Entwicklung innerhalb der Wirbeltierreihe ist insofern festzustellen, als zunächst die Zahl der roten Zellen verhältnismäßig gering, ihr Volumen dagegen sehr groß ist (die größten bei einigen Amphibien). Später werden sie zusehends kleiner, enthalten aber auch in der Regel noch einen Kern. Erst bei den Säugetieren setzt sich die Bildung kernloser roter Zellen durch, die immerhin schon bei niederen Wirbeltieren als «Versuch» in Erscheinung tritt.

Zu stammesgeschichtlichen Einzelfragen wird am gegebenen Orte noch Stellung genommen.

Die Tatsache, daß bei den Wirbeltieren, mit Ausnahme einiger Anurenarten, wo dies jahreszeitlich bedingt ist, die roten Zellen

vor den weißen erscheinen, ist so zu erklären, daß hier die Entscheidung zugunsten der Bindung des respiratorischen Farbstoffes an bestimmte Zellen längst gefallen ist und andererseits die O₂-Versorgung des höher organisierten Tieres mit seinem lebhaften Stoffwechsel den roten Zellen eine vordringliche Aufgabe zuweist. Dies drückt sich auch im Zahlenverhältnis der roten und weißen Blutzellen aus, das überall um 500 bis 1000 : 1 schwankt.

Der Frage der *histiogenen Wanderzellen*, die nicht ins Blut gelangen, ist damit nicht vorgegriffen. Sie kommen auch in der ontogenetischen Entwicklung schon verhältnismäßig früh vor und sind wohl ein Rest der ursprünglich viel weiter verbreiteten Fähigkeit des Freiwerdens, wie wir auch andere Eigenschaften, die den primären Wanderzellen schon zukamen, später bei weiter differenzierten Zellformen wiederfinden. Dies gilt für die Makrophagie junger Granulozyten beim menschlichen Embryo wie für die Speicherung von Farbstoffen durch embryonale Mesenchymzellen (BACK, beim Salamander), später im retikuloendothelialen System (RES) erhalten wie auch für die makrophage Tätigkeit der Megakaryozyten im Blute und im Knochenmark von menschlichen Embryonen zu einer Zeit, wo sie bereits Blutplättchen bilden. Vor kurzem war es uns möglich, diese Eigenschaften auch für *menschliche Embryonen* nachzuweisen. Die Abbildungen 57 bis 61 geben dies wieder. So ist also für alle bisher untersuchten Arten eine gleichartige Entwicklung junger Mesenchymzellen erwiesen, womit in Zukunft gerechnet werden kann. Dies gilt vor allem für die Frage der *Stellung des späteren RES* zu diesem älteren embryonalen Gewebe, von dem es eine spätere Differenzierung darstellt. Denn es zeigt alle diesem eigentümlichen Erscheinungen. Es ist also nicht so, daß beispielsweise das RES zusätzlich die Eigenschaft der Farbstoffspeicherung *nachträglich* bekommt, sondern es hat sich hier eine dem ursprünglichen Mesenchym zukommende und bei ihm auch im Embryonalzustand vorhandene Eigenschaft bei einem Teil der Nachkommen erhalten, während sie andern Differenzierungen, so u. a. den Plasmazellen verlorengegangen ist. Das Stammgewebe der roten und weißen Blutzellen hat nach MAXIMOW eine große Vielseitigkeit in der Weiterentwicklung. Es entstehen aus ihm nicht nur die genannten Blutzellformen, sondern auch fixe Mesenchymzellen, die Endothelien der Blutgefäße, wie wir sie bei der Auflösung der Blutinseln beim Embryo auch sehen, die eben erwähnten extravasku-

lären Wanderzellen vom Typus der Makrophagen und endlich auch Riesenzellen, Osteoblasten und Osteoklasten.

Es ist wohl kein Zufall, daß auch während des ganzen post-embryonalen Lebens *das Zwischengewebe*, als das wir später das RES ansehen müssen, die Fähigkeit besitzt, in weit höherem Maße als alle anderen Gewebsarten verschiedene Differenzierungen aus sich hervorgehen zu lassen. Das gesamte Stützgewebe, die Muskulatur aller Art, das Gefäßsystem sowohl für den Blut- wie für den Lymphkreislauf, um nur einiges zu nennen, sind Abkömmlinge dieses alten bis zum Ende des Lebens pluripotenten Gewebes. Aus seinen morphologischen Eigenschaften stammen auch seine Funktionen, die damit untrennbar verbunden sind.

Wir sehen in allen diesen Vorkommnissen stets das mannigfaltige Geschehen, das aus ursprünglich sehr weitreichenden Möglichkeiten im Laufe der stammesgeschichtlichen wie der ontogenetischen Entwicklung den Kreis enger zieht und dafür höhere Differenzierungsmöglichkeiten erhält. Wir kommen auch darauf später in anderem Zusammenhang noch zurück.

Die embryonale Blutbildung ist in der Tierreihe nur sehr lückenhaft behandelt. Angaben über die Wirbellosen fehlen. Bei den Wirbeltieren sind wohl Ansätze zu systematischer Bearbeitung vorhanden, aber es sind nur wenige Arten genau beschrieben.

Bei den Fischen wird nach allgemeinem Urteil (Zusammenstellung bei MINOT) nur eine Generation roter Zellen gebildet. Bei den *Dipneusten* kommt dafür vor allem das splanchnische Mesenchym, später auch die Milz in Frage. Die *Ganoiden* fehlen noch, die *Teleostier* bilden Blutinseln. Ein Knochenmark ist später nicht nachweisbar. Die *Urodelen* sollen nach MAXIMOW zwei rote Generationen bilden, wovon wir uns aber nicht überzeugen konnten (JACOBI). Die Bildung roter Zellen erfolgt vor allem in der Milz, später auch im Herzen, also ähnlich wie beim Menschen. Bei den *Anuren* erscheinen die weißen Zellen vor den roten.

Reptilien, Vögel, ebenso auch die *Selachier*, haben sehr ähnliche Verhältnisse. Auch hier spielen Milz und Knochenmark die Hauptrolle, während die Leber nur wenig beteiligt ist. Dieses Organ ist dagegen bei den *Säugetern* vor allem an der Bildung der zweiten Generation roter und der weißen Zellen beteiligt, solange es nicht durch das Knochenmark abgelöst wird, III. bis VII. Monat. An roten Zellen überwiegen zunächst große Formen, die bis auf wenige

Stücke alle kernhaltig sind. Es sind die Zellen, die MINOT als «ichthyoide Zellen» bezeichnete, weil sie nach seiner Ansicht den bleibenden roten Zellen der Fische entsprechen. Dies ist richtig, doch sind auch die roten Zellen des sauroiden Kreises, vor allem auch diejenigen der Reptilien und Vögel, nach demselben Grundsatz gebaut. Es bestehen hier nur Größenunterschiede, die selbst nach MINOTS Ansicht für sich allein kein Unterscheidungsmerkmal sind. Die sogenannten «sauroiden Zellen» MINOTS, die er selbst zu Unrecht den «Normoblasten» des Menschen gleichsetzt, sind keine besondere Zellart, sondern eben nur kleinere Formen ichthyoider Zellen. Immerhin fand SANDREUTER bei Vogelembryonen (Huhn und Star) zwei verschiedene Zellformen: eine primäre, stark haemoglobinhaltige, und eine diese ablösende kleinere zweite. Die ersten Zellen sind größtenteils rund, die zweiten längsoval. Auch im Kern bestehen Verschiedenheiten. Zu ähnlichen Vorstellungen gelangt auch DAWSON. Die Normoblasten der Säugetiere, die wir mit den kleinen kernlosen Zellen als zweite Generation zusammenfassen, scheinen vielmehr eine Anpassung aus verhältnismäßig neuer Zeit der Stammesentwicklung zu sein, denn sie wurden bisher mit Sicherheit nur bei Säugetieren, dort allerdings regelmäßig, und zwar bei alten Formen (Marsupialier, Edentaten, Tylopoden, Cetaceen) auch bei den erwachsenen Tieren im Blute kreisend gefunden (SIMONETTA, KNOLL), was wir als Ausdruck einer noch nicht völlig zum Säugetiertypus ausgereiften Blutzellentwicklung ansehen möchten. Wir kommen bei der Beschreibung dieser Zellen später noch darauf zurück. Bei den Zahnwalen herrscht die erste «ichthyoide» Generation beim Embryo bis zur Geburt weit vor und ist sogar beim erwachsenen Tier noch in einzelnen Stücken im Blute zu finden (KNOLL) (Tab.2). *Die erste Generation roter Zellen, die Megaloblasten und Megalozysten, entsteht bei den Säugern überall im Mesenchym, geht dann im Laufe der Entwicklung zugrunde und wird durch eine zweite, die Normoblasten und Normozysten, abgelöst, die von vorne herein im Zwischengewebe bestimmter Organe (vor allem Leber, Milz und Knochenmark) auftritt. Mitunter kommen auch noch andere Organe, Thymus, Niere, Herz, dafür in Frage. Diese Verhältnisse wechseln sowohl von Art zu Art, wie auch in größeren Verbänden. Bei niederen Wirbeltieren wird auch die erste Generation zum Teil in bestimmten Organen gebildet. Dasselbe kommt auch bei den Zahnwalen vor (KNOLL).*

Tabelle 2

- A. *Säugetierfamilien mit konstantem Vorkommen kernhaltiger roter Zellen auch beim erwachsenen Tier im Blute*
1. *Cetacea* (Wale)
 - a) *Zahnwale* (Pottwal, Delphin, Inia): Megaloblasten und Normoblasten im Blut.
 - b) *Bartenwale* (Finnwal, Blauwal): Normoblasten.
 2. *Marsupialia* (Beuteltiere)
Känguruh, Wombat, Beutelratten: Normoblasten.
 3. *Xenarthra* (zaharme)
Ameisenbären, Faultiere, Schuppentier, Erdferkel: Normoblasten.
 4. *Tylopoda* (Kamele)
altweltliche: Dromedar, Trampeltier
neuweltliche: Lama, Alpaca, Guanaco, Vicugna: runde Normoblasten, bei normal ovalen R.

Alles nach eigenen Untersuchungen (siehe Schriftumsverzeichnis).
- B. *Säugetierfamilien mit gelegentlichem Vorkommen kernhaltiger R im Blute der erwachsenen Tiere Nager, Raubtiere, Schweine; siehe auch KLIENEBERGER und KARL.*
- C. *Kernhaltige R fehlen bei Halbaffen, Affen und Primaten sowie beim Schnabeligel (Schnabeltier bisher noch nicht untersucht).*
Eigene Beobachtungen und PONDER, JÄGER, CHARIPPER, siehe Schrifttum.
- D. *Bisher noch nicht untersucht die Ordnung der Sirenia.*

Es ist also auch hier die Neigung vorhanden, eine ursprünglich weitverbreitete Möglichkeit später auf einzelne Orte im Körper zu beschränken.

Kernlose Zellen sind in steigendem Maße im Laufe der embryonalen Entwicklung zu finden und stellen bei der Mehrzahl der erwachsenen Säugetiere unter normalen Bedingungen die einzigen roten Zellen (Plastiden MINOTS) dar. Sie haben in beiden Generationen etwa die Ausmaße der zugehörigen kernhaltigen Zellen, keinesfalls sind sie größer. Im Laufe der Entwicklung nehmen die roten Zellen beider Generationen an Größe ab und an Zahl zu, was wir als Ausdruck der Funktion ansehen können, weil dadurch die Gesamtoberfläche für die Sauerstoffaufnahme vergrößert wird (siehe Tabelle IV).

Die weißen Blutzellen der Säugetiere entstehen vom Beginn der Entwicklung der zweiten Erythrozytengeneration an mit wenigen Ausnahmen in denselben Organen wie die roten Zellen, außerhalb der Gefäße. Außer den auch beim Menschen vorkommenden Formen von Leukozyten sind bisher bei Säugetieren und bei niederen

Wirbeltieren keine Zellformen gefunden worden, die man als Sonderformen ansehen könnte.

Die Bildung der granulierten Zellen ist meist an den Ort gebunden, wo auch die roten Zellen entstehen. Immerhin kommt bei den Anuren eine Bildung granulierter weißer Zellen im Mesenchym ganz allgemein vor, während rote und weiße Zellen zusammen an zahlreichen Orten (Thymus, Pharynx, Darmwand, Ur- und Vor-niere und in den Scheiden der Gefäße) gebildet werden. Bei den Urodelen entstehen die weißen Zellen meist in der Leber, während die roten in der Milz gebildet werden. Auch die Monozyten scheinen aus dem Zwischengewebe dieser Organe hervorzugehen.

Die *Lymphozyten* sind eine Zellart für sich. Sie sind morphologisch und durch ihre stets negative Oxydasereaktion scharf von den Granulozyten zu trennen, entstehen auch an anderen Orten und treten in der Regel später auf als die granulierten Formen. Sie sind während der vorgeburtlichen Zeit in der Milz, in den Lymphdrüsen und besonders in der Rindenschicht der Thymus beobachtet (HAMMAR), wo wir sie auch beim Menschen und beim Wal bestätigen konnten.

Die *Megakaryozyten* als Mutterzellen der Blutplättchen (WRIGHT) finden sich schon früh in der Leber, zusammen mit den ersten Anfängen der zweiten Generation und begleiten diese bis ins Knochenmark mit. Blutplättchenbildung ist ebenfalls schon während der vorgeburtlichen Entwicklung beobachtet. Mitunter werden diese Riesenzellen auch ins Blut ausgeschwemmt. Sie enthalten dann zahlreiche ausgebildete Blutplättchen. Wo Thrombozyten vorkommen (Vögel, Amphibien und Fische), treten sie meist an den Orten auf, wo auch rote Zellen gebildet werden. Es besteht also in dieser Beziehung eine enge stammesgeschichtliche Beziehung zwischen Thrombozyten und Megakaryozyten einerseits und den roten und granulierten weißen Zellen andererseits. Daß es auch zu einer Agglutination von Plättchen an Megakaryozytenreste kommen kann, hat UNDRITZ kürzlich gesehen. Ebenso konnte eine Agglutination menschlicher Plättchen an die Thrombozyten von Vögeln und Amphibien beobachtet werden, wodurch der enge funktionelle Zusammenhang dieser Zellen mit den Megakaryozyten der Säuger besonders betont wird.

Die Entwicklung des Blutes folgt also zum mindesten in der Wirbeltierreihe einem «allgemeinen Plan» (VON UEXKULL), der mit

der gerichteten Entwicklung, der «Orthogenese» EIMERS gleichzusetzen ist. Ein Teil der Tiere bleibt auf dem Wege stehen, erfüllt den Plan also nicht ganz. Außerdem ist dieser Plan keineswegs starr, sondern eben lebendig, woraus sich Abweichungen nach der einen oder anderen Richtung aus erbgebundenen Gründen, vielleicht auch durch andere Umstände bedingt (Mutation) ohne weiteres erklären. Dabei ist vor allem damit zu rechnen, daß nicht alle Anpassungen bereits so gefestigt sind, daß sie durchschlagen. Es ergeben sich daraus Verschiedenheiten im einzelnen, die jeweils richtig eingeordnet werden müssen.

Immerhin zeigen gerade die Blutbefunde in der embryonalen Entwicklung zahlreiche Beispiele dafür, daß ursprünglich nicht vorhandene Anpassungen sich durchgesetzt haben, so die Bindung des Blutfarbstoffes an besondere Zellen, Bildung kernloser, offenbar hochwertiger Sauerstoffträger, runde Form der Erythrozyten bei den Säugetieren, Blutzellbildung im Zwischengewebe bestimmter Organe, Ausdifferenzierungen einzelner, für besondere Aufgaben bestimmte Formen weißer Blutzellen mit bestimmter einseitiger Reaktionsweise. Ein Teil dieser Anpassungen ist jedenfalls schon früh in der Tierreihe erfolgt, andere scheinen neueren Datums zu sein (Normoblasten).

3. DAS STAMMGeweBE
UND DIE ERSTE BLUTZELLBILDUNGSPERIODE
(Mesenchymale, megaloblastische Periode)

(Abb. 1-10, 12-15, 19-28, 31-40, 58)

MAXIMOWS Forschungen haben uns vor allem das *Ausgangsgewebe für die Entwicklung aller Blutzellen* der Wirbeltiere klargemacht. Es sind dies *Mesenchymzellen*, die offenbar eine weitgehende Möglichkeit der Sonderentwicklung besitzen und sich im Laufe der intrauterinen Entwicklung zu den verschiedensten Zellen weiterbilden, die wir dann nach der Geburt im blutbildenden Gewebe und zum Teil im Blut selbst kreisend finden. Es wurde bisher tatsächlich keine Zelle im Blute des Neugeborenen wie des Erwachsenen gefunden, die nicht schon beim Embryo mindestens in der Anlage und in ganz charakteristischer Weise vorgebildet (determiniert) ist. Auch unter pathologischen Bedingungen ist kein Beweis dafür erbracht, daß dort auftretende Zellen pathologische Neubildungen wären, die keine genetischen Beziehungen zu embryonalen Blutzellen aufweisen würden, wiewohl dies von klinisch-haematologischer Seite wiederholt behauptet wurde (ALDER und MARKOFF, SCHULTEN, JONES).

Dies ist auch gedanklich nicht anzunehmen, wiewohl stets wieder versucht wurde, besondere pathologische Zellarten aufzufinden, die dann nur diesen Krankheitszuständen zukommen sollten. Man darf aus allgemeinen Erwägungen heraus, die den Entwicklungsgedanken folgerichtig weiterführen, sagen, daß alle Zellen des Körpers Nachkömmlinge früherer Zellformen sind, die sich bei näherem Zusehen in einem Fall leichter, im andern Fall schwieriger in die Fülle der schon beim Embryo vorhandenen Zellen einreihen lassen, die ihrerseits alle auf die befruchtete Eizelle zurückgehen. Nur so werden wir unseren zukünftigen Weg der Verständigung gehen können. Wir dürfen darum heute für alle Blutzellen des Menschen *ein Gewebe*, das Mesenchym, anerkennen, aus dem sich diese Zellen entwickeln. Es gibt streng genommen keine blutbildenden Organe, sondern nur ein blutbildendes *Gewebe*, eben das *Mesenchym*, und das, was später aus diesem wird und sich noch die Potenz zur Regeneration bewahrt hat. So hat vielleicht in späteren Entwicklungssta-

dien das Retikulum, solange es nicht weiter spezifisch determiniert ist, solche Möglichkeiten (ROHR). Die Retikulin enthaltenden Fasern, die nach GÖMÖRY darstellbar sind, finden sich aber nur bei den Stromazellen auch des Knochenmarks, nicht aber bei denjenigen Zellen, aus denen die Blutzellen hervorgehen. Wir dürfen also nicht von dem Knochenmark als einem blutbildenden «Organ» sprechen, weil ebenso wie in der Leber oder Milz nicht das für das betreffende Organ charakteristische Gewebe, das seine Funktion bedingt, der Träger der Blutzellbildung ist, sondern eine zusätzliche Differenzierung des ursprünglichen Mesenchyms. Auch die eigentliche bereits in bestimmter Richtung entwickelte Stützsubstanz kommt dafür nicht in Frage, sondern nur bestimmte Zellen, die dann auch keine andern weiteren Entwicklungsmöglichkeiten haben als eben diejenige, frei zu werden und damit Blutzellen zu sein. Die abweichenden Vorstellungen einzelner Forscher, vor allem ARON, kürzlich auch FISCHER, für die Leber sind unrichtig. Sie haben Verwirrung überall dort angerichtet, wo nicht folgerichtig vom Mesenchym ausgegangen wurde. Es ist also notwendig, nunmehr auf diese Grundlage als Ausgangspunkt zurückzukommen. Die weitergehende Frage der Spezifität der Keimblätter, die in letzter Zeit wieder sehr umstritten ist, muß in diesem Zusammenhang ausgelassen werden, weil sie zu weit führen würde.

Der Umstand, daß schon sehr früh *verschiedene Entstehungsorte für das Mesenchym* beobachtet sind (BONNET, RÜCKERT, STIEVE, GROSSER), läßt es verständlich erscheinen, daß auch Blutzellen als Abkömmlinge des Mesenchyms an verschiedenen Orten der Embryonalanlage und zu verschiedenen Zeiten gebildet werden können. Solche Beobachtungen sind auch tatsächlich gemacht. Sie sind von KNOLL 1932 zusammengefaßt. Seither sind keine Veröffentlichungen mehr erfolgt, die den dort niedergelegten Standpunkt grundsätzlich ändern könnten. Schwankungen in der Entwicklung, die ja stets vorkommen, scheinen in der ersten Zeit stärker zu sein als später (GROSSER), wenn sich ein gewisses Gleichgewicht der Erscheinungen ausgebildet hat, das mit dem Ausgleich der Funktion zusammenhängt. Morphologisch prägt sich dies in einer Angleichung der einzelnen Zellen in Größe und Reifungszustand aus, der später nach der Ablösung der ersten Generation roter Zellen durch die zweite, also vom vierten Monat ab, immer deutlicher zutage tritt. Diese verhältnismäßige Gleichartigkeit der Zellen nach Größe und

Form wird durch den Var-Koeffizienten ausgedrückt. Auch hier nimmt also die Mannigfaltigkeit im Verlaufe der Entwicklung zugunsten eines ausgeglicheneren Zustandes ab, ohne allerdings jemals zur Gleichförmigkeit zu führen.

Die Länge der Embryonalanlage ist bekanntlich für das Alter nicht entscheidend, da sich auch hier, wie in der Einzelentwicklung überhaupt, erhebliche individuelle Unterschiede bei gleichem Alter finden. Dies wurde für unser Objekt erst vor kurzem von GROSSER wieder betont und stimmt auch mit unseren Beobachtungen überein. Beim Menschen ist andererseits der Konzeptionstermin nur in verschwindenden Ausnahmefällen und da auch nicht absolut genau zu bestimmen, so daß wir uns eben doch an die Länge als Maß halten müssen. Ferner haben GROSSER und JORDAN gezeigt, daß die Eihäute und der Embryo selbst sich keineswegs parallel entwickeln, sondern daß zwischen ihnen eine erhebliche Unabhängigkeit im Wachstum besteht. Dies wurde von uns für spätere Stadien für die Blutentwicklung in verschiedenen Organen durchaus bestätigt. *Die ganze Entwicklung verläuft* außerdem keineswegs pausenlos und gleichmäßig, sondern *in Schüben*. Während einzelne Gewebe und Organe zu gewissen Zeiten ein sehr starkes Wachstum zeigen, bleiben andere im selben Zeitraum zurück, um erst später weiterzuschreiten. Dies gilt auch für die Blutbildung. Auch in der Entwicklung des Ganzen sind solche Schwankungen wahrnehmbar. Dabei ist andererseits darauf hinzuweisen, daß offenbar das Wachstum des einen Teiles sehr häufig vom Zustand benachbarter und selbst weiter entfernter anderer Teile beeinflußt wird, so daß schon daraus eine gegenseitige Abhängigkeit aller Teile nach dem Grade ihrer Entwicklung gegeben ist. Ob es sich dabei, wie manche annehmen, um rhythmisches Geschehen handelt oder ob sich die Wachstums- und Stillstandszeit in unregelmäßiger Folge ablösen, ist bisher noch nicht völlig abgeklärt. Da wir aber rhythmisch verlaufende Vorgänge beim lebendigen Geschehen häufig antreffen, ist der Gedanke an sich keineswegs abwegig. Eine Bestätigung dieser Annahme würde uns manches leichter verständlich erscheinen lassen.

Bisher sind nur verhältnismäßig wenige gut erhaltene junge menschliche Keimlinge beschrieben, bei denen auch der Blutzellbildung Beachtung geschenkt wurde. Sie sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle I

Beobachtungen der Blutbildung bei jungen Keimlingen

a) Länge des Embryonalschilds bis 0,3 mm

Name des Autors	Jahr	Länge	B e f u n d	negativ oder positiv
1. TEACHER-BRYCE I	1908	?	keine Blutbildung beobachtet	neg.
2. MILLER	1913	?	keine Blutbildung beobachtet	neg.
3. v. MOELLENDORFF Ei «Sch»	1921	0,17?	keine Blutbildung festzustellen	neg.
4. SCIPIADES	1938	0,18	Mesoderm fehlt, keine Blut- bildung	neg.
5. STIEVE (KNOLL) «Werner»	1930	0,18	keine Blutbildung zu finden	neg.
6. PETERS	1899	0,19	keine Blutbildung	neg.
7. v. MOELLENDORFF «Ei O P»	1921	0,19	keine Blutbildung	neg.
8. TEACHER-BRYCE II	1924/26	0,2	in Chorion und Bauchstiel Zellanhäufung. Einige Zellen als Blutzellen angesprochen. Wahrscheinlich Anfang von Blutzellbildung in Dotter- sackwand	?
9. LINZENMEYER	1914	0,21	keine Blutbildung	neg.
10. FETZER	1910	0,23	keine Blutbildung	neg.
11. SCHLAGENHAUFER und VEROCAÿ	1916	0,24 bis 0,28	im Mesoderm des Dotter- sackes Gebilde, die als Blut- inseln angesehen werden	?
12. HIRAMATSU «Ei Ando»	1936	0,24/26	keine sichere Blutbildung	neg.
13. JUNG	1908	0,25	keine Blutbildung	neg.
14. HOLMDAHL	1939	0,285	keine Blutbildung	neg.

b) Länge des Embryonalschildes bis 0,9 mm

Name des Autors	Jahr	Länge	B e f u n d	negativ oder positiv
15. STRAHL und BENECKE, s. a. FLORIAN u. BENECKE	1910	0,35	freie Zellen im Dottersack Verdickung der Dottersack- wand	?
16. GRAF SPEE	1896	0,37	Blutinsel zwischen Mesoderm und Entoderm	pos.
17. MEYER, P.	1923/24	0,41	in der Dottersackwand Blutinsel	pos.
18. STIEVE (KNOLL) «Hugo»	1930	0,57	Blutinseln in der Dottersack- wand und im Bauchstiel. Leere Gefäßanlagen	pos.
19. GROSSER	1944	0,57	Blutinsel in Dottersackwand und Bauchstiel. Nicht im Chorion	pos.
20. JONES	1935	0,58	Gefäßanlagen in den Zotten in Bauchstiel und Dotter- sackwand mit Blutzellen	pos.
21. GROSSER «KI 13»	1913	0,83	in Dottersackwand und Chorion Blutinseln	pos.
22. DEBEYRE	1902	0,85	Blutinseln in der Dottersack- wand, keine hgb-haltigen Zellen. Im Bauchstiel Blut- inseln, im Chorion Gefäße	pos.
23. GROSSER «Wa 17»	1931	0,85	in Dottersackwand, Bauch- stiel und Chorion Blutbil- dung. Blutinseln und Gefäße	pos.
24. STIEVE (KNOLL) «Heinrich»	1930	0,9	Blutinseln in Dottersack- wand und Bauchstiel und an einer Stelle des Chorion- mesoblasten, Gefäßbildung	pos.
25. THOMPSON-BRASH	1923	0,9	Blutinseln in der Dottersack- wand mit Blutzellen und Gefäßen	pos.
26. GROSSER «Lu»	1944	0,9	Große Blutinseln in der Dottersackwand. Blutgefäße in Bauchstiel und Chorion	pos.

Aus der Aufstellung geht hervor, daß wohl schon sehr früh Ansätze für Blutinsel- und auch für Gefäßbildung vorhanden sind, daß aber eine sichere Entwicklung freier Blutzellen erst nach dem Stadium von 0,3 mm einsetzt, dann aber über alle Stadien zu verfolgen ist. *Die Bildung roter Zellen ist also um die Zeit der Anlage des Primitivstreifens bereits angebahnt und beim Beginn der Ursegmententwicklung schon in vollem Zuge.* Wenn die Befunde nicht alle für dieselbe Größenordnung gleichartig sind, so ist dies nach dem Vorausgehenden ohne weiteres verständlich. Erbgebundene Gründe werden, wie stets, so auch hier den Ausschlag geben. Bei einigen Objekten früherer Zeit wird auch die schlechte Erhaltung ein Wort mitsprechen, was bei menschlichen Embryonen nicht immer zu vermeiden ist.

Ich möchte unter Berücksichtigung aller dieser erschwerenden Umstände den *Beginn der Blutbildung beim Menschen auf das Ende der zweiten, Anfang der dritten Entwicklungswoche* ansetzen, wofür mir besonders die Befunde an den Embryonen «Werner», «Hugo» und «Heinrich» STIEVES und die des Embryos «Lu» von GROSSER, die ich selbst nachsehen konnte, begleitend sind.

Ferner können wir aus diesen Befunden die von VON MOELLEN-DORFF, MAXIMOW und seiner Schule schon aus ihren Beobachtungen gezogene Schlußfolgerung unterstreichen, daß *der Mesoblast erst eine bestimmte Mächtigkeit erreicht haben muß, bevor es zur Blutzellbildung kommt.* Die Beobachtungen GROSSERS von mehrfacher Entwicklung des Mesoblasten an verschiedenen Orten sprechen andererseits gegen die alte Auffassung von W. HIS, später auch von MINOT, KEIBEL, SABIN und FINLEY u. a. übernommen, der einen besonderen «Angioblasten» annahm. Eine solche Annahme ist meines Erachtens nicht zur Erklärung notwendig.

Wenn wir auch für die Beurteilung der ganzen Frage die Beobachtung an jungen menschlichen Keimlingen in den Vordergrund stellen müssen, so darf dies nicht dazu führen, den allgemeinen Zusammenhang mindestens mit der Säugetierreihe, wenn möglich mit den Wirbeltieren überhaupt außer acht zu lassen. Stammesgeschichtlich ist die Tatsache wichtig, daß nach GROSSER und ROSSENBECK sowohl die starke Entwicklung des Mesoblasten wie die Ausbildung eines Bauchstiels und das Auftreten von Mesoderm vor Ausbildung des Primitivstreifens erst bei den Primaten zu beobachten ist, es sich also hier um eine verhältnismäßig späte Anpassung handelt.

Die mesenchymalen Stammzellen haben große Kerne und hängen, solange sie nicht abgelöst sind, mit langen Fortsätzen noch mit dem Muttergewebe zusammen (Abb. 1, 2).

Beim Freiwerden runden sie sich allmählich ab. *Die jüngsten Stadien* mit stark basophilem Cytoplasma besitzen einen großen, feinmaschig gebauten Kern mit großen Nukleolen. Sie sind die ersten freien Blutzellen und verhältnismäßig selten in der freien Blutbahn selbst bei jungen Embryonen anzutreffen, einmal weil in der ersten Zeit ein durchgängiges Gefäßsystem noch gar nicht vorhanden ist und dann, weil später offenbar doch eine Ausschwemmungsgrenze für noch nicht weit entwickelte Sauerstoffträger besteht. Schon bald sieht man an diesen Zellen entweder als Hof um den Kern oder als isolierte Herde Haemoglobin auftreten. So sind sie als junge rote Zellen gesichert (Abb. 3, 4, 5, 6). Sie liegen teils frei im lockeren Zwischengewebe, teils stehen sie in Beziehung zu Blutinseln und Gefäßen (Abb. 5–9). DANDY hat die Vermutung ausgesprochen, daß die ersten roten Zellen, zu denen sich die freien Zellen tatsächlich entwickeln, an dem Ort entstehen, wo der Reiz des mütterlichen Sauerstoffes sich mit dem Bedürfnis desselben Stoffes beim Keimling trifft, also im Chorion. Da andererseits das Mesenchym nicht nur dort, sondern an verschiedenen Orten nach GROSSER als Morula-Mesoderm (STIEVE), Dottersack-Mesoderm, Trophoblast-Mesoderm (STREETER, HERTWIG), die für unsere Zellen in Frage kommen, auftritt, könnte es sich nur um eine Begünstigung, nicht aber um eine alleinige Entwicklung handeln. Daß primitive Blutzellen im Chorion häufig sind, haben uns eigene Untersuchungen und solche an Präparaten von JÄGERROOS stets wieder gezeigt, so daß an der Tatsache wohl kein Zweifel möglich ist (Abb. 2–6). Das Vorkommen des Ausgangsgewebes auch an anderen Orten in früher Entwicklungszeit spricht andererseits deutlich für eine mehrfache Möglichkeit der Blutzellentwicklung im Verlaufe des ersten Embryonalmonats.

In der Tat sind freie rote Blutzellen bereits zu beobachten, bevor die sekundäre Plazenta soweit angelegt ist, daß in den jungen Zotten Blutzellbildung möglich wäre. In der primären Plazenta (Implantations-Plazenta [GROSSER]) gibt es keine Blutzellbildung. *Dottersack und Bauchstiel gehen also bestimmt voraus.*

Wenn zunächst die freien Blutzellen noch kein Haemoglobin zu enthalten brauchen, wodurch die gegenteilige Auffassung von

SCHRIDDE nicht mehr haltbar ist, so ist andererseits doch festzuhalten, daß *Haemoglobin schon sehr früh* und bei verschiedener Entwicklung sowohl in den Zellen der Blutinseln wie in den isolierten freien Zellen im Stroma des Chorions wie endlich in den freien Zellen der ersten Blutgefäße nachweisbar ist. Dabei zeigen die Zellen eines Gefäßes oder einer Blutinsel häufig einen verschiedenen Haemoglobingehalt, der sich in der mehr oder weniger polychromatischen Färbung zu erkennen gibt (Abb. 5, 6).

Die Zellen der ersten Generation haben eine auffallend scharfe Begrenzung, die in der Kammer auch bei Formveränderungen durch den Druck der Umgebung oder anderer Zellen nicht verlorengeht. Man hat den Eindruck einer kolloiden Membran oder mindestens eines Schutzkolloids. In guten Präparaten sieht man darum auch keine zerquetschten Zellen oder gar freie Kerne, die wir nach wie vor nur als Kunstprodukte ansehen können. Auch in den glockenförmigen roten Zellen, wie wir sie schon vor längerer Zeit aus Aufschwemmungen in Hirudinplasma beschrieben haben (STELLMACHER, KNOLL), sind die Kerne stets deutlich exzentrisch in der Zelle zu sehen. Die Delle kann also nicht durch Kernaustritt bedingt sein. *Der Kern wird im Laufe der Entwicklung im Verhältnis zur Ausdehnung der ganzen Zelle kleiner.* Seine Struktur wechselt von feinmaschigem zu mehr grobmaschigem und endlich zu körnchenförmigem und grobkörnigem Chromatingerüst, die Nukleolen werden kleiner und verschwinden endlich, so daß der Kern voll entwickelter roter Zellen dieser Generation verhältnismäßig klein ist und auch deutlich zur Pyknose neigt. Seine Form ist teils rund, teils breit bis längsoval (Abb. 12–15). Die einzelnen Stadien zeigen diese Verhältnisse in sehr verschiedenem Maß, eine Regel läßt sich nicht erkennen. Dies spricht für eine stammesgeschichtlich alte Form der roten Zellen erster Generation, da ein Ausgleich der Form noch nicht erfolgt ist. Wir sehen dieselben Verhältnisse bei Fischen und Amphibien im erwachsenen Zustande (Abb. 11). Zu Beginn der Entwicklung finden sich noch verhältnismäßig zahlreiche polychromatische, jungkernige Zellen im strömenden Blut (Abb. 12–14). Je älter die Keimanlage ist, desto mehr treten die unreifen Zellen zurück, erst die überhaupt in der Zirkulation seltenen, reinen basophilen Vorstufen, dann die polychromatischen Zellen, so daß im dritten Entwicklungsmonat meist nur voll ausgereifte, in der Regel hyperchromatische große Zellen erster Generation neben der

zweiten vorhanden sind (Abb. 15). Entsprechend ist auch der Ausfall der Vitalfärbung s. u. (Abb. 31–37). Das sind *die roten Blutzellen erster Generation, die Megaloblasten der Haematologen*.

Diese Zellart ist noch für längere Zeit die einzige rote Blutzelle des Embryos. *Sie ist bis zum Stadium von 6,5 mm noch stets kernhaltig*. Erst von 7,5 bis 8 mm ab treten auch bisweilen kernlose große Elemente auf, die aber nur wenige Prozente und auch beim Verschwinden dieser ersten Blutzellgeneration keine 15 vom Hundert aller Zellen dieser Art betragen. Diese Beobachtungen haben wir stets wieder gemacht, so daß daran wohl kein Zweifel mehr berechtigt ist (Tab. 5 a).

Diese Tatsache führt zu zwei Gesichtspunkten, von denen aus ein Einblick in größeres Geschehen möglich ist. Einmal ist damit gezeigt, daß *die erste Generation roter Blutzellen im Wesen kernhaltig* ist. Sie entspricht nach ihrer Größe und nach ihrem ganzen Aufbau durchaus den «ichthyoiden Zellen» MINOTS. Die Größenverhältnisse, die Oberflächen und Volumina sind auf Tabelle 4 dargestellt, wozu auch die Arbeit von H. J. STARCK verwandt wurde. Das ganze Aussehen dieser Zellen, das Verhältnis vom Kern zum Zelleib und die feinere Struktur des Kerns lassen eine solche Auffassung durchaus berechtigt erscheinen. Wir dürfen also mit der bei solchen Beziehungen stets zu machenden Reserve eine stammesgeschichtliche Verbindung zu den im System tiefer stehenden roten Fischblutzellen annehmen. Wir geben zum Vergleich solche von *Raja clavata* (Dornrochen) in Abb. 11.

Der zweite Ausblick geht dahin, daß trotz der im ganzen gesehen kernhaltigen ersten Generation roter Blutzellen beim Menschen doch schon früh *die Neigung* besteht, *daneben noch kernlose, rote Zellen hervorzubringen*. Die Wahrscheinlichkeit, daß diese wenigen Zellen aus kernhaltigen Vorstufen durch Kernverlust entstehen, ist mir, je mehr ich mich mit diesen Fragestellungen beschäftigt habe, immer zweifelhafter geworden. Es ist nämlich eine Reihe von Beobachtungen gemacht, die auch eine Entstehung durch Sprossung aus dem Muttergewebe als möglich erscheinen lassen. Vor allem haben die Befunde bei *Batrachoseps attenuatus* von GIGLIO-TOS u. a. eine Sprossung kernloser Elemente aus kernhaltigen als Tatsache ergeben, und zwar nach dem Winterschlaf, wenn der Bedarf an roten Zellen sehr groß ist (s. o.). Ferner finden sich bei Amphibien regelmäßig neben den normalen kernhaltigen Zellen auch kernlose,

die dann meist kleiner sind als die reifen kernhaltigen. (Wir können dies für *Salamandra atra* und *maculosa*, *Rana esculenta* und *temporaria* sowie den Axolotl bestätigen [JACOBI].) Auch von der Taube sind solche im Schrifttum erwähnt, was wir ebenfalls sahen. Es scheint also so zu sein, falls keine technischen Fehler vorliegen, daß die Neigung zur Bildung kernloser roter Zellen schon früh in der Wirbeltierreihe vorhanden ist, daß sie sich aber erst bei den Säugetieren voll durchsetzt. In der ontogenetischen Entwicklung des Menschen haben wir dann bei der ersten Blutzellgeneration eine Anlehnung an diese stammesgeschichtlichen Verhältnisse. Auch bei den Barten- und Zahnwalembryonen, die wir dahingehend untersuchen konnten, findet sich dasselbe. Der offenbar vorhandene «Entwicklungsplan», der auch kernlose rote Zellen vorsieht, hat sich in diesen frühen Stadien noch nicht durchgesetzt und bleibt auf dem Wege stehen. Zellen, wie wir sie bei tiefer stehenden Arten von Wirbeltieren allein finden, beherrschen noch das Feld.

Im Laufe des ersten Entwicklungsmonats finden wir rote Blutzellen erster Generation (Megaloblasten) massenhaft außer in den *Blutinseln* der *Dottersackwand* und des *Bauchstiels* (HIS und HUBRECHT, GROSSER, KNOLL) im *Epithelbläschen* und dessen inkonstanter Verbindung zum *Dottersack* (P. MEYER, GROSSER) wie endlich im *Chorion* (DANDY, JÄGERROOS, KNOLL), also zunächst nicht im Embryo selbst, sondern in seinen Hüllen (Abb. 4–10). Die Explantate MURRAYS aus der letzten Zeit bestätigen diese alten Befunde durchaus. Sie führen noch einen Schritt weiter. Die Blutinseln bilden zunächst zusammenhängende Zellkomplexe (Synzytien); erst in der weiteren Entwicklung scheiden sich die freiwerdenden Zellen des Innern von der sich zu Gefäßwandzellen umbildenden äußeren Schicht. «Die Blutinseln zerfallen» (MURRAY). Die freien Zellen sind die primären Blutzellen. Färberisch konnte MURRAY bei diesen Zellen bereits Haemoglobin finden. Daß es sich tatsächlich um Haemoglobin und nicht um eine andere Substanz handelt, konnte er durch spektroskopische Untersuchung dieser Zellen nachweisen, die die Absorptionsstreifen des Hgb zeigten. Diese Befunde sind eine starke Stütze für die ganze Lehre von den primitiven Blutzellen, weil man bei der Färbung immerhin im Zweifel sein konnte, ob es sich tatsächlich um Blutfarbstoff oder einen anderen chemischen Körper handelte, der eine ähnliche

Farbreaktion auf saure Farbstoffe (hier Eosin) gab. Die positiven spektroskopischen Befunde MURRAYs haben hier entschieden.

Außer in den Blutinseln an den genannten Orten findet sich schon bald, mindestens von 0,9 mm ab, auch *Blutzellbildung im lockeren Zwischengewebe des Chorions* ohne eigentliche Blutinselbildung und ohne Zusammenhang mit dort ebenfalls sich bildenden leeren Kapillaren (RÜCKERT). JÄGERROOS hat dies an zahlreichen jungen menschlichen Embryonen gezeigt, und wir konnten an Hand seiner Originalpräparate die Befunde bestätigen (Abb. 2).

Später geht die Blutzellbildung von den Eihäuten auf den eigentlichen Keimling über und findet sich dort im Laufe des ersten Monats im *Kopfmesoderm*, im *Herzen*, hier bis weit in den zweiten Monat hinein beobachtet, in der *Arteria omphalomesenterica*, in der *Aorta* (MAXIMOW, SABIN, FINLEY, KNOLL). Außerdem entwickeln sich rote Blutzellen im Bereich der in Bildung begriffenen Kapillaren des Chorion-Mesoblasten ebenfalls intravaskulär, wie vorher in den Blutinseln des Dottersackes (Abb. 4–6). Man sieht dann dieselben Bilder, wie sie STORTI vom Salzfrosch aus der Leber gibt, wo die Gefäße teils mit freien Zellen erfüllt sind, teils dagegen die Zellen noch mit der sich bildenden Gefäßwand in Verbindung stehen. Dabei ist die Entwicklung der Blutzellen keineswegs stets die gleiche. Während die meisten wandständigen Zellen noch basophil oder mindestens polychromatisch sind, finden sich unter den freien neben polychromatischen schon orthochromatische Megaloblasten (Abb. 5, 6, 13–15). Daß eine Vermehrung dieser roten Zellen auch noch in der Blutbahn erfolgt, zeigen die verhältnismäßig zahlreichen Mitosen an polychromatischen, aber auch vollreifen roten Zellen, die sich bis in den zweiten Monat hinein nachweisen lassen (Abb. 5, 7, 9, 19–25).

Auch Promitosen und gelegentlich gehäufte Amitosen sind zu beobachten. Letztere finden sich besonders häufig bei der später auftretenden zweiten Generation roter kernhaltiger Zellen. UNDRITZ hält diese zweikernigen Zellen, deren Kerne mitunter noch durch eine feine Protoplasmabrücke zusammenhängen, also keine Metaphasen einer Mitose sein können, für mitotisch entstandene Zwillingsbildungen mit zwei Ruhekernen. Wenn ROHR den Megaloblasten die spätere Teilungsfähigkeit abspricht, so stehen dagegen unsere Beobachtungen an allen jungen menschlichen Keimlingen von 0,57 bis 40 mm, also bis weit in den dritten Monat hinein. Hier sind Promitosen und Amitosen stets im Blut und im

blutbildenden Gewebe vorhanden, teils bei jungen Zellen mit noch polychromatischem Zelleib wie auch bei voll ausgereiften. Damit ist aber die Teilungsfähigkeit auch der Megaloblasten sichergestellt (Abb. 5, 7, 10, 13, 14, 16–25).

Dies widerspricht für diese Blutbildungsperiode der sonst durchaus zutreffenden *Auffassung des Blutes als eines Sekrets* und nicht als eines sich selbst regenerierenden Gewebes, wie sie SAHLI geprägt hat. Offenbar haben wir in der ersten Blutzellbildungsperiode auch in dieser Beziehung ein Entwicklungsstadium vor uns, das nicht mit dem Maßstab der späteren Zeit gemessen werden darf. Vor allem ist dazu zu sagen, daß in diesem Zeitpunkt noch eine enge räumliche Beziehung zwischen dem blutzellbildenden Gewebe und den Gefäßenanlagen besteht. Es entstehen dabei nach RÜCKERT und HAUSMANN zunächst leere Gefäße, die noch keine Verbindung mit den Blutinseln haben (Abb. 8). Später, wenn die Zirkulation gesichert ist, kommt es zu einer Begrenzung der Ausschwemmung auf ganz oder fast ausgereifte Formen, zu denen auch die Retikulozyten (Proerythrozyten [UNDRITZ]) zu rechnen sind. Die unreifen Formen werden dann normalerweise meist in den blutbildenden Geweben zurückgehalten und nur unter bestimmten krankhaften Umständen, als welche wir eine Behinderung des Nachschubs von reifen Blutzellen ansehen müssen, in größerer Zahl ausgeschwemmt. Es kommt dann zum Durchbruch der Ausschwemmungssperre. *Beim Embryo ist die Sperre an sich weiter*, weil offenbar besonders zu Anfang der Entwicklung das Angebot des wachsenden Organismus sehr groß, die Möglichkeit, genügend reife Zellen zu bilden, dagegen noch beschränkt ist. Vielleicht spielt dabei auch eine Rolle, daß es eine bestimmte Zeit braucht, bis sich die nötigen Ausgleichsvorgänge eingespield haben. So sehen wir denn in dem Blut junger Embryonen die verschiedensten Reifungsformen auftreten, vor allem noch polychromatische, jungkernige rote Zellen erster Generation, solche mit basophiler Granulation und ebensolchem Zellnetz sowie Retikulozyten, und zwar kernhaltige und kernlose Formen. Das Spiel wiederholt sich beim ersten Auftreten der zweiten Generation noch einmal in ähnlicher Weise (Abb. 31–38).

Unsere Befunde an Walembryonen zeigen dieselben Verhältnisse, so daß wir annehmen dürfen, daß es sich auch hier um größere Zusammenhänge handelt, die nicht von Art zu Art, sondern erst in größeren Kreisen wechseln.

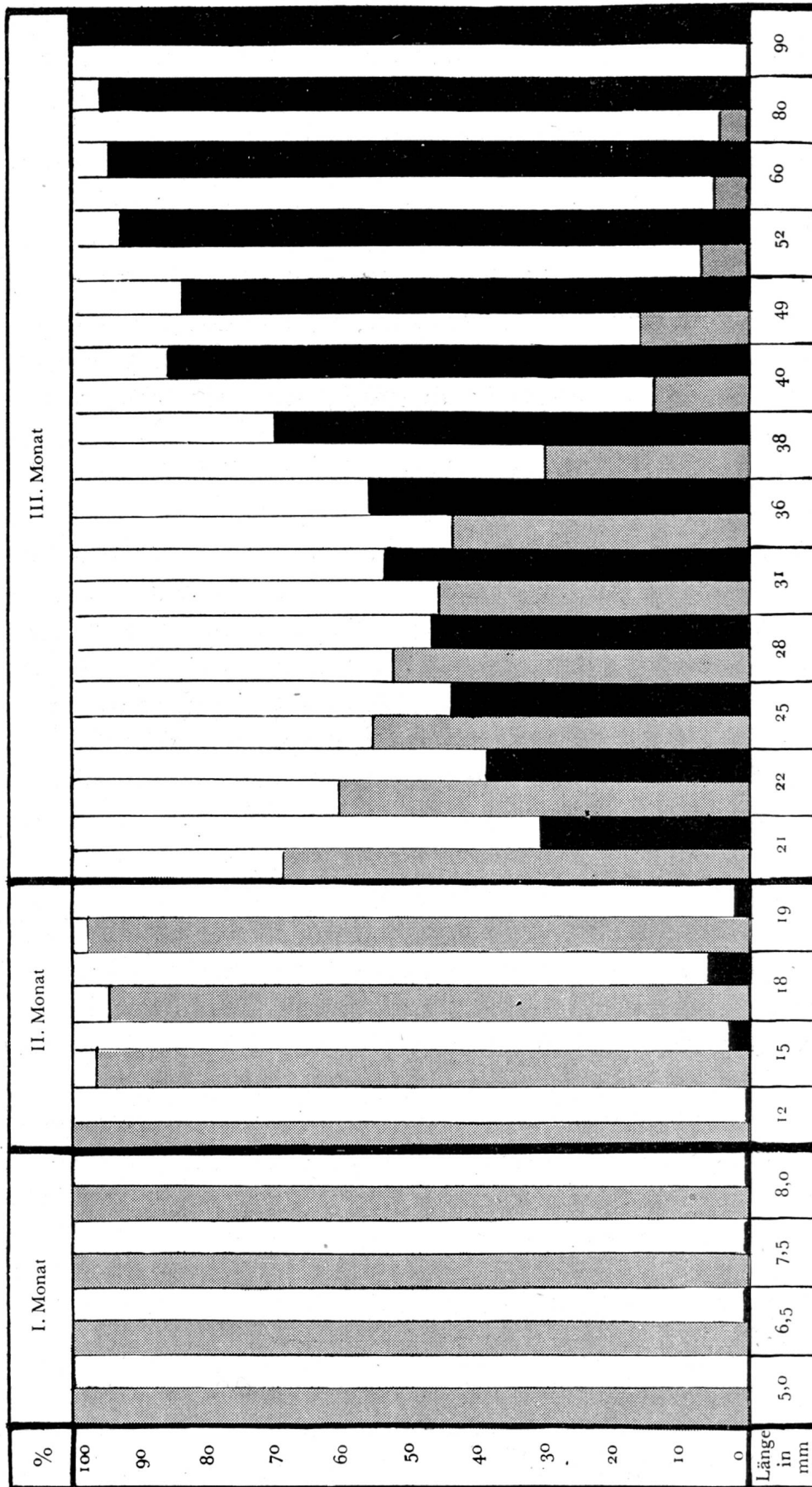


Diagramm I
Wechsel der beiden Generationen roter Zellen. Erste Generation schraffiert, zweite Generation schwarz, in Prozent des rotes Blutbildes.

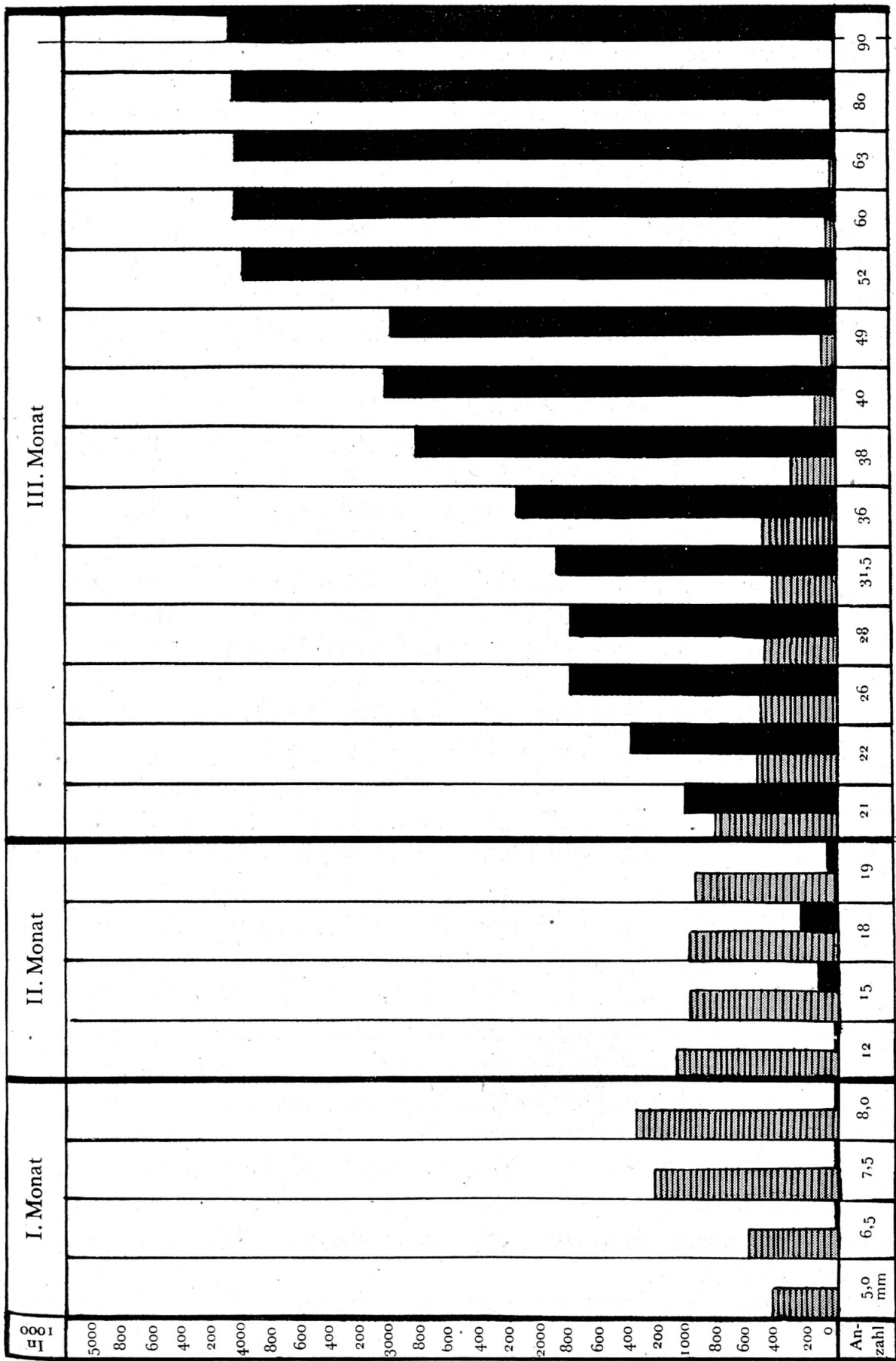


Diagramm II Anteil der ersten und zweiten Generation roter Zellen in absoluten Zahlen pro cm^3 im Blute. Megaloblasten und Megalozyten schraffiert, Normoblasten und Normozyten schwarz

Je länger die Entwicklung geht, desto mehr herrschen die reifen Zellen vor, und man hat den Eindruck, als würden die roten Zellen zum Teil mit der Zeit auch kleiner. Dies würde physiologisch einer Vermehrung der Oberfläche gegenüber dem Volumen entsprechen und könnte mit dem steigenden Sauerstoffbedürfnis des wachsenden Embryos zusammenhängen. Man kann hier den Anfang einer Entwicklung sehen, die sich später sehr deutlich darin zeigt, daß der Durchmesser auch der kernlosen roten Zellen bis zur Geburt ständig abnimmt, während ihre Zahl ansteigt.

In den Diagrammen I und II sind die Verhältniszahlen und die absoluten Werte dargestellt. Sie sind eine Weiterführung der von MUNDORFF veröffentlichten Aufstellung. Die Streubreite roter Zellen erster Generation geht von $30\ \mu$ bis $9\ \mu$, ist also an sich recht groß. Zu Anfang überwiegen die großen, später die mittleren und kleinen Formen. Stets sind auch einige besonders große «Gigantoblasten» zu finden (siehe Diagramm III und Abb. 13, 14, 56).

Es geht aus der Darstellung hervor, daß die erste Generation roter Zellen im Laufe von drei Entwicklungsmonaten aus dem Blut verschwindet. Die absoluten Zahlen erster Generation sind verhältnismäßig klein und nehmen auch sehr rasch ab, so daß die erste Reihe tatsächlich nur ein Übergangsstadium für die Zeit darstellt, wo die zweite, bleibende Reihe noch nicht soweit entwickelt ist, daß sie die Aufgabe übernehmen könnte. Für das Aufhören der Bildung roter Zellen erster Generation im Laufe des dritten Monats spricht auch die Tatsache, daß von der zweiten Hälfte dieses Monats ab meist vollausgereifte rote Zellen erster Generation im Blute kreisen, die auch keine positive Vitalfärbung aufweisen (Diagr. IV). Irgendwelche Übergänge zur zweiten Reihe oder Zellen, die man als solche ansehen könnte, habe ich bisher noch nicht finden können, denn die kernhaltigen Zellen zweiter Generation unterscheiden sich doch durch ganz charakteristische Eigenschaften von denen der ersten. Sie sind auch mehrere Größenstufen kleiner als die Zellen erster Reihe (Diagramm III).

Wir müssen also nach allem, was darüber bisher bekannt wurde, die *erste Reihe roter Zellen* beim Menschen als *eine selbständige Zellart* ansehen, die zu Anfang die Aufgabe des Sauerstofftransports im Embryo übernimmt.

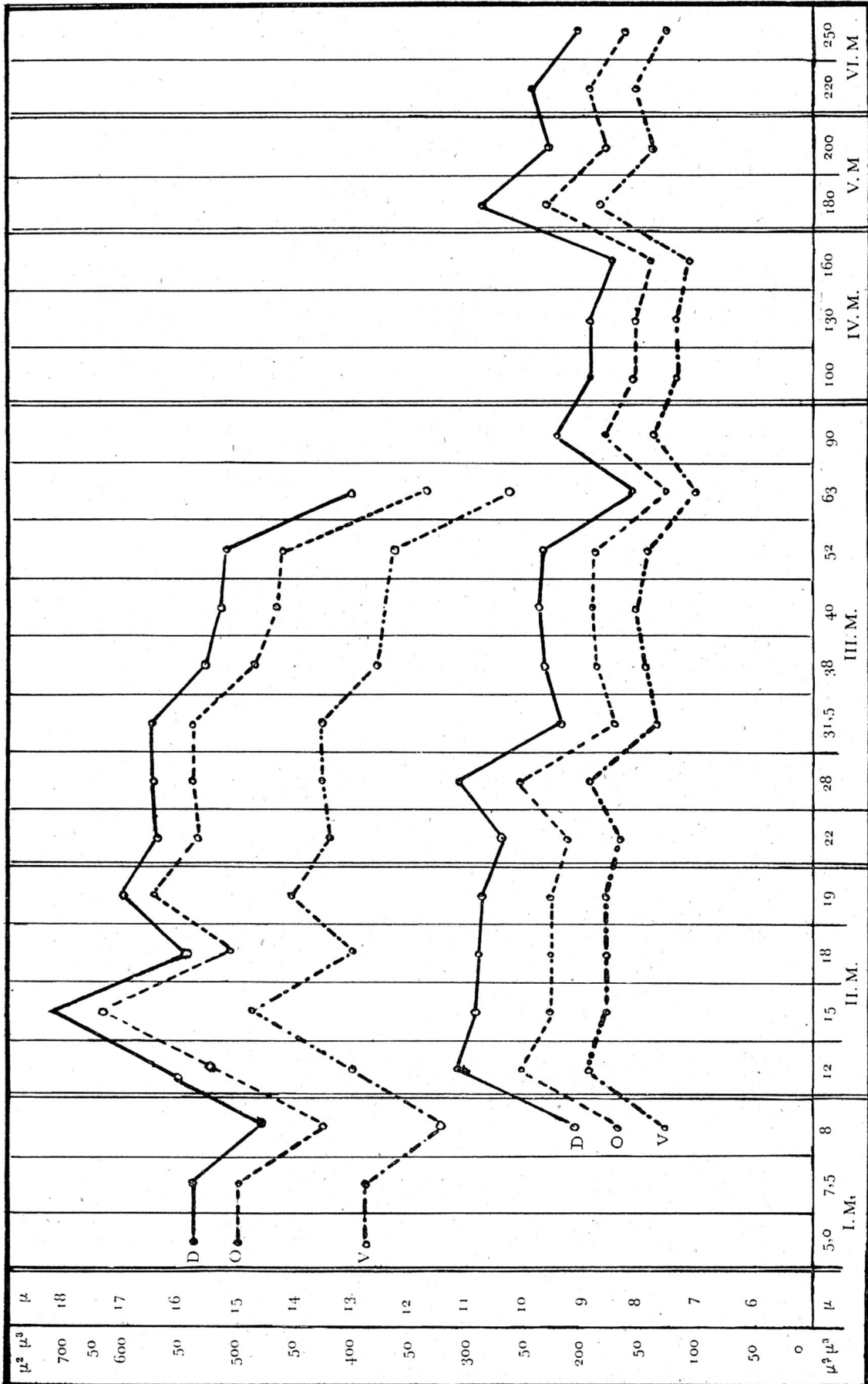
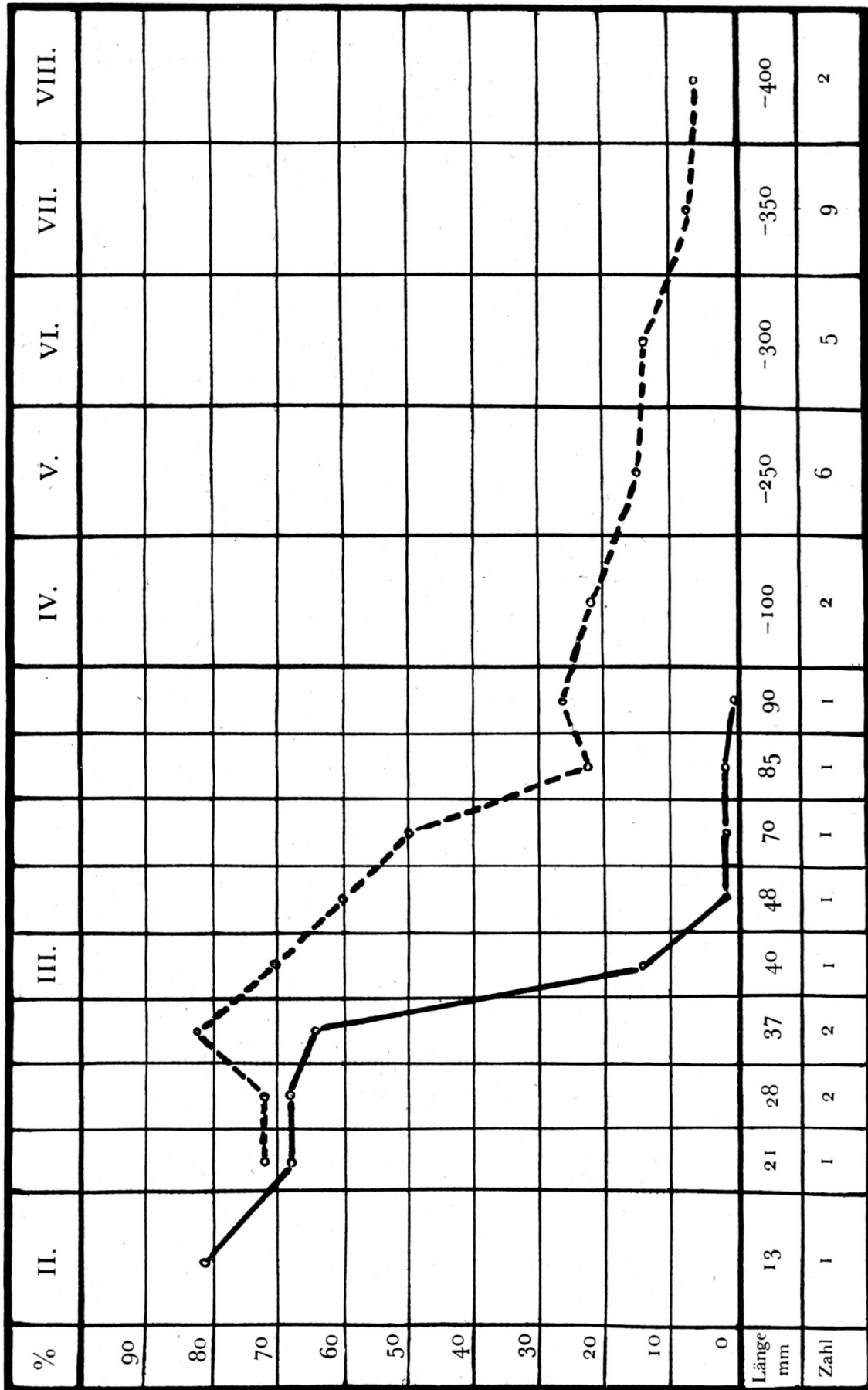


Diagramm III Durchmesser, Oberfläche und Volumen der roten Zellen erster Generation (oben) und zweiter Generation (unten)
 Berechnung: Durchmesser = D, Oberfläche = $2 D^2$ nach KNOLL, Volumen = $r^3 \cdot h$ nach KNOLL. Alles in Mikromillimetern (μ)



I. Generation — II. Generation - - -

Diagramm IV

Vitalfärbung der roten Zellen des Embryos im Blute

4. DIE ZWEITE GENERATION ROTER BLUTZELLEN (Normoblastische, hepatische Blutbildungsperiode)

(Abb. 13–35, 40)

Diese Generation ist durch eine Reihe von Eigenschaften gekennzeichnet, die sie deutlich von der ersten unterscheiden lassen.

1. Von Anfang an sind hier weniger kernhaltige als kernlose Zellen im Blute.

2. Die kernhaltigen Zellen sind nach Form, Größe, Aufbau von Kern und Cytoplasma von der ersten Generation verschieden.

3. Die kernlosen roten Zellen gehören derselben Größenstufe an wie die kernhaltigen.

4. Die Zellen dieser Generation entstehen zusammen mit weißen Blutzellen an anderen Orten der Embryonalanlage, aber aus demselben Muttergewebe, dem Mesenchym, bzw. den sich im Laufe der Entwicklung daraus ergebenden Differenzierungen, soweit sie zur Blutzellbildung noch befähigt sind.

Zu 2. Die kernhaltigen Zellen, die *Normoblasten* der Haematologen, sind sowohl in dem blutbildenden Gewebe als auch im Blute selbst in der ersten Zeit noch meist polychromatisch, d. h. nicht ausgereift. Mitosen und Amitosen sind an beiden Orten häufig. Die kernhaltigen Zellen bleiben in der Hauptsache im blutbildenden Gewebe liegen, während die kernlosen zur Ausschwemmung gelangen. Dadurch wird das Übergewicht dieser Zellen im Blute erreicht. In Einzelfällen gehen auch ganz unreife, sogar basophile Vorstufen, die Makroblasten NAEGELIS, in Zirkulation. Das kommt aber nur ausnahmsweise vor.

Die kernhaltigen und kernlosen Zellen dieser Generation sind fast immer rund, ihre Kerne ebenfalls. Die Größenordnung liegt weit unter derjenigen der ersten Generation. Die größten, jüngsten, kernhaltigen Stadien (Makroblasten NAEGELIS) sind noch nicht so groß wie die kleinsten vollreifen Megaloblasten, von denen sie durch die ganze Struktur der Zelle so verschieden sind, daß eine Verwechslung ausgeschlossen erscheint (Abb. 15–18 und Diagramm III). Die jungen Normoblasten haben einen großen, feinmaschigen Kern, in dem mitunter noch einige kleine Nukleolen zu sehen sind. Der Kern ist im Verhältnis zur Zelle sehr groß, so daß oftmals nur noch ein

schmaler Saum blauen oder leicht polychromatischen Cytoplasmas darum zu sehen ist. Auch zeigen alle Normoblasten mit Ausnahme der vollreifen der späteren Stadien eine unregelmäßige Begrenzung der Zelle, mitunter deutliche Ausfransung. Sie sind offenbar sehr leicht zerreißlich, und es fehlt ihnen im unreifen Stadium die Grenzschicht der roten Zellen erster Generation.

Im Laufe der Ausreifung wird der Kern kleiner, zeigt verklumptes Basichromatin und wird am Ende ebenfalls pyknotisch. In den Zwischenstadien haben die Zellen den in der klinischen Haematologie geläufigen «Radspeichenkern», das heißt, in dem mit basischen Farbstoffen stark färbbaren Kern sind helle radiärgestellte Bahnen zu sehen, die meist einen starken gelblichen Ton (Haemoglobinton) annehmen. Das Cytoplasma ist dann zunächst noch in einer Mischfarbe von Blau und Gelb gefärbt (polychromatisch), je nach dem Anteil von Haemoglobin im Zelleib. So kommen die verschiedensten Farbtönungen zustande. Auch basophile Granulation sowie ein basophil färbbares «Zellnetz» sind mitunter zu beobachten, so daß wir solche Zellen analog der Auffassung der «Retikulozyten» als junge Zellen ansehen können. Mitunter haben fast alle kernhaltigen Zellen eines Blutes diese Struktur und sind dann auch viel polychromatische kernlose Zellen und Retikulozyten zu sehen. Wir dürfen ein solches Blut als im ganzen noch nicht ausgereift ansehen.

Die Abb. 31–34 geben solche Verhältnisse wieder.

Nach diesen Befunden und der Kontrolle durch Sauropsidenblut (JACOBI) ist es nicht mehr möglich, die ursprüngliche Auffassung aufrechtzuerhalten, daß diese kernhaltigen Zellen zweiter Generation den bleibenden roten Blutzellen der Sauropsiden, also der Reptilien und Vögel, entsprechen, was nach MINOT der Fall sein sollte. Siehe dazu auch die genauen Untersuchungen von SANDREUTER am Blute von Nestflüchtern und Nesthockern. Ich hatte mich in einer früheren Arbeit zu dieser Arbeitsvoraussetzung bekannt, weil MINOT selbst die «sauroiden Zellen» mit den Normoblasten identifiziert hatte. Dies kann aber, *nachdem ich mich selbst von der Struktur der roten Zellen erwachsener Sauropsiden überzeugen konnte, nicht der Fall sein.* Diese sind wohl meist etwas kleiner als die roten Zellen der Fische, weit kleiner als die der Amphibien, haben aber nach dem ganzen Aufbau dieselbe Struktur wie die ichthyoiden Zellen, also auch wie die Zellen erster Generation beim Menschen. Wenn nicht ganz neue Befunde, die vielleicht mit dem jahreszeit-

lichen Wechsel der Erscheinungen zusammenfallen könnten, bei Amphibien oder Reptilien dazukommen, müssen wir die normoblastische Reihe als eine spätere Anpassung ansehen. Sie ist ihrerseits *für alle Säugetiere charakteristisch*, und kernhaltige Zellen dieser Reihe finden sich, wie oben bereits bemerkt, sogar noch bei erwachsenen Tieren verschiedener Gattungen und Arten. Dies haben uns eigene Untersuchungen besonders eindringlich gezeigt.

In diesem Zusammenhang muß auch auf die noch keineswegs gelöste Frage des Kernverlustes roter Zellen eingegangen werden.

Bei der ersten Generation erübrigt sich die ganze Fragestellung, weil sie kernhaltig verschwindet. Die zweite Generation dagegen weist so viele kernlose Zellen (mammaloide rote Zellen, Plastiden MINOTS) auf, daß die Frage der «Entkernung» in der klinischen Haematologie von jeher eine Rolle spielte. Von der Kernauflösung (NEUMANN, RINDFLEISCH, auch KNOLL) über die Kernzertrümmerung (Karyorhexis) bis auf die Ausstoßung des pyknotischen Kerns aus der Zelle und das Weiterleben der Zelle als kernloses rotes Blutkörperchen sind alle Möglichkeiten besprochen worden. *Gesehen hat noch niemand einen solchen Vorgang*. Er wird aus Einzelbildern geschlossen und mitunter sogar rein theoretisch vorausgesetzt. Solange keine Verfahren bestehen, die ein solches Vorkommnis zu verfolgen erlauben, muß ein «non liquet» ausgesprochen werden, um so mehr, als eine Sprossung roter kernloser Zellen aus kernhaltigen bei einem Schleichsalamander (*Batrachoseps attenuatus*) vor langem schon beobachtet ist (EISEN, GIGLIO-TOS, s. o.). Neuerdings sind Abschnürungen kernloser Teile von Erythrozyten bei Tieren von BOSTRÖM bestätigt und auch deren Durchtreten durch die Kapillarwandung gesehen worden (1944). Diese Möglichkeit muß also auch mit herangezogen werden. Auch an eine technische Entstehung von «Entkernungen» ist zu denken, denn bei schlechten Ausstrichen oder schlecht fixierten Schnittpräparaten ist das Herausreißen von Zellkernen immerhin möglich. Ich habe darum diese freien Kerne stets als Kunstprodukte angesehen. Besonders war dies der Fall, nachdem ich mich an den embryonalen Makrophagen immer wieder davon überzeugen konnte, daß diese keine «freien Kerne» oder Kerntrümmer, sondern ganze Zellen aufnehmen und diese von außen her bis auf das offenbar zunächst schwer verdauliche Basichromatin verarbeiten. Ich komme darauf später nochmals zurück. (Abb. 41–45)

Vielleicht gelingt es, durch ein geeignetes Gewebszüchtungsverfahren hinter das Geheimnis zu kommen, wenn auch diesen Verfahren ebenfalls verschiedene Fehlerquellen eigen sind, die mit unseren plumpen Eingriffen in lebendiges Geschehen zusammenhängen.

Die Zahl der roten Zellen zweiter Generation nimmt im Laufe der Entwicklung stets zu. Das Volumen verkleinert sich bis zur Geburt und offenbar auch noch für eine bestimmte Zeit der nachgeburtlichen Periode, so daß die für den O_2 -Transport zur Verfügung stehende äußere Oberfläche ständig zunimmt (Diagr. III). Ich möchte auch hier den steigenden O_2 -Bedarf des wachsenden Embryos dafür als Ursache ansprechen. Eine Analogie sehe ich in der Tatsache, daß Wirbeltiere mit hohem Stoffwechsel auch höhere Zahlen und kleinere Formen ihrer roten Zellen aufweisen als solche mit trägem Stoffwechsel (kleine Nager und Vögel, gegenüber Edentaten, Amphibien [PETERS, KNOLL]).

Zu 3. Die kernlosen Zellen haben nahezu dieselbe Größe und denselben Variationskoeffizienten wie die zugehörigen Normoblasten, mit Ausnahme der oben beschriebenen größeren Jugendformen (Makroblasten). Im Laufe der weiteren Entwicklung nimmt ihre Größe langsam ab, von etwa 9,2 beim Stadium 22 mm bis auf 8,1 bis 7,9 μ im fünften Monat, um einige Zeit nach der Geburt zur normalen Größe von etwa 7,5 μ abzusinken. Wir finden denn auch übereinstimmend durch Zählung und Rechnung einen allmählichen Anstieg der Gesamtzahl der kernlosen roten Zellen (Diagramm II gibt diese Verhältnisse wieder).

Zu 4. Wenn auch *das Muttergewebe der zweiten Blutzellgeneration dasselbe ist wie das der ersten*, so ist doch ein Unterschied insofern festzustellen, als sich die ursprünglich überall im Mesenchym verbreitete Fähigkeit, rote Blutzellen zu bilden, im Laufe des zweiten bis dritten Monats auf bestimmte Organe zurückzieht. Beim Menschen ist es vor allem die Leber, die um diese Zeit und noch weit in den fünften Embryonalmonat hinein die Hauptarbeit zu tun hat. Die roten Zellen entstehen dort in den Zwischenräumen zwischen den Leberzellbalken, die mit Retikulum ausgekleidet sind. Mitunter ist es nicht möglich, dieses Retikulum, das sehr dünn ist und oft nur eine Schicht umfaßt, deutlich zu sehen, was offenbar zu der unrichtigen Auffassung führte, die roten Zellen entstünden aus den Leberzellen selbst (s. o.). Nach den grundlegenden Untersuchungen MOLLIER'S, denen wir uns für den Menschen und die Wale an-

schließen können, kann von einer Entstehung roter Zellen aus Leberparenchym keine Rede sein. Die roten Zellen zweiter Generation entstehen also in den den Leberzellbalken dicht benachbarten kapillaren Räumen im Retikulum und stehen zunächst mit dem Blutgefäßsystem der Leber, das sich um diese Zeit ebenfalls bildet, nicht in Zusammenhang. Der Zusammenhang wird vielmehr erst später hergestellt.

Die Blutbildung in der Leber geht mindestens bis zum achten Embryonalmonat weiter und kann auch noch erheblich länger, sogar bis nach der Geburt fortbestehen. Es sind hier sicherlich sehr starke individuelle Unterschiede vorhanden, die man bei der Beurteilung einbeziehen muß. Daß das Bedürfnis nach Sauerstoffträgern zu dieser Zeit sehr hoch ist, geht daraus hervor, daß neben der Leber, die dieser Periode den Namen gegeben hat, auch noch andere Organe, vor allem die Milz, wiederum in individuell verschiedener und auch zeitlich stark wechselnder Weise an der Bildung roter Zellen teilnimmt. Näheres gibt die Tabelle nach den Befunden von KNOLL und E. PINGEL wieder (Diagramm V).

Beim Menschen ist die Blutbildung in der Milz niemals so stark ausgeprägt wie bei anderen Arten (s. o.). Andere Organe, in deren mesenchymalen Zwischengeweben rote Blutkörperchen entstehen, sind beim Menschen normalerweise nicht bekannt. Dagegen wohl bei anderen Wirbeltieren. Der Entwicklungsplan ist also im großen gesehen doch elastisch und paßt sich den gegebenen Verhältnissen an. Eine grundsätzliche Verschiedenheit sehe ich dagegen darin nicht, und der Zusammenhang ist damit auch gesichert.

5. DIE DRITTE,
 «MYELOISCHE», BLEIBENDE BLUTBILDUNGSPERIODE
 (Das blutbildende Gewebe im Knochenmark)

(Abb. 30, 41, 57)

Andere Formen roter Blutzellen, außer den beschriebenen, kommen im Laufe der späteren Entwicklung des Embryos sowohl beim Menschen als auch bei den Säugetieren nicht mehr dazu. *Wohl aber wechselt der Ort ihrer Entstehung.* Die Leber, die während mindestens vier Monaten den wesentlichen Anteil an dieser Zellbildung hatte, verliert allmählich diese Fähigkeit, und an ihre Stelle tritt wiederum zeitlich sehr verschieden und auch nach der Leistung unterschiedlich das Knochenmark. Im Laufe des vierten bis fünften Monats beginnt dort eine Bildung roter Zellen in der Grenzzone zur Markhöhle der langen Röhrenknochen, vor allem an Femur, Humerus und Tibia, die dann bei durchfallendem Licht rot erscheinen (siehe Diagramm V).

Nach DOAN, CUNNINGHAM und SABIN soll die Blutbildung im Knochenmark intravaskulär innerhalb von «intersinusoidal capillaries» vor sich gehen, und zwar für Erythrozyten wie für Granulozyten. Die Abbildungen, die zum Teil schon in Handbücher übernommen sind, wirken aber keineswegs überzeugend. Unsere eigenen Beobachtungen (KNOLL und PINGEL) sprechen vielmehr für die Auffassung von ROHR, der beim Menschen im Knochenmark eine extravaskuläre Blutbildung in den Räumen zwischen den Fettzellen annimmt. Ob die dort vorhandenen Kapillaren geschlossen sind, wie ROHR meint, oder ob sich doch wenigstens zuzeiten Lücken darin zeigen, ist noch nicht sicher ausgemacht. Ich möchte aus funktionellen Überlegungen und eigener Anschauung eher dazu neigen, auch im Knochenmark keine völlig geschlossene Zirkulation anzunehmen. *Grundsätzlich ändert sich auch hier nichts*, denn auch die Blutzellen des Knochenmarks entstehen von mesenchymalen Abkömmlingen, die im Knochenmarkretikulum die alte Eigenschaft des Mesenchyms, Blutzellen zu bilden, bewahrt haben. Da diesen Zellen auch die ebenfalls primären Eigenschaften des Mesenchyms, die Makrophagie und das Speicherungsvermögen noch geblieben sind, ist doch der Zusammenhang aller dieser Zellen heute nicht mehr wegzudenken. Eine Ausnahme machen funktionell nur die

Plasmazellen. *Die Differenzierung zum blutzellbildenden Gewebsanteil des Knochenmarks ist darum unseres Erachtens kein Grund, dieses Gewebe nicht als das zu sehen, was es hier funktionell immer noch ist, als direkten mit ursprünglichen Eigenschaften ausgestatteten Abkömmling des embryonalen Mesenchyms.* Ich glaube, daß damit zahlreiche Verschiedenheiten in der Auffassung, namentlich in klinischen Kreisen, zugunsten einer einfachen und damit weniger mit Fehlern belasteten Auffassung ausgeglichen werden können. So groß die Mannigfaltigkeit des natürlichen Geschehens auch sein mag und so sehr sie uns oftmals als unübersehbar erscheint, so sind doch stets einige allgemeine Richtlinien vorhanden, die zeigen, daß im Grunde das natürliche Geschehen ein sehr einfaches ist, dessen Einfachheit um so mehr überrascht, als sie in ein sehr buntes Kleid gesteckt ist. Dies gilt meines Erachtens besonders von dieser Frage.

Im Laufe der Entwicklung geht bekanntlich auch die Blutbildung in den langen Röhrenknochen nach der Geburt zugunsten der Konzentration in den kurzen Knochen, bei Erwachsenen im wesentlichen nur noch der Wirbelkörper, der Rippen und des Sternums, zurück. Wir sehen also auch hier einmal die *Ablösung* in der Aufgabe und die endliche *räumliche Beschränkung des tätigen Bezirkes*, der offenbar in der Regel genügt (s. a. den Abschnitt: Weiße Blutzellen und ihre Beziehungen zur Klinik).

Der zahlenmäßige Anteil der roten Zellen ist sehr groß. Da ihre Lebensdauer beim Erwachsenen nur Wochen beträgt, muß mit einem verhältnismäßig raschen Ersatz des Verlorenen gerechnet werden. Bei Erwachsenen schwanken die Angaben von 17 bis zu 200 Tagen, also ist auch hier noch vieles unsicher (HEILMEYER). Die Angabe von 17 Tagen ist zweifellos zu niedrig. Neue Untersuchungen von WILLENEGGER im Rahmen der Blutspenderarbeit lassen die Lebensdauer einzelner Spender-Blutkörperchen sogar noch länger als 200 Tage erscheinen, während die weißen Zellen bekanntlich in wenigen Tagen verschwinden (mündliche Mitteilung, siehe auch SCHÜRCH, WILLENEGGER und H. KNOLL). Im allgemeinen dagegen beträgt nach WILLENEGGER die Lebensdauer höchstens 125 Tage. Die Tatsache, daß Ende des zweiten Monats Blutbildungsherde der ersten Generation nicht mehr nachweisbar sind und andererseits die Beobachtung einzelner ausgereifter Megaloblasten noch zu Beginn des vierten Monats bei einzelnen Embryonen, sprechen dafür, daß *für die ganze erste Gene-*

ration roter Zellen eine Lebensdauer von höchstens 80 Tagen anzunehmen ist, da die erste Blutbildung um den 15. Tag einsetzt und Ende des dritten Monats, 90 Tage, zu Ende gegangen sind. Leider ist eine genaue Nachprüfung beim Menschen nicht möglich. Beim Generationswechsel im dritten Monat ist außerdem die Möglichkeit vorhanden, daß die Lebensdauer noch vorhandener Zellen erster Generation durch die Auswirkung des dann wahrscheinlich erst in Erscheinung tretenden *Leberfaktors* wesentlich verkürzt werden könnte, wie dies bei dem Einsetzen der Lebertherapie der Perniciosa in kurzer Zeit auch der Fall ist.

Wo beim menschlichen Embryo der Abbau der verbrauchten roten Zellen stattfindet, ist bisher noch nicht beobachtet worden. Man findet sowohl in der Leber wie in der Milz jenseits des dritten Monats zahlreiche «schlecht aussehende», blasse oder formveränderte rote Zellen. Viele kernhaltige Zellen dieser Stadien zeigen dann einen verflüssigten Kern (Karyolyse, Karyorrhesis). Von den Kernlosen sind mitunter nur noch basophil färbbare Gerüste ohne Haemoglobingehalt zu sehen. Die Zahl dieser Zellen ist wohl zuweilen recht groß, aber doch nicht so konstant, daß man daraus schon weitgehende funktionelle Schlüsse auf den Abbau in diesen Organen ziehen dürfte. Die Makrophagen sollen auch an diesen Vorgängen beteiligt sein, und wir sehen diese manchmal an denselben Orten. Ein schlüssiger Beweis fehlt aber noch. Diese ganze wichtige Frage muß darum weiterverfolgt werden, weil nach VON BUDDENBROCK die menschliche Milz später nicht als Blutspeicher dienen könne, wie die großen Milzen verschiedener Tiere, so auch die des meist zu den Experimenten verwendeten Hundes. Sodann muß auch die Frage, ob in diesem Zusammenhang nur funktionsuntüchtige rote Zellen phagozytiert werden oder ob auch normale rote dieses Schicksal haben, weiter geklärt werden. Unsere Befunde von Mitosen und Amitosen beider Generationen roter Zellen in Makrophagen beim Embryo sprechen eher für die letztere Anschauung.

Der Ausfall der Vitalfärbung

Seit der Entdeckung der Vitalfärbung sind wohl zahlreiche Untersuchungen an normalem und krankhaftem Material erfolgt, eine systematische Bearbeitung menschlichen embryonalen Ausgangsgutes fehlte aber bisher. Unsere eigenen Untersuchungen, die sich auf 30 Embryonen vom Ende des ersten Monats bis zur Geburt

erstrecken, ergaben folgendes: *Beide Generationen der roten Zellen geben die Vitalfärbung für kernhaltige und kernlose Zellen*, wenn diese einen bestimmten Haemoglobingehalt besitzen. Stark polychromatische und basophile Zellen sind negativ (Abb. 31–34). Ebenso fehlt die Reaktion den völlig ausgereiften Formen. Auch bei jungkernigen Zellen kann die Reaktion sehr stark sein. Desgleichen in ganz charakteristischer Weise bei Mitosen beider Generationen (Abb. 36). Je reifer die Zellen werden, in um so geringerer Anzahl wurden positive Zellen ausgeschwemmt, entsprechend den allgemein bekannten Ergebnissen beim Erwachsenen. Bei der zweiten Generation sind vor allem die NAEGELISCHEN basophilen Makroblasten negativ, weil dort das an sich basophile Gerüst der Zelle durch den basophilen Anteil des Zelleibs verdeckt wird.

Am Ende des dritten Monats geben die noch vorhandenen Zellen erster Generation nur selten die Vitalfärbung. Es sind eben ausgereifte Formen, und ein Nachschub jüngerer Zellen bleibt aus. In früheren Stadien dagegen (erster Monat) beträgt der positive Ausfall bis zu 80 % aller Zellen erster Generation. Zu Beginn des Auftretens der zweiten Generation wiederholt sich dies. Wir fanden dann bis zu 82 % aller roten Zellen dieser Generation positiv, darunter fast alle Normoblasten (Abb. 35–38 und Diagr. V). Die positiven kernlosen Zellen sind meist etwas größer als die reifen und enthalten auch weniger Haemoglobin. Mitunter sahen wir im dritten Monat auch Formen, die ganz den von NAEGELI so genannten «Mikrosphärozyten» entsprachen. Es sind dies kleinere, hyperchromatische, bis $6,5 \mu$ große Zellen mit einem sphärischen Index von 0,5 (Abb. 38). Diese Zellen können also auch der Ausdruck einer überstürzten Blutbildung ganz allgemein sein (schubweiser Ablauf s. o.). Möglicherweise spielen aber auch haemolytische Prozesse, die mit dem Abbau der ersten Generation roter Zellen zusammenhängen, hier mit. Die Ursache ihres Entstehens wäre dann dieselbe wie beim Morbus haemolyticus congenitus, der nach den neueren Auffassungen von ZIEGLER und ZOLLINGER bereits vor der Geburt besteht und den ZOLLINGER darum durchaus richtig als «*M. h. foetalis*» bezeichnet.

Wenn gerade im dritten Monat solche Verhältnisse bestehen, so ist dies daraus verständlich, daß die zweite Generation offenbar noch nicht genügend ausgereifte Zellen in die Zirkulation abgeben kann, um gleich allen Anforderungen gerecht zu werden. In der

Leber von Embryonen aus dem dritten Monat fanden wir mitunter 90 % positiver Zellen, darunter alle haemoglobinhaltigen Normoblasten. Eine Ausschwemmung unreifer Zellen ins Blut wird damit durchaus verständlich, später nimmt der Anteil unreifer, kernloser Zellen in der Leber ab, die Zahl der reifen Zellen im Blute zu. Die dann noch in Zirkulation befindlichen Megaloblasten zeigten dagegen nur ganz vereinzelt positive Vitalfärbung. Andererseits haben auch die kernhaltigen roten Zellen der Nichtsäuger durchwegs Vitalgranulation (mündliche Mitteilung von UNDRITZ 1946). Wir dürfen damit diese Beobachtungen als gesichert betrachten.

Unsere Befunde an vitalgefärbten Zellen beider Generationen sprechen weiterhin zugunsten einer Trennung der beiden Erythrozytenformen des Menschen, wie aus Diagramm V hervorgeht. Die erste Generation ist offenbar spätestens Ende des dritten Monats ausgereift, während die zweite in jenem Augenblick noch sehr viele vitalgefärbte Elemente aufweist, darunter alle kernhaltigen. Diese Befunde waren uns für die Berechnungen der Lebensdauer der ersten Generation mit wegleitend. Wir möchten annehmen, daß höchstens 60 Tage der eigentlichen Bildung der Zellen erster Generation zuzurechnen sind, während die letzten 20 Tage nur noch der Ausschwemmung reifer Zellen in die Zirkulation dienen, eine Neubildung von Megaloblasten dagegen wohl nicht mehr erfolgt.

Im Laufe der weiteren Entwicklung nimmt die Zahl der positiven, vitalgefärbten Zellen im Blute langsam und mit erheblichen individuellen Schwankungen ab, um gegen den Zeitpunkt der Geburt noch etwa 1 bis 2 % zu betragen. Auch hier sind die meisten noch vorhandenen Normoblasten positiv. Wir dürfen also wohl, wie dies die Haematologie seit SCHILLING tut, die Eigenschaft, sich vital zu färben, als Jugenderscheinung der roten Zellen ansehen. Wir möchten uns dabei aber nicht für ein Zellnetz, sondern für *eine räumliche Zellstruktur* etwa im Sinne der Bütschlichen Waben entscheiden. Die Fäden entsprechen dann den Wabenwänden, die Granula der Projektion der Schnittpunkte dreier Wabenwände. Basophile Granulation und Polychromasie sind, entsprechend der heute wohl allgemein angenommenen Meinung, nur verschiedene Grade der Unreife und finden ihr Ende in dem eben noch sichtbaren Ausfall der Vitalfärbung. Der Ausdruck «Retikulozyten» der den positiv vitalgefärbten Zellen gegeben wurde, ist unglücklich, weil es sich, wie oben bemerkt, nicht um ein wirkliches Netz

handelt und auch schon darum, weil der Begriff des «Retikulums», bzw. des RES von ASCHOFF längst für etwas anderes angegeben ist. Der Vorschlag von UNDRITZ, sie *Proerythrozyten* zu nennen, erscheint mir darum, auch mit Rücksicht auf die Folgerichtigkeit der haematologischen Namengebung, durchaus zutreffend.

KINKEL und Mitarbeiter wollten im verschiedenen Ausfall der Vitalfärbung bei Mäuseembryonen einen Entkernungsvorgang sehen. Beim Menschen trifft dies sicher nicht zu. Die erste Generation verschwindet sowieso kernhaltig, und der Ausfall der Reaktion ist hier bei jungkernigen Zellen mindestens so groß wie bei älteren. Auch der Befund bei Mitosen spricht dagegen. Das Gerüst ist bei allen Zellen vorhanden, nur färbt es sich nicht immer isoliert, sondern nur dann, wenn der Haemoglobinanteil der Zelle einen bestimmten Grad erreicht, aber noch nicht überschritten hat. Es ist kein ausschließliches Produkt des Kerns, wenn auch sicherlich ein Stoffaustausch zwischen Kern und Cytoplasma stets erfolgt (KNOLL 1909).

6. DIE WEISSEN BLUTZELLEN

(Abb. 41)

a) Stammesgeschichtliche Betrachtungen

Bei den niederen Wirbeltieren herrschte lange Zeit große Unklarheit über ihre weißen Blutzellen, wiewohl schon 1885 PH. KNOLL eosinophile Leukozyten bei wechselwarmen Tieren gefunden hatte. Seit der Einführung der panoptischen Färbung sind systematische Untersuchungen vor allem von ALDER und HUBER, HERZOG und UNDRITZ gemacht worden. Bei allen untersuchten Tieren kamen dieselben weißen Blutzellen zur Beobachtung wie bei den Säugern, also basophile, eosinophile, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen. Bei Fischen können Schwierigkeiten in der Differenzierung der Eosinophilen von den Neutrophilen vorkommen. Kleine Monozyten sind nicht immer von größeren Lymphozyten zu unterscheiden. Das quantitative Verhältnis der einzelnen Arten weißer Zellen schwankt von Art zu Art stark, ist außerdem durch pathologische Vorgänge außerordentlich beeinflussbar. Unter normalen Verhältnissen finden sich bei einzelnen Tierarten die Lymphozyten in der Mehrzahl, bei andern überwiegen die neutrophilen Zellen. Letzteres ist bei vielen Vögeln der Fall.

Von großer stammesgeschichtlicher Bedeutung sind *die Kernformen der weißen Zellen*. Schon FREIDSOHN beschrieb geringe Kernlappung bei den Anuren. ALDER und HUBER fanden bei ihren Reptilien, daß die Kernentwicklung bei vielen Arten nur bis zur Einbuchtung, nicht einmal mehr bis zur Segmentierung ging.

Die Frage bekam einen neuen Auftrieb durch PELGER, der 1928 eine nach ihm benannte Kernanomalie bei menschlichen Leukozyten fand. Seit den Untersuchungen von PELGER, HÜET, UNDRITZ, KNOLL und SCHMIDT, SANDREUTER und NACHTSHEIM sind dabei vier verschiedene Kerntypen der neutrophilen Leukozyten sowie der andern Granulozyten gefunden worden, die sowohl als Anomalie wie unter normalen Bedingungen vorkommen können.

Wir unterscheiden 1. das rundkernige Kernbild, das phylogenetisch das älteste ist. Es wurde bei Opheliden, Testudinaten und Crocodilia als normale Erscheinung gefunden und kommt auch bei einzelnen Kaninchenstämmen vor (UNDRITZ, NACHTSHEIM). Als

homozygote Manifestation ist es in diesem Falle ein Letalfaktor. 2. Das eingebuchtete, das heißt geringgradig geteilte Kernbild, das eine Normalerscheinung junger Zellen bei Säugern und Nichtsäugern darstellt. Als heterozygote Form ist es bei Mensch und Kaninchen bekannt. 3. und 4. haben wir noch die stärker zerteilten Kerne als Normalerscheinungen bei den Säugern anzusehen, wobei es allerdings noch nicht sicher ist, ob sie als feste Formen der Kerne gelten können oder ob sie mindestens zum Teil nicht auch rein funktionell bedingt sind. Auch bei Nichtsäugern sind diese Formen weit verbreitet. Über die weiteren Beziehungen der PELGERSchen Kernformen, ihre Vererbungsart und ihre Verbreitung im Tierreich verweise ich auf die ausgedehnten Untersuchungen von UNDRITZ. KNOLL und SCHMIDT fanden Pelger-Formen der Leukozytenkerne als Norm bei verschiedenen wildlebenden Tieren, vor allem beim Zwergmara und bei den Faultieren. Die Entwicklung der weißen Zellen ist schon darum schwieriger festzustellen als die der roten, weil es sich um eine ganze Reihe morphologisch und physiologisch verschiedenartiger Zellen handelt und weil auch die Bildung und Ausschwemmung dieser Zellen an verschiedenen Orten und zu sehr verschiedenen Zeiten erfolgt. Immerhin lassen sich einige Tatsachen festhalten, die einen Einblick gewähren. Wiewohl die «Lymphozyten» stammesgeschichtlich die älteren Zellen sein sollen, erscheinen sie bei Säugetieren allgemein auch beim Menschen erst geraume Zeit nach den ersten granulierten Zellen im Blute. Sie überholen diese zahlenmäßig nach einiger Zeit und bleiben auch bis nach der Geburt in der Überzahl, was dem Verhalten bei niederen Wirbeltieren entspricht. Eine Ausnahme machen einige Anuren (s. o.).

Die ungranulierten Vorstufen der weißen Zellen sind wiederholt als «Lymphozyten» beschrieben worden. MAXIMOW hielt ursprünglich sogar die Vorstufen der roten Zellen für Lymphozyten, kam aber später von dieser Auffassung zurück. Die Lymphozyten sind heute als hochdifferenzierte Zellart erkannt und können als solche nicht der Ausgangspunkt für andere, ebenfalls hochdifferenzierte Zellen sein.

b) Befunde bei menschlichen Embryonen

Zunächst ist daran festzuhalten, daß auch die weißen Zellen, die später ins Blut gelangen, Nachkommen des Mesenchyms oder der-

jenigen Teile des Retikulums sind, die als spätere Differenzierungen die alte Eigenschaft, Blutzellen bilden zu können, beibehalten haben. Dies ist zeitlebens der Fall.

Die verschiedenen Formen weißer Zellen können so weit geordnet werden, daß sie auseinanderzuhalten sind, wenn auch sicherlich ihre Ausgangsstadien in mancher Beziehung weder von jungen roten Zellen noch von ebenfalls jungen Stadien der später sehr verschieden entwickelten weißen Zellformen zu unterscheiden sind. NÄEGELI drückt sich dahin aus, daß *Isomorphie keineswegs gleichbedeutend* sein müsse mit *Isogenie*. Darüber sind sich auch die neueren klinischen Untersucher klar. Ich verweise auf die ausgezeichneten Arbeiten ROHRS, die sich mit unseren eigenen Beobachtungen am Embryo durchaus decken (ebenso HEILMEYER). Nach dem Zeitpunkt ihres Erscheinens im Blut unterscheiden wir (Diagramm VI):

1. *Granulozyten*

Von den granulierten Zellen treten zuerst die eosinophilen, etwas später auch die neutrophilen Zellen im Blute auf. Ihre Vorstufen sind um diese Zeit im blutbildenden Gewebe zu sehen. Dies ist vom Beginn des zweiten Monats ab der Fall, wo sie in der Leber neben den dort zahlreichen roten Zellen erscheinen. Auch sie stammen von denselben Zellen ab wie die roten Elemente. Sie entstehen *extravaskulär* und nicht innerhalb von Gefäßanlagen. Außerdem sind sie *noch in anderen Organen* zu finden als in denen, die rote Zellen hervorbringen. Das gilt für die Thymus vor allem, wo sie mitunter, wie in Leber und Milz, ganze Scheiden um die Gefäße bilden können. Dasselbe sahen wir auch bei den Walen. Es scheint sich also um eine allgemeiner verbreitete Art des Auftretens zu handeln. Die Jugendformen der granulierten Zellen sind ihrerseits noch ungranuliert und dann nur durch den möglichen positiven Ausfall der Oxydase-reaktion von jungen Vorläufern roter Zellen zu unterscheiden. In der haematologischen Ausdrucksweise sind es Myeloblasten, große, basophile Zellen mit mehreren Nukleolen im feingebauten Kern. Die gleichartigen Vorstufen der roten Reihe werden für die erste Generation als Promegaloblasten, für die zweite als Pronormoblasten bezeichnet.

Auch die *Oxydase-reaktion* ist bei jungen Embryonen vom zweiten Monat ab noch keineswegs stark ausgeprägt. Sie macht offenbar zunächst noch eine Entwicklung durch, wie dies NICOLET vom Stadium

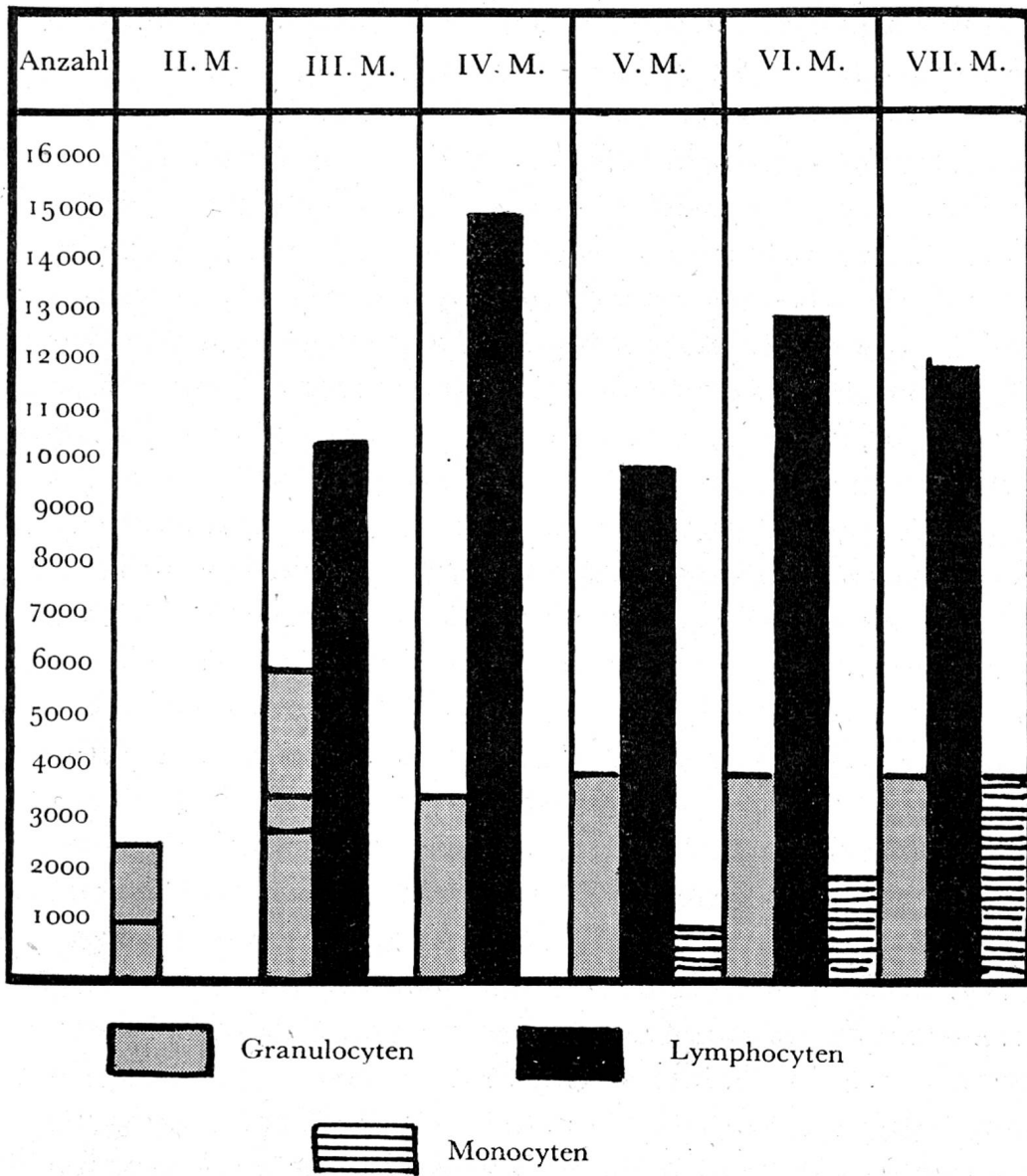


Diagramm V

Auftreten und zahlenmäßiger Anteil der weißen Blutzellen im embryonalen Blut
 Granulozyten Lymphocyten Monozyten

ab 5 mm ausgeführt hat (s. u.). Für die Säugetierreihe haben wir dies vor einiger Zeit ebenfalls nachweisen können (KNOLL).

Die drei Granulationsformen sind physikalisch und färberisch sehr gut auseinanderzuhalten. Die offenbar auch stammesgeschichtlich ältesten, die *eosinophilen Zellen*, sind groß und haben eine große, gleichmäßige, stark lichtbrechende Körnung, die sich im unreifen Zustand mit basischen, im reifen dagegen mit sauren Farbstoffen färbt. Es kommt darum vor, daß solche jungen Zellen beide Farbstoffreaktionen an verschiedenen Körnern zeigen (Abb. 50).

Die nächsten, die *basophilen Zellen*, haben demgegenüber ungleich große, weniger lichtbrechende und mehr oder weniger mit basischen Farbstoffen dunkel, violett bis blau metachromatisch färbbare Körnchen. Mitunter kann die Färbung einzelnen dieser Körner fehlen. Sie erscheinen dann hell. Von diesen Zellen steht besonders bei den niederen Wirbeltieren noch nicht fest, ob sie alle als Blutzellen anzusehen sind oder ob ein Teil von ihnen «Gewebsmastzellen», also histiogene Elemente sind, die nicht ins Blut ausgeschwemmt werden. Es besteht hier eine ähnliche Schwierigkeit wie mit den Blutmonozyten und denjenigen Abkömmlingen des RES, die den Blutmonozyten morphologisch und funktionell nahe stehen, aber auch nicht ins Blut gelangen. Ich komme darauf noch zurück.

Während die eosinophilen Zellen im blutbildenden Gewebe des Embryos ziemlich häufig sind und dort auch regelmäßig ins Blut gelangen, sind die basophilen Zellen meist im Blute selten und auch nicht immer zahlreich im blutbildenden Gewebe anzutreffen. Die eosinophile Granulation gibt die Oxydasereaktion als Überzug auf den Granulis, aber nicht bei allen Arten. So sind sie bei den Felinen unter den Säugern und bei den Urodelen unter den Amphibien negativ. Die basophile Granulation gibt meist negative Peroxydase-reaktion (KNOLL), beim Menschen kann ein Teil der Blutbasophilen aber auch positiv sein. Beim Embryo fanden wir bisher stets negativen Ausfall der Reaktion.

Die für den Menschen spezifische sogenannte *neutrophile Granulation* ist gegenüber den beiden genannten Formen viel feiner, gleichmäßig groß und im unreifen Zustand, vor allem in den blutbildenden Geweben des Embryos hellrot, während sie ausgereift einen mehr braunvioletten Ton annimmt. Die OR scheint hier nicht an die Granula gebunden zu sein.

Der Kern junger Granulozyten ist groß, rund bis nierenförmig mit feinem Chromatingerüst (Myelozyten). Das Cytoplasma färbt sich zunächst intensiv basophil, später wechselt es nach rötlich. Junge eosinophile und neutrophile Zellen zeigen in den blutbildenden Geweben beim Embryo mitunter Makrophagie (Erythrophagie) (Abb. 49, 51). Später ist dies nicht mehr nachweisbar.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung verliert der Kern seine runde Form und feine Struktur, wird zunächst eingebuchtet (Metamyelozyten), später länglich und zerteilt sich endlich in mehrere, nur mit feinen Fäden zusammenhängende Teile mit plumpen Chromatinschollen und hellen Zwischenräumen (Leukozyten).

Aus diesen Beobachtungen hat sich in der klinischen Haematologie eine Theorie der Reifung der neutrophilen Leukozyten herausgebildet, die von ARNETH und SCHILLING besonders gefördert wurde. Ob sie einem wirklichen Geschehen entspricht, ist heute noch nicht mit Sicherheit erwiesen. Als klinische Arbeitsmethode dagegen hat sie sich bewährt, weil im allgemeinen ein Überwiegen der stabkernigen über die segmentkernigen Formen für eine stärkere Inanspruchnahme der blutbildenden Gewebe spricht (Linksverschiebung des weißen Blutbildes). Neben der Kernform muß aber stets auch das ganze übrige Aussehen der Zelle, die Granulation und das Cytoplasma, mit zur Beurteilung herangezogen werden.

Zu Beginn der Entwicklung weißer Zellen werden auch hier, wie bei den roten, zahlreiche unreife Elemente ins Blut ausgeschwemmt. Es besteht hier also eine hochgradige «physiologische» Linksverschiebung im Blute. Es sind Zellen mit großem, wenig färbbarem Kern, teilweise noch bläulichem Cytoplasma und unreifer Granulation (Myelozyten). Daneben und später, vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte, werden mehr reife Granulozyten ausgeschwemmt. Immerhin sind stets einige unreife Formen, vereinzelte Myeloblasten, Myelozyten, Metamyelozyten bis über die Geburt hinaus festzustellen.

In ausgereiftem Zustande sind alle Granulozyten größer als die zugehörigen roten Zellen und auch größer als die später zu beschreibenden Lymphozyten.

Wie schon NICOLET feststellte und wie wir an neuem Material bestätigen können, macht auch die *Oxydasereaktion*, die wir in der Form der haltbaren Peroxydasereaktion durchführen mit folgender Nach-

färbung, so daß die Granulationen klar herauskommen, eine gewisse *Reifung im Laufe der embryonalen Entwicklung* durch. Mitunter ist ihr positiver Ausfall bei jungen Blutzellen entscheidend für deren Stellung im System. Auch bei den Walen war dasselbe zu sehen. UNDRITZ hat niedere Tiere daraufhin untersucht und auch dort Formen mit sehr geringem Ausfall gefunden. Die menschlichen basophilen Zellen sind in der Regel oxydasen negativ, soweit sich dies bei der vor der Geburt noch sehr seltenen Zellart im Blute sagen läßt. Weiter unten in der Tierreihe kommen positive basophile Zellen vor, doch sind es wahrscheinlich Gewebsmastzellen und nicht eigentliche Blutmastzellen, die die Reaktion geben (UNDRITZ).

2. *Abkömmlinge des sogenannten Retikulums im engeren Sinne*

Die klinische Forschung der letzten Jahre hat dazu einige grundsätzliche Beobachtungen beigetragen. Sie hat die Übereinstimmung des blutbildenden Gewebes in verschiedenen Organen (Knochenmark, Leber, Milz und Lymphdrüsen) nachgewiesen (ROHR, HEILMEYER, dort auch Schrifttum MOESCHLIN).

Damit ist eine Lücke geschlossen, die dem Verständnis des Ganzen nachteilig war. *Nicht* das Knochenmark, die Leber, die Milz oder ein anderes *Organ als solches* sind an der Blutzellbildung beteiligt, *sondern stets nur ein bestimmter Teil seines Zwischengewebes*, das seinerseits an einer spezifischen Tätigkeit des betreffenden Organs nicht beteiligt ist. Es ist *der mesenchymale Anteil aller dieser Organe, ein Teil dessen, was später als sogenanntes Retikulum herausdifferenziert ist*. Diese Erkenntnis ist darum von großer allgemeiner Tragweite, weil damit auch die logische Verbindung zwischen embryonalem, postnatalem, normalem und letzten Endes auch pathologischem Geschehen geschaffen ist. *Das blutbildende Gewebe ist also zu allen Zeiten des Lebens dasselbe, was es von Anbeginn war*. Es ist darum durchaus verständlich, daß junge Zellen, die eben im Begriffe stehen, sich aus dem Zellverband zu lösen, und die dann offenbar noch verschiedene Möglichkeiten der Weiterentwicklung besitzen, mit den heutigen Methoden nicht mit Sicherheit auseinandergehalten werden können. Dies gilt für die Vorstufe der roten Reihe, die Promegaloblasten und Pronormoblasten, wie für die gleichen Stufen der Granulozyten (Myeloblasten NAEGELIS), diejenigen der Monozyten (Monoblasten), Megakaryozyten (Megakaryoblasten) und endlich diejenigen der Lymphozyten (Lymphoblasten). Erst wenn die Differenzierung in bestimmter Richtung

weitergeschritten ist, können wir eine Unterscheidung treffen, die für die Granulozyten im Sinne der positiven Oxydasereaktion, für die Lymphozyten im Sinne des negativen Ausfalles besteht, während für die verschiedenen, unter dem Sammelnamen der Monozyten vereinigten Differenzierungen des eigentlichen Retikulums Speicherung und Erythrophagie als wichtige Eigenschaften erhalten sind, die wiederum einer anderen Differenzierung, den Plasmazellen abgehen. Näheres bei den verschiedenen Zellformen. Die ursprünglich allen mobilen Abkömmlingen des Mesenchyms zukommenden Eigenschaften der Beweglichkeit, der Erythrophagie, des Farbstoffspeicherungsvermögens werden also wiederum im Laufe der Entwicklung aufgespalten, so daß den Nachkommen meist nur ein Teil der alten Eigenschaften verbleibt, dazu allerdings noch die eine wesentliche der Blutzellbildung, das heißt der Ablösung einzelner Zellen und deren aktive oder passive Überführung in die Blutbahn. *Je näher eine Zellform der Stammzelle steht, desto mehr wird sie ihr auch funktionell gleichen können. Je weiter sie sich von ihr entfernt, desto enger wird ihr Wirkungskreis unter einseitiger Anpassung an die Sonderaufgabe.*

Diese Abkömmlinge des Mesenchyms zeichnen sich deshalb sowohl äußerlich wie in der Tätigkeit durch eine große Mannigfaltigkeit aus, die es nicht immer leicht macht, die einzelnen Zellarten auseinanderzuhalten, zudem sie noch zu verschiedenen Zeitpunkten und an verschiedenen Orten erstmals erscheinen.

Die Frage hat darum im Laufe der Zeit große Wandlungen erfahren. Wir können folgende genügend gesicherte Formen unterscheiden:

1. Monozyten
2. Plasmazellen
3. Megakaryozyten

Zu 1. *Die Monozyten*

Die eigentlichen *Blutmonozyten* sind große Zellen mit großem, rundem bis gelapptem, feingebautem Kern und graublauem, undurchsichtigem Zelleib, der mitunter keine sehr scharfen Grenzen aufweist. Im Innern ist eine sehr feine, hochrote Granulation zu sehen. Sie stammen nach heutiger Auffassung sicherlich aus dem Retikulum (SCHILLING, ROHR). Wir fanden sie bei unseren Embryonen erst spät; mit Sicherheit erst im Laufe des fünften Monats,

während ähnlich gebaute Zellen, aber ohne Granula und mit anders gebauten Kernen, zum Teil mit großen Nukleolen, schon viel früher sowohl im blutbildenden Gewebe wie gelegentlich auch im Blute auftauchen. Bei Vögeln sind die Monozyten nur schwer von den Lymphozyten zu trennen (HERZOG). Nach ROHR müssen mindestens drei verschiedene Formen von «Monozyten» unterschieden werden. So einmal die als *Blutmonozyten* gehenden oben beschriebenen Zellen, die außerdem zum Teil, wenn auch nicht immer, die Oxydasereaktion geben, aber nur selten phagozytieren. Diese sind vor allem in den blutbildenden Geweben zu sehen, später besonders im Knochenmark. Dann sind die *histiozytären Monozyten* zu nennen, unter denen man wieder diejenigen Formen großer Zellen zu verstehen hat, die als Abkömmlinge des Retikulo-Endothels Farbstoffspeicherung und Makrophagie aufweisen. Endlich sind auch noch «*lymphoide Monozyten*» vorhanden (ROHR). Es sind alles sicherlich verschieden weiterentwickelte Formen einer Stammform, die SAXER schon als «primitive Wanderzelle» bezeichnet hat. Ihre Anwesenheit in verschiedenen Organen zeigt nur an, daß auch das Stammgewebe in diesen Organen vorhanden ist (MAXIMOW). Welche Reize zur Entwicklung der einen oder anderen Form führen, wissen wir nicht. Es ist also bei der Beurteilung dieser Zellen der subjektiven Ansicht des Beobachters noch weiter Spielraum gelassen. Die Unterscheidung dieser Zellen von festen, dem Endothel nahestehenden Zellen, die oftmals in Ausstrichen mit erscheinen, ist keineswegs leicht. Auch von den «großen lymphoiden Zellen» desselben Gewebes, die ROHR für das Knochenmark beschreibt, während KLIMA, TEMPKA und KUBITSCHKE ihr Vorkommen auch im Zwischengewebe der Lymphdrüsen nachweisen konnten, sind sie nicht immer leicht zu trennen. Diese Zellen finden sich beim Embryo im Zwischengewebe der Leber und der Milz, später auch des Knochenmarks und sicherlich noch an vielen andern Stellen. Auch im explantierten Gewebe von Embryonen (Hühnchen, Schule MAXIMOW) sind sie beobachtet, ebenso von uns beim Menschen, desgleichen ihre Lösung aus dem Gewebsverband. Die sogenannten «Ferratazellen» (Abb. 30) gehören auch dazu, wie endlich die noch im Gewebsverband stehenden Endothelien der die Blutbildungsherde begrenzenden Teile der verschiedenen Organe. Solche «Ferratazellen», also große zum Teil noch im Gewebsverband stehende Zellen, die neben den morphologischen

Eigenschaften von Monozyten neutrophile oder auch eosinophile Körnchen aufweisen, habe ich sowohl in der Leber früherer Stadien wie auch später im embryonalen Knochenmark nicht selten beobachten können. Ich sehe sie für Elemente an, die aus irgendwelchen Gründen schon eine weitere Entwicklung hinter sich haben, bevor sie aus dem Gewebsverband entlassen sind.

Auf alle Fälle sind alles dies Zellen, die sowohl in ihrem äußeren Bild wie in ihrer Tätigkeit eine Reihe von primitiven Eigenschaften des ursprünglichen Muttergewebes beibehalten haben und damit für verschiedene Aufgaben geeignet erscheinen. Dies dürfte mit ein Grund sein, daß ihre Entstehung, ihre Zugehörigkeit zu einem bestimmten Kreis und ihre Tätigkeit in physiologischem wie in pathologischem Sinne noch nicht völlig geklärt ist. Beim Embryo sehen wir viele solcher Zellen makrophag tätig, und zwar in unmittelbarer Nähe von Blutbildungsherden zweiter Generation in der Leber und in der Milz, wo sie ganze auch kernhaltige rote Zellen aufnehmen und von außen her bis auf das Basichromatin verdauen, das dann als gröbere oder feinere, stark färbbare Partikel liegenbleibt oder langsam zur Oberfläche abgestoßen wird (Abb. 41–46). Wir haben diese Zellen in lebensfrischen Früchten ebenfalls angetroffen, so daß wir der Auffassung, es seien alle diese Vorkommnisse postmortale Erscheinungen, bis zum Gegenbeweis, nicht beipflichten können. Es werden auch anscheinend vollwertige Zellen, so u. a. auch orthochromatische Megaloblasten, wie Mitosen, von solchen und von Zellen zweiter Generation aufgenommen, und zwar nicht nur eine auf einmal, sondern mehrere, so daß man in vielen Zellen alle Stadien des Abbaues verfolgen kann (Abb. 41–46). Man kann daran denken, daß es sich dabei um die Einverleibung des respiratorischen Farbstoffes handelt, denn es werden praktisch nur haemoglobinhaltige Zellen aufgenommen. Der chemotaktische Reiz, der zur Aufnahme führt, müßte dann vom Haemoglobin ausgehen.

Zu 2. *Die Plasmazellen*

Eine weitere Zellart aus diesem Kreis, die sehr charakteristisch ist und die man früher zu den Lymphozyten stellte, bis ROHR ihr Vorkommen im Knochenmarkretikulum zeigte, sind die Plasmazellen. Indessen wurden sie von KLIMA, TEMPKA und KUBITSCHKE auch im Zwischengewebe der Milz und Lymphdrüsen ebenfalls als normale Befunde nachgewiesen. Damit gehören sie zum Retikulum.

Sie sind also auch keine spezifischen Zellen des Knochenmarks. Da sie nicht speichern, fallen sie etwas aus dem Rahmen des RES, sind aber trotzdem als Abkömmlinge des weiterentwickelten Mesenchyms anzusehen.

Es sind große bis kleinere Zellen mit kompaktem, mitunter mit einigen kleinen Nukleolen versehenem Kern und einem tief dunkelblau färbbaren Plasma, das sehr häufig einige kleine Vakuolen enthält. Es soll sich bei dieser Zellart um Beziehungen zum Globulin des Plasmas handeln. Die Frage ist aber noch nicht geklärt. UNDRITZ fand Plasmazellen schon sehr früh im Tierreich (Insekten). Beim menschlichen Embryo haben wir sie bis in die zweite Hälfte der Embryonalzeit in den blutbildenden Geweben vermißt, ebenso bis zu 27 cm im Blute selbst. (Erster positiver Befund bei eineiigen Zwillingen aus dem fünften Monat.) Wir können uns also zu dieser Frage vom Standpunkt der Entwicklungsforschung noch nicht äußern. Es müssen erst weitere Befunde vorliegen. Im blutbildenden Gewebe des Embryos ist immerhin eine Verwechslungsmöglichkeit mit jungen Vorstufen der roten Zellen zweiter Generation (Makroblasten NAEGELIS) nicht ausgeschlossen, wenn letztere noch basophiles Cytoplasma aufweisen. Hier ist also Vorsicht geboten. Der Kern ist vor allem zu beachten. Die Zellen geben die Oxydase-reaktion nicht und sind auch nicht phagozytär tätig. Im Blute der Erwachsenen sind sie als normaler Bestandteil, wenn auch selten zu finden. Wenn sie die Stellung einer selbständigen Zellart einnehmen, so vor allem darum, weil sie, ähnlich wie die Blutmonozyten, auch für sich allein wuchern können (siehe später). Sie sind in allen Organen nachgewiesen, in denen die andern Abkömmlinge des Retikulums auch auftreten.

Die genetische Zusammengehörigkeit wenigstens eines Teiles dieser Zellen zum Kreise der Granulozyten, Monozyten und roten Zellen zweiter Generation ist damit gesichert. Es ist aber noch nichts darüber gesagt, ob dies die einzigen Orte sind, wo sie entstehen können, oder ob auch im Bereich der Lymphozytenbildung Platz für diese Zellart ist, wie dies früher allgemein angenommen wurde. Auch hier sind die Akten noch nicht geschlossen.

Zu 3. *Die Megakaryozyten*

Die letzte Zellart, deren Entstehung auch beim Embryo an den Orten nachgewiesen ist, wo die übrigen bisher beschriebenen weißen

Zellen entstehen, sind *die Mutterzellen der Blutplättchen, die Megakaryozyten*. Wir fanden sie schon im zweiten Monat in der Leber als große, junge, vielkernige Zellen mit blauem Ektoplasma und fein rot granuliertem Endoplasma, aber noch ohne Blutplättchenbildung (Abb. 53). Schon in diesem Stadium scheint Makrophagie vorzukommen. Später, im dritten bis fünften Monat, sahen wir sie keineswegs selten auch ins Blut übergehen, wobei sie dann bereits Blutplättchen aufweisen. Auch in diesem Zustand waren sie oft makrophag tätig (Abb. 46). Der Einwand, daß es sich auch hier um postmortale Ausschwemmung handeln könnte, ist dadurch widerlegt, daß durch Bauchschnitt gewonnene Früchte sie ebenfalls im Blute zeigten. Ich sehe in der Ausschwemmung von Megakaryozyten oder deren Resten ins Blut von Embryonen einen Vorgang, der stammesgeschichtlich klar liegt, denn unseren Megakaryozyten entsprechen von den Vögeln abwärts die Thrombozyten. (Das Schrifttum über Megakaryozyten ist bei GORDON und HARTMANN zusammengestellt.) Es ist wohl so zu erklären, daß zu jener Zeit die Bildung freier Blutplättchen noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß genügend solcher vorhanden wären. So werden dann die Mutterzellen als Ganzes ausgeschwemmt und lösen sich erst im Blute auf (Abb. 54). Im Laufe der zweiten Embryonalhälfte verschwinden diese Zellen wieder aus dem Blute. Wir konnten sie nach dem fünften Monat kaum mehr feststellen, wohl dann aber zahlreiche Blutplättchen. An der Entstehung der Blutplättchen aus diesen Megakaryozyten (WRIGHT) ist heute wohl kein Zweifel mehr berechtigt. Wir fanden das Ausschwemmen dieser Zellen auch bei unseren Säugetieruntersuchungen, und zwar bei Blutabnahme vom lebenden Tier, bei verschiedenen Marsupialiern und bei Edentaten, also altertümlichen Formen.

Zu bestimmten Zeiten, meist in der zweiten Hälfte des dritten Monats, sind Riesenzellen die einzigen Blutzellen im Knochenmark (FEMUR, HUMERUS). Unsere ersten, schon vor längerer Zeit mitgeteilten diesbezüglichen Beobachtungen haben sich seither bestätigt. In diesen Stadien treten neben den großen, ab und zu auch kleinen Retikulumzellen, in den Zwischenräumen der Sinus große, mehrkernige Riesenzellen auf, die rote Granulation zeigen, aber in der Regel noch keine Ansätze zu Blutplättchenbildung (Abb. 53). Erythrophagie ist aber schon nachweisbar. Einzelne stehen noch mit feinen Fortsätzen in Verbindung mit Retikulum, während

andere bereits frei sind. Von anderen Blutzellen ist dann noch nichts zu sehen. Auch in der Randschicht der Thymus finden sich bei denselben Keimlingen vereinzelt im Zwischengewebe solche Riesenzellen. Die Riesenzellen sind also ebenfalls nicht auf das Knochenmark beschränkt, sondern überall dort vorhanden, wo auch das Muttergewebe steht.

3. Die Lymphozyten

Diese letzte Art der Blutzellen muß gesondert besprochen werden, weil doch vieles dahin gedeutet werden darf, daß sie eine von den übrigen Blutzellen verschiedene, wenn auch ebenso sicher aus demselben Grundgewebe abstammende Zellart sind. Wir fanden sie bei unseren Embryonen erst etwa von der zweiten Hälfte des dritten Monats ab im Blute, dann aber bald in sehr großer Menge, so daß sie die übrigen Formen zahlenmäßig überholten (Diagr. VI). Es sind kleinere und größere Zellen von runder Form und meist scharfer Zellbegrenzung, mit einem runden bis nierenförmigen, kompakten Kern, der mitunter, aber nicht immer, 1 bis 2 bläulich färbbare Kernkörperchen enthält. Die kleinen Formen haben etwa die Größe der zugehörigen roten Zellen zweiter Generation. Im hellblauen, durchscheinenden Cytoplasma, das mitunter nur als ein schmaler Saum um den Kern zu sehen ist, finden sich, wenn auch keineswegs regelmäßig, die von SCHRIDDE erstmals beschriebenen, teils runden, teils mehr stäbchenförmigen hellroten Azurgranula in kleiner Zahl, meist in einer Gruppe beisammen. *An dieser Granulation sind die Zellen sicher zu erkennen. Die Oxydasereaktion fällt stets negativ aus.* Außer bei den Lymphozyten ist dies nur noch bei den Plasmazellen und einem Teil der Blutmonozyten der Fall. Die größere Form hat etwa die Größe der neutrophilen Leukozyten, einen etwas stärker aufgelockerten Kern und ein umfangreicheres Cytoplasma von sehr hellem Blau.

Nach den Untersuchungen von WISCHNEWSKAJA werden die Lymphdrüsen, in denen später die meisten Lymphozyten gebildet werden, um den dritten Embryonalmonat angelegt, finden aber ihre letzte Entwicklung erst nach der Geburt mit 13 bis 14 Jahren. Man hat darum stets auch nach andern Quellen ihrer Entstehung gesucht, da sie in der zweiten Embryonahälfte so zahlreich im Blute vorhanden sind. Man wollte sie einmal in der Milz und dann vor allem in den Thymusrindenzellen finden. Der beste Kenner

HAMMAR hält die Rindenzellen auch für echte Lymphozyten. Gegenteilige Ansichten (SCHRIDDE) haben sich nicht gehalten.

Sie erscheinen 1 1/2 Monate nach den Granulozyten im Blute, finden sich auch nicht in Leber und Milz dieser späterer Stadien bis in die zweite Embryonalhälfte hinein, wo dann in der Milz Lymphknötchen nachweisbar werden. WILLI, JOPPICH und LEISSNER fanden als regelmäßigen Befund im funktionierenden Knochenmark bis 10 % Lymphozyten, die auch dort in kleinen Herdchen, ähnlich wie in Milz und Lymphdrüsen, angeordnet sind. ROHR hat darauf aufmerksam gemacht, daß seine «kleinen lymphoiden Reticulumzellen», die ebenfalls einen normalen Bestandteil des Knochenmarks ausmachen und die wir in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit, bisweilen auch im Zwischengewebe der Leber fanden, von echten Lymphozyten nicht immer zu unterscheiden seien. Es ist also auch hier noch keine Klarheit geschaffen. Die Beobachtung, daß im tätigen Knochenmark auch Lymphozyten gebildet werden, scheint denjenigen recht zu geben, die ein gemeinsames Stammgewebe für alle sogenannten «Blutzellen» annehmen, wozu noch die oben genannten, nicht stets ausgeschwemmten Zellformen kommen.

Die Tatsache, die von haematologischer Seite stets wieder gegen diese «unitarische» Vorstellung ins Feld geführt wird, daß nämlich später die Blutzellen nicht mehr direkt aus den Stammzellen mobilisiert, sondern durch indirekte und direkte Teilung aus bereits in bestimmter Richtung differenzierten Zellen entstehen sollten, wofür auch für den Embryo in den blutbildenden Geweben und im Blute gleichlautende Beobachtungen gemacht sind, ist für die Entscheidung der Grundfrage belanglos, weil doch auch die späteren, bereits weiter differenzierten Zellen des blutbildenden Gewebes letzten Endes von einer noch sessilen Zelle als Abkömmling des Mesenchyms abstammen müssen. Ich komme darauf bei der Frage der Teilung und der Metaplasie wieder zurück.

Zusammenfassend ist zur weißen Reihe zu sagen, daß sich fünf in der Abstammung einheitliche, in Gestalt und Färbbarkeit wie in der Tätigkeit unter normalen und pathologischen Bedingungen verschiedene, wohl charakterisierte Zellarten im Blute treffen. Sie sind in ausgebildeter Form leicht voneinander zu unterscheiden und *gehen nicht ineinander über*. Auch beim Embryo konnten wir niemals irgendwelche Zellformen finden, die eine solche Vorstellung erlaubt hätten. Auch in langjährigen Beobachtungen von Säugetier-

blut aller Ordnungen mit Ausnahme der Sirenen, sind uns keine solchen Übergänge unter die Augen gekommen. Dies widerspräche außerdem dem Entwicklungsgedanken insofern, als irgendwelche Zellen, die einmal eine bestimmte Entwicklungsrichtung eingeschlagen haben, keiner Rückdifferenzierung mehr fähig sind. *Sie sind mindestens vom sichtbaren Anfang ihrer Sonderentwicklung ab determiniert.* Die übrige Entwicklung geht dann zwangsläufig vor sich. Ältere, gegenteilige Beobachtungen an Wirbeltieren (CUÉNOT) sind wieder umstritten (HERZOG).

Eine ähnliche Vorstellung finden wir heute mitunter bei klinischen Haematologen, die vor allem beim Übergang einer chronischen Myelose in das terminale Stadium mit einer Ablösung der granulierten Zellen durch ungranulierte Frühformen von einer «Entdifferenzierung» der pathologischen Myelozyten sprechen. Da auch diese Auffassung nicht durch direkte Beobachtung, sondern wie ganz allgemein in der Haematologie durch Vergleich verschiedener Zellformen gefärbter Präparate unterbaut wird, sind berechtigte Zweifel an dieser Ansicht gegeben. Auch die neuesten Untersuchungen von ALBERTINIS (mündliche Mitteilung) sprechen keineswegs für eine solche Umwandlung, wenn sie auch von klinisch-haematologischer Seite so interpretiert werden. *Bisher haben wir auf keinem Gebiete der Biologie einen schlüssigen Beweis für die «Entdifferenzierung» irgendeiner bereits in bestimmter Richtung entwickelten Einzelzelle.* Die Erklärung für das Auftreten kleiner, in Einzelheiten vom Typus abweichender Myeloblasten sub finem vitae beweist meines Erachtens nur eine weitgehende Erschöpfung der Reserven des blutbildenden Gewebes, aber keineswegs eine Rückdifferenzierung einzelner Zellen.

Alles Leben läuft doch von einer ersten Determination über eine Reifung und ein späteres Altern bis zu einem von vornherein unvermeidlichen Ende ab, gleichgültig ob es sich um eine einzelne Zelle, ein Gewebe, einen Organismus oder eine höhere Einheit handelt. Vorstellungen, die diesem biologischen Grundgedanken entgegenstehen, sollten darum im Interesse der Erkenntnis vom wirklichen Geschehen, das wir doch durch unsere wissenschaftlichen Untersuchungen erstreben, nicht weiter verfolgt werden. Sie führen meines Erachtens in eine Sackgasse.

7. SEROLOGISCHE BEFUNDE BEIM EMBRYO

Solche Untersuchungen sind bisher nur ganz vereinzelt unternommen worden. Junge Embryonen vor dem dritten Monat geben zuwenig Blut, um sichere quantitative Bestimmungen zu machen.

Beim Menschen hatte ich erstmals 1927 bei einem Embryo von 17 cm Länge mittelst Refraktometrie und Viskosimetrie und Einsetzen der Werte in die ALDERSche Tabelle ein *Verhältnis Albumin-Globulin* von 30 : 70 erhalten. Der absolute Eiweißwert betrug nach REISS' Berechnung 2,6 g/‰, davon Albumin 0,7 g/‰, Globulin 1,9 g/‰, also absolut wesentlich mehr als die Albuminfraktion. Da dieser Einzelbefund nicht beweisend war, haben wir (KNOLL und SIEVERS) an 38 Embryonen aus dem dritten Monat bis nach der Geburt diese Beziehungen nachgeprüft. Die Untersuchungen wurden aus äußeren Gründen mit der von CAMPPELL und HANNA modifizierten KJELDAHL-Methode durchgeführt.

Das Ergebnis ist folgendes: Vom dritten Monat bis Ende des fünften war das Verhältnis Albumin-Globulin tatsächlich umgekehrt wie beim Erwachsenen (Diagr. VI). Dies entspricht nach STAUB und Mitarbeitern sowie HAUSMANN den Verhältnissen bei niederen Wirbeltieren, und zwar nach HAUSMANN bei den Anamniern, die auch eine wesentlich niedrigere Eiweißmenge haben.

Der Umschlag erfolgt individuell verschieden im Laufe des vierten bis achten Monats. In dieser Zeit kommt es zu einem Ansteigen des Albuminanteils. Unmittelbar nach der Geburt ist er oft sogar höher als nachher beim Erwachsenen. Das Verhältnis Albumin-Globulin ist sehr konstant und auch durch schwere Veränderungen, die ihrerseits die absoluten Eiweißwerte beeinflussen können (abgestorbene Früchte, Sepsis der Mutter), nicht zu ändern. Bei einem eineiigen Zwillingpaar konnten praktisch gleiche Werte gefunden werden.

Da unsere Befunde mit zwei verschiedenen Methoden erhalten wurden, einer physikalischen und einer chemischen, die gleiche Ergebnisse brachten, dürfen sie als wissenschaftlich gesichert betrachtet werden.

Die absoluten Eiweißwerte (Diagr. VII), die bei 25 Embryonen aus dem fünften Monat bis zur Geburt gefunden wurden, stimmen insofern mit den Verhältniszahlen überein, als im fünften Monat die

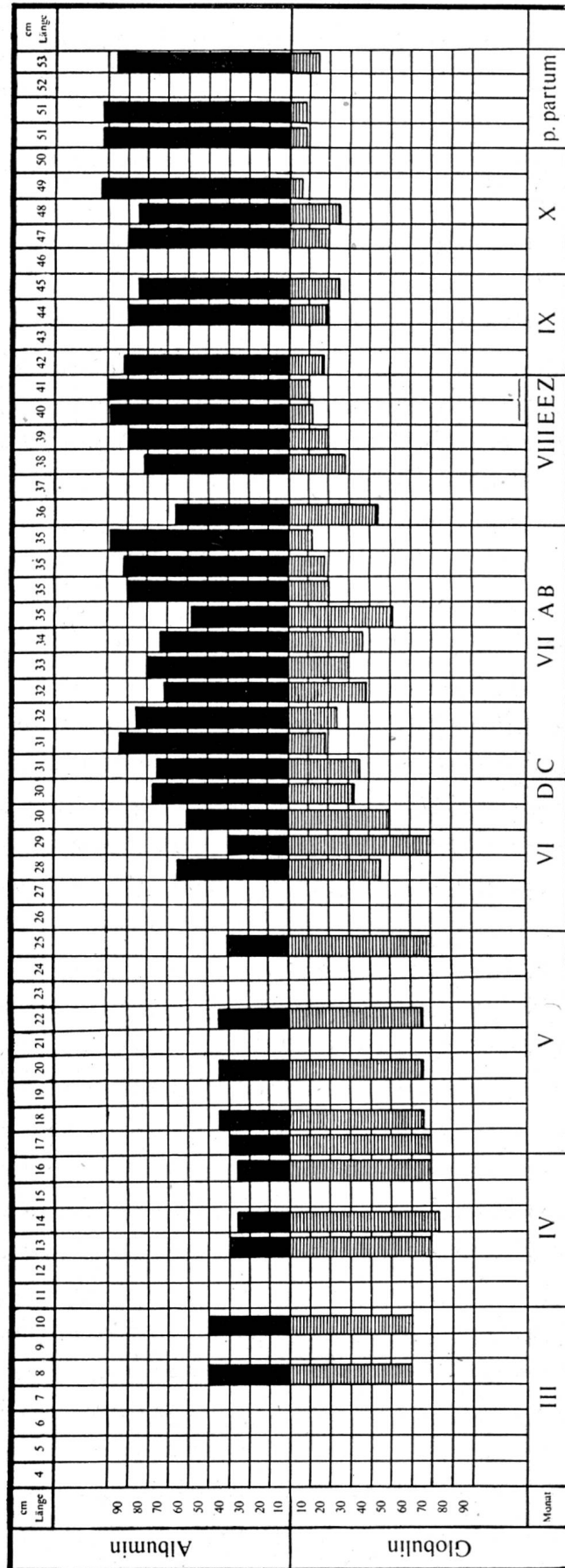


Diagramm VI
Das Verhältnis Albumin-Globulin im Blutserum von 38 menschlichen Embryonen vom dritten Monat bis nach der Geburt

Werte noch niedrig sind und damit den Zahlen für die Anamnier (HAUSMANN) sehr nahe kommen. *Dabei überwiegt absolut das Globulin.* Später nimmt das Gesamteiweiß zu, aber stets zugunsten des Albumins, während das Globulin von da ab fallende Tendenz zeigt. Die Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Serumeiweiß und Fraktionen nach der Zeit geordnet

Monat	V.-VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	Geburt
	g%	g%	g%	g%	g%	
Eiweiß	3,3	3,3	3,9	5,0	6,0	6,5
Albumin	1,1	2,4	2,9	4,1	4,9	5,9
Globulin	2,2	0,9	1,0	0,9	1,1	0,7

Die absoluten Zahlen schwanken erheblich stärker als das Verhältnis Albumin-Globulin. Außerdem können nur solche Embryonen für diese Untersuchungen verwendet werden, die einwandfrei gesund sind, wenn möglich noch leben (Nabelschnurblut). Ebenso hat schwere Erkrankung der Mutter einen Einfluß auf den absoluten Eiweißgehalt des kindlichen Serums. Außerdem fanden wir mitunter einen Unterschied im Eiweißgehalt zwischen Nabelschnur und fötalem Herzblut. Wir empfehlen darum, solche Untersuchungen nur mit aspiriertem Herzblut des Embryos anzustellen, und zwar möglichst bald nach dem Tode, um vergleichbare Zahlen zu erhalten.

Es erfolgt also im Laufe der embryonalen Entwicklung eine Umkehr im Verhältnis Albumin-Globulin sowie ein Steigen der anfangs niedrigen Gesamteiweißmengen sowie ein Sinken der zu Beginn höheren Globulinwerte zugunsten des Albumins mit zunehmendem Alter. *Auch hier sind persönliche offenbar erbgebundene Einflüsse unverkennbar.* Der Wechsel des Verhältnisses geht dem Steigen der absoluten Werte etwas voraus. Der Albuminanteil scheint mehr oder weniger unabhängig und wiederum individuell wechselnd zu steigen, als Ausdruck dafür, daß eben *jeder Embryo ein Einzelwesen* ist, das *seinen* ihm innewohnenden *Erbgesetzen* folgt. Dieser Gedanke geht ja durch alle unsere Beobachtungen hindurch und zeigt wie kaum etwas anderes die große Mannigfaltigkeit im durch die Entwicklung der Art gesteckten Rahmen.

Untersuchungen über das Ph beim Embryo sind bisher noch kaum angestellt. Eine erste Untersuchung bei einem Embryo aus

dem dritten Monat, die allerdings nicht völlig einwandfrei möglich war, ergab bei Mutter und Frucht denselben Wert von Ph 7,4, also normale Verhältnisse wie beim Erwachsenen. (Bühlmann med. Poliklinik Zürich, mündliche Mitteilung). Dieser Wert ist einer der konstantesten, die bisher gefunden worden sind (WIESINGER).

Wann die erste Blutflüssigkeit entsteht, ist noch nicht sicher ausgemacht.

MAXIMOW sah bereits zwischen den freien Zellen der Blutinseln eine Flüssigkeit, die er als «primäres Blutplasma» bezeichnet. In den zusätzlich zur selben Zeit und in unmittelbarer Nachbarschaft der Blutinseln entstehenden leeren Gefäßen konnten wir uns von der Anwesenheit eines Inhalts nicht überzeugen. Dies muß also noch nachgeprüft werden.

8. DER GANG DER BLUTBILDUNG BEIM EMBRYO

Übersehen wir das Vorausgehende, so wird klar, daß sich beim Menschen *zwei Generationen voneinander unabhängiger roter Zellen* im Laufe des dritten Monats ablösen, worauf die endgültige Entwicklung der zweiten Generation zu den bleibenden kernlosen Blutzellen erfolgt.

Die bisher nicht veröffentlichten Beobachtungen von E. PINGEL, die unsererseits angeregt und zu Ende geführt wurden, ergaben folgendes:

Der *Beginn der Haemopoese* der zweiten Generation ist in der *Leber*, als dem zu jener Zeit einzigen beteiligten Blutbildungsort auf *Ende des zweiten bis zum Anfang des dritten Monats* anzusetzen. Dieses Organ ist mindestens noch bis zum neunten Monat blutbildend tätig.

Die Milz zeigt vom dritten Monat ab ähnlich lokalisierte Blutbildungsherde im lockeren Zwischengewebe dieses Organs wie sie in der Leber ebenfalls charakteristisch sind. Die Zahl der dort vorhandenen jungen Elemente, vor allem der Normoblasten aller Entwicklungsstadien, ist größer als deren Zahl im strömenden Blute. *Diese Tätigkeit ist individuell und zeitlich sehr verschieden.* Bei einzelnen Embryonen hört sie im Verlaufe des fünften Monats auf, während sie bei anderen noch im siebenten Monat nachweisbar ist. Auch hier ist das persönliche Erbgut unverkennbar, wie es ja bei der Entwicklung des ganzen vorliegenden Gebietes morphologisch und funktionell immer wieder auffällt. Es scheint bei der Milz so zu sein, daß sie beim Menschen gewissermaßen nur aushilfsweise als blutzellbildendes Organ in Erscheinung tritt, gegenüber der für die zweite Generation und die weißen Zellen überragenden Tätigkeit der Leber, die zu jener Zeit und oft noch über die Geburt hinaus neben dem Knochenmark tätig ist.

Das Knochenmark beginnt am Ende des vierten oder anfangs des fünften Monats mit seiner haemopoetischen Tätigkeit. Bis zum Stadium von 44 cm fand PINGEL immer noch eine Mitbeteiligung der Leber, was wir für spätere Stadien mindestens bis zur Geburt unter normalen Bedingungen bestätigen können. Vielleicht hat diese lange Beteiligung der Leber an der Blutzellbildung eine engere Beziehung zum Rhesusfaktor, dessen große erbgebundene Bedeutung durch die neuesten Arbeiten der FANCONISCHEN Schule klar gestellt ist (s. a. unten S. 80/81).

Zu Beginn der Blutbildung zweiter Generation kommen nur rote Zellen zur Entwicklung. Die ersten weißen Zellen dürften wiederum mit persönlichen Unterschieden im Blute am Ende des zweiten Monats zu erwarten sein. Die Befunde von PINGEL, zusammen mit unseren eigenen, haben doch eine Abklärung der wichtigsten Punkte vor allem der *Ablösung der Organe in der Blutzellbildung* gebracht. Leider können genauere Angaben nicht gemacht werden, weil das ganze bereits verarbeitete Material kriegsbedingt zugrunde ging und aus den ursprünglichen Notizen rekonstruiert werden mußte.

Wir sehen aber doch, daß die Blutzellbildung sich im Zwischengewebe einzelner Organe so entwickelt, daß sie sich überschneidet, also niemals ein Vakuum entstehen kann. Ich sehe darin *die allgemeine Neigung lebendigen Geschehens, eine wichtige Funktion nach mehreren Richtungen zu sichern*, so daß sie auch dann noch aufrechterhalten werden kann, wenn sich an einem Orte Störungen zeigen sollten. Bei einzelnen Individuen kann es so zu gleichzeitiger Blutzellbildung in Leber, Milz und Knochenmark kommen, was zwischen dem fünften und achten Monat möglich ist (Diagramm VIII).

Während die erste Generation überall im Mesenchym entstehen kann, ist die zweite an das Zwischengewebe einzelner Organe gebunden, die sich ebenfalls gegenseitig in der Blutzellbildung ablösen, bis die endgültige Bildung im Knochenmark sich durchgesetzt hat, was erst nach der Geburt der Fall ist. *Das Muttergewebe ist dasselbe bei allen roten Zellen und behält die Fähigkeit, Blutzellen zu bilden, zeitlebens bei.*

Auch die weißen Zellen stammen aus demselben Grundgewebe. Sie entstehen beim Menschen erst nach den roten Zellen und teilweise an denselben Orten wie die zweite Generation der roten Zellen. Dies letztere gilt vor allem für die *Granulozyten* und die Abkömmlinge des *Retikulums* im engeren Sinne (Monozyten, Plasmazellen, Megakaryozyten).

Eine Sonderstellung nehmen die Lymphozyten insofern ein, als sie im wesentlichen zeitlich und örtlich getrennt von den oben genannten Arten weißer Zellen entstehen.

Alle diese weißen Zellformen sind selbständige Arten mit Sonderfähigkeit und weitgehender Unabhängigkeit in der Reaktionsfähigkeit. Während zu Beginn der Entwicklung noch unreife Zellen in Zirkulation gelangen, treten im Laufe der Zeit immer mehr aus-

gereifte Formen weißer und roter Zellen im Blute auf. Diese Entwicklung ist mit der Geburt noch nicht völlig abgeschlossen, sondern geht noch einige Zeit weiter. Andererseits entstehen alle für den Erwachsenen charakteristischen Blutzellen im Laufe der embryonalen Entwicklung und gelangen während dieser Zeit auch ins Blut.

Die Blutzellbildung als biologischer Entwicklungsvorgang ist mit dem fünften Embryonalmonat abgeschlossen. Nachher kommt keine weitere Zellform dazu.

In der weiteren Entwicklung handelt es sich dann unter normalen Bedingungen stets um eine Entstehung von Blutzellen aus bereits in ihrer Entwicklungsrichtung eindeutig bestimmten Zellen, also *um eine Regeneration*. Eine Neubildung von Zellen aus dem Muttergewebe selbst ist, soviel ich die bisherigen Ergebnisse überblicken kann, höchstens dort zu erwarten, wo metaplastisch Blutzellen in einem Gewebe entstehen, das normalerweise keine solchen hervorbringt. Während des extrauterinen Lebens ist dies für die Bildung roter Zellen und Granulozyten u. a. in den Lymphdrüsen möglich (s. später Metaplasie).

Im Blutserum besteht ursprünglich ein Überwiegen des Globulins über das Albumin, das sich im Laufe des siebenten Monats allmählich umkehrt und im achten Monat das Verhältnis der Erwachsenen sogar überschreitet. Der völlige Ausgleich erfolgt erst nach der Geburt.

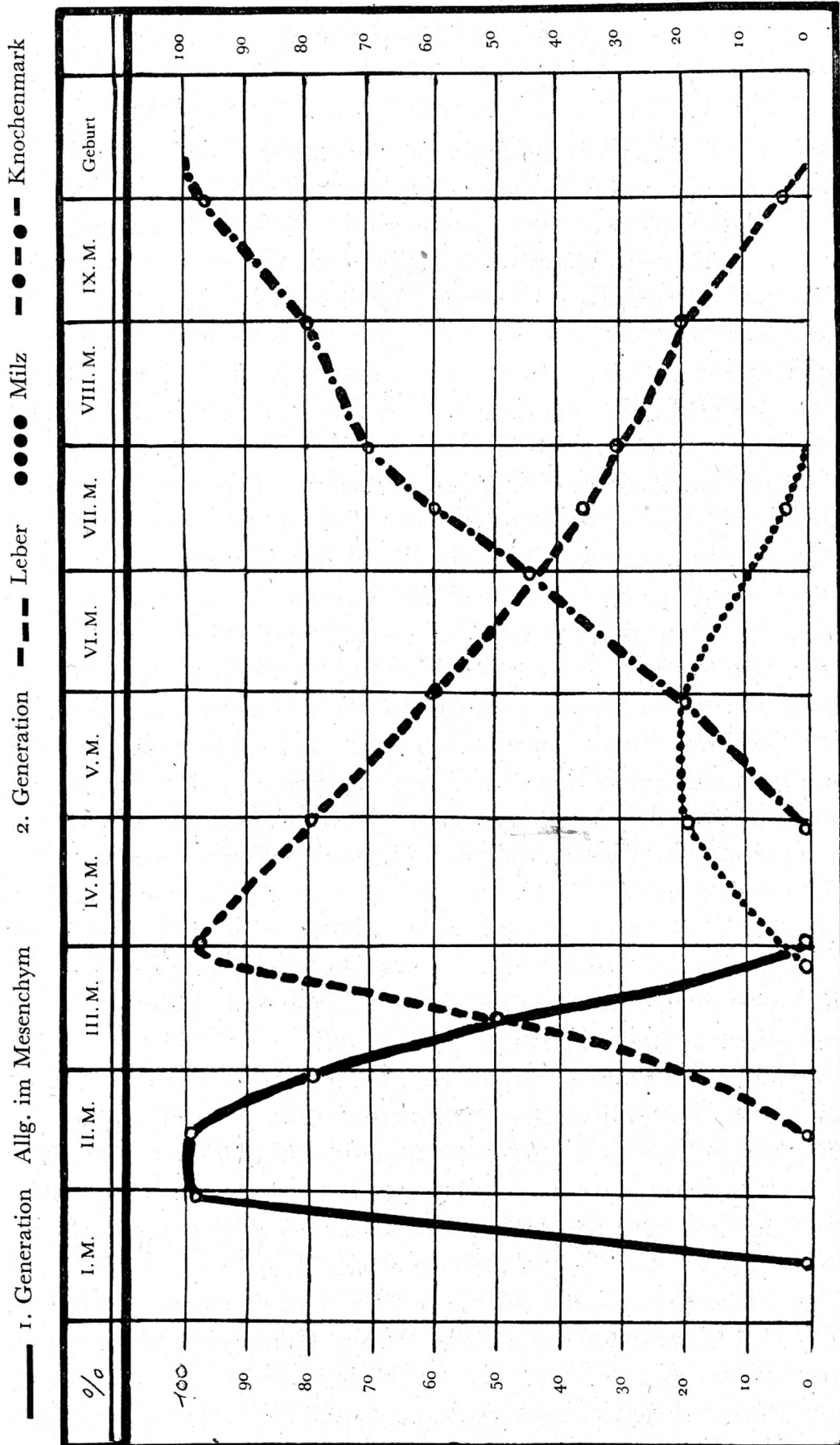


Diagramm VIII Der Gang der Erythropoese beim menschlichen Embryo

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 Zusammenhange 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, *Plasmazellenleukämien* 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.

Andererseits 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 ursprünglich 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 (<i>Regendanz</i>) |

2. *Negative Reaktionen*

- | | |
|---|--|
| Anerythroblastose
(Erythroblastoptise) | 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*

- | | |
|---------------------|---|
| <i>Leukozytosen</i> | zellspezifisch auftretend als n. eos, bas. mono-
zytäre L. Lymphozytosen |
|---------------------|---|

2. *Negative Reaktionen*

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| <i>Agranulozytose</i> | Insuffizienz der Granulopoese |
|-----------------------|-------------------------------|

3. *Maligne Reaktionen*

- | | |
|-------------------------------------|--|
| a) <i>Myelosen sensu strictiori</i> | akute, chronische, Granulozyten beteiligt |
| b) <i>Lymphatische Leukaemien</i> | akute großzellige, chronische kleinzellige |
| c) <i>Monozytenleukaemien</i> | V. SCHILLING |
| d) <i>Myèlom</i> | 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. <i>Pelgerzellen</i> als abweichende Formen | stammesgeschichtlich gesehen, bisher festge-
stellt bei Faultier, Zwergmara (KNOLL), Meer-
schweinchen 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 Agglutinine, 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, welche 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 liegengelassen 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 Abspaltung 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 Zellgerüsts 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 festgestellt 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.

LITERATURVERZEICHNIS

Frühere Literatur siehe bei W. KNOLL in Allgemeine *Hämatologie* von HIRSCHFELD und HITTMAIR (Urban und Schwarzenberg, Berlin/Wien) 1932.

Von älteren Arbeiten nur die im Text erwähnten.

Die Lehrbücher der klinischen Hämatologie von NAEGELI, FERRATA, SCHILLING, SCHULTEN und TADDEA sind als bekannt vorausgesetzt, HEILMEYER (1942) und ROHR (1940) als jüngste aufgenommen.

Die Arbeiten mit * enthalten größere Schrifttumsnachweise.

A

ALDER und HUBER. Untersuchungen über Blutzellen und Blutbildung bei Amphibien und Reptilien. Fol. Haemat. 29, 1923.

ALDER und MARKOFF. Helv. medica acta 3, 1936.

ALFEJEFF. Die embryonale Genese der Zellformen des B.G. der Säugetiere (Fol. Haemat. 30, 1924) und Ztschr. f. wiss. Biol. und Zellforschung, Bd. III, 1926.

AREY. Die Geschichte eines menschlichen Eies von 1 Somitenpaar, Carnegie-Inst. Beitr. z. Embryol. 27, 1938.

B

BACK. Ursprung und Entwicklung des Mesenchyms beim Salamander. Arch. d'anat. microscopique 28, 1932.

BARTHELMEZ-EVANS. Entwicklung des menschlichen Eies in der Somitenperiode (2 bis 6 Ursegmentpaare). Carnegie-Inst., Abtlg. Embryol. 362, 1926.

BERCKELBACH VAN DER SPRENKEL. Persistenz der Dottergefäße im Embryo der Fledermäuse und ihre Ursache. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 28, 1932.

BERGEL und GUT. Zur Frühentwicklung der Milz im Menschen. Ztschr. f. Anat. 103, 1934.

BENTANZÉS. Die primitive Blutzelle. Fol. Haemat. 1927.

BOCK und MALAMOS. Beitr. z. Megaloblastenfrage. Fol. Haemat. 62, 1939.

BOENIG. Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen. G. Thieme, Leipzig, 1938.

BÖRNER-PATZELT und SCHWARZACHER. Ein junges menschliches Ei in situ. Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 68, 1923.

BÖRNER-PATZELT. Unrichtige Befunde an dem Ei. Börner-Schwarzacher, Ztschr. f. Anat. 111, 1941.

BOON-OCHSEE. Zur Einbettung des menschlichen Eies in die Uterusschleimhaut. Monatsschr. f. Geburtshilfe 92, 1932.

BREMER. Die ersten Blutgefäße des Menschen. Amer. J. of Anat. 16, 1914.

BREWER. Ein menschlicher Embryo im zweiten Keimblattstadium. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 27.

BRYCE und TEACHER. Ein junges in die Decidua eingebettetes Ei. Glasgow, 1908.

C

CHO. Histologische Untersuchungen am Verdauungskanal menschlicher Embryonen. Jap. Ztschr. f. Geburtshilfe 14, 1931.

CLARA. Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig, Quelle und Meyer, 1938.

CZYZAK. Über ein frühes Stadium der Tubenschwangerschaft.

D

- DAMAS. Der erste Stand der Blutentwicklung in der Leber beim Meerschweinchen. Arch. de biol. 45, 1934.
- DANDY. Ein menschlicher Embryo mit 7 Somitenpaaren usw. Amer. J. of Anat. 10, 1910.
- DEBEYRE und CHRISTIN. Blutgefäßentwicklung beim Menschen. Ann. d'anat. pathologique 8, 1931.
- DEBEYRE und CHRISTIN. Das Gefäßsystem der ersten Anlage des Harnapparates bei jungen menschlichen Embryonen. Bull. Assoc. anat. 25, 1931.
- DOAN, CUNNINGHAM und SABIN. Experimentelle Studien über den Ursprung der roten Zellen bei Vögeln und Säugetieren. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 16, 1925.
- DRESBACH. Zitiert nach LEITNER. Science, New York, 1904.

E

- ENGELHARD und HOLM. Erythrophagie im strömenden Blut. Hospital 77, 1933, Ref. Fol. Haemat. 56, 1937.
- ÉTERNOD. Verh. SNG, Zürich, 1896.
- ÉTERNOD. Anat. Anz. 1898.
- ÉTERNOD. Das menschliche Ei. Jub de l'Université de Genève, 1908.

F

- FABER. Beobachtungen über ein etwa zwei Wochen altes menschliches Ei. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 38, 1940.
- FAHRENHOLZ. Über einen jungen menschlichen Keimling 1926. Verh. der Anat. Ges. 35, Tagung Freiburg i. B.
- FALKNER. Beschreibung eines 15 Tage alten menschlichen Eies, J. obst. 39, 1932.
- FANCONI G. und Mitarbeiter. Der Rhesusfaktor. Benno Schwabe, 1948 (dort auch ZOLLINGER und ZIEGLER).
- FEDOLPI. Zur Thymusentwicklung. Monitore zoologico 43, 1933.
- FERRARI. Entwicklung kernloser Zellen des Frosches durch Abschnürung. Fol. Haemat. 12, 1931.
- FETZER. Über ein durch Operation gewonnenes menschliches Ei. Verh. der Anat. Ges. 24, Tagung Brüssel, 1910.
- FISCHEL. Über die Rund- und Riesenzellen der menschlichen Leber. Ztschr. f. Anat. 98, 1932.
- FISCHER. Myeloische Metaplasie und embryonale Blutbildung. J. Springer, Berlin, 1910.
- FLORIAN. Ein Versuch, die Mesenchymbildung bei allen Wirbeltieren auf ein Schema zu bringen. Anat. Anz. 72, 1931.
- FLORIAN. Die Frühentwicklung des Menschen. Amer. J. of Anat. 67, 1933.
- FLORIAN. Die Existenz zweier verschiedener Typen menschlicher Embryonen. Biol. generalis, Basel, 1934.
- FLORIAN. Der Embryo Bi 24 mit 0,015 mm langem Kopffortsatz. Bratisl. Lek. Listy, 1934.
- FRIANT. Embryo von *elephas indicus*. Bull. soc. zool. de France 62, 1937.
- FRASSI. Über ein junges menschliches Ei. Arch. f. mikr. Anat. 70/71, 1907/08.
- FRECHKOP. Bemerkungen zur Entwicklung der Säugetiere. Bull. mens. d'histoire nat. belge 17, 1941.

G

- GORDON. Untersuchungen über die Spindelzellen im Blute von Tieren mit kernh. roten Blutkörperchen. Virch. Arch. 262, 1926.
- GREGARZEWSKY. Elliptocytose in einer Familie. Fol. Haemat. 50, 1933.
- GRODZINSKY. Area vasculosa des Hühnchens. Bull. Assoc. anat. 25, 1931.
- GROSSER. Ein menschliches Ei mit Chordakanal. Anat. Hefte. 47, 1913.
- GROSSER. Frühentwicklung, Eihautbildung und Plazentation, München, 1927.
- GROSSER. Zur Kenntnis der Trophoblastschale bei jungen menschlichen Embryonen. Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 66, 1923.
- GROSSER. Weiteres über den Primitivstreifen des Menschen. Anat. Anz. 72, 1931.
- GROSSER. Embryonalalter nach Konzeptions- und Ovulationstermin. Ztschr. f. Gyn. 1932.
- GROSSER. Über das wahre Alter menschlicher Embryonen. Anat. Anz. 73, 1932.
- GROSSER. Zusammenfassung (engl.) Lancet, 1933, 1.
- GROSSER. Über Variabilität in der menschlichen embryonalen Entwicklung. Ztschr. f. Morph. und Anthropol. 34, 1934.
- GROSSER. Die Herkunft des Mesoderms beim Menschen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 46, 1939.
- DI GUGLIELMO. Über die erste Wanderzelle. Fol. Haemat. 3, 1922.
- GÜSE. Über basophile Vorstufen der Megaloblasten bei der pern. Anämie. Diss. Hamburg, 1935.
- GÜSE. Ebenso D. Arch. f. klin. Med. 177, 1935.

H

- VON HAYECK. Ein menschliches Ei vom vierzigsten Tage. Anat. Anz. 78, 1934.
- HAMLETT. Urgeschlechtszellen in einem 4,5 mm langen menschlichen Keimling. Anat. Record 61, 1935.
- HARTMANN. Die Entwicklung der Milz bei Amphibien. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 1933.
- HAUSMANN, M. Entstehung des Gefäßsystems auf epigenetischer Grundlage. Festschrift f. Sahli, Basel, 1926.
- HAUSMANN. Entstehung und Funktion von Gefäßsystem und Blut auf cellular-physiologischer Grundlage. Benno Schwabe, 1935.
- HEILMEYER. Blutkrankheiten, Bd. II. Handb. der inneren Med. MOHR und STAEHELIN. Springer, Berlin, 1942.
- HERZOG. Vergleichende Morphologie des Blutes in HIRSCHFELD und HITTMAIR. Handb. der allg. Hämatologie, Berlin 1932.
- HEUSER. Ein menschlicher Embryo ohne Somiten. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 23, 1932.
- HILL. Vorgeburtliche Entwicklung des Semipitecus priamus Thorsten. Ceylon science 20, 1937.
- HIRAMATSU. Ein junges Menschenei (Ei Ando). Fol. anat. jap. 14, 1936. Ref. Ber. Biol., 1941.
- HITTMAIR. Kli. Wo. 1944.
- HOLMDAHL. Neue Gesichtspunkte früher Embryonalentwicklung. Upsala Laek. för. Föhr. Ni. 42, 1936.

- HOLMDAHL. Eine ganz junge, menschliche Embryonalanlage. Upsala Laek. för. Föhr C, 45, 1939.
- HOLMDAHL. Wann und wie entsteht das Blutgefäßsystem beim Menschen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 49, 1940.
- HOLMDAHL. Beitrag zur Kenntnis der Entwicklung des Blutgefäßsystems beim Menschen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 54, 1943.
- HONYO-MAIDA. Haemopoese in der Lunge (exp.). Fol. Haemat. 52, 1943.

I

- ISHIMA. Haemopoese in der Leber (exp.) Trans. jap. path. soc. 21, 1931. Ref. Fol. Haemat. 1943.

J

- JACOBI. Untersuchungen über das rote Blutbild wechselwarmer Tiere. Diss. Hamburg 1944 (nicht veröffentlicht).
- JACOBSEN und PLUM. Humorale Regulierung der Reifung der roten Blutkörperchen in früherem Lebensalter. Kli. Wo. 30/31, 1943.
- *JÄGERROOS. Findet im Chorion junger menschlicher Eier eine Blutbildung statt? Arch. micr. anat. 82, 1913.
- *JÄGERROOS. Über die Frühentwicklung des Gefäßsystems «Duodecim» acta. soc. med. fenn. S. B. 19, 1934.
- JOLLY. Untersuchungen über die Kultur von Säugetiereiern. Arch. d'anat. microscopique 34, 1938.
- JOLLY. Die Kultur der Eier von Säugetieren. Biomorphosis, Basel, 1939.
- JOLLY. Untersuchungen über die Funktion des Gefäßsystems beim Embryo. Arch. d'anat. microscopique 35, 1940.
- JONES und BREWER. Normales menschliches Ei mit Primitivstreifen, etwa 18 ½ Tage alt. Surgery 60, 1935.
- JONES. Übertragung des antipern. Prinzips über die Plazenta und ihr Einfluß auf die embryonale Erythropoese. Arch. Int. Med. 68, 1941.
- JORDAN. Mikroskopische Studie über den Dottersack eines menschlichen Eies von 13 mm. Anat. Anz. 37, 1910.
- JUNG. Beitr. z. frühesten Einbettung des menschlichen Eies, Berlin, 1908.

K

- KALLIEVI. Zelluntersuchungen als Mechanismus der Morphogenese. Anat. Anz. 72, 1931.
- KATZNELSON. Histologische Beobachtungen über die frühen Entwicklungsstadien der Wirbeltiere. Ztschr. mikr. anat. Forschung 30, 1932.
- KINDREW. Sammlung der amerikanischen Blutliteratur 1930/31 (ausgedehntes Schrifttum, aber ohne Mensch). Ref. Fol. Haemat. 47, 1942.
- KINKEL, HOFER und KINKEL-DIERCKS. Zur Morphologie der embryonalen Erythropoese der Säugetiere. Virch. Arch. 306 und 307, 1940 und 1941.
- KIRSCHBAUM. Zytologische Untersuchungen im embryonalen Blut der Säugetiere, 1937.
- KLIMA. Sternalpunktat und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Wien, Berlin, 1938.
- KNOLL. Jollykörper von Erythroblasten phylogent. betrachtet. Fol. Haemat. 6, 1925.

- KNOLL. Blut und blutbildende Organe menschlicher Embryonen. Neue Denkschr. SNG 64, 1927.
- KNOLL. Das Blutbild der Cameliden. Fol. Haemat. 42, 1930.
- KNOLL. Über die Blutbildung bei einigen jungen menschlichen Keimlingen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 1930.
- KNOLL. Das morphologische Blutbild der Säugetiere I. Mitt. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 30, 1932.
- KNOLL. Die Blutbildung beim Embryo. HIRSCHFELD und HITTMAIR. Handb. der allg. Haemat. Urban und Schwarzenberg, 1932.
- KNOLL. Das morphologische Blutbild der Säugetiere III. Mitt. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 46, 1936.
- KNOLL und SCHMIDT. Pelgerzellen im Säugetierblut. Fol. Haemat. 62, 1939.
- KNOLL. Blut und embryonale Blutbildung bei den Walen. Ztschr. f. Fischerei. Walforschung, Sonderheft 1, 1940.
- KNOLL. Beitr. z. Blutbildung bei Barten- und Zahnwalen. Ztschr. f. Fischerei, Sonderheft Walforschung 2, 1941.
- KNOLL. Der biologische Gedanke in der klinischen Blutforschung. Schw. med. W. 1944.
- KNOLL und STARK. Sind die Megaloblasten des Embryo der perniziösen Anaemie wesensgleich? Fol. Haemat. 1944 (1949).
- KNOLL und SIEVERS. Das Verhältnis Albumin/Globulin im embryonalen Blutserum. Fol. Haemat. 1944 (1949).
- KNOLL W. Der Gang der Erythropoese beim menschlichen Embryo. Acta Haematologica, Bd. 2 H 6, 1949.
- KRYZANOWSKY. Das Rekapitulationsprinzip usw. Acta zool. Stockholm 20, 1929.
- KULTSCHINSKAJA. Über das Vorkommen basophil-granulierter roter Zellen im Blut und in blutbildenden Organen des Embryos. Diss. Zürich 1908.
- KURIHARA. Embryonale Blutbildung in den bindegewebigen Membranen des Menschen und Kaninchens. Fol. Haemat. 50, 1937.

L

- LANGE und Mitarbeiter. Studien an Hühnerembryonen. Sitz Ber. Ges. f. Morph. und Phys., München 40, 1932.
- LEBERKIN. Der gegenwärtige Stand der menschlichen Entwicklungsgeschichte und deren Aussichten (russ.). Ref. Ber. Biol. 127, 1937.
- LEITNER, S. Elliptozytose. D. Arch. f. klin. Med. 183, 1939.
- LEITNER, S. Weitere Untersuchungen über die familiäre Elliptozytose. Helv. medica acta 10, 1943.
- LEITNER STEFAN. Die intravitale Knochenmarksuntersuchung. Benno Schwabe, Basel, 1945.
- LENZ. Megaloblasten und Plasmazellen. Fol. Haemat. 26.
- LEWY, R. Explantation, Struktur und biologische Eigenschaften des in situ gezüchteten Zellgewebes. Erg. Anat. und Entw'gesch. 31, 1934.
- LLORCA. Beschreibung eines menschlichen Eies mit vier Urwirbelpaaren. Ztschr. f. Anat. 103, 1934.
- LORDY. Über ein menschliches Ei in den ersten Entwicklungsstadien. Ann. med. Fak. Sao Paolo 6, 1932.

- LORDY. Ein menschliches Ei zu Beginn seiner Entwicklung C. rend. Soc. de biol. 109. 1932.
 LUCIEN und VERMELIN. Das menschliche Ei und seine Anhänge, Paris, G. Doin, 1933

M

- MARSCHAND. Beobachtungen an jungen menschlichen Eiern. Anat. Hefte 21, 1903.
 MARTI. Untersuchungen über die Entwicklung der peripheren Lymphgefäße. C. rend. Soc. de biol. 133, 1940.
 MARTIN und FALKNER. Das Falkinerei. Amer. J. of Anat. 63, 1938.
 MAXIMOW. Über indifferente Blutzellen und mesenchymale Keimlager im erwachsenen Organismus. Kli. Wo. 1926, II.
 MAXIMOW. Blut und Bindegewebe in Moellendorff, Handb. Bd. II, 1928.
 MEYER. Ein menschliches Ei mit 0,4 mm langem Embryonalschild. A. f. Gyn. 122, 1924.
 MICHALOWSKI. Die Blutbildung in der embryonalen Lunge. C. rend. Soc. de biol. 125, 1937.
 MILLER. Das jüngste operativ erhaltene menschliche Ei. Verh. Ges. f. Gyn. 204, 1911.
 MINOT. Handb. KEIBEL und MALL, Bd. II, 1911, Hirzel, Leipzig.
 MCINTYRE. Entwicklung des Blutgefäßsystems beim menschlichen Ei und die Entwicklung des Herzens. Transactions roy. soc. Edinburg, 55, 1928.
 VON MOELLENDORFF. Über das jüngste bisher bekannte menschliche Abortivei (Ei Sch.). Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 62, 1921.
 VON MOELLENDORFF. Über ein junges operativ gewonnenes menschliches Ei (Ei O P). Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 62, 1921.
 VON MOELLENDORFF. Zur Frage der Bildung der Decidua capsularis (Ei W O). Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 74, 1925.
 VON MOELLENDORFF. Das menschliche Ei W O. Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 76, 1925.
 VON MOELLENDORFF. Die Decidua capsularis und das Schicksal des Embryonalknotens.
 MOESCHLIN SVEN. Die Milzpunktion. Benno Schwabe, 1947.
 Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 5, 1925.
 MONIGLIANO und PENATI. Monozytenabstammung I (exp.). Arch. science mediche, 1934.
 MUNDORFF, HELENE. Der Wechsel der Rythrozytengenerationen beim Embryo. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 1927.
 MURRAY. Entwicklung des jungen Hühnerembryos in vitro. Proc. roy. soc., London 111, 1932.

N

- NACHTSHEIM. Die Pelgeranomalie und ihre Vererbung bei Mensch und Tier. Der Erbarzt 10, 1942.
 NACHTSHEIM. Die Pelgeranomalie und ihre Vererbung II. Die homozygoten Pelger und ihr Schicksal. Der Erbarzt 11, 1943.
 NAGELI. Basophile Granulation bei Embryonen. Fol. Haemat. 5, 1908.
 NAJASHI. Über die Vitalfärbung von Kaninchenembryonen. Okajama Jigekkai Sasski 43, 1931, jap.
 NAJASHI. Über die vitale Farbstoffaufnahme der Eihäute des Kaninchens. Okajama Jigekkai Sasski 43, 1931.
 NICOLET. Die Oxydasereaktion beim Embryo. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 1927.

- NOÉL und PIGAUD. Beitr. z. Untersuchung der Leberfunktion. Gyn. et obst. 23, 1931.
 NAEGELI. Allgemeine Embryologie, Morphologie und Biologie der Blutzellen und blutbildenden Organe. Handb. SCHITTENHELM. Springer Berlin, 1925.

O

- ODGERS. Ein junges menschliches Ei in situ (Ei Thompson). Amer. J. of Anat. 71, 1937.
 ORKOS. Genese der roten Blutkörperchen und Blutplättchen bei Säugetieren. Fol. Haemat. 59, 1938.
 ORTMANN. Über die Plazenta einer in situ fixierten menschlichen Keimblase. Ztschr. f. Anat. 108, 1938.

P

- PAYNE. Allg. Beschreibung eines menschlichen Eies von 7 Somiten. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 81.
 PETER. Die Genese des Entoderms bei den Wirbeltieren. Erg. Anat. 33, 1941.
 PETERS. Über die Einbettung des menschlichen Eis. Leipzig und Wien, 1899.
 PETERS. Über den Verschuß der Einbettungspforte und die Nidation des menschlichen Eies. Arch. f. Gyn. 38, 1925.
 PETERS, NIC. Das Blutbild der Säugetiere II. Mitt. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 30, 1932.
 POLITZER. Die Keimbahn des Menschen. Ztschr. f. Anat. 100, 1932.

R

- RAGNOTTI. Die Tatsache des Erscheinens der Epiphysenlinien durch die Erythropoese. V. Arch. 288, 1930.
 RAMSEY. Der Lockyer Embryo, ein junger menschlicher Keimling in situ. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 27, 1938.
 RAMSEY. Der Yale Embryo. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 27, 1938.
 RONDININI. Morphologische Besonderheiten und Größe von zwei jungen menschlichen, eineiigen Zwillingen. Arch. italiano d'anatomia e embr. 45, 1941, Ref. Ber. Biol. 1942.
 ROSSENBECK. Ein junges menschliches Ei (Ovum Pehl 1, Hochstetter). Ztschr. f. Anat. und Entw'gesch. 68, 1923.
 ROHR, K. Das Knochenmark. G. Thieme, Leipzig, 1940.

S

- SAHLI, H. Über die Auffassung des Blutes als eines Sekretes usw. Schw. med. W. 50, 1920.
 SANDOZ AG. Basel, Haematolog. Tafeln (Undritz) 1949.
 SANDREUTER A. (HERBIG). Vergleichende Untersuchungen über die Blutbildung in der Ontogenese von Haushuhn und Star. I. Diss. naturw. Fak. Basel 1950.
 SAXER. Über die Ableitung der roten und weißen Blutkörperchen von primären Wanderzellen. Zieglers Beitr. 1896.
 SCHENKER. Über die plättchenbildende Funktion der Megakaryozyten. Fol. Haemat. 63, 1941.
 SCHLAGENHAUFER und VEROCAY. Ein junges menschliches Ei. Arch. f. Gyn. 105, 1916.
 SCHLOSSHARD und HEILMEYER. Blutzellen im Fluoreszenzlicht. Jenaer Ztschr. f. Naturw. 75, 1942.

- SCHULTEN. Zum Megaloblastenproblem. Fol. Haemat. 58, 1937.
- SCIPIADES. Ein junges in der Abrasio entdecktes menschliches Ei. Carnegie-Inst. Contr. to embryology 27, 1938.
- SEYFFARTH. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die vitalfärbbaren Erythrocyten. Fol. Haemat. 34, 1927.
- SHAW. Beobachtungen an zwei jungen menschlichen Eiern. Brit. med. J. 37, 13, 1932.
- SHIPLEY. Studien über Blutzellen und Herzmuskelfasern. Anat. Record 10, 1916.
- SIMONETTI. Herkunft und Reihenfolge der Blutzellen im Leben menschlicher Embryonen. Arch. ital. anat. e embr. 39, 1938.
- SCHMIDT. Über Pelgerzellen im Blute von Säugetieren. Diss. Hamburg, 1939.
- SLOMINSKY. Untersuchungen über die Blutentwicklung (Amphibien). Arch. de biol. 42, 1931.
- SLOMINSKY. Zur Kenntnis der kernlosen Blutzellen (Plastiden) der Amphibien. Arch. f. exp. Zellforschung 19, 1937.
- VON SPEE. Beobachtungen an einer menschlichen Keimscheibe. Arch. f. Anat. und Phys., anat. Abtlg., 1889.
- VON SPEE. Neue Beobachtungen über eine sehr frühe Entwicklungsstufe des menschlichen Eies. Arch. f. Anat. und Phys., anat. Abtlg., 1896.
- STIEVE. Ein 13 ½ Tage altes menschliches Ei in der Gebärmutter erhalten. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 1926.
- STIEVE. Ein menschliches Ei vom Ende der zweiten Woche. Anat. Anz. Erg.-Heft. Verh. Anat. Ges. 61, 1926.
- STIEVE. Dottersackbildung beim Ei des Menschen. Anat. Anz. 72, 1931.
- STIEVE. Ein junges in der Gebärmutter erhaltenes Menschenei (Keimling Werner). Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 40, 1936.
- STIEVE. Die Entwicklung und der Bau der menschlichen Plazenta. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 48/1940 und 50/1941.
- STIEVE und VON DER HEYDE. Über die Entwicklung der Septen der menschlichen Plazenta. Anat. Anz. 92, 1941.
- STIEVE und STRUBE. Über die Entwicklung des Dottersackkreislaufes beim Menschen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 32, 1932.
- STARCK, H. J. Sind die Megaloblasten der perniziösen Anämie den roten Blutzellen erster Generation beim Embryo gleichzusetzen? Diss. Hamburg, 1943.
- STORTI. Studie zur Blutbildung beim Embryo. I. Arch. zool. ital. 21, 1930.
- STRAHL. Über einen jungen, menschlichen Embryo. Anat. Hefte 54, 1916.
- STRAHL und BENECKE. Ein junges menschliches Ei. Bergmann, Wiesbaden, 1910.
- STASNEY, HIGGINS und MANN. Amer. J. med. science 197, 1939.
- STREETER. Carnegie-Inst. Contr. to embryology, Nr. 272, Bd. 9, Nr. 43.
- STREETER. Fortschritte unserer Kenntnisse der frühen Embryonalstadien bei Primaten. Amer. J. obst. 36, 1938.
- STELLMACHER. Die Form menschlicher roter Blutkörperchen in Hirudinplasmaaufschwemmung. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung, 1928.

T

- TEDE. Histologische Untersuchungen der fötalen Niere. Ber. Biol. 36, 1936.
- TEMPKA und KUBITSCHKEK. Splenogramme. Fol. Haemat. 60, 1938.

- TOMPSON und BRASH. Bei McIntyre, 1925, l. c.
 TÖTTERMANN. Acta. med. scand. 90.
 TODJO. Ein junges menschliches Ei. Arch. f. Gyn. 95, 1912.
 TOKU. Über die Abstammung der Blutmonozyten des Menschen. Fol. Haemat. 63, 1940.

U bis Z

- UNDRITZ. Die Brauchbarkeit der Granulofilozytenfärbung nach HIRSCHFELD. Fol. Haemat. 56, 1936.
 UNDRITZ. Über die Leukozytenforschung usw. Schw. med. W. 1944.
 UNDRITZ. Die nicht zur Blutkörperchenbildung gehörigen Zellen im intravitalem Knochenmark. Schw. med. W. 76, 1946.
 UNDRITZ. Les cellules sanguines de l'homme. Schw. med. W. 76, 1946.
 UNDRITZ. Haematolog. Tafeln, Sandoz AG. Basel, 1949.
 VOGT und Mitarbeiter. Alterserscheinungen am Auge eineiiger Zwillinge. Julius-Klaus-Stiftung. Zürich, 1935.
 VOIGT. Vorläufige Mitteilung über die Beobachtungen über die Vaskularisation usw. Anat. Anz. 38, 1911.
 WEST, C. Ein menschliches Ei mit 25 Somiten. Amer. J. of Anat. 71, 1937.
 WETZEL und PETERS. Handb. der Anatomie des Kindes. Bergmann, München, 1938.
 WIGODSKY, RICHTER und IVY. Amer. J. med. science 60, 1941.
 WILLENEGGER und BOITEL. Der Blutspender. Benno Schwabe, Basel, 1947.
 WINTROBE und SHUMACKER. J. klin. investigations 14, 1935.
 WISCHNEWSKAJA. Beitr. z. Entwicklungsgeschichte der Lymphdrüsen. Ztschr. f. mikr. anat. Forschung 31, 1932.
 YOSHIWA. Studien über die Entwicklung der Herzanlage der Vögel. Okajama Jigekai Zasshi 43, 1931.

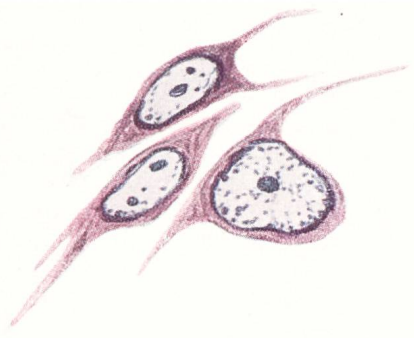
Technik

1. Außer den Abbildungen der Embryonen «Hugo» von STIEVE 0,57 mm, und «Lu» von GROSSER 0,9 mm, die im Stück gefärbt sind, sind alle Schnittpräparate auch die von JÄGERROOS mit SCHRIDDES Giemsa-Färbung dargestellt.
2. Alle Ausstriche von Blutzellen sind nach May-Grünwald-Giemsa nach der bekannten Vorschrift gefärbt.
3. Die Darstellung der Oxydasekörnchen entspricht unserer schon 1927 angegebenen Peroxydasereaktion. Siehe auch UNDRITZ 1949, wo diese Technik nochmals beschrieben ist.
4. Die in unseren Abbildungen gegebene Vitalfärbung geht folgendermaßen:
 - a) Ausstriche von Blut oder Organen auf Objektträger, die mit einer alkoholischen Lösung von Brillantkresylblau beschickt sind.
 - b) Übertragen der Objektträger in die feuchte Kammer für 20–30 Minuten.
 - c) Nachfärben mit May-Grünwald-Giemsa. Giemsalösung 16 Tropfen auf 10 ccm. Kontrolle der Färbung unter dem Mikroskop.
 Auf diese Weise ist es möglich, alle Blutzellen zu identifizieren. Die Vital-Färbung wird durch die Nachfärbung verstärkt, die Präparate sind lange Zeit haltbar. Diese Technik ist bei UNDRITZ 1949 noch nicht angegeben.

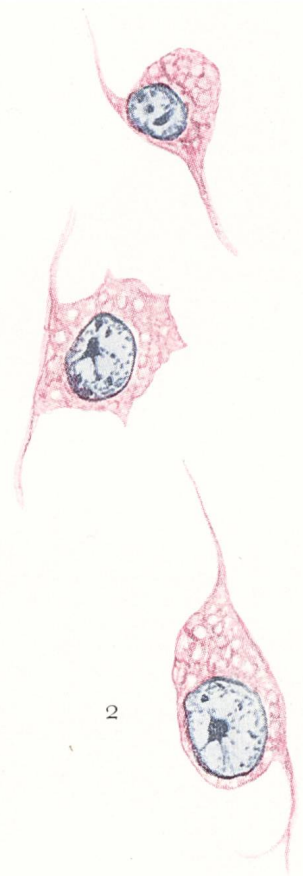
TAFELN

Vergrößerung 1:1000

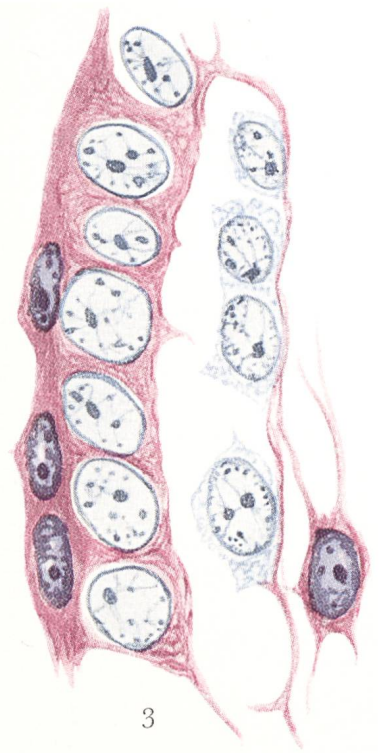
- Abb. 1. *Mesenchymzellen aus Chorion eines E. von 2,5 mm*, noch im Zusammenhang (Präp. von JÄGERROOS).
- Abb. 2. In Ablösung begriffene *Mesenchymzellen aus dem Zwischengewebe des Chorions, E. 2,5 mm* (JÄGERROOS).
- Abb. 3. *Ablösung von Blutzellen aus sich bildenden Kapillaren*, dicht unter dem Chorionepithel, darunter eine noch mit der Gefäßwand in Verbindung stehende Mesenchymzelle, *E. 2,5 mm* (JÄGERROOS).
- Abb. 4. *Wandständige und abgelöste Blutzellen aus einer Chorionkapillare, E. 2,5 mm* (JÄGERROOS).
- Abb. 5. *Chorionkapillare eines E. von 6,6 mm* (JÄGERROOS), mit Megaloblasten verschiedener Entwicklungsstufen, darunter eine orthochromatische Mitose.
- Abb. 6. *Chorionkapillare eines Embryos von 8,8 mm* (JÄGERROOS), polychromatische und orthochromatische Megaloblasten mit verschieden alten Kernen.



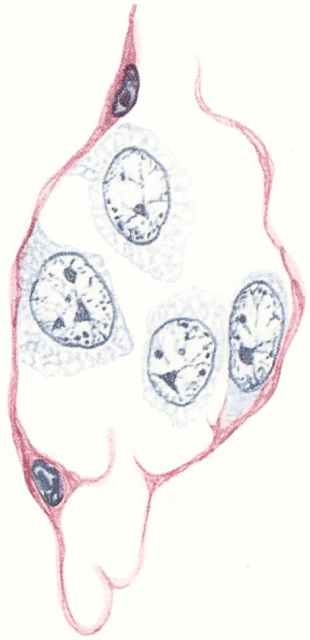
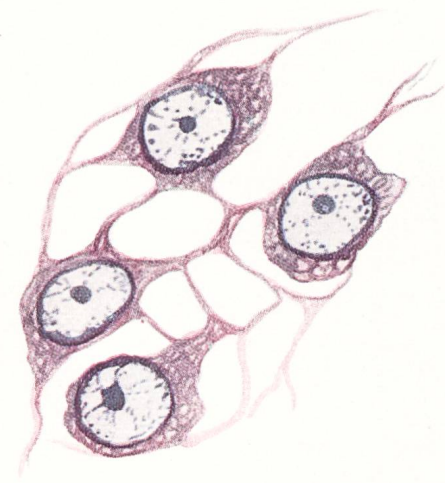
1



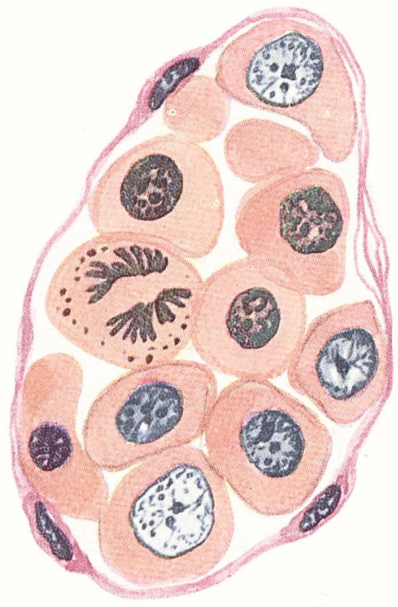
2



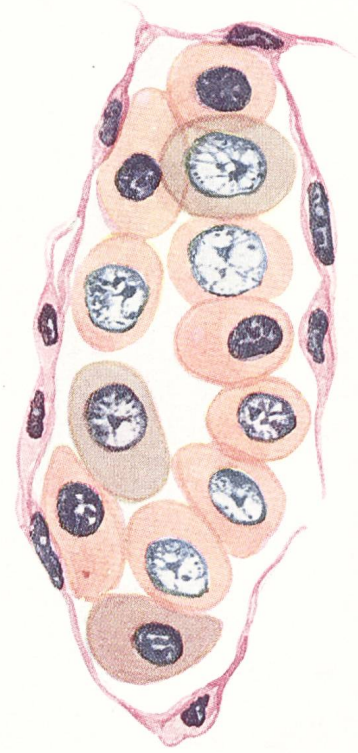
3



4



5

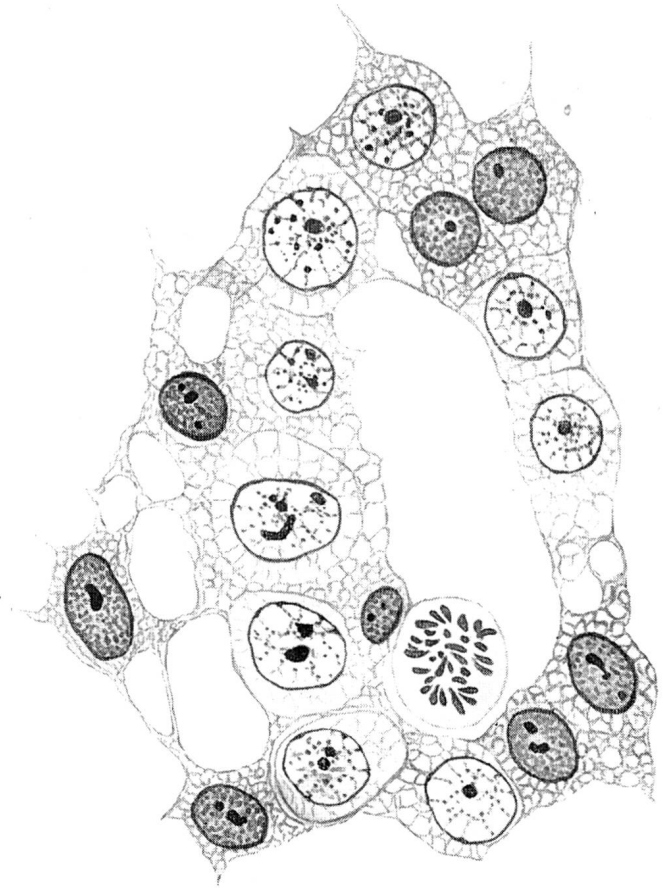


6

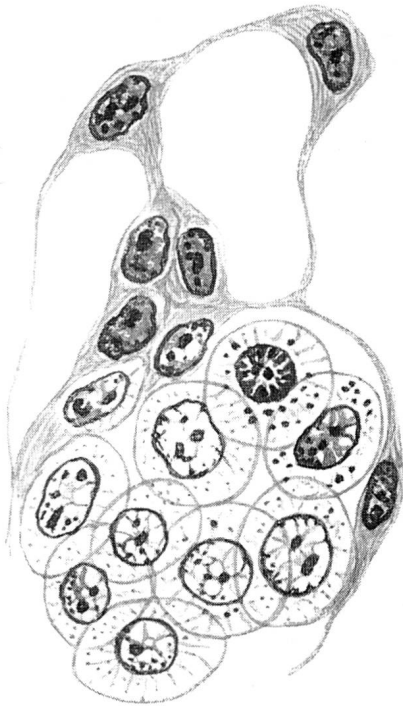
- Abb. 7. *Blutinseln* zu beiden Seiten des *Dottersackentoderms* des *E.* von 0,57 mm (STIEVE, «Hugo»). Färbung Haematoxylin.
- Abb. 8. *Blutinsel und leere Gefäße aus dem Bauchstiel* des *E.* von 0,57 mm (STIEVE, «Hugo»).
- Abb. 9. *Blutinsel aus Dottersackwand* des *E.* von 0,9 mm, «Lu», von GROSSER. Eine abgelöste Mitose; die andern Blutzellen noch im Zusammenhang mit der Dottersackwand. Färbung Haemalaun.
- Abb. 10. *Blutinsel nach außen vom Entoderm der Dottersackwand*, *E.* von 0,9 mm, «Lu», von GROSSER; 2 abgelöste, 3 noch im Zusammenhang stehende Blutzellen, darunter 1 zweikernige.



7



9



8



10

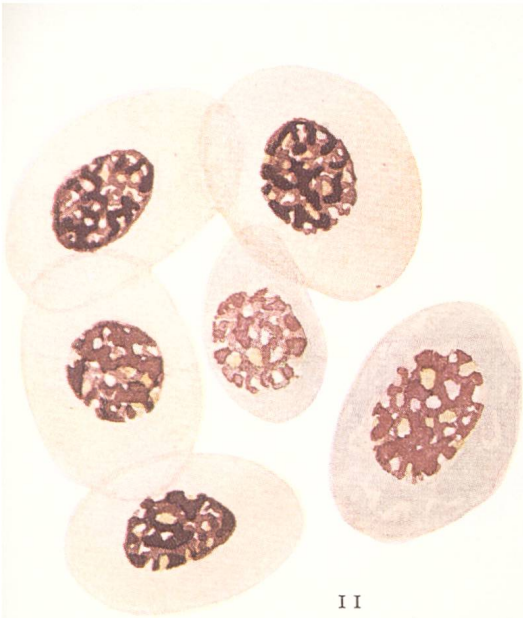
Blutausstriche:

Abb. 11. Ausstrich des Blutes von *Raja clavata* als Vergleich zu den Blutzellen erster Generation vom Menschen.

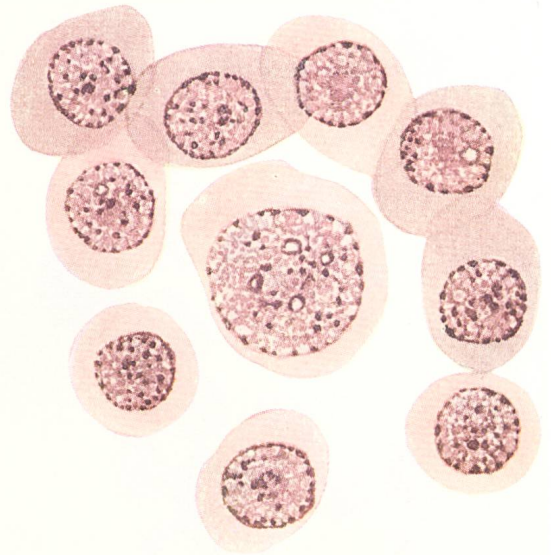
Abb. 12. *E.* 7,5 mm. Lauter jungkernige Megaloblasten, 4 davon polychromatisch, 1 Gigantoblast.

Abb. 13. *Herzblut*, *E.* 15 mm. 1 polychromatische Mitose eines Megaloblasten, 3 polychromatische, 4 orthochromatische Megaloblasten, 1 polychromatischer Normoblast zweiter Generation.

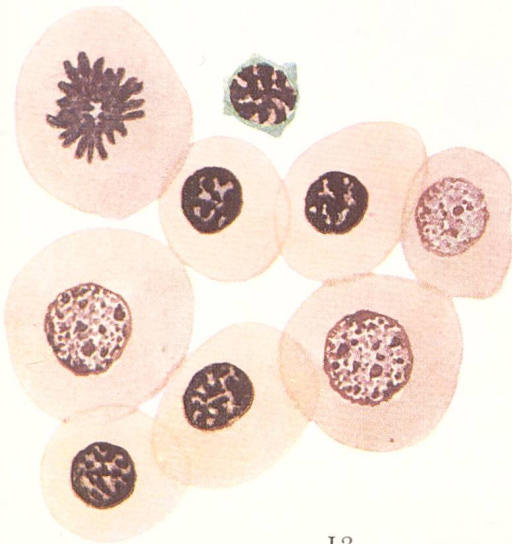
Abb. 14. *Blut*, *E.* 19 mm. 3 polychromatische Megaloblasten, davon 1 Gigantoblast mit jungem Kern und Kernkörperchen, 1 Mitose und 8 orthochromatische Megaloblasten, 1 polychromatischer Normoblast und 3 orthochromatische Normozyten zweiter Generation.



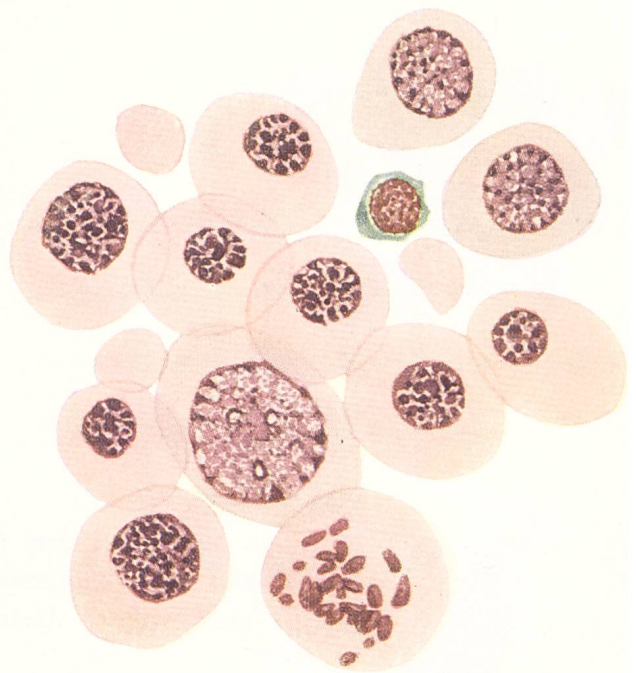
I1



I2



I3



I4

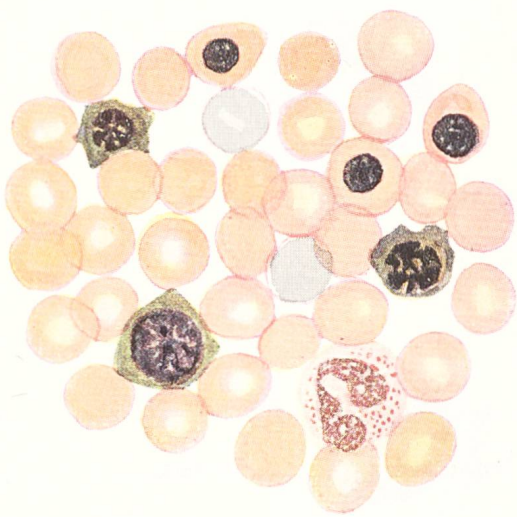
- Abb. 15. *Blut, E. 40 mm*; zeigt den *Wechsel der Generationen*, 6 hyperchromatische Megaloblasten mit pyknotischen Kernen, 5 polychromatische Normoblasten, 1 davon vom Typ des *Makroblasten* (NAEGELI), 18 Erythrozyten zweiter Generation.
- Abb. 16. *Blut, E. 100 mm. Nur noch zweite Generation* vorhanden, 4 polychromatische Normoblasten, darunter 1 Makroblast (NAEGELI), 1 orthochromatische Mitose eines Normoblasten, 1 Metamyelozyt n., 35 Erythrozyten zweiter Generation, teilweise noch leicht polychromatisch.
- Abb. 17. *Blut, E. 160 mm*. 6 Normoblasten, davon 1 Makroblast, 2 polychromatische und 3 orthochromatische Normoblasten, letztere mit pyknotischen Kernen. 1 n. Leukozyt, 37 Erythrozyten, davon einige noch polychromatisch.
- Abb. 18. *Blut, E. 180 mm, mit stark rückständiger Blutbildung* (schwächster von Drillingen), 6 große Normoblasten, 4 davon fast basophil, vom Typus der Makroblasten, 1 polychromatische Mitose, 1 Lymphozyt, 12 Normozyten (etwas stärkere Vergrößerung als die andern Abbildungen).



15



16



17



18

Vermehrungsformen aus embryonalem Blut

Abb. 19 bis 26. *Verschiedene Mitosen und Promitosen von Megaloblasten.*

Abb. 19. *E. 7 mm., polychromatische Promitose.*

Abb. 20. *E. 22 mm., orthochromatische Promitose*

Abb. 21. *E. 31,5 mm., orthochromatische Promitose*

Abb. 22. *Dasselbe aus Knochenmarkausstrich einer An. perniciosa.*

Abb. 23. *Polychromatische Mitose mit basophiler Granulation, Blut, E. 6,6 mm.*

Abb. 24. *Orthochromatische Mitose, E. 7,5 mm.*

Abb. 25. *Orthochromatische Mitose mit 3 Jollykörpern, E. 31,5 mm.*

Abb. 26. *Mitose mit basophilem Zellgerüst, E. 19 mm.*

Amitosen

Abb. 27. *Polychromatische Amitose aus Blut, E. 12 mm.*

Abb. 28. *Orthochromatische Amitose aus Blut, E. 19 mm, Megaloblasten.*

Abb. 29. *Polychromatische Amitose eines Normoblasten aus Leber, E. 100 mm, mit beginnender Zellteilung.*

Abb. 30. *Ferratazellen Knochenmark, E. 410 mm iv. Mitte n. Myelozyten*



19



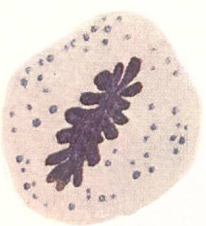
20



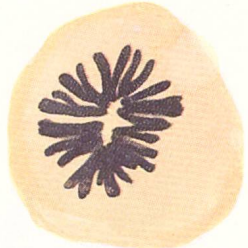
21



22



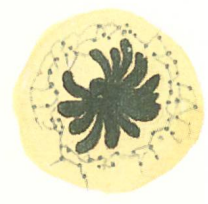
23



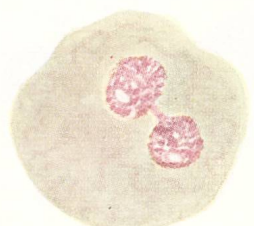
24



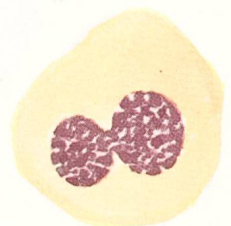
25



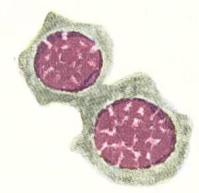
26



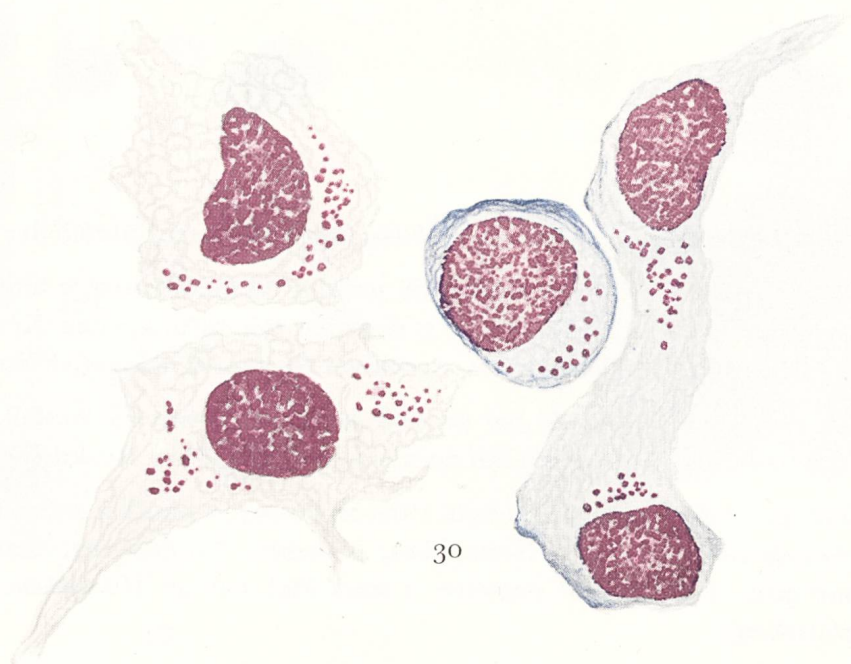
27



28



29



30

Vitalfärbung

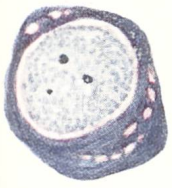
Abb. 31 bis 34. *Verschiedene Megaloblasten, E. 8 mm*, mit differentem Ausfall der Reaktion.

Abb. 35. *Blut, E. 28 mm*. 3 jungkernige, stark positive Megaloblasten, 2 ältere mit geringerem Ausfall der Reaktion, 3 negative mit pyknotischen Kernen (ausgereift), 1 positiver Normoblast, 1 positiver Normozyt, 2 negative Normozyten.

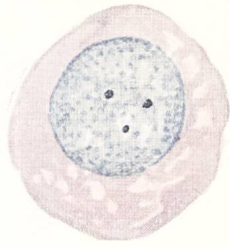
Abb. 36. *Megaloblastenmitose des E. von 28 mm*, mit stark positivem Ausfall, 1 orthochromatischer Megaloblast mit positiver, 1 mit negativer Reaktion.

Abb. 37. *Blut, E. 70 mm*, 2 Megaloblasten, 1 davon positiv, 2 positive und 1 stark polychromatischer negativer Normoblast, 8 positive Normozyten, ziemlich blaß und groß, 7 ebensolche negative, 7 stark Hgb-haltige *Mikrosphärozyten*, Blutplättchen

Abb. 38. Gesichtsfeld aus *Leberausstrich, E. 180 mm*, mit verzögerter Blutbildung, 4 basophile Makroblasten (NAEGELI) als Synzytium gelagert, 2 vitalgefärbte Normoblasten, 1 vit. positiver Normozyt, 2 negative Normozyten (Vergrößerung etwas stärker als die übrigen, vgl. Abb. 18).



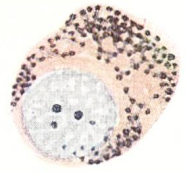
31



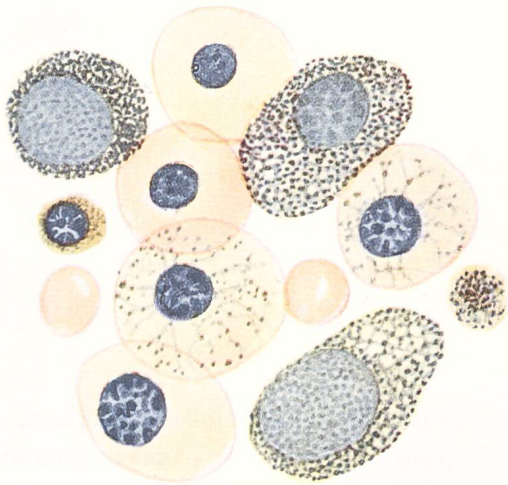
32



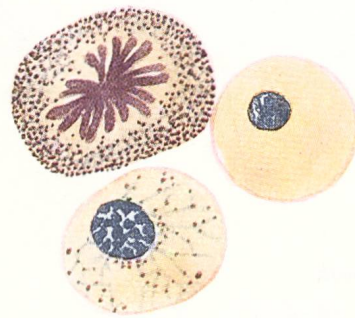
33



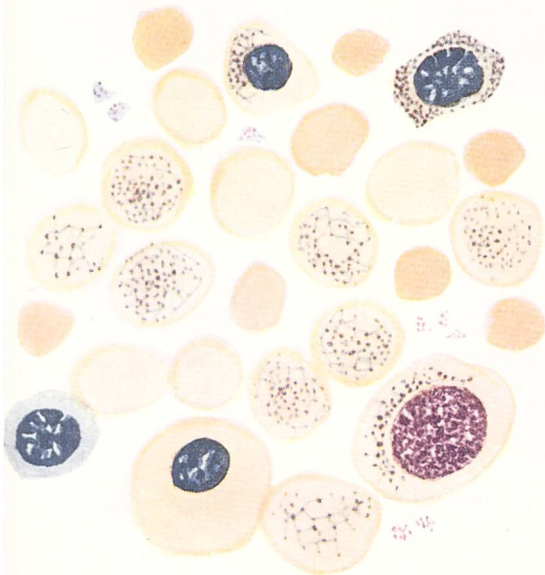
34



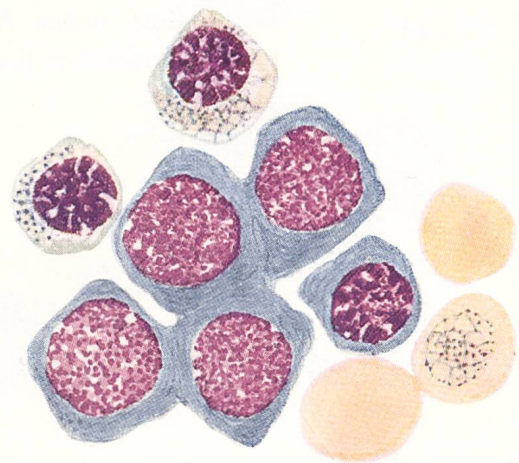
35



36



37



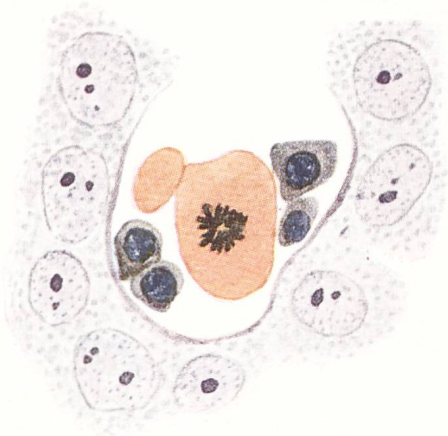
38

Schnitte

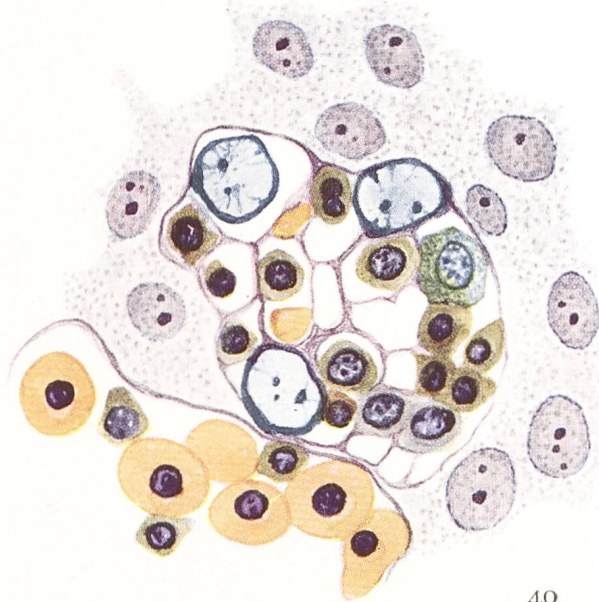
- Abb. 39. *Leberkapillare*, enthaltend 1 orthochromatische Megaloblastenmitose, 4 polychromatische Normoblasten, 1 Normozyt, *E.* 4,1 *cm* (Ausgangsmaterial für Auspflanzung).
- Abb. 40. *Erythroblastennest zweiter Generation aus Leber*, *E.* 4,1 *mm*, wie Abb. 38, mit Blutzellen zweiter Generation in verschiedener Entwicklung, darunter 3 große, noch basophile junge Zellen. Daneben in der Kapillare noch Zellen erster Generation, neben Normoblasten reife Megaloblasten. Nur feines Grenzhäutchen zwischen Kapillarinhalt und Leberparenchym, ebenso beim Erythroblastennest.

Ausstriche

- Abb. 41 bis 46. *Makrophagen*.
- Abb. 44. *Knochenmarkendothelzelle*, *E.* 200 *mm*, mit aufgenommenem Normoblasten.
- Abb. 41. *Wanderzelle*, mit aufgenommenem polychromatischem Megaloblasten, *E.* 18 *mm*, *Blut*.
- Abb. 45. Großer *Makrophag aus Leber*, *E.* 40 *mm*, mit orthochromatischen Megaloblasten und Kernresten.
- Abb. 42. Dasselbe mit aufgenommener *Megaloblastenmitose*.
- Abb. 46. *Makrophage aus Leber*, *E.* 160 *mm*, mit 4 bereits teilweise abgebauten polychromatischen Normoblasten und zahlreichen Trümmern.
- Abb. 43. *Megakaryozyt aus Blut*, *E.* 160 *mm*, mit Plättchenbildung und phagozytiertem Erythrozyt.



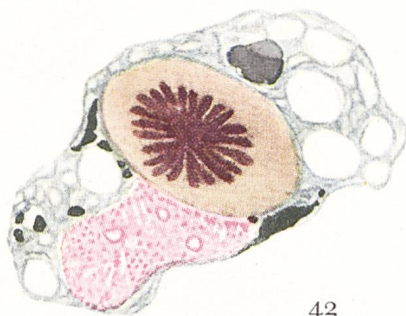
39



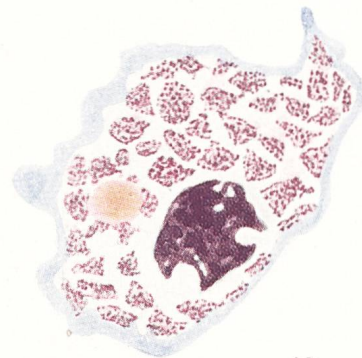
40



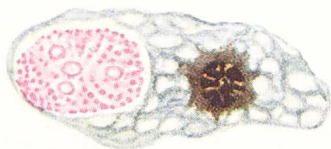
41



42



43



44



45

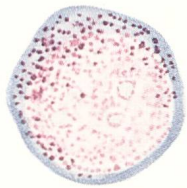


46

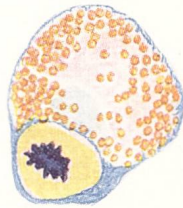
- Abb. 47. *Mitose eines n. Myelozyten aus Leber, E. 130 mm.*
- Abb. 48. *Junger, noch basophiler n. Myelozyt, mit unreifer Granulation aus Blut, E. 130 mm.*
- Abb. 49. *Eos Myelozyt, mit phagozytiertem, orthochromatischem Normoblasten aus Leber, E. 100 mm.*
- Abb. 50. *Eos Myelozyt, mit unreifen, blauen und reifen roten Granulis, E. 300 mm, Blut.*
- Abb. 51. *n. Myelozyt, mit aufgenommenem orthochromatischem Normoblast aus Leber, E. 100 mm.*
- Abb. 52 bis 56. *Plasmazellen.*
- Abb. 52 *Eine große aus Blut, E. 27 mm* 53, 54, *2 kleine aus Blut, E. 270 mm* 55, 56; *dasselbe E. 300 mm.*
- Abb. 57, 58. *2 Riesenzellen aus Knochenmark, E. 63 mm; einzige weiße Zellen jenes Stadiums mit deutlicher roter Granulation, aber noch ohne Blutplättchenbildung, 1 davon noch im Zusammenhang mit dem Reticulum.*
- Abb. 59. *Reste von Megakaryozyten aus Blut, E. 270 mm, mit anhängenden Blutplättchen.*
- Abb. 60 bis 64. *Megaloblasten verschiedener Entwicklungsstufen aus Blut von menschlichen Embryonen aus dem zweiten und dritten Monat, basophile Vorstufen (Promegaloblast), polychromatische, orthochromatische Zellen und 2 Gigantoblasten.*
- Abb. 65. *Dasselbe aus Knochenmarkabstrichen von A. n. perniciosa zum Vergleich.*
- Abb. 60 bis 64. *Aus dem Material der Arbeit KNOLL und STARK.*



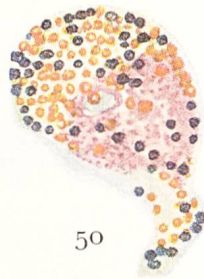
47



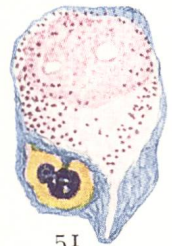
48



49



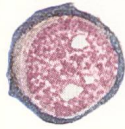
50



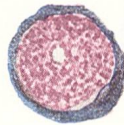
51



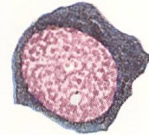
52



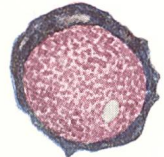
53



54



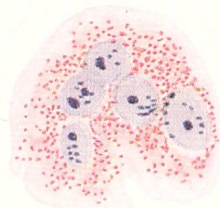
55



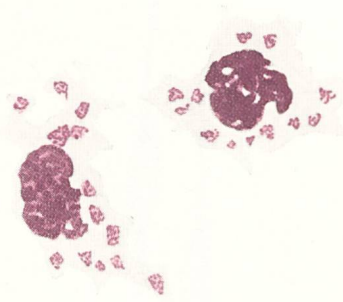
56



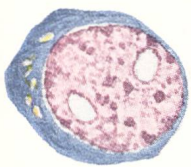
57



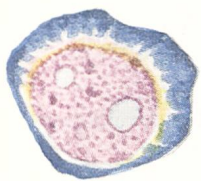
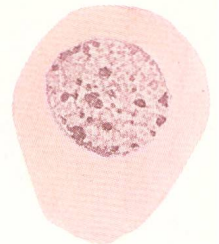
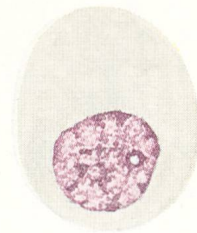
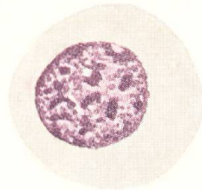
58



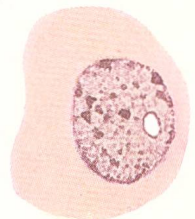
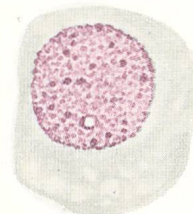
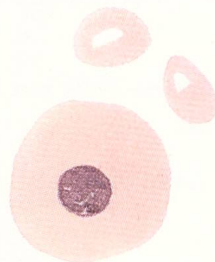
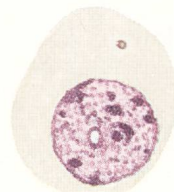
59



60-64



65-69



Ergebnisse der Züchtungsversuche mit menschlichem Material.

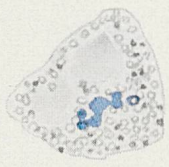
Abb. 70. *Trypanblauspeicherung* durch abgelöste Zellen aus Leberkultur, *E.* 13 mm, 7. Tag, frisch beobachtet.

Abb. 72. *Makrophagie* einer abgelösten Zelle aus Leberkultur, *E.* 41 mm, 4. Tag, mit aufgenommenem *Normoblast*.

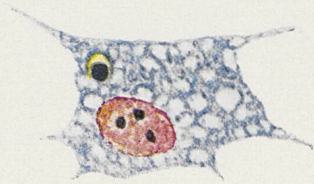
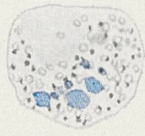
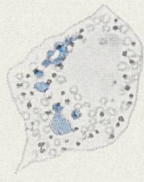
Abb. 73. Losgelöste Zelle aus *Leberkultur*, *E.* 13 mm, 7. Tag, mit aufgenommenem *Megaloblast*.

Abb. 74. *Gefärbte Kultur Plazenta*, *E.* 13 mm, 3. Tag, mit Auswachsen von Fibrozyten, Bildung von Synzytien und Ablösung von Zellen; unten das Mutterstück.

Abb. 75. *Frische Leberkultur*, *E.* 41 mm, 7. Tag, mit Bildung von Synzytien, Ablösung und Abrundung von Zellen; unten das Mutterstück.



70-73



74



75



76



77