

Herrn Sanitätsrath Dr. Lazarus spreche ich für das active Interesse, das derselbe dieser Arbeit entgegengebracht hat, meinen aufrichtigsten Dank aus.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX.

- Fig. 1. Plethysmographische Curve eines 62jährigen Mannes. 5 gewöhnliche, oberflächliche Respirationen und 2 tiefe Athmungen.
 Fig. 2. Curve eines 33jährigen Mannes. 4 Respirationen von gewöhnlicher Tiefe, 2 tiefste Athmungen.
 Fig. 3. Curve eines 28jährigen Mannes enthält 6 oberflächliche und 2 tiefste Respirationen.
 Fig. 4. Curve eines 20jährigen jungen Mädchens.
 Fig. 5. Die untere Curve wurde mittelst Wasser-Manometer, die obere mit Spirometer gleichzeitig gezeichnet.

XXI.

Ueber Russell'sche Fuchsinkörperchen und Goldman'sche Kugeln.

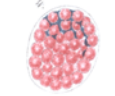
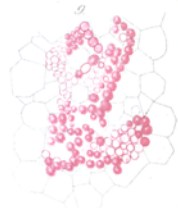
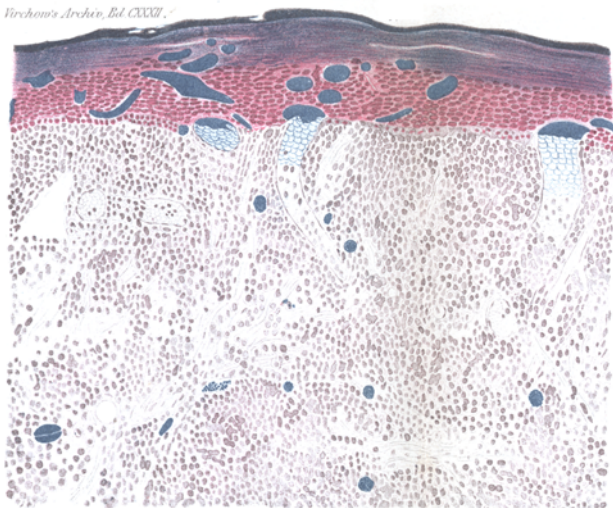
Von Dr. K. Touton,

Specialarzt für Hautkrankheiten in Wiesbaden.

(Hierzu Taf. X.)

Die folgenden Untersuchungsergebnisse gründen sich in erster Linie auf das Material, welches ich von dem im Anfange dieses Jahres veröffentlichten Falle von sogenannter allgemeiner Haut-sarcomatose¹ gewonnen hatte. Ueber einen Theil des mikroskopischen Befundes ist dort schon kurz berichtet, auch ist der Arbeit eine Farbentafel mit eigenthümlichen, als Russell'sche Körperchen² erkannten Gebilden beigegeben, auf welche ich im Folgenden öfter verweisen werde.

Weiter dienten zur Untersuchung ein von mir vor 6 Jahren extirpirtes, grosses, ulcerirtes Carcinom der unteren Hälfte der Ohrmuschel, welches in Flemming's Chromosmiumessigsäuregemisch lebenswarm fixirt und in Alc. abs. gehärtet wurde, fer-



Tromm.

Blutkörperchen.

ner ein nicht ulcerirtes, wohl aus einer Warze hervorgegangenes Carcinom des Präputiums, welches ich nach der Circumcision sofort in Alc. absol. gebracht hatte. Ausserdem wurden zwei von mir durch Auskratzen beseitigte Ulcera rodentia der Wangen untersucht, von denen das erstere noch lebenswarm in Alc. abs., das zweite in Flemming's Gemisch fixirt und in steigend concentrirtem Alkohol gehärtet wurde. In letzterem wurden die Gebilde nicht gefunden. Es wurde dann noch ein von Herrn Collegen Wehmer extirpirtes Cervixcarcinom, welches nach Flemming fixirt und gehärtet wurde, mit positivem Resultate untersucht. Schliesslich benutzte ich noch einige mir von Herrn Dr. Schmaus in München gütigst überlassene, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Schnitte von einem Lebersarcom eines sehr jungen Individuums zur Neufärbung nach Russell. Gerade in diesem Falle fanden sich die fraglichen Körper in erstaunlicher Menge und Grösse.

Es handelt sich um kugelige Einlagerungen in im Bindegewebe*) gelegenen Zellen und um freie Kugeln in den Gefässen mit ganz bestimmten und immer identischen, färberischen Reactionen. Ich nehme hier gleich vorweg, dass ich meine Befunde auch mit einem Theil der Klienschen³, den Hauser'schen⁴ und den Goldmann'schen⁵ für identisch halte.

In meiner ersten Publication wurde hauptsächlich die Eosin- und Safranintinction der Gebilde hervorgehoben, die auch bei Doppelfärbungen mit Hämatoxylin eintrat. Wie ich bei meinen weiteren Färbeversuchen sah, haben diese Tinctionen besonders die erstere den kleinen Nachtheil, dass die zwischen den Kugeln gelegenen Protoplasmareste sich in fast derselben Stärke färben wie erstere und diese sich mithin nicht so distinct hervorheben. Um so deutlicher erhellt aber aus den so behandelten Schnitten das Verhältniss zu dem dunkelblau sich ausserordentlich scharf von dem hell leuchtenden Roth der Kügelchen abhebenden Kerne. Durch die intensivere Protoplasmafärbung tritt auch die scharfe Abgrenzung der ganzen

*) Von den kugeligen Einschlüssen in Epithelzellen, welche Russell² mit seinen Befunden im Bindegewebe identificirt, was Klien, wie ich glaube, mit Recht beanstandet, ist hier überhaupt nicht die Rede.

die Kugeln enthaltenden Zelle als solche gegen die Umgebung deutlich hervor.

Hämatoxylin allein lässt die Kugeln durchaus ungefärbt. In gleicher Weise verhält sich Löffler's alkalisches Methylenblau und Kühne's Carbolmethylenblaumethode, welch erstere Farbe dagegen die Mastzellen färbt. Frank's seifiges Methylenblau färbt die Mastzellenkörner sehr intensiv dunkelblau, die Kugeln in der Intensität des ziemlich diffus blassblauen übrigen Gewebes.

In Doppelfärbungen mit Hämatoxylin und Säurefuchsin nehmen die Kugeln das letztere begierig auf, während sie in Doppelfärbungen mit Hämatoxylin und dem van Gieson'schen⁶ Gemisch von Säurefuchsin und Pikrinsäure der letzteren den Vorzug geben und sich stark strohgelb färben.

Geradezu als Reagens auf die Kugeln ist Weigert's Fibrinmethode zu betrachten (cf. Hauser, Klien, Goldmann [briefl. Mittheilung]), welche besonders in Verbindung mit Alauncarmin oder Boraxcarmin auch insofern gute Bilder giebt, als das zwischenliegende Zellprotoplasma eine schwach röthlich bläuliche Farbe annimmt. Der Kern tritt mit seinen feineren Einzelheiten gegenüber den dunkelblauen Kugeln etwas zurück. Zur raschen Orientirung über Anwesenheit und Reichlichkeit der Kugelzellen auch bei schwacher Vergrößerung ist diese Methode am meisten zu empfehlen (Fig. 1).

Ehrlich's und Biondi's Farbungemische geben auch bei einfacher Alkoholfixirung — sublimatfixirte Gewebe standen mir leider nicht zur Verfügung — manchmal recht hübsche Bilder. Besonders gute Präparate bekam ich von dem Präputialcarcinom mit Ehrlich's neuem Farbegemisch*) (1 Tropfen auf 5 ccm Aq. dest., 1—2 Stunden). Die Kugeln in den Blutgefäßen nehmen manchmal eine mehr orange, meist eine hellere oder intensivere rosa Farbe an (Mischfarbe von Säurefuchsin und Orange). Die Kugeln in den Zellen (Kerne grün) variiren von Rosa zu dem reinen Fuchsinroth des collagenen Gewebes.

Die Russell'sche Färbung scheint am meisten Kugeln auf-

*) Je 125,0 wässrige gesättigte Lösungen von Orange und Methylgrün, 125,0 gesättigte Lösung von Säurefuchsin in 90procentigem Alkohol, dazu noch 75,0 Alcohol absol. (Grübler).

zudecken. Jedoch gelingt sie nicht immer prompt bezüglich des gegenseitigen Verhältnisses der beiden Farbstoffe, insbesondere der reinen Rothfärbung der Kugeln. Bei etwas stärkerer Entziehung des Carbofuchsin und relativ kräftigerer Jodgrünnachfärbung kann man die Kugeln fast ganz grün färben. Häufig nehmen sie eine Purpurmischfarbe an (cf. Russell). Ist die Färbung richtig gelungen, so erlaubt sie am wenigsten Schlüsse auf die Zugehörigkeit der Kugeln zu den Zellen, insbesondere ihre genauere Beziehungen zu den Kernen. Ueberwiegt das Carbofuchsin, so behalten alle oder manche Zellkerne die rothe Farbe.

In Alkoholschnitten, die mit Norris' und Shakespeare's Boraxcarmin-Indigocarmin behandelt waren, wurden die Kugeln dunkelblau mit einem Stich in's Grünliche, in nach Flemming fixirten Schnitten nahmen sie dabei eine grüne Farbe an. — —

Die Kugeln fand ich im Bindegewebe und im Lumen von Blutgefässen, insbesondere dilatirter Capillaren und kleiner Venen, selten auch kleiner Arterien. Im Bindegewebe liegen sie im Wesentlichen intracellulär und zwar intraprotoplasmatisch, was ich mit Klien gegenüber der von Russell im Bindegewebe angenommenen freien Lage besonders hervorhebe. Die Russell'sche Färbung ist zur Entscheidung dieser Frage nicht günstig, da das die Kugeln zusammenhaltende Zellprotoplasma oft ganz entfärbt wird. Selbstverständlich bezweifle ich nicht, dass die Kugeln vor der Aufnahme in die Zellen und nach dem Zerfall der Zellen auch frei sein können. Es wird auch vorkommen, dass der Kern durch maximale Druckwirkung so reducirt wird, dass er bei schwacher Färbung nicht nachweisbar ist. Auch kann er in einen anderen Schnitt fallen als die Kugeln.

In den neu untersuchten Fällen fand ich neben gleich grossen auch wesentlich grössere Kugeln als in dem Falle von Hautsarcomatose. Besonders in dem Ohrcarcinom und dem Lebersarcom erreichten sie die grössten Kugeln Klien's und übertrafen sie sogar (-25μ). Ich betone hier das häufige Zusammenliegen besonders grosser und auffallend kleiner mehr körnchenartiger Gebilde in einer Zelle sowie überhaupt die verschiedene Grösse derselben. — Die Kugeln sind durchaus homogen und strukturlos, haben keine Membran, sondern grenzen sich gegen die Um-

gebung ab wie erstarrte Flüssigkeitstropfen. Sie zeigen manchmal bei Safranintinction einen lebhaften, meist einen matten Glanz, welcher letztere hauptsächlich bei den lichten Färbungen (schwache Ehrlich'sche Färbung) deutlich hervortritt. Bei der Russell'schen Methode, besonders wenn die Grünfärbung etwas intensiver war, hatte ich hie und da den Eindruck, als ob durch einen grünen Mantel eine rothe centrale Masse durchschimmerte. Doch glaube ich, dass dies auf einer halbvollendeten Verdrängung des Roth durch Grün (s. oben) beruht, nicht auf einer Differenzirung in der Substanz der Körperchen.

Einen zu jeder Kugel gehörigen lichten Hof muss ich gegenüber Russell und Klien, in dessen Zeichnungen er auch nicht zu finden ist, in Abrede stellen. Goldmann erwähnt ihn auch nicht. Bei Russell finden wir ihn auch nur um die kugligen Epithelzelleneinschlüsse gezeichnet, welche er im Gegensatze zu Klien und mir mit den im Bindegewebe vorkommenden Kügelchen identificirt. Und Klien giebt bei den kleinsten Kügelchen zu, dass es sich wohl um eine „lichte Zwischensubstanz“ handle. Wo ich um die Kugeln d. h. zwischen ihnen und dem Zellprotoplasma einen lichten Ring fand, glaube ich ihn mit Sicherheit als Retractionerscheinung postmortalen Ursprunges deuten zu können, so bei dem Lebersarcom, welches erst einige Tage post mortem in Alkohol eingelegt wurde. Die Kugeln liegen also fest eingebettet in genau passende Hohlräume des Zellprotoplasmas, welches bei starker Erfüllung der Zelle mit Kugeln auf schmale netzmaschenähnliche Reste reducirt ist. Bei wechselnder Einstellung bemerkt man bei stärker glänzenden Kügelchen oft einen nur als optische Erscheinung zu deutenden hellen Ring.

Die kugelhaltigen Zellen sind scharf contourirt wie die übrigen im Bindegewebe liegenden Zellen. In dem Falle von Hautsarcomatose konnte ich zwischen dem buckeligen Contour des maulbeerförmigen Kugelconglomerates und dem eigentlichen Zellcontour manchmal eine schmale ganz farblose Zone nachweisen, die vielleicht auch nur einer Retraction ihren Ursprung verdankt.

Ueber die Veränderungen der Form des Kernes durch die Eindrücke der Kugeln (Sternform, schmale Leisten und kleine

abgesprengte Theilchen von Kernsubstanz) habe ich in meiner ersten Publication schon gesprochen (cf. Fig. 4, 5, 7, 8 M. m. W.¹ und Fig. 3, 4 dieser Tafel). An eine andere Veränderung des Zellkernes durch die aufgenommenen Kugeln im Protoplasma als eine mechanische also eine Art Druckatrophie glaube ich nicht. Diese schädigende Wirkung auf den Kern kommt erst zu Stande bei etwas stärkerer Füllung der Zelle mit Kugeln.

Der Zellkern wird bei fortschreitender Füllung der Zelle mit Kugeln stets an die Peripherie verdrängt.

Es finden sich zweikernige, ganz ausnahmsweise dreikernige Kugelzellen (Fig. 8 M. m. W.¹).

Ist der Kern noch ganz intact, so unterscheidet er sich in Grösse, Form und Struktur nicht von den Kernen der Sarcomzellen bezw. der gewucherten Bindegewebszellen im Stroma der Carcinome. Möglicherweise sind die Kugelzellen sogenannte „Wanderzellen“ oder „contractile Zellen“.

Es finden sich auch, aber sehr selten, wie die Kugeln reagirende, kleine Kügelchen in Leukocyten mit fragmentirtem Kern zwischen den Geschwulstzellen des Hautsarcoms (Fig. 5). Die Kerne mancher im Sarcomgewebe gelegenen Leukocyten zeigen mit Vermehrung und Umlagerung des Chromatins einhergehende Fragmentirung. Diese Kerne widerstehen insbesondere bei Russell's Methode einer selbst maximalen Entfärbung und behalten ihr gesättigtes Roth, wenn sonst alle Kerne blassroth oder grün geworden sind. Diese ringförmigen Kerne treten ungemein scharf hervor wie richtige Mitosen, besonders wenn man das Carbol-fuchsin nach Kühne mit Fluoresceinalkohol auszieht, dann in Jodgrünanilinöl nachfärbt und in Xylol aufhellt. Sie zeigen fast durchweg eine rosenkranzähnliche Gliederung bis zur Abschnürung einzelner fast kugelliger Fragmente, die dann kaum von einem Russell'schen Körperchen zu unterscheiden sind. Die Kernkränze sind stets durch einen lichten Hof von dem schwach gefärbten Protoplasma getrennt wie ächte Mitosen.

Ich erwähne hier auch noch in wohl sämmtlichen untersuchten Fällen zwischen den gewucherten Bindegewebszellen liegende, manchmal ziemlich grosse Zellen mit blasig vacuolisirtem Protoplasma, welche oft mehrere ganz normale Kerne enthalten (Fig. 7). Ob es sich hier um Zellen mit schleimig oder hydro-

pisch degenerirtem Protoplasma (Physaliden) handelt, oder ob in den Lücken vielleicht durch den Alkohol und Aether (Celloidin-einbettung) gelöste Fetttropfen lagen, kann ich nicht bestimmt sagen. Um Zellen, aus denen die Russell'schen Körperchen ausgetreten sind, handelt es sich wohl sicher nicht, weil dies zwar an der angeschnittenen Stelle einer Zelle möglich wäre, aber nicht in den vom Schnitte unberührten Stellen derselben. Auch spricht die intacte Kernform dagegen.

Schliesslich komme ich noch einmal auf die grossen scholligen Gebilde zu sprechen, welche ich in meiner ersten Publication immer als in Paaren zusammenliegend beschrieben habe (M. m. W.¹ Fig. 2a, 2b, 3). Ich fand sie in demselben Fall nachträglich auch einzeln, sowie zu dreien zusammengelagert. Sie sind immer länglich, entweder planconvex (paarige oder mehrfache Schollen), oval, eiförmig oder bohnenförmig (einzeln). Sie sind durchaus homogen. In etwas dickeren Schnitten sieht man beim Heben und Senken des Tubus, dass es sich um solide Ausgüsse von Kanälen handelt. Sie sind stets von einer einfachen, aber sehr scharf hervortretenden faserigen Hülle umgeben, welche einen oder mehrere, meist platte Endothelkerne trägt. Ich halte sie für total obturirende Thromben in Capillargefässen, die bei der Retraction von der Wand manchmal den Endothelkern mit abheben (Fig. 11). Die Färbung dieser Schollen stimmt bei allen Methoden absolut genau mit derjenigen der R. Körperchen, bei der Weigert'schen ausserdem noch mit der der Blutgefässthromben der Deckschicht überein. —

Bis jetzt vorliegende Deutungen.

Russell² war zu dem Resultate gekommen, dass es sich bei seinen Kugeln um Sprosspilze handle. Dieser Anschauung trat bereits Klien³ mit Recht entgegen. Letzterer kam nun durch Vergleichung variirter Fixirungen und Färbungen zu dem Schlusse, dass die Russell'schen Fuchsinkörperchen ($0,5-19\mu$) ebenso wie die von ihm neben diesen in mit Müller'scher Flüssigkeit gehärteten und nach Kühne oder Russell gefärbten Präparaten von Carcinomen, Sarcomen, Tuberculose und Organen an Marasmus gestorbener Individuen besonders deren Nebennieren gefundenen, wie ich glaube nicht gerade glücklich als

Carbolfuchsinkörnchen oder -körperchen bezeichneten Gebilde ($0,5-4\ \mu$) wahrscheinlich identisch seien mit in Fettassimilation begriffenen, vergrösserten Altmann'schen Zellgranulis⁷. Er verglich Präparate der gleichen Organe, welche in Alkohol, in Müller'scher Flüssigkeit oder in Altmann'schem Gemisch fixirt waren. Mit der Osmiumsäure aus dem letzteren färben sich am meisten Körner und Kugeln, mit Russell's und Kühne's Färbungen nur ein Theil, der aber, seiner Lage in den mit Müller fixirten Schnitten nach, einem bestimmten Antheil der Osmiumkörner in den nach Altmann fixirten Präparaten entspricht. Der Grund, warum sich die einen der Körner und Kugeln nur mit Osmiumsäure, die anderen in Alkoholpräparaten mit Carbolfuchsin, wieder andere mit in Müller fixirten Präparaten mit Carbolfuchsin färben, liegt nach K. in feineren Differenzen in der chemischen Constitution (Fettgehalt). K. glaubt, dass man die Russell'sche Färbung nach Fixirung in Müller als eine Reaction auf eine Fettverbindung ansehen kann, „welche eine Vorstufe der Assimilation der Neutralfette darstellt“.

Vorläufig konnte ich nicht sämmtliche Reactionen Klien's nachprüfen, insbesondere nicht die Altmann'sche, da die Präparate alle schon anders fixirt waren. In dem nach Flemming fixirten Ohrcarcinom finden sich nun grössere Bezirke mit fetthaltigen Zellen, welche, wie ich zugeben muss, wenn man sich die schwarze Farbe der Fettkugeln ersetzt denkt durch die rothe des Carbolfuchsin oder die blaue des Anilinwassergentianaviolett, vollständig den dicht nebenan in den gleichen Präparaten liegenden, Russell'sche Körperchen enthaltenden Zellen ähneln. Ganz besonders muss ich auch den eigenthümlichen Fettglanz, der sich neben der Farbe der R. K. *) noch geltend macht, zugeben. Allein es fehlen alle etwa als Uebergangserscheinungen zu deutenden Bilder, also etwa schwarze Ringe mit rothem oder blauem Centrum (oder umgekehrt), nicht einmal finden sich schwarze und gefärbte Kugeln in einer Zelle neben einander. Gerade aber Uebergangsbilder in einem und demselben Schnitt würden mir einzig beweisend scheinen. Auf dem von K. eingeschlagenen Wege der Vergleichung entsprechender Stellen in

*) Russell'sche Körperchen.

verschiedenen nach verschiedenen Methoden behandelten Präparaten (z. B. periphere Theile der Riesenzellen) ist es unmöglich, Sicherheit darüber zu erlangen, ob, wie K. glaubt, die rothen Körner in der Peripherie der Riesenzellen (Fig. 2) identisch sind oder auch nur eine Vorstufe bilden zu den genau an entsprechenden Stellen liegenden ganz schwarzen und Ringelkörnern in Fig. 4 und 5. Mit dem gleichen Rechte könnte man annehmen, dass es durcheinander gemengte Körner ganz verschiedener Substanzen verschiedener Herkunft wären, von denen die einen auf Osmium, die anderen bei Müller'scher Fixirung auf Carbolfuchsin reagiren.

Dieser Einwand bezog sich auf die von K. als wahrscheinlich angenommene fettartige Natur der R.K. Gegen die Annahme der Entstehung der R.K. aus Altmann'schen Zellgranulis scheint mir nun zu sprechen, dass es zahlreiche Zellen mit ganz vereinzelt oder nur einem sehr grossen Fuchsinkörperchen giebt (cf. Klien's Tafel, Fig. 1). Es ist schwer einzusehen, warum nun gerade das eine „normale Granulum“ Altmann's oder die paar anderen sich zu der Bildung der Vorstufe der Neutralfette entschlossen haben sollen, während die zahlreichen in der Zelle jedenfalls vorhandenen andern „normalen Granula“ dies nicht thaten. Bilder, welche etwa die grossen Fuchsinkörperchen aus der intracellulär stattgehabten Confluenz vieler kleiner, etwa einzeln aus einzelnen normalen Granulis entstandener Körperchen erklären liessen, fand K. ebenso wenig wie ich.

Pathologische Bedingungen zum Zustandekommen der R.K. hält Klien nicht für nothwendig, sondern er hält es für wahrscheinlich, dass sie auch unter normalen Bedingungen entstehen können.

Ziemlich gleichzeitig mit der Klien'schen erschien eine Arbeit von Raum⁸, welcher mit den Altmann'schen Zellgranulis identische, nach dessen Methode dargestellte „fuchsinophile“ Granula in den Epithelzellen von Carcinomen sowie in den Zellen von Sarcomen fand und abbildete. Im bindegewebigen Stroma der Carcinome fand er keine mit Sicherheit als fuchsinophile Körnchen deutbaren Elemente. Diejenigen Körper, die sich an dieser Stelle mit Fuchsin tingiren,

hält er für rothe Blutkörperchen, welche durch Grösse und Form von den andern ächten Granulis abstechen. Er fand oft in einer Zelle durcheinander in Grösse, Form und Anordnung gleiche, durch Fuchsin roth und durch Osmium schwarz gefärbte Granula, aber nie Uebergangsformen (Ringelkörnchen, oder solche, deren centraler Theil roth, deren Peripherie schwarz gefärbt wäre). Er schliesst mit den Worten: „Vorläufig haben wir uns mit einigen Vermuthungen zu begnügen, die sich auf die Betheiligung dieser Körnchen an der Fettmetamorphose der Geschwulstzellen beziehen“. Es ist mir zweifelhaft, ob unter den Raum'schen Bildern solche sind, die mit den meinigen identisch oder verwandt sind. Aus den Figuren kann ich es kaum annehmen. Jedenfalls würde ich aus diesen Befunden insbesondere wegen des Mangels von Uebergangsformen eher schliessen, dass die rothen Körner principiell von den schwarzen verschieden seien.

Hauser⁴ spricht sich in seiner Arbeit über pathologische Fibringerinnung, wo er in einem Fall von Diphtherie Russel'sche Körperchen enthaltende Zellen in den Centren von Fibrinheerden der Tonsillen fand, nicht über die Natur derselben aus. Er hält sie nach einer brieflichen Mittheilung für den Ausdruck einer regressiven Zellmetamorphose und für identisch mit Goldmann's und meinen Befunden. In dem letzteren stimme ich mit ihm überein.

Goldmann⁵ hält eine Verwechselung seiner „Kugelzellen“ mit eosinophilen Zellen für ausgeschlossen, giebt dagegen im Anfang der Besprechung zu, dass man wohl die Kugelzellen in Zusammenhang bringen könne mit blutkörperchenhaltigen Zellen und dass man die freien Kugeln unter Umständen mit Erythrocyten verwechseln könnte. Er hält aber dann den Befund für einen interessanten Beleg für die von Ehrlich angenommene Reifung specifischer Granulationen innerhalb des Zellprotoplasmas. „Nach der ganzen Erscheinungsweise der Kugeln müssen wir annehmen, dass ein im halbflüssigen Zustande befindliches Stoffwechselprodukt des Zellenplasmas vor uns liegt, welches durch Confluenz mehrerer Kugeln zur Ballenform anschwillt, gleichzeitig tinktoriell chemisch sich verändert und endlich von der Zelle ausgeschieden wird.“ G. hält die Kugelzellen für nahe stehend

den Flemming'schen „tingiblen Körpern“ und den Heidenhain'schen im Darm von Meerschweinchen und Fröschen gefundenen „Phagocyten“. „Ob nun die Kugeln durch die Aufnahme von geformten Elementen der Umgebung entstehen, oder aber als ein spezifisches Stoffwechselprodukt des Protoplasmas aufzufassen sind, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden“. G. nimmt eher das letztere an. An nach Biondi gefärbten Präparaten hält er Verwechselungen der Kugeln mit Erythrocyten für kaum möglich. Ueber die Herkunft der Zellen kann G. keine Angabe machen. Ausser in Lymphdrüsen von malignem Lymphom fand er sie auch in chronisch entzündlichen Geweben. Er schliesst mit den Worten: „Welche Bedeutungen besitzen endlich die Kugelzellen? Liegen hier „Phagocyten“ vor, die vielleicht bei chronischen Entzündungsprozessen der Gewebe eine Schutzvorrichtung des Organismus darstellen?“

Eigene Deutung.

Zuvörderst muss ich noch einmal auf die in meiner ersten Publication betonte grosse äussere Aehnlichkeit mit verschiedenen Stadien mancher Sporozoën eingehen und die Gründe darlegen, welche gegen die Auffassung der Gebilde als solche geltend zu machen sind. Diejenigen kugelhaltigen Zellen, welche vollständig von gleichgrossen Kugeln mittleren Kalibers (M. m. W. Fig. 7) erfüllt sind, lassen Jeden, der sich mit Protozoën beschäftigt, an dasjenige Stadium der Coccidien, z. B. der Kaninchenleber und des -Darmes denken, welches der Ausbildung der endogenen Sichelkeime [R. Pfeiffer⁹] oder der Schwärmercysten [L. Pfeiffer¹⁰] vorausgeht. Es liegt dann an der Peripherie der nicht encystirten Parasiten Kugel an Kugel von gleichem Kaliber wie in der oben bezeichneten Figur. Wendet man nun aber verschiedene, vergleichende Färbungen an, und achtet hierbei auch insbesondere auf die Verhältnisse des Kernes, so fällt als einschneidender Gegensatz vor Allem der Umstand auf, dass diese Sporozoënkugeln gerade überall die Kernfarbe mit Vorliebe aufnehmen. So färben sie sich mit Alauncarmin und Hämatoxylin sehr intensiv, was die R.K. nie thun. Diese haben im Gegentheil eine vollständige Abneigung gegen diese Kernfarben, insbesondere lässt sich auch nichts in ihrem Inneren etwa als

kernähnliche Substanz ansprechen, wie es für richtige Sporoblasten heutzutage von den Zoologen verlangt wird, so dass diese auch keine homogenen Kugeln darstellen. Meist hebt sich in ihrer Mitte ein gekrümmtes oder gerades Stäbchen durch die intensive Kernfarbe ab — der erste Anfang des Kernes des künftigen endogenen Sichelkeimes. Das Eosin bei Hämatoxylin-Eosindoppelfärbung verräth im Gegensatz zu den R.K. gar keine Affinität zu den Coccidienkugeln. Bei der Alauncarmin-Picrinsäuredoppelfärbung werden die Coccidienkugeln intensiv roth, während wir gesehen haben, dass die Attraction der R.K. zur Pikrinsäure so gross ist, dass sie sogar bei der van Giesonschen Färbung die sonst starke Vorliebe der R.K. für Säurefuchsin überwiegt.

Wesentliche Unterschiede finden sich in Form, Lage und Zahl der Kerne. Bei den etwas grösseren (kugelhaltigen) Coccidien schwebt der einer schwach gefärbten homogenen Scheibe oder Kugel gleichende, relativ kleine Kern, als wesentlicher, jedenfalls nicht untergeordneter Zellbestandtheil frei in der Mitte der rundlichen oder ovalen Zelle, während die Sporoblastenkugeln oft in ziemlicher Entfernung an der Peripherie liegen. In unseren Kugelzellen ist der bezüglich seiner ursprünglichen Form (Fig. 2) und seines körnigen Chromatingehaltes den Geschwulstzellenkernen bzw. gewucherten Bindegewebszellenkernen durchaus gleichende Kern bald durch die fremdartige Einlagerung bei Seite, an die Zellenperipherie verdrängt und in seiner Form durch den mechanischen Druck der Kugeln weitgehend verändert. — Es giebt zwei- und dreikernige Kugelzellen, während die Coccidien stets einkernig sind. — Unsere kügelchenhaltigen Zellen liegen stets frei im Bindegewebe, die Coccidien sind obligate Zellen- und zwar sehr überwiegend Epithelzellenschmarotzer. Ueber freie Gregarinen im Bindegewebe ist meines Wissens nichts bekannt. Alle diese Gründe und noch andere, welche sich auf andere Stadien beziehen, liessen mich von der angedeuteten Möglichkeit der Protozoënnatur dieser Gebilde trotz ihrer grossen äusseren Aehnlichkeit zurückkommen.

Ehe ich die endgültige Lösung der Frage fand, dachte ich, veranlasst durch den Nachweis von Glykogen im Gewebe von Neubildungen seitens verschiedener Forscher, es könne sich viel-

leicht auch hier um diesen Körper handeln. Ich untersuchte verschiedene Schnitte des Hautsarcoms, des Präputialcarcinoms und des Ulcus rodens I nach der Methode von Gabritschewsky¹¹ in Jodgummi. Nahe unter der mumificirten Deckschicht des ersteren (cf. M. m. W.) fanden sich nicht eben reichlich meist kleine intracelluläre braune Glykogenkugeln oder auch grössere, vielleicht freie Kugeln und kleine unregelmässige, längliche, zuweilen eckige Schollen. Die charakteristischen Kugelzellen jedoch fanden sich ausserdem in der gleichen hellgelben diffusen Farbe wie die übrigen Gewebsbestandtheile. Auch in den Schweissdrüsenzellen fand ich einmal reichlich Glykogenkörner.

Bei den beiden Carcinomen wurde ich sehr überrascht durch den colossalen Gehalt der krankhaft gewucherten Epithelzellen — die normalen angrenzenden enthielten nichts davon — von Glykogenkörnern, welche immer dicht gedrängt diejenige Hälfte der Zelle einnehmen, welche der entsprechenden bindegewebigen Matrix zugekehrt ist. Von diesen Körnern sieht man bei sämtlichen übrigen Färbungen gar nichts, als einen matten Hauch diffuser Protoplasmafärbung, wodurch die Zellen eine eigenthümlich gewölbte, plastische Form annehmen, die mir früher schon bei Epithelwucherungen aufgefallen war. Diese scheint also durch die Anfüllung der Zellen in ihrer dem Bindegewebe zugekehrten Hälfte mit Glykogeneinlagerungen bedingt zu sein. Bei schwacher Vergrösserung gewähren diese einen eigenthümlichen Anblick in Form spitz- oder stumpfwinkliger brauner Dreiecke mit dem Bindegewebe zugekehrten Scheitelpunkten. —

Schon in meiner ersten Publication über den Fall von allgemeiner Hautsarcomatose (M. m. W.) wurde auf das reichliche Vorkommen der freien Kugeln in Blutgefässen hingewiesen, welche die gleichen Reactionen wie die intracellulären darboten. Viel ergiebiger wurden diese Befunde nach der Anwendung der Russell'schen sowie der Ehrlich-Biondi'schen Färbungen. Fig. 9 stellt einen Theil des Inhaltes einer kleinen Vene nahe deren Wand dar. Der Schnitt war ziemlich dick, so dass der gesammte Inhalt des Gefässes im Lumen erhalten war. Ich hatte nun den Eindruck, als ob die zwischen den leeren Blutkörperchenstromata befindliche Anhäufung zum Theil intensiv rothgefärbter, zum Theil central oder im Ganzen blasserer Kü-

gelchen als zähflüssige Masse ein Stück weit an der Blutgefäßwand herabgeflossen und dann in Form zahlreicher Kugeln erstarrt sei.

An anderen Stellen fand ich im Inhalt kleiner Blutgefäße neben isolirten, in nichts von R.K. zu unterscheidenden Kügelchen, kleine Gruppen von 3—5 zum Theil auch rundlichen Körperchen, die genau in der Form der Kernkränze der in indirecter Fragmentirung begriffenen Leukocytenkerne angeordnet waren und keine Spur von zugehörigem Protoplasma erkennen liessen (cf. Text oben S. 432, sowie Fig. 6 und 8). Diese Fragmentirung wird wohl jetzt zumeist als ein dem Zerfall der Leukocyten kurz vorausgehendes Stadium aufgefasst. Aus den eben beschriebenen Befunden könnte man glauben, dass ein Theil der R.K. hervorgehe aus zerfallenen, in amitotischer Theilung begriffenen Leukocytenkernen. Dagegen spricht jedoch der Mangel derartiger, einander nahestehender Bilder bei sämtlichen übrigen Methoden. Bei diesen nehmen sämtliche Kerne die Contrastfarbe der Kugeln an.

Aehnliche Bilder wie in Fig. 9 begegneten mir nun auch in dem Ohr- und Präputialcarcinom besonders in solchen Gefäßen, welche in Folge der sie beengenden Epithelwucherung einer stärkeren Stauung unterlagen, ausserordentlich reichlich.

In den Alkoholschnitten des Präputialcarcinoms fanden sich häufig dicht unter der intacten Oberfläche hervorragender Zipfel stark — oft lacunenartig — erweiterte Blutgefäße, welche fast durchweg mit dem stark gestauten, häufig in partieller Thrombusbildung begriffenen Blut erfüllt waren. Ausser den bei wohlgelungener Russell'scher Färbung mit grünen Kernen versehenen Leukocyten und den runden oder durch Druck polygonalen, ungefärbten Stromata der Erythrocyten trat nun in denselben eine überaus reichliche, intensiv roth gefärbte Substanz hervor, welche manchmal nur den Wänden anhaftete, oft auch einen Theil oder das ganze Gefäß durchsetzte. Dieselbe ist meist in Form eines unregelmässigen, plumpen, korallenstockähnlichen*) Netzwerkes angeordnet, aus dessen einzelnen, dicken, homogenen anastomosi-

*) Ich bemerke hier ausdrücklich, dass ich mit diesem Ausdrücke nicht eine Identität mit Aschoff's¹², aus Blutplättchen bestehender, korallenstockähnlicher Thrombengrundlage behaupten will.

renden oder frei endigenden Balken halbkugelige oder kugelige End- oder Seitensprossen hervorragen. Die klebrig-zähe Substanz umfließt förmlich die in ihrem Netzwerk liegenden leer erscheinenden Stromata der Erythrocyten (Fig. 10), zwischendurch liegen ziemlich isolirte Stromata mit anklebender roth gefärbter Kugel (Fig. 10 oben). Man findet nun alle Stadien der Lostrennung — oder aber der Confluenz — dieser Vorsprünge bis zu den vollständig isolirten verschieden grossen Kugeln (Fig. 10 rechts unten), wie wir sie auch im Bindegewebe oben besprochen haben. Vielfach liegt zwischen dieser Masse und der Gefässwand eine farblose feinkörnige Substanz, in welche die erstere theils plötzlich, theils allmählich übergeht. In manchen Gefässen finden sich fast nur die freien intensiv gefärbten Kugeln. Die Intensität der Färbung durch die beiden Russell'schen Farben wechselt übrigens genau ebenso wie bei den im Bindegewebe vorkommenden Kugeln (s. oben). Auch sonst verhalten sich die in den Blutgefässen gefundene korallenstockähnlich erstarrte Masse und die in ihnen vorkommenden Kugeln in sämtlichen Fällen und bei allen den verschiedenen Methoden durchaus identisch wie die Kugeln der Bindegewebszellen und wie die als total obturirende Capillarthromben gedeuteten homogenen Schollen in dem ersten Falle. In dem nach Flemming fixirten Ohrcarcinom traf ich ausser den eben genannten Befunden noch Erythrocyten, in denen sich eine intensiv gefärbte Kugel von dem Rand der Zelle retrahirt hatte, so dass zwischen ihr und der scharfen Stromagrenze ein leerer Ring sichtbar wurde. Ausserdem erschienen manche Erythrocyten gefaltet durch unregelmässige Retractionen des Inhaltes, hie und da fanden sich Schlüssel- und Napfformen (Härtungserscheinung). Derartig veränderte Erythrocyten finden sich auch zwischen den gewucherten Bindegewebszellen im Stroma des Carcinoms. In Schnitten mit vollständig gelungener Russell'scher Färbung treten zwischen den grünen Zellkernen als rothe Bestandtheile nur ein Theil der in den Gefässen liegenden modificirten Erythrocyten, die ausgewanderten Erythrocyten und die R.K. mit ausserordentlicher Schärfe und Klarheit hervor.

Schliesslich habe ich nun auch ungefärbte Schnitte der beiden letztgenannten Fälle in verdünntem Glycerin untersucht und

mich durch die deutlich vorhandene von den übrigen Bindegewebsbestandtheilen abstechende blassgelbe Eigenfarbe und den charakteristischen Glanz überzeugt, dass die korallenstockähnlich erstarrte Substanz sowie die freien Kugeln in den Blutgefässen von den Kugeln im Bindegewebe nicht zu trennen sind.

Nach diesen Befunden trage ich kein Bedenken die in den Bindegewebszellen bzw. deren Abkömmlingen vielleicht auch in wandernden Leukocyten vorkommenden Kugeln von oben beschriebener Beschaffenheit als aus dem Blute hervorgegangen zu betrachten und zwar aus einer in den Blutgefässen vorhandenen, homogene („hyaline“) Thromben bildenden Substanz.

Ich halte diese Substanz für identisch mit der „globösen hyalinen Degeneration“, welche Klebs¹³ in Form heller glänzender Kugeln und Pfröpfe in den Gehirngefässen bei schweren Gehirnkrankheiten antraf, ferner mit den Befunden Manasse's¹⁴ in Gehirngefässen bei Infectiouskrankheiten und denjenigen May's¹⁵ in Schleimhautcapillaren des Magens. Ich kann mich nicht positiv über die Entstehung dieser homogenen Substanz äussern, halte es jedoch für nahezu gewiss, dass die rothen Blutkörperchen bei ihrer Bildung betheiligt sind (cf. Klebs). Nach meinen Befunden möchte ich annehmen, dass das Hämoglobin oder dessen globulinähnlicher Eiweisskörper mit dem Blutplasma eine Art Gerinnung eingeht, welche zur Bildung eines von dem körnig-fädigen Fibrin verschiedenen, aber ihm chemisch nahestehenden, eiweissartigen Körpers*) führt (Weigert's und Ehrlich's Reaction). Mögliche Beziehungen zu den aus Blutplättchen durch „viscöse Metamorphose“ entstandenen „Conglutinationsthromben“ (Eberth und Schimmelbusch, Löwit, Mosso) deute ich hier an.

Eine gewisse Einwirkung seitens des Zellenprotoplasmas auf die bereits aufgenommenen Kugeln erscheint wahrscheinlich. Dies glaube ich aus den verschiedenen Farbennüancen der Ku-

*) Anm. bei der Corr. — Lubarsch (Ueber die Natur und Entstehung der Nierencylinder. Centralbl. für allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1893. No. 6) giebt an, dass die Russell'sche Methode fädiges Fibrin nicht färbt. Leider kann ich nicht mehr genauer auf diese mein Thema häufig berührende Arbeit eingehen.

geln in denselben Schnitten, ja sogar in den gleichen Zellen, zu ersehen.

Störungen der Circulation und Alterationen der Blutbeschaffenheit bedingen die Bildung der Kugeln. Zu den ersteren rechne ich vor allem Stauungen und Thrombosen, welche durchaus nicht immer an den Stellen vorhanden sein müssen, wo die Kugeln und Kugelzellen selbst liegen, so zwar, dass in allen Schnitten, in denen letztere zu finden sind, auch die Thromben oder die freien Kugeln in den Blutgefäßen zu finden sein müssten.

Ich betone schliesslich, dass ich mit Goldmann die Kugeln nicht einfach für Erythrocyten, oder Bruchstücke solcher, und die Kugelzellen nicht für „blutkörperchenhaltige Zellen“ ansehe, dass ich jedoch die rothen Blutkörperchen für theilhaftig an dem Aufbau der sie bildenden Substanz halte.

L i t e r a t u r.

1. Touton, Ein durch Arsen geheilter Fall von sogenannter allgemeiner Hautsarcomatose auf leukämischer oder pseudoleukämischer Grundlage. Protozoenähnliche Gebilde (Russell'sche Körperchen) in den Hauttumoren. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 2 und 3. Separatabdruck*). — Ueber einen eigenthümlichen mikroskopischen Befund bei einem Falle von sogen. allgem. Hautsarcomatose. Erg.-Heft I, 1893, zu Archiv f. Dermat.
2. Russell, An Address on a characteristic Organism of Cancer. Brit. med. Journ. 1890. p. 1356. Vol. II.
3. Klien, Ueber die Beziehungen der Russell'schen Fuchsinkörperchen zu den Altmann'schen Zellgranulis. Ziegler's Beiträge. 1892. Bd. XI. S. 125.
4. Hauser, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. L. S. 363.
5. Goldmann, Beitrag zur Lehre von dem „malignen Lymphom“. Centralblatt f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1892. Heft 16. S. 665.
6. Ernst, Ueber Psammome. Ziegl. Beitr. Bd. XI. S. 243. Fussnote.
7. Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
8. Raum, Ueber granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen. Archiv für mikrosk. Anat. XXXIX, H. I. S. 137. 1892.

*) Da wegen verspäteter Zustellung an mich in der Zeitschrift selbst jegliche Correctur meinerseits unmöglich war, so haben nur die Separatabdrücke Gültigkeit.

9. R. Pfeiffer, Beiträge zur Protozoën-Forschung. I. Heft. Die Coccidien-Krankheit der Kaninchen. Berlin 1892. Fig. XXIV.
10. L. Pfeiffer, Die Protozoën als Krankheitserreger. II. Aufl. Jena 1891. S. 49.
11. Gabritschewsky, Mikrosk. Unters. über Glykogenreaction im Blute. Arch. f. experim. Path. Bd. 28. 1891.
12. Aschoff, Ueber den Aufbau der menschl. Thromben u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 130. Heft 1. S. 93.
13. Klebs, Die allgemeine Pathologie u. s. w. Bd. II. S. 125.
14. Manasse, Ueber hyaline Ballen und Thromben in den Gehirngefässen bei acuten Infectiouskrankheiten. Dieses Archiv. Bd. 130. Heft 2. S. 217.
15. May, Zur pathologischen Anatomie des menschlichen Magens. Sitzungsberichte der Gesellsch. für Morph. und Phys. in München. VI. 1890. Heft I.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X.

- Fig. 1. Schnitt aus dem „Hautsarcom“ (Münch. med. Woch. 1893. No. 2 und 3. Sep.-Abdr.). Der dunkel gefärbte obere Theil ist der aus Epidermis und oberem Tumorantheil hervorgegangene mumificirte Deckstreifen, darin zahlreiche homogene Blutgefäßsthromben. Der grössere untere Theil der Figur, welcher etwa bis zur Mitte des Tumors reicht, stellt dessen von erweiterten Gefässen durchzogenes zellreiches Gewebe dar. Die blauen buckeligen Conglomerate sind die Kugelzellen. Links unten eine „gepaarte Scholle“ (Capillarthrombus), etwas nach rechts eine einfache Scholle, von dieser nach rechts und oben ein Haufen freier Kugeln in einer Capillare. — Seib. Oc. 0, Obj. III; Doppelfärbung Alauncarmin und Weigert's Fibrinmethode.
- Fig. 2. Derselbe Fall. Zwei zusammenliegende Kugelzellen mit wenigen verschieden grossen Kugeln. Zellkerne intact. — Seib. Oc. I, Imm. $\frac{1}{12}$. Alauncarmin und Weigert.
- Fig. 3. Derselbe Fall. Vollständig von verschieden grossen Kugeln erfüllte Zelle aus demselben Schnitt wie Fig. 2. Kern nach der Peripherie gedrängt mit verschiedenen Eindrücken (cf. auch Tafel in Münch. med. Woch. Fig. 4—8). Um die Zelle eine Anzahl unveränderter Sarcomzellen. — Vergrößerung und Färbung wie Fig. 2.
- Fig. 4. Derselbe Fall. Vollständig von gleich grossen Kugeln erfüllte Zelle; von der Kernsubstanz nur noch schmale Leisten und ganz isolirte Stückchen übrig. — Dieselbe Vergrößerung. Färbung Friedl. Hämatoxylin und Eosin.

- Fig. 5. Derselbe Fall. Polygonaler, zwischen den Tumorzellen liegender Leukocyt mit intensiv gefärbtem, chromatinreichem, fragmentirtem Kern und kleinsten Kügelchen im Protoplasma. Dieselbe Vergrößerung, Färbung wie 1.
- Fig. 6. Derselbe Fall. Polygonaler, zwischen den Tumorzellen liegender Leukocyt mit rosenkranzähnlichem, in Fragmentirung begriffenem Kern. Heller Hof um denselben. Rechts unten Protoplasma vacuolisirt. — Dieselbe Vergrößerung. Russell'sche Färbung.
- Fig. 7. Derselbe Fall. Grosse mehrkernige Tumorzelle mit total vacuolisirtem Protoplasma (Physalide). — Dieselbe Vergrößerung. Alauncarmin und Weigert.
- Fig. 8. Derselbe Fall. Aus dem Inhalt eines kleinen Blutgefässlängsschnittes. Zum Theil freie Kügelchen, zum Theil in Form fragmentirter Leukocytenkerne angeordnete Substanz. — Dieselbe Vergrößerung. Russ. Färbung.
- Fig. 9. Derselbe Fall. Aus dem Querschnitt einer kleinen Vene. Zwischen den leeren Stromata der Erythrocyten rothe Substanz in verschiedenen Stadien der Kugelbildung. — Dieselbe Vergrößerung und Färbung.
- Fig. 10. Carcinoma praeputii. Aus dem Inhalt einer kleinen Vene, deren eine Hälfte im Querschnitt mit der korallenstockähnlich erstarrten Masse, deren andere mit den leeren Stromata der Erythrocyten, welche theils von derselben Substanz umflossen sind, erfüllt ist. Dazwischen fertige Russell'sche Körperchen. Oben eine Kugel im Zusammenhang mit einem schmalen, das leere Stroma umfließenden Ring. Rechts oben ähnliches Bild, verschiedene Stadien der Lostrennung oder Confluenz der Kugeln. Links Theil des Korallenstockes mit seitlich und am Ende der Zweige sich abschnürenden oder confluirten Kugeln. Rechts unten isolirte, verschieden grosse Kugeln. — Dieselbe Vergrößerung. Alkoholhärtung. Ehrlich's neues Farbungemisch (s. Text S. 429 Fussnote).
- Fig. 11—13. Verschiedene Formen der „Schollen“ aus Schnitten der Hautsarcomatose (cf. Fig. 2 a, 2 b und 3. Münch. med. Woch.); in Fig. 11 Kern durch Retraction mit der Scholle von der Capillarwand abgehoben. — Dieselbe Vergrößerung. Hämatoxylin und Säurefuchsin.

