

### III.

## Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander

von

Dr. A. Pappenheim

zu Königsberg i. Pr.

---

#### I. Theil.

Zur Begriffs-Bestimmung und Nomenklatur.  
Die morphologischen Kriterien des Zellalters der  
Leukocyten.

Früher wurden die Lymphkörperchen, Lymphocyten, von den farblosen Blutkörperchen oder Leukocyten unterschieden. Das Characteristicum der ersteren war, dass sie einen relativ grossen, runden Kern und einen äusserst schmalen, hyalinen Plasma-Saum besaßen, während letztere innerhalb eines voluminöseren, granulirten Zelleibes mehrere einzelne, respective einen, und zwar sehr stark zerklüfteten Kern enthielten. Virchow war es, der beide Zellformen miteinander in genetischen Connex setzte, und die Lymphocyten als Jugendformen, oder, wenn man will, als Mutterzellen der Leukocyten betrachtete.

Später wurde durch die farben-analytischen Untersuchungen Ehrlichs eine neue Aera der Blutforschung inaugurirt. Es gelang ihm festzustellen, dass die Leukocyten verschieden granulirte bzw. verschieden färbbare Leiber besitzen, ohne darin aber den Ausdruck einer verschiedenen Reifung oder Entwicklungs-Stufe des Zell-Individuums zu erblicken, sondern je nach der Chromatophilie des Zelleibes, bzw. seiner Körnungen, stellte er unter den farblosen Blutzellen mehrere einzelne gleichwerthige Arten auf. Alles, was gleich beschaffene Cytoplasmen hat, gehört somit in die nehmliche Art, die Arten selbst aber als solche sind constant und gehen nicht in einander über. Neuerdings wird nun von Ehrlich noch ein ganz be-

sonders tiefgehender Unterschied zwischen den verschiedenen Leukocyten-Arten in ihrer Gesamtheit einerseits, und den Lymphocyten andererseits construirt. Erstere sollen nemlich „myelogen“ sein, letztere hingegen nur aus den Lymphdrüsen stammen.

Während nemlich Anfangs nur die im Blut circulirenden, farblosen Zellen der neuen farbenanalytischen Betrachtungsweise unterzogen worden waren, wurden allmählich auch das Knochenmark und die übrigen Blut bereitenden Organe mittelst dieser Untersuchungs-Methode durchforscht. Dabei ergab sich nun, dass hier, speciell im Knochenmark, sich Zellen finden von der gleichen Chromatophilie der Granulation, wie in der Blutbahn, nur dass sie im Gegensatz zu diesen nicht multinucleär sind, sondern einen, und zwar meistens auch runden Kern besitzen. Nunmehr, um nur das Beispiel der eosinophilen Zellen anzuführen, lag, nachdem H. F. Müller mittelst der Farben-Analyse im Knochenmark einkernige, eosinophile „Markzellen“ entdeckt hatte, kein zwingender Grund mehr vor, wie man dies früher gethan hatte, die eosinophilen multinucleären Leukocyten des Blutes von den neutrophilen multinucleären Leukocyten des Blutes abzuleiten, bloss wegen der ähnlichen, äusseren Beschaffenheit ihrer Kerne, letztere aber wieder mit Virchow auf die einkernigen Lymphocyten zurückzuführen, sondern unter Anerkennung und Anwendung von Ehrlich's Gesetz von der Constanz der Granulation innerhalb der einzelnen Leukocyten-Arten, leiteten die Untersucher jetzt, nachdem die Erweiterung der Kenntnisse ausser multinucleären Leukocyten und „hyalinen“ Lymphocyten auch noch einkernige, granulirte Zellen des Knochenmarks zu berücksichtigen hatte, alle die verschiedenen multinucleären gekörnten Leukocyten des Blutes statt von ungekörnten Lymphocyten, nur noch von entsprechend gekörnten, uninucleären „Markzellen“ ab. Als ein Grund mehr hierfür konnte gelten, dass Einhorn festgestellt hatte, dass die gewöhnliche Leukocytose nur durch die multinucleären, neutrophil gekörnten Leukocyten des Knochenmarkes, nicht aber durch Lymphdrüsen-Reizung und Vermehrung der Lymphocyten bedingt sei.

Somit war die Granulation, bezw. die Granulationslosigkeit, jedenfalls aber das Verhalten des Cytoplasma, zum wesentlichsten Art-Merkmale, erhoben und ein Uebergang eines Leukocyten in

einen solchen mit anderer Körnung wurde ebensowenig anerkannt, wie der Uebergang eines ungekörnten Lymphocyten in einen Leukocyten. Dieses Gesetz von der Constanz der Arten scheint auch keineswegs erschüttert durch die Thatsache, dass es Arnold gelungen war, innerhalb einer Zelle verschieden gefärbte Körnchen nachzuweisen, indem die dafür abgegebenen Erklärungen, sei es, dass man mit Ehrlich<sup>1)</sup> die dunkler gefärbten Körnchen für so eben in der Zelle aufgetretene, noch unreife, oder mit Bettmann<sup>2)</sup> für gequollene, degenerirte Gebilde hält, durchaus plausibel sind, und kein zwingender Grund vorliegt, solche Zellen als Uebergangsformen anzusehen, welche für eine directe cytogenetische Umbildung einer granulirten Zelle in eine anders granulirte sprächen.

Eine gewisse Schwierigkeit wird der consequenten Durchführung dieses Ehrlich'schen Principis von der Zugehörigkeit gleich und entsprechend chromatophiler Leukocyten zu einer und derselben Artengruppe allerdings von Ehrlich selber bereitet, ohne dass, meiner Meinung nach, durch das vorhandene That-sachen-Material irgendwie ein zwingender Grund gegeben wäre, diese Ausnahme von jener obigen Regel noch weiter gelten zu lassen; denn einzig und allein nur diese dürfte im Stande sein, einigermaassen Klarheit in die complicirte Mannigfaltigkeit der Leukocyten-Formen zu bringen. Es handelt sich nemlich um die Entstehung der gewöhnlichsten farblosen Blutkörperchen, jener Zellen, welche die Mehrzahl aller farblosen Zellen des Blutes bilden und bekanntlich auch das Gros der Zellen im Eiter ausmachen, nemlich der neutrophilen multinucleären Leukocyten.

Uskoff, Stöhr, Benda<sup>3)</sup>, A. Fränkel und Andere waren und sind geneigt, auch heute noch diese Mehrzahl aller Leukocyten, ebenso wie Virchow einst, bevor die verschiedenen Unterarten der Leukocyten bekannt waren, alle Leukocyten, ohne Ausnahme, von Lymphocyten abzuleiten. Diese Ansicht weist Ehrlich in seinem neuesten, jetzt wohl die Hämatologie beherrschenden Werke allerdings mit Entschiedenheit zurück,

<sup>1)</sup> Ehrlich-Lazarus, Anämie I., S. 73.

<sup>2)</sup> Bettmann, Münchener medicinische Wochenschrift, 1898, S. 1231.

<sup>3)</sup> Benda, Verhandlungen der physiol. Gesellschaft, Berlin 1896, sowie Arch. f. Anatomie und Physiol., physiol. Abtheil., 1896, S. 347.

dagegen scheint er selbst auch heute noch neben der Abstammung von uninucleären, neutrophilen „Markzellen“ einen zweiten Modus der Entstehung zuzulassen<sup>1)</sup>, den er früher, nach Spilling's Arbeit in den „farbenanalytischen Untersuchungen“ zu schliessen, die wahrscheinlich noch vor die Durchforschung der lymphoiden Organe und des Knochenmarks, also vor die Kenntniss der „Myelocyten“ fällt, als den einzigen und alleinigen erklärt hatte, nemlich die Entstehung aus den von ihm so genannten „grossen mononucleären Leukocyten“. Im Knochenmark sollen die multinucleären Leukocyten aus den uninucleären Myelocyten, in der Circulation aber, wo normal Myelocyten nicht vorkommen, aus den in jedem normalen Blutpräparat zugleich sich findenden, äusserlich ihnen sehr ähnlichen uninucleären Leukocyten entstehen. Diese letzteren haben nach Ehrlich's Beschreibung einen mehr oder weniger rundlichen Kern und ein basophiles, körnchenfreies Cytoplasma, gehören aber seiner Ansicht nach doch nicht zu den Lymphocyten, sondern wegen der Breite und Voluminosität ihres Zellleibes, d. h. wegen ihres abweichenden morphologischen Habitus, giebt er ihnen eine eigene Bezeichnung. Es lässt sich auch nicht leugnen, dass, wenn man nur Hämatoxylin-Eosin-Präparate durchmustert, die uninucleären Leukocyten in nahen Connex mit den multinucleären zu stehen scheinen, da beide in gleicher Weise granulationsloses, mit der sauren Farbe angefärbtes Cytoplasma führen, andererseits aber auch im Hämatoxylin-Präparat die grossen uninucleären Leukocyten kaum von den uninucleären ungekörnrt erscheinenden Myelocyten zu unterscheiden sind, denen doch wohl niemand ihre Bedeutung für die Bildung der multinucleären Leukocyten abspricht. Trotzdem beweist die Triacid- und Methylenblau-Eosinfärbung, dass die uninucleären Leukocyten sowohl von  $\epsilon$ -Myelocyten, wie von  $\epsilon$ -Leukocyten zu trennen sind. Obwohl sich aber die granulationslosen, basophilen, grossen uninucleären Leukocyten, von denen Ehrlich die neutrophil-granulirten multinucleären ableitet, tinctoriell ganz ebenso, wie die typischen „Lymphocyten“ verhalten, will sie Ehrlich als „Leukocyten“ wegen ihres abweichenden morphologischen Verhaltens doch

<sup>1)</sup> Ehrlich, Anämie I, S. 49, 72, 75.

strengstens von jenen getrennt wissen. Auch hierin liegt eine zweite Inconsequenz, die Ehrlich gegenüber seiner eigenen Lehre begeht, nach der doch die verschiedenen Zellformen nur nach dem verschiedenen tinctoriellen Verhalten der Zelleiber gruppiert und benannt werden, aber nicht nach dem äusserlichen morphologischen Habitus, nach relativen Grössenverhältnissen u. s. w. Schliesslich giebt es doch auch bei den eosinophilen und neutrophilen Markzellen Exemplare mit grossem, rundem Kern und schmalem Zellrand, die doch jedermann auch nur als eosinophile u. s. w. Zellen bezeichnet, ohne irgend einen Gegensatz zu anderen eosinophilen uninucleären Zellen mit etwas breiterem Leib und relativ kleinerem Kern zu construiren. Ich kann auf Grund meiner Erfahrungen mit der Methylenblau- und Methylgrün-Pyroninfärbung nur dafür plaidiren, diese fraglichen uninucleären Zellen trotz alle dem doch in nähere Beziehung zu den Lymphocyten zu setzen. Andererseits meine ich, dass die Willkürlichkeit, die darin liegen könnte, auf Grund der oben schon kurz angeführten und unten näher auszuführenden Gesichtspunkte zwei, ihrem Cytoplasma nach chemisch und tinctoriell ähnliche Zellformen für zusammengehörig zu halten, immer noch eine geringere ist, als die andere, bloss wegen gewisser äusserlicher, morphologischer Aehnlichkeiten eine Umwandlung von basophilen, körnchenfreien Zellen zu körnchenführenden, oxyphilen Zellen anzunehmen mittelst einer Production von Granula und gleichzeitiger hypothetischer „Reifung“ des basophilen Cytoplasma zum oxyphilen eines neutrophil granulirten Leukocyten. Denn in den sogenannten „Uebergangs-Formen“ Spilling's mit „spärlicher“ Granulation hat das Plasma schon längst dieselbe oxyphile Beschaffenheit, wie in den fertigen neutrophilen Leukocyten, so dass letztere, bei Leukämie zuerst beschriebene Uebergangs-Formen allenfalls als ältere Zwischenglieder von jungen, neutrophilen Markzellen zu fertigen, neutrophilen Leukocyten gelten können. Die sogenannten „Uebergangs-Zellen“ des normalen Blutes sind aber ebenso basophil und körnchenfrei, wie die grossen uninucleären Leukocyten, und demnach nur ältere Entwicklungsstufen dieser.

Es handelt sich bei Leukämie demnach nicht, wie Spilling meint, um eine heterochrone überstürzte Reifung, bei der schon

die kleinen Lymphocyten, die grossen uninucleären und sogar die Uebergangs-Zellen granuliert erscheinen, bevor der Kern fragmentirt ist, sondern um eine heterotope Einschwemmung von den sonst nicht in's Blut übertretenden, einkernigen, granulirten, physiologischer Weise in jedem Mark sich findenden Vorstufen des Leukocyten.

Der Einwurf, dass die kleinen Lymphocyten nur in den Lymphdrüsen, die uninucleären Leukocyten nur in Milz und Knochenmark vorkommen sollten<sup>1)</sup>, kann ebenfalls keine Stütze für die von Ehrlich vertretene Trennung beider Zellarten abgeben, denn uninucleäre Leukocyten finden sich auch in den Lymphdrüsen, und typische, kleine Lymphocyten lassen sich in jedem Knochenmark mit Leichtigkeit nachweisen. — Von den gekörnten eosinophilen uninucleären Zellen hat noch niemand behauptet, dass die der Milz von denen des Markes zu unterscheiden wären. Während so Ehrlich tinctoriell zusammengehörig erscheinende Zellformen als Lymphocyten und uninucleäre, basophile Leukocyten getrennt wissen will, begeht er durch die Zusammengehörigkeits-Erklärung dieser granulationslosen, grossen Leukocyten und der  $\epsilon$ -Leukocyten auf Grund gewisser, nur äusserlicher und morphologischer Aehnlichkeiten das Gleiche, was er bei H. F. Müller und Rieder streng ablehnt, welche die tinctoriell verschiedenen, multinucleären, neutrophilen und eosinophilen Leukocyten bloss ihres ähnlichen Habitus wegen von einander ableiten. Die grossen, basophilen, körnchenfreien Leukocyten und Uebergangs-Formen sind meines Erachtens nach unbedingt in derselben Weise als Entwicklungs-Formen von basophilen, körnchenfreien „Lymphocyten“ aufzufassen, wie bei den gekörnten Zellen gewisse einkernige Formen mit relativ zum Plasma kleinem, mehr oder weniger central gelegenen und schon etwas abgeflachtem oder eingebuchtetem Kern immer nur als Entwicklungs-Formen von „Markzellen“ gleicher Granulation mit relativ schmalem Leibessaum und grossem Kern gegolten haben<sup>2)</sup>.

Ein vorzüglicher Beweis für diese unsere Auffassung von der Zusammengehörigkeit der Lymphocyten und der grossen Uni-

<sup>1)</sup> Ehrlich, Anämie I, S. 49, 62.

<sup>2)</sup> Vergl. d. beid. Typen in Rieder, Atl. der klin. Mikrosk. des Blutes, 1893, Tafel VIII, Fig. 31 u. 32, Tafel IX, Fig. 36.

nucleären wird beigebracht durch eine Arbeit von Hirsch-laff<sup>1)</sup>, der einen exquisiten Fall von grosszelliger, chronischer Lymphocyten-Leukämie beschreibt, deren abgebildete Zellen fast nur grosse uninucleäre Leukocyten und Uebergangs-Formen mit eingebuchteten Kernen darstellen. Ferner aber spricht gegen die Zusammengehörigkeit der uninucleären und multinucleären  $\epsilon$ -Leukocyten die auf erneuten Zählungen beruhende Arbeit Zenoni's (Ziegler's Beiträge, XVI, 1894). Giebt doch auch Ehrlich<sup>2)</sup> selbst zu, dass die grossen uninucleären Leukocyten und die Uebergangs-Formen bei der gewöhnlichen multinucleären  $\epsilon$ -Leukocytose nicht theilhaftig sind, und daher ganz anderen chemotaktischen Gesetzen als die multinucleären Leukocyten zu folgen scheinen. Schliesslich, wenn die multinucleären  $\epsilon$ -Leukocyten aus basophilen, ungekörnten Leukocyten entstehen sollen, so würden sie sich ja principiell anders verhalten, wie die anderen gekörnten Zellen. Oder welcher andere Entstehungs-Modus entspricht diesem bei den eosinophilen Leukocyten, die doch nur aus einkernigen, eosinophilen Markzellen zu entstehen scheinen? Wir halten demnach für unsere Person streng an den Ehrlich'schen Grundsätzen, wie sie nach dem Amendement Zenoni's sich darstellen, fest, ohne die von Ehrlich zugelassene Ausnahme anzuerkennen, möchten aber doch hinzufügen, dass unserem Dafürhalten nach schon die verschiedene Farben-Reaction der multinucleären und uninucleären Leukocyten allein vielmehr ausschlaggebend hierfür zu sein scheint, als jene Zählungen bei Leukocytose; denn mit demselben Recht könnte man einen Zusammenhang zwischen multinucleären  $\epsilon$ -Leukocyten und ebenso granulirten, einkernigen Markzellen leugnen, weil letztere auch nicht an der gewöhnlichen Leukocytose theilnehmen, sondern erst auf ganz specifische Reizung hin eine Myelocytose bilden, also ihren eigenen chemotaktischen Gesetzen folgen. Andererseits könnten ja sonst die Erfahrungen bei Verdauungs-Leukocytose, wo eine Lymphocytose sich einer gewöhnlichen multinucleären Leukocytose superponirt (Ehrlich, Anämie, S. 66, 80, 98) gegen Einhorn und für Virchow sprechen.

<sup>1)</sup> Hirschlaff, Deutsches Archiv für klinische Medicin, LXII, 1899. V. und VI.

<sup>2)</sup> Ehrlich, Anämie, S. 75.

Um bei dieser Gelegenheit das Verhältniss der ungekörnten zu den gekörnten Zellen überhaupt, beziehungsweise die Möglichkeit der Entstehung letzterer aus ersteren doch wenigstens kurz zu berühren, so gilt das Ehrlich'sche Princip in seiner vollen Strenge wahrscheinlich nur für den ausgewachsenen und normalen, nicht für den unfertigen Organismus. Ich selbst habe nemlich im embryonalen Knochenmark Formen aufgefunden, welche für ein Auftreten von Granula innerhalb eines im Uebrigen körnchenfreien Zelleibes sprechen und eine ehemals vollzogene Umwandlung der körnchenlosen in die körnchenführende Zellart nahelegen. Es handelte sich aber dabei um eosinophile Zellen, also um oxyphile Granulationen, nicht um neutrophile oder sonstige Special-Granula<sup>1)</sup>, und eine Unterlage für die Annahme der Entstehung neutrophiler Zellen aus ungranulirten, sowie für eine „Reifung“ von basophilem zu oxyphilem Cytoplasma habe ich bei der Gleichartigkeit des basophilen Plasma in grossen „Lymphocyten“ und eosinophilen „Mycocyten“ keine Handhabe finden können. Meine Ueberzeugung geht also dahin, dass allerdings die ganze Art der eosinophilen Zellen sich ursprünglich von uninucleären, granulationslosen, basophilen Zellen einmal abgeleitet hat, dass aber die neutrophilen Special-Zellen weder mit den eosinophilen Zellen, wie H. F. Müller will, noch mit den embryonalen Vorstufen dieser, den grossen uninucleären Leukocyten, wie Ehrlich will, bzw. mit den körnchenfreien, basophilen Lymphocyten, wie Uskoff und Benda wollen, irgend etwas zu thun haben. Uebrigens zeigen auch sonst in klinischer Hinsicht eosinophile und basophile körnchenfreie Zellen mancherlei gemeinsame Erscheinungen. Bei Milzausschaltung, ferner im Blut von mit *Taenia saginata* behafteten Personen, ausserdem bei congenitaler Lues der Kinder, ferner innerhalb maligner Lymphome sind beide Arten von Zellen vermehrt, auch die Charcot-v. Leyden'schen Krystalle

<sup>1)</sup> Hirschfeld will auch die gleiche Entstehung für pseudo-eosinophile, also Specialzellen gelten lassen. Auch die indulinophilen Zellen sind nach Ehrlich Specialzellen des Kaninchens; er sieht in der indulinophilen Körnung ein Vorstadium der eosinophilen (F. A. Unters. S. 16). Danach müssten dann  $\alpha$ -Zellen nicht aus Lymphocyten, sondern aus Specialzellen abzuleiten sein (vgl. H. F. Müller u. Rieder).

scheinen nicht nur in eosinophilen, sondern nach den Beobachtungen von M. Askanazy und den neueren Untersuchungen Theodor Cohn's<sup>1)</sup> auch in körnchenfreien Zellen gebildet zu werden, von denen es allerdings noch nicht feststehen dürfte, ob die Körnchen nicht nur während der Krystallbildung durch Degeneration verloren gegangen sind. Dabei ist auch zu erinnern, dass basophile Lymphocyten und eosinophile Zellen im Gegensatz zu neutrophilen oder sonstigen Special-Granulationen, welche ja bei den verschiedenen Thieren je nach der Art variiren, bei allen Thieren constant wiederkehrende Zellformen von universeller Bedeutung darstellen. Vielleicht lassen sich auch die Befunde Klein's<sup>2)</sup> im Sinne einer Entstehung eosinophiler Zellen nicht, wie er meint, aus neutrophilen, sondern, durch Aufnahme von Hämoglobin-Derivaten, aus körnchenfreien Zellen deuten. Abgesehen aber von embryonalen und allenfalls pathologischen Verhältnissen dürfte im Uebrigen bis jetzt an der Ehrlich'schen Lehre mit Berücksichtigung der Zenoni'schen Modification durchaus festzuhalten sein, nach welchem die gewöhnlichen multinucleären, neutrophilen Leukocyten nur von neutrophilen, uninucleären Myelocyten abzuleiten sind, welche präformirt im normalen Knochenmark vorkommen. Ihr Auftreten im Blute bei Leukämie spricht daher, wie gesagt, nur für eine Heterotopie, das heisst, ein Uebertreten von qualitativ nicht dahin gehörigen Zellen, nicht aber, wie Spilling<sup>3)</sup> einst, auf Grund des Befundes von typischen kleineren Lymphocyten mit neutrophiler Granulation (Zwergkörperchen, Pseudolymphocyten), meinte, für eine Heterochromie, im Sinne einer pathologisch überstürzten, also in quantitativer Hinsicht abnormen Reifung (neutrophiler Degeneration) der uninucleären Leukocyten. Finden sich doch im leukämischen Blute auch eosinophil gekörnte Zwergkörperchen, für welche eine derartige Deutung im Sinne Ehrlich's nicht anwendbar wäre.

Für die Durchführung des Ehrlich-Zenoni'schen Princip's bei der Leukocyten-Classifikation müsste man als Voraussetzung hinnehmen, dass die Ein- und Rundkernigkeit der Zellen dem

<sup>1)</sup> Th. Cohn, Ziegler-Kahliden's Centralblatt X, 1899.

<sup>2)</sup> Klein, Centralblatt für innere Medizin, 1899, Heft 4 und 5.

<sup>3)</sup> Spilling, Farbenanalyt. Untersuchung, S. 69.

Jugend-Zustand, die Polymorphose dem Alter entspricht. Auch dieses ist bisher nicht bewiesen, jedoch gewährleistet diese Annahme, bis ihre Unzulässigkeit festgestellt ist, die bei Weitem beste Handhabe zur einheitlichen Deutung der Werthigkeit der so verschiedenen Leukocyten-Formen. Aus diesem Grunde möchte ich mich auch denen vorläufig nicht anschliessen, welche für eine Umwandlung, bezw. für eine Zurückverwandlung der multinucleären Zellformen in uninucleäre eintreten, obwohl ich selbst bei anderer Gelegenheit (Polychromatophilie) auf die Aehnlichkeiten zwischen dem senilen und dem infantilen Zustande verschiedentlich hingewiesen habe, so lange als zwischen den einkernigen Spät- und Jugendformen keine erkennbaren durchgreifenden Unterschiede angegeben werden können. Ich möchte daher nicht gern ohne Noth mit Arnold eine progressive, plastische Umbildung multinucleärer, wandernder  $\epsilon$ -Leukocyten zu uninucleären, fixen Fibroblasten annehmen und den Ausspruch Ehrlich's<sup>1)</sup>, dass man in seinem Mundspeichel die schönsten Myelocyten finden könne, vorläufig nur für ein geistvolles Paradoxon halten. Der Befund uninucleärer Zellen im Speichel, selbst wenn sie wirklich neutrophil gekörnt sind, zwingt ebenso wenig, mit Benda anzunehmen, dass solche einkernigen, später multinucleär werdenden Zellen aus ungekörnten Tonsillar-Lymphocyten hervorgehen, wie zu dem Ausspruch, dass diese Zellen Myelocyten seien. Denn selbst zugegeben, dass letztere einer degenerativ-nutritiven oder plastischen Umwandlung aus multinucleären Zellen ihr Dasein verdanken, so ist doch anzunehmen, dass sich zwischen diesen regressiven Quellungs-Formen und den ächten, lebensfrischen Myelocyten bei eingehenderen Untersuchungen Unterschiede werden auffinden lassen. Schliesslich pflegen nicht nur im normalen, sondern auch in jedem eitrigen Sputum, neben pleomorphkernigen, mehr oder minder reichlich ein- und rundkernige, neutrophile Wander-Zellen vorzukommen, ohne dass bis jetzt jemand diese zum Theil wohl doch auch aus dem Gewebe stammenden Gebilde als Markzellen bezeichnet hätte.

Ob schliesslich eine Umbildung jüngerer, einkerniger Leuko-

<sup>1)</sup> Ehrlich, Deutsche medicin. Wochenschrift 1898, V. B., S. 275.

cyten zu Bindegewebs-Zellen stattfindet, das Bindegewebe also hämatogenen Ursprunges ist in dem Sinne, wie solches zum Beispiel Querton<sup>1)</sup> und in gewissem Sinne Krompecher<sup>2)</sup> annehmen, oder ob hämatogene Leukocyten, im Sinne von Exsudat-Zellen, überhaupt nicht, sondern nur histiogene, wandernde Bildungs-Zellen dazu befähigt sind, wie solches Marchand und seine Schüler lehren, dürfte immer noch schwer zu entscheiden sein, so lange principielle morphologische und tinctorielle Unterschiede zwischen histiogenen und hämatogenen „Amöbocyten“ noch mangeln; vielleicht wird einmal die Methylgrün-Pyronin-Methode zur Klärung dieser Frage mitzuwirken erkennen sein. Jedenfalls, wenn eine Umbildung von locomotionsfähigen zu sessilen Zellen stattfindet, was keineswegs unwahrscheinlich ist, so dürfte die etwaige Befähigung dazu wohl eher den Einkernigen als den Multinucleären eingeräumt werden müssen.

Wir halten demnach bis auf Weiteres an der Auffassung fest, in der Kernpolymorphose ausschliesslich den Ausdruck des physiologischen Alters zu sehen. Da multinucleäre Leukocyten und Eiterzellen auch in der Ruhe polymorphkernig bleiben, so ist die Polymorphose des Kerns eben kein Zeichen für die Locomotion der Zellen, zumal da diese Zellen auch schon im Knochenmark, also vor ihrer Auswanderung, polymorphkernig sind. Auch ist die Kernpolymorphose kein Zeichen für die blosse Locomotions-Fähigkeit einer Zelle, kein etwa nur locomobilen Leukocyten eigenthümliches Merkmal, seitdem Saxer u. A. Wanderzellen beschrieben haben, die auch während der Wanderung ihren einzigen runden Kern als solchen behalten, ferner auch Jolly<sup>3)</sup> sicher Locomotion bei einkernigen Markzellen nachgewiesen hat, ganz abgesehen davon, dass sowohl bei der acuten, wie bei der chronischen Entzündung viele Befunde einkerniger Zellen doch wohl nur auf Emigration zurückgeführt werden können. Ja, selbst die kleinzellige Infiltration granulationsloser Lymphocyten bei gewissen chronischen Entzündungen, bei Typhus, lymphämischen Metastasen u. s. w. scheint vielleicht nicht immer

<sup>1)</sup> Querton, Journ. médic. de Bruxelles 1897. Mémoires de l'acad. royale de méd. Belge 1897.

<sup>2)</sup> Krompecher, Ziegler's Beitr. XXIV, 1898.

<sup>3)</sup> Jolly, Compt. rend. X., Ser. 5, 1898.

bloss auf Proliferation von fixen Bindegewebs-Elementen oder auf Vermehrung präformirter, perithelialer Ribbert'scher Lymphknötchen-Zellen, sondern, nach den neuesten Anschauungen, wohl auch auf Emigration aus den Gefässen und Lymphbahnen zu beruhen, so dass dann auch die Granulation einer Zelle ebenso wenig, wie die Kernpolymorphose, eine Function des Wandlungs-Vermögens wäre<sup>1)</sup>. Spricht man aber den granulationslosen Lymphocyten mit Ehrlich jede active Locomotions-Fähigkeit ab, so würde der Befund Rieder's von polymorphkernigen, granulationslosen Lymphocyten eben auch nur für eine Alterung der Zellen durch Kern-Fragmentation sprechen. Der Einwand, dass das Knochenmark als „Brutstätte“ der Leukocyten dann doch nicht eine so grosse Zahl „alter“ Zellen beherbergen würde, wie sich thatsächlich in demselben finden, ist nur ein scheinbarer, auf Wortäusserlichkeiten beruhender; denn wenn schon wir dafürhalten, dass die im Knochenmark sich findenden polymorphkernigen Leukocyten nicht sämmtlich aus der Blutbahn eingeschwemmt, sondern grösstentheils daselbst entstanden sind, so ist erstens zu bemerken, dass sich in dieser Brutstätte eine fast noch grössere Anzahl einkerniger Vorstufen findet, dass es aber ferner eine für das Wesen einer „Brutstätte“ nicht absolut nothwendige Eigenschaft sein muss, nur junge, eben entstandene Zellen zu beherbergen, sondern dass dieser Begriff keineswegs ausschliesst, dass innerhalb des Organs selbst eine Reifung dieser jungen Gebilde zu älteren stattfindet. Gleiche Verhältnisse bietet das Beispiel der Nesthocker im Vergleich zu den Nestflüchtern, oder das Beispiel der Austragung im Uterus im Vergleich zur Geburt von unfertigen Embryonen und Larven bei niederen Thieren (Amphibien, Marsupialier); umgekehrt darf man nicht erwarten, bei einem gealterten Wesen etwa auch nur alte Zellen in seinen Organen zu finden: auch im senilen Knochenmark giebt es z. B. junge, kernhaltige Erythrocyten.

Wir acceptiren somit die Voraussetzung, dass die Poly-

<sup>1)</sup> Die Vermehrung der nichtgekörnten uninucleären Leukocyten und der grossen Lymphocyten im Blut bei Malaria dürfte wohl auch kaum auf passiver Ausschwemmung, sondern mehr auf activer chemotaktischer Lymphocytose beruhen.

morphose des Kerns ein Zeichen höheren Alters einer Zelle sei, und werden versuchen, dieselbe für alle verschiedenen Gruppen der Leukocyten durchzuführen. Hierbei müssen wir zuerst sogleich in ein gegensätzliches Verhältniss zu der Ansicht H. F. Müller's treten, der einen directen cytogenetischen Connex zwischen verschiedenen Leukocyten-Formen nur auf äusserliche Aehnlichkeiten der Kerne hin construirt, so zwar, dass er verschieden gekörnte, aber gleich gekernete Zellen für zusammengehörig erachtet, indem er die polymorphkernigen, eosinophilen Leukocyten aus polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten, dagegen die uninucleären, eosinophilen Markzellen aus uninucleären, neutrophilen Markzellen hervorgehen lässt. Unter consequenter Durchführung und Verallgemeinerung der Ehrlich'schen Maximen auf alle Gruppen farbloser Blutzellen haben wir bis jetzt gesehen, dass granulirte multinucleäre Leukocyten nur alte Myelocyten (Knochenmarks-Zellen) sein können, die mit ungekörnten Lymphocyten (Lymphdrüsen-Zellen) in absolut keinem directen cytogenetischen Zusammenhang stehen. Nach Ehrlich sind beide Zellformen strenggeschiedene histogenetische Begriffe, deren morphologische Merkmale aber nicht, wie die des Alters, vom Kern, seiner Form und Grösse im Verhältniss zum Zelleib, sondern von dem Cytoplasma, seinem tinctoriellen Verhalten, seiner Granulirung oder seiner Granulationslosigkeit hergenommen sind. Trotzdem werden allerdings auch noch bis in die neueste Zeit von namhaften Histologen, wie Uskoff, Gulland, Benda, Lubarsch die Ausdrücke Lymphocyten und Leukocyten im alten Virchow'schen, das heisst cytogenetischen Sinne gebraucht, nicht als Sammelname für morphologisch differente Zellgruppen verschiedener Gewebs-Herkunft, sondern als Bezeichnung verschiedener, ineinander übergehender Altersstufen innerhalb der einzelnen Gruppen, da sie zu der Ueberzeugung gekommen waren, dass es mittelst der Farben-Analyse leider doch nicht möglich sei, mit Sicherheit eine Zelle der Milz von einer solchen des Knochenmarks oder der Lymphdrüsen zu unterscheiden. Es kann nemlich wohl als sicher gelten, dass specifische neutrophile Myelocyten und eosinophile Zellen auch in der Milz und in den Lymphdrüsen nicht nur pathologischer, sondern auch normaler Weise nicht nur als eingeschwemmt, sondern auch als daselbst gebildet gefunden werden,

ebenso wie sicher typische Lymphocyten<sup>1)</sup> jederzeit im Knochenmark ihren Ursprung nehmen. Man kann eben den Zellen ihre jedesmalige Herkunft auf Grund der Farben-Analyse doch nicht ansehen, z. B. kann<sup>2)</sup> zum Mindesten jede farblose Blutzelle myelogen sein. Neben dem Jolly'schen Nachweis von der Locomotions-Fähigkeit auch einkerniger Zellen war wohl dieser Umstand mit die hauptsächlichste Veranlassung, die strenge Trennung der Lymphocyten von der granulirten Knochenmarks-Gruppe, wie sie von Ehrlich aufgestellt ist, zu durchbrechen, und innerhalb der verschiedenen einzelnen lymphoiden Organe, welche ja der Anlage, dem Bau und der Function nach ursprünglich homolog und isodynamisch<sup>3)</sup> waren, einen Uebergang von den in jedem Organ vorkommenden granulationslosen Lymphocyten zu den in jedem Organ daneben sich findenden granulirten Leukocyten anzunehmen. Dabei sind „Lymphocyt“ und „Leukocyt“ ganz allgemein von der Kern-Morphologie her abstrahirte Altersbegriffe, indem ein relativ zum Protoplasma grosser und runder Kern als Ausdruck der Jugendlichkeit, ein pleomorpher Kern in voluminösem Plasma als Ausdruck des Alters gilt, ferner aber

<sup>1)</sup> In jedem Knochenmark lassen sich Grosse Lymphocyten nachweisen, die, da sie normalerweise im Blut nicht vorkommen, nur autochthon, nicht eingeschwemmt sein können, weshalb der Ausspruch Ehrlich's (Anämie I, S. 48), dass Troje's Markzellen nichts mit dem Knochenmark zu thun hätten, sondern Grosse Lymphocyten seien, in dieser Fassung aufgegeben werden muss.

<sup>2)</sup> Unter gewöhnlichen normalen Verhältnissen dürften die gekörnten multinucleären  $\alpha$ - und  $\epsilon$ -Zellen (74 pCt.) aus dem Mark, die kleinen Lymphocyten (22 pCt.) aus den Lymphdrüsen, die Mononucleären und Uebergangszellen (4 pCt.) aus der Milz stammen.

<sup>3)</sup> Selbst die Functionen der Hb-Production besitzen bei niederen Thieren, oder besaßen beim Embryo Milz und Lymphdrüsen, und wohl nur die Function der Osteoplastik scheint dem Knochenmark eigenthümlich zu sein. Selbst Riesenzellen finden sich nicht nur in der Milz (Pere-meschko), sondern auch in Lymphdrüsen (Pugliese)<sup>4)</sup>, entsprechend wie im Knochenmark, wo selbstverständlich die Myéloplaxes Robin's, die Osteoklasten Köllikers, die Polykaryocytes Howell's nicht nur von Langhans'schen Fremdkörper-Zellen, sondern auch von den Cellules géantes Cornil, den Giant cells oder Megakaryocytes Howell, und den Cellules à noyau bourgeonnant van Bambeke durchaus auseinanderzuhalten sind.

<sup>4)</sup> Pugliese, Fortschritte der Medicin, 1897, S. 729.

auch noch die Granulationslosigkeit für eine niedrigere Stufe der Entwicklung, als die Granulierung angesehen wird.

Wir können dieser Uskoff'schen Lehre nicht beipflichten, obwohl allerdings auch nach unserem Dafürhalten die principielle Trennung der Lymphocyten und Leukocyten, wie Ehrlich dies will, nicht durchführbar ist. Selbst wenn nicht in den Lymphdrüsen thatsächlich stets nur wenig granulirte und überwiegend granulationslose Formen angetroffen würden, ist die Uskoff'sche Lehre unnöthig. So lange man allerdings nur die typischen rundkernigen, grossen und kleinen Lymphocyten kannte, wäre es allenfalls noch statthaft gewesen, diese ebenso, wie die grossen uninucleären Leukocyten durch „Reifung“ des basophilen Cytoplasmas zum oxyphilen und gleichzeitige Granulations-Bildung erst zu jungen, einkernigen Myelocyten und dann zu den gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten werden zu lassen. Seitdem man aber auch basophile granulationslose kleine plasmaarme Zellen mit polymorphem Kern kennt<sup>1)</sup>, welche somit die directen Altersformen der typischen Lymphocyten sind, wäre es höchstens statthaft, die Uskoff'sche Lehre derart zu modificiren, dass man in den einzelnen „hyalinen“ oder granulirten Gruppen, statt von rundkernigem Jugend- und polymorphkernigem Alters-Typus, schlechtweg vom Lymphocyten- und Leukocyten-Typus spricht, und dabei mit der morphologischen Vorstellung der äusseren Form einen cyto-genetischen Altersbegriff verbindet. Demnach wären zum Beispiel eosinophile Lymphocyten gleichbedeutend mit eosinophil granulirten<sup>2)</sup> Zellen mit grossem, rundem Kern und schmalen Zellleib (= unseren jungen  $\alpha$ -Myelocyten, bzw. grossen  $\alpha$ -Pseudo-Lymphocyten), und eosinophile Leukocyten entsprächen unseren gewöhnlichen alten, eosinophil granulirten Zellen mit polymorphen Kernen. Alsdann wäre allerdings das mit Namen zu benennende, vorliegende Material von Zellen bei Uskoff-Gulland, sowie bei Ehrlich-Zenoni das gleiche, jedoch erscheint die Uskoff'sche Nomenklatur selbst in diesem modificirten Sinne unzweckmässiger.

<sup>1)</sup> Rieder, Atlas der klin. Mikrosk. des Blutes, 1893, Tafel VII, Fig. 26.

<sup>2)</sup> Derselbe, Taf. IX, Fig. 36 (neutrophile, grosse Pseudo - Lymphocyten).

Diese beiden, so eben skizzirten Lehren, die ursprüngliche, nicht modificirte Uskoff'sche, sowie die von Zenoni modificirte Ehrlich'sche, bestanden bis in die neueste Zeit neben einander. Nach jener ersteren giebt es in jedem lymphoiden Organ hyaline, rundkernige Lymphocyten, welche daselbst in die in jedem lymphoiden Organ sich findenden granulirten, polymorphkernigen Leukocyten übergehen. Lymphocyten und Leukocyten sind dann also zellmorphologische Altersnamen, wobei Rundkernigkeit und Granulationslosigkeit den Jugendzustand ausdrücken. Nach Ehrlich sind aber hyaline Lymphocyten und granulirte Leukocyten strengstens auseinanderzuhalten; in ersteren sind die specifischen Zellen der Lymphknoten, in letzteren die für das Knochenmark charakteristischen Parenchym-Zellen zu sehen. Beides sind histologische Begriffe, hergenommen nur vom Verhalten des Cytoplasma bei beiden Zellarten; innerhalb beider verschiedener Cytoplasmen finden sich sowohl einfache, als auch polymorph gestaltete Kernfiguren, welche in einander übergehen und somit innerhalb jeder Art die Alters-Merkmale vertreten.

Infolge dieser beiden gleichlautenden Nomenclaturen mit ihren verschiedenen Bedeutungen hat nun eine höchst unheilvolle Verwirrung Platz gegriffen. Ein Beispiel aus der Literatur der letzten Jahre über acute Lymphämie möge dieses illustriren.

A. Fränkel<sup>1)</sup>, ein Anhänger Uskoff's, bezeichnete bei einer Leukämie mit Drüsenschwellungen nach rein morphologischen Gesichtspunkten gewisse grosse Zellen mit grossem, schwach färbbarem, aber rundem Kern und auch schmalem granulationslosem und basophilem Protoplasma als „Lymphocyten“, woraufhin M. Askanazy<sup>2)</sup>, sich streng an die alte Virchow-Ehrlich'sche Nomenclatur haltend, erwiderte, dass man unter Lymphocyten allerdings auch Zellen mit schmalem, granulationslosem, hyalinem, basophilem Plasma und relativ grossem Kern zu verstehen habe, dass aber deren Verhalten von dem der Fränkel'schen Zellen insofern durchaus abweiche, als sie viel kleiner und ihr Kern viel dunkler färbbar sei, wie ja jeder weiss, der typische Lymphkörperchen gesehen hat.

<sup>1)</sup> A. Fränkel, Deutsche medic. Wochenschrift, 1895, No. 39—43.

<sup>2)</sup> M. Askanazy, ibidem No. 52, und dieses Archiv, Bd. 137, 1894.

Nun ist aber neuerdings Ehrlich selbst, obwohl er die sonstigen Ansichten und Folgerungen Fränkel's durchaus bekämpft<sup>1)</sup>, für diesen eingetreten, indem er selbst die von Fränkel beschriebenen Zellen als „grosse Lymphocyten“ benennt<sup>2)</sup> und von ihnen jetzt die „grossen uninucleären Leukocyten“ trennt, die nach seiner Beschreibung wieder die gleichen Zellen sind, welche Grawitz<sup>3)</sup> seinerseits früher „grosse Lymphocyten“ genannt hat, während dieser Autor Fränkel-Ehrlich's „grosse Lymphocyten“ als „unreife Formen“ bezeichnet<sup>4)</sup>. Diese wiederum sind dieselben Zellformen, welche eine Zeit lang als Troje'sche Markzellen<sup>5)</sup> in der Literatur eine Rolle spielten, — ein Ausdruck, den Ehrlich<sup>6)</sup> heftig bekämpft und bemängelt, weil diese Zellen ja bei lymphatischer Leukämie, also einer Krankheit der vom Mark angeblich streng geschiedenen Lymphdrüsen-Gruppe, im Blute auftreten und im Uebrigen ihr morphologischer Habitus sie viel eher zu den Lymphocyten (bezw. uninucleären Leukocyten) weise, während der Begriff „Markzelle“ in morphologischer Hinsicht doch immer eine granulirte Zelle voraussetze. Nun kommen allerdings die grossen Lymphocyten Fränkel's und Ehrlich's trotz M. Askanazy in den Lymphdrüsen vor, obschon sie nicht für gewöhnlich als Lymphkörperchen im Blute kreisen, und sind hier identisch mit den von Flemming beschriebenen „theilungsreifen Keimcentrums-Zellen“, Bänder's „Lymphogonien“. Andererseits haben nicht nur Troje, sondern auch M. Askanazy, sowie neuerdings Hirschfeld<sup>7)</sup> und ich<sup>8)</sup> diese Zellen als constante Bestandtheile des Knochenmarks beschrieben, so dass, abgesehen davon, dass, wie an anderer Stelle<sup>9)</sup> gezeigt werden soll, auch die lymphatische Leukämie aus dem Knochenmark ihren Ursprung nimmt, die Bezeichnung dieser

<sup>1)</sup> Ehrlich, Anämie I, S. 68, 80.

<sup>2)</sup> Derselbe, a. a. O., I, S. 45—48.

<sup>3)</sup> Grawitz, Klin. Pathologie d. Blutes, 1896, S. 28.

<sup>4)</sup> Derselbe, a. a. O., S. 123 und Taf. I, Fig. 2, Taf. II, Fig. 1.

<sup>5)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1892, No. 12.

<sup>6)</sup> Ehrlich, Anämie, S. 48.

<sup>7)</sup> Hirschfeld, dieses Archiv, Bd. 153.

<sup>8)</sup> A. Pappenheim, dieses Archiv, Bd. 157, 1899.

<sup>9)</sup> Derselbe, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1900.

Zellen nach Troje als Markzellen keine gar so absurde ist, zumal wenn man noch in Erwägung zieht, dass der Ausdruck „Markzelle“ zu einer Zeit schlechthin nur gewisse grosse mononucleäre Zellen im Gegensatz zu polynucleären bezeichnen sollte. Dass diese in Rede stehenden Zellen schliesslich auch bei der gemischtzelligen, neuerdings unzweckmässiger Weise „myelogen“ genannten Leukämie im Blute vorkommen, zeigt u. a. Grawitz, a. a. O., Tafel II, Figur 2. Während Fränkel nun diese grossen Lymphocyten aus den kleinen, gewöhnlichen, typischen Lymphkörperchen bloss wegen der Gleichartigkeit gewisser morphologischer Merkmale (grosser, runder Kern, schmales, granulationsloses, basophiles Protoplasma) hervorgehen lässt, betrachten Troje und Hirschfeld ihre „lymphoiden Markzellen“ als Vorstufe der gewöhnlichen granulirten „Myelocyten“, ebenfalls wegen der Gleichartigkeit gewisser morphologischer Merkmale, besonders des grossen, runden und in beiden in gleicher Weise schwach färbbaren Kernes, was entschieden eine Anlehnung an die Uskoff-Benda'sche Lehre bedeutet. Je nachdem also „Lymphocyten“ und „Myelocyten“ als histogenetische oder als rein descriptive Begriffe aufgefasst wurden, sind die verschiedenen Forscher verschieden verstanden worden, so dass auch in den veröffentlichten polemischen Entgegnungen nur desshalb so schwer eine Einigung erzielt wurde, weil eigentlich stets nur ein Streit um Worte geführt worden ist.

---

Wir wollen im Folgenden versuchen, durch einen Ausgleich zwischen den beiden (Uskoff'- und Ehrlich'schen) Anschauungen einigermaassen der Verwirrung zu steuern und die Begriffe „Lymphocyten“, „Leukocyten“ und „Myelocyten“ so festzulegen, dass in Zukunft eine bessere Verständigung herbeigeführt werden kann. Zu Grunde gelegt soll dabei die Ehrlich'sche Nomenclatur bleiben, doch wird sie dann dafür wohl einiger Erweiterungen bedürfen. Vor Allem muss man die Meinung fallen lassen, als ob mittelst der Farben-Analyse den Zellen, je nach ihrer Chromatophilie, ihre verschiedene Herkunft aus verschiedenen Organen angesehen werden könnte, so dass etwa sich tinctoriell und morphologisch ganz bestimmt verhaltende Zellen nur Lymphdrüsen-Zellen, andere gekörnte Zellen hingegen Zellen

des Knochenmarkes wären, demnach also „Lymphocyten“ und „Myelocyten“ rein histologische Begriffe vorstellen. Durch eine geringfügige Inhalts-Erweiterung der Begriffe Lymphocyten, Markzellen u. s. w., wird es indess, wie wir gleich zeigen wollen, leicht gelingen, die strenge Ehrlich'sche Lehre von der Invariabilität der Arten durchzuführen.

Durch die Befunde zahlreicher, granulationsloser Zellen im Knochenmark, sowie granulirter Zellen in Milz und Lymphdrüsen, und zwar normaler Weise, — denn die Befunde bei Leukämie und malignen Lymphomen (Japha<sup>1)</sup>, Goldmann<sup>2)</sup>) lassen nach Ehrlich's<sup>3)</sup> Ausführungen, denen wir uns durchaus anschliessen, ganz andere Deutungen zu, — muss es es durchaus gerechtfertigt scheinen, die Bezeichnungen Lymphocyten und Myelocyten als histogenetische Begriffe im Ehrlich'schen Sinne ganz aufzugeben. Es würde somit nur übrig bleiben, wenn man Lymphocyten im Mark, granulirte Zellen in den Lymphknoten findet, die Namen Lymphocyten und Myelocyten, wenn man sie, was zweckmässig sein dürfte, beibehalten will, rein morphologisch aufzufassen, ohne über die Entstehung etwas auszusagen. Die Lymphocyten des Knochenmarks z. B. sind dann bloss Zellen, die sich völlig homolog verhalten, wie die specifischen Parenchymzellen in den Lymphknoten. Deswegen ist es aber noch lange nicht nöthig, weil in den verschiedenen lymphoiden Organen neben einander nichtgekörnnte und gekörnte Zellen vorkommen, mit Uskoff letztere aus ersteren entstehen zu lassen. Denn, wenn auch ein so principieller Gegensatz zwischen nicht granulirten und granulirten Zellen, wie Ehrlich ihn annimmt, vielleicht nicht bestehen dürfte, so hindert ja trotzdem nichts, die nicht granulirten Zellen, zwar nicht der Gesamtheit der granulirten diametral gegenüber zu stellen, aber doch als eine diesen durchaus coordinirte und gleichwerthige Gruppe neben den einzelnen granulirten Gruppen zu betrachten und in jeder dieser Gruppen das Ehrlich'sche Princip von der Constanz der Artmerkmale aufrecht zu erhalten. Die Bezeichnung „Lymphocyten“ und „Myelocyten“ braucht also nicht

<sup>1)</sup> Congress f. innere Medic., 1897, A. Fränkel u. Benda, S. 359—82.

<sup>2)</sup> Centralblatt f. allgem. Pathol., 1892.

<sup>3)</sup> Ehrlich, Anämie I., S. 74 u. 112.

völlig aufgegeben zu werden, bloss weil der Ursprung der Bezeichnung nicht mehr ganz gerechtfertigt ist, nur muss man sich vergegenwärtigen, dass der Name keinen Rückschluss auf die Herkunft der betreffenden Zellen gestattet, sondern einen rein morphologischen Begriff bedeutet. Dieser morphologische Begriff soll dann aber nicht, wie in der modificirten Uskoff'schen Anschauung eine individuelle cytogenetische Alters-Bezeichnung (Lymphocyt = junge, Leukocyt = alte Zelle) bedeuten, sondern als Sammelname für ihrem anatomischen Bau nach differente Zellarten gelten. Also weder Alters-, noch histogenetische Vorstellungen sollten mit „Lymphocyt“, „Myelocyt“ u. s. w. verknüpft sein, sondern es sind darunter nur morphologisch wohl charakterisirte Zellarten zu verstehen, die sich in jedem lymphoiden Organe neben einander finden. Nach dem Princip: „De potiori fiat denominatio“ ist aber der Name jedesmal allein auf die Zellart anzuwenden, welche den wesentlichsten Antheil an dem Aufbau des betreffenden lymphoiden Gewebes nimmt. „Lymphocyten“ sind also auch diejenigen Knochenmarks-Zellen, welche morphologisch völlig homolog der Mehrzahl der Lymphdrüsen-Zellen sind u. s. w.

Dabei ist jetzt der morphologische Begriff „Lymphocyt“ nicht mehr bloss beschränkt auf bestimmte Zellindividuen, welche klein sind, körnchenfrei, und dabei einen relativ grossen, runden Kern haben (Virchow), auch nicht bloss beschränkt auf beliebig grosse, körnchenfreie Zellen mit relativ grossem, rundem Kern in schmalen Plasma überhaupt (Ehrlich), denn dann läge immer bloss noch ein für gewisse individuelle jugendliche Zellalters-Stufen vorzubehaltender, hauptsächlich auf Kern-Verhältnisse begründeter, cytologischer, kein Gattungs-Begriff vor, sondern alle Zellen mit körnchenfreien, basophilen Zellleibern heissen, ganz unabhängig von der Kernform in ihnen „Lymphocyten“ (also auch die Rieder'sche Zellen). Dasselbe gilt entsprechend für die granulirten Leukocyten, bezw. Myelocyten. Myelocyten sind nicht die Zellen im Knochenmark schlechthin, sondern ganz bestimmt charakterisirte, gekörnte Zellen des Markes, die sich aber auch in der Milz und in den Lymphknoten finden. Innerhalb dieser einzelnen Arten sind die betreffenden morphologischen Charaktere als constant zu erachten, so dass also mit Ehrlich

gegen Uskoff Uebergänge von Lymphocyten zu granulirten Zellen im fertigen normalen Organismus nicht angenommen zu werden brauchen.

Somit sind allein nach den morphologischen und tinctoriellen Eigenschaften der Cytoplasmen die verschiedenen Zellen in die Arten der gekörnten Zellen (Markzellen, Leukocyten) und der basophilen, nicht gekörnten (Lymphocyten) geschieden. Alle kommen sie neben einander in den verschiedenen lymphoiden Organen vor, ohne dass aber in der cytologischen Entwicklung der einzelnen Zellen eine „Reifung“ des Cytoplasma durch Körnung oder Aenderung der Chromatophilie angenommen zu werden braucht. Mit andern Worten, junge Lymphocyten entwickeln sich nicht zu alten gekörnten Leukocyten, sondern altern zu alten basophilen, granulationslosen, polymorphkernigen (Rieder-schen) Lymphocyten.

Es scheint, dass die Uskoff-Benda-Fränkelsche Anschauung nur mit Berechtigung bestehen konnte, so lange die Lymphocyten mit gebuchteten Kernen (Rieder) nicht genügend in ihrer Bedeutung gewürdigt worden waren. Gerade dieser Befund aber gestattet, unter „Lymphocyten“ eine Art, nicht aber einen individuellen, morphologischen Zellbegriff zu verstehen, während er zugleich beweist, dass die Alters-Merkmale der cytologischen Entwicklung auf verschiedenen Kernformen beruhen, die principiell genau in gleicher Weise bei den verschiedenen Zellarten sich finden und aus einander hervor-, bzw. in einander übergehen.

---

Eine geringe und leicht zu beseitigende Schwierigkeit erwächst der Durchführung dieser Nomenclatur darin, dass man unter „Myelocyt“ κατ' ἐξοχὴν heute, mit Ehrlich, ganz allgemein beim Menschen die special-granulirten, feingekörnten, neutrophilen Markzellen versteht, welche ihrerseits wieder unter allen sonstigen granulirten Zellen des Markes überhaupt die überwiegende Mehrzahl bilden. Es empfiehlt sich aber, diese Sonderbedeutung aufzugeben und besser den generellen Ausdruck „Myelocyt“ zu etwaiger näherer Bezeichnung der betreffenden, grade gemeinten granulirten Zelle durch einen Zusatz, wie „neutrophil“ ( $\epsilon$ ), „eosinophil“ ( $\alpha$ ) u. s. w. präziser zu specialisiren.

Ein weiteres, besonders zu betrachtendes Moment besteht darin, dass man heut zu Tage unter den Arten der gekörnten Zellen ganz bestimmte Formen ausdrücklich als „Leukocyten“ s. str., so besonders die gewöhnlichen neutrophilen, multinucleären Zellen des Blutes, bezeichnet. Indem man gerade die reifen, circulationsfähigen, granulirten Zellen des Knochenmarkes mit diesem Namen belegt, bedeutet derselbe, conform der Uskoff'schen Lehre, also gleichzeitig daneben auch einen Altersbegriff, nur nicht in dem Sinne, dass diese alten Leukocyten mit Uskoff als aus „hyalinen“ Lymphocyten, sondern mit Zenoni als aus uninucleären, neutrophil u. s. w. gekörnten Zellen, d. h. aus „Markzellen“ hervorgehend zu denken sind. Man pflegt also in diesem Falle gerade bei den granulirten Zellgruppen den morphologisch verschiedenen Ausdruck zweier verschiedener cytogenetischer Altersstufen mit besonderem Namen zu belegen, ähnlich, wie wir dies oben bei Uskoff's Lymphocyten und Leukocyten gesehen haben, so zwar, dass die junge, einkernige, granulirte Zelle als „Myelocyt“, die alte polymorphkernige aber als „Leukocyt“ bezeichnet würde.

Auch diese Art der Nomenclatur erscheint unzweckmässig und besser zu ändern.

---

Wir wenden uns nunmehr dazu, die verschiedenen einzelnen, heute allgemein anerkannten, in allen lymphoiden Organen neben einander vorkommenden Zellformen an der Hand unseres bisher klargelegten Programms des Einzelnen genauer durchzusprechen, die mit den Zellnamen verbundenen morphologischen und genetischen Begriffe festzulegen, und nachzusehen, ob und welche Aenderung an den Bezeichnungen oder der Umprägung der Vorstellungen auf Grund unserer Eingangs entwickelten analytischen Darlegungen passender Weise vorzunehmen sei.

Es sind im Wesentlichen eigentlich nur vier morphologische Begriffe, mit denen wir zu operiren haben.

I. Klasse der neutrophil, eosinophil u. s. w. granulirten Zellen. In derselben die Typen:

1. des Myelocyten,
2. des Leukocyten.

II. Klasse der nicht gekörnten, basophilen Zellen. In derselben die Typen:

1. der grossen,
2. der kleinen Lymphocyten.

In der Klasse der gekörnten Zellen unterscheiden sich die eosinophilen und neutrophilen u. s. w. Myelocyten von den entsprechend gekörnten Leukocyten im Wesentlichen dadurch, dass sie erstens im Allgemeinen grösser sind, dass sie ferner nicht multinucleär sind, und dass schliesslich dieser eine, relativ grosse Kern viel schwächer färbbar und chromatinärmer ist, als der relativ kleine, fragmentirte Kern der entsprechenden Leukocyten.

Zwischen grossen und kleinen Lymphocyten besteht im Wesentlichen nur der Grössen-Unterschied der Zelleiber und der Zellkerne, sowie ebenfalls der Unterschied, dass die grösseren Kerne der „grossen Lymphocyten“ sehr schwach färbbar, ja sogar schwächer färbbar sind, als der dazu gehörige, schmale, basophile Zelleib, während die Kerne der „kleinen Lymphocyten“ in ziemlich hohem Maasse farbbegierig erscheinen. Im Uebrigen ist der morphologische Habitus bei beiden Typen der gleiche: hier wie dort relativ grosse, runde Kerne in sehr schmalem Zelleib. Während demnach in der granulirten Klasse der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Typen allein durch die äussere Kernform gegeben ist, und, je nach dem verschiedenen Habitus, für uninucleäre und multinucleäre Zellen besondere Namen angewandt werden, ist die Bezeichnung in der Classe der körnchenfreien Zellen für beide Typen im Allgemeinen die gleiche, und nur je nach der verschiedenen Grösse der Gebilde werden diese durch entsprechende Beiworte näher gekennzeichnet.

„Lymphocyt“ erscheint somit bei dem heutigen Sprachgebrauch mehr als ein morphologischer Gattungsbegriff, während „Myelocyt“ und „Leukocyt“ Namen für morphologisch differente, individuelle Altersstufen sind. Während „Myelocyt“ bis jetzt eine granulirte Zelle mit einem grossen, mehr oder weniger runden, schwach färbbaren Kern, „Leukocyt“ eine granulirte Zelle mit dunkel färbbarer, polymorpher Kernfigur bedeutete, verstand man unter „Lymphocyt“ eine nicht granulirte Zelle

mit relativ grossem und völlig rundem Kern in schmalem (basophilem) Zelleib.

Bei dieser Definition haben wir vorläufig einen der gebräuchlichen und bekannten Zelltypen ganz vernachlässigt, auf den wir aber noch zu sprechen kommen, nemlich die „grossen uninucleären Leukocyten“. Diese Zellen, die, wie wir schon oben kurz erwähnten, ihrem Cytoplasma nach, welches ja allein für eine Gruppen-Classification maassgebend ist, Entwicklungsstufen granulationsloser, basophiler Lymphocyten darstellen, wurden bloss desshalb als „Leukocyten“ und nicht als „Lymphocyten“ bezeichnet, weil ihr äusserer morphologischer Habitus, repräsentirt durch einen relativ kleinen und gebuchteten Kern in einem relativ breiten, voluminösen Zelleib, bis auf das Fehlen der Körnung dem der gewöhnlichen Leukocyten gleicht, von dem eben skizzirten, traditionellen Lymphocyten-Begriff aber abweicht. Ganz ebenso, wie H. F. Müller auf Grund rein äusserlicher und accidenteller Aehnlichkeiten multinucleäre neutrophile und multinucleäre eosinophile Leukocyten für nahe zusammengehörig erachtete, ist auch Ehrlich hier von seinem sonstigen Princip, welches die Zellgruppen nach tinctoriellen Plasma-Eigenschaften sondert, abgewichen und hat, veranlasst durch auf Grund rein äusserer, morphologischer Merkmale sich ergebende Vergleichsmomente nicht Zusammengehöriges mit gleichem Namen versehen, der Natur nach Zusammengehöriges aber in der Classification getrennt. Principiell das Gleiche geschieht, wenn man nicht basophile, sondern granulirte Zellen, sobald sie einen grossen, runden Kern und schmalen Leibessaum führen, als gekörnte  $\alpha$ ,  $\epsilon$  (Pseudo-) „Lymphocyten“ bezeichnet.

Diese irrationelle und unzweckmässige, weil nicht einheitliche Nomenclatur lässt sich eigentlich nur durch die Tradition und die Geschichte der Namengebung begreifen. Man kannte eben zuerst nur die multinucleären, gekörnten Leukocyten der Circulation. Später fand man, dass im Knochenmark die Mehrzahl der dasselbe zusammensetzenden und desshalb „Myelocyten“ genannten einkernigen Zellen granulirt ist, und zwar die gleiche Körnung aufweist, wie die schon bekannten Blut-Leukocyten, schliesslich, dass in den Lymphknoten und bei Lymphämie Zellen gefunden werden, welche von den längst be-

kannten, typischen, kleinen Lymphocyten eigentlich nur durch die Grösse unterschieden sind.

In den beiden Hauptgruppen der granulirten und der nicht granulirten Zellen wurde nun zwischen den so eben beschriebenen differenten Zelltypen ein genetischer Connex construirt.

Bei der granulirten Classe finden wir das Ehrlich'sche Princip durchgeführt, dass die Einkernigkeit der Jugendzustand der Vielkernigkeit sei, und dass der Myelocyt direct in den Leukocyten übergeht.

Bei der Gruppe der Lymphocyten hat A. Fränkel mit Einhorn die Lehre aufgestellt, dass die kleinen Lymphocyten zu grossen Lymphocyten auswachsen.

Diese heut zu Tage in der Hämatologie wohl ziemlich allgemein acceptirte Lehre scheint mir wenigstens besser verlassen zu werden. Ich werde sogleich mehrere, wie ich glaube, genügend gewichtige Gründe anführen, welche mich dazu veranlassen, einen vollständigen Parallelismus zwischen der Gruppe der granulirten und der nicht granulirten Zellen anzunehmen, und auf Grund dieser Erwägungen ein neues System der Leukocyten zu entwickeln.

a. Die erste Voraussetzung ist, um oben Erwähntes noch einmal kurz zu recapituliren, dass „Lymphocyt“ nicht einen histogenetischen, sondern einen morphologischen Begriff bedeutet, aber nicht, wie dies bisher geschah, nur einen ganz bestimmten, durch äussere Kernverhältnisse bedingten individuellen Formtypus, sondern eine ganze, wohl charakterisirte Zellgattung. Lymphocyten sind nicht nur Zellen, wie sie in der Lymphe oder in den Lymphdrüsen vorkommen, sondern sie finden sich auch in der Milz und im Knochenmark, jedoch sind daselbst nur jene Zellen mit diesem Namen zu belegen, welche gleich gebaut sind, wie die grosse Mehrzahl der die Lymphdrüsen zusammensetzenden Gebilde. Als „Lymphocyten“ sind ferner aber auch nicht Zellen zu benennen, die der Mehrzahl der Lymphdrüsen-Zellen bloss im Grossen und Ganzen ähneln, etwa alle, die schlechtweg einen grossen, runden Kern und schmalen Zellleib führen, gleichgültig, ob letzterer gekörnt oder nicht gekörnt ist (Pseudo-Lymphocyten).

Schliesslich reicht die Bezeichnung „Lymphocyt“ auch nicht

in dem allgemein üblichen Sinne aus, wenn darunter nur granulationslose Zellen mit relativ grossem, rundem Kern und schmalem, basophilem Zelleib verstanden werden, selbst dann nicht, wenn man diese Bezeichnung von den früher allein so benannten typischen, kleinen Gebilden heute mit Ehrlich und A. Fränkel auch auf bisweilen fast viermal so grosse, im Uebrigen aber gleich aussehende Zellen überträgt.

Auf Grund unseres Programms, nach dem wir das Ehrlich'sche Eintheilungs-Princip der tinctoriellen Plasma-Verhältnisse im Gegensatz zu dem Uskoff-Benda'schen der äusseren Kernformen consequent auf alle Zellarten ausdehnen wollten, erweitern wir den Begriff des traditionellen Lymphocyten und legen diese Bezeichnung allen Zellen bei, die, wie die typischen Lymphocyten, granulationsloses, basophiles Plasma führen, ganz gleich, welchen morphologischen Habitus sie im Uebrigen führen. Die Bezeichnung „Lymphocyt“ umfasst also alle nichtgranulirten, basophilen Zellen jeglicher Grösse und jeglicher Kernfigur, gilt also auch für die „grossen, uninucleären Leukocyten“, sowie für die Rieder'schen fragmentirt-kernigen Zellen.

Steht solches Unterfangen allerdings im Widerspruch zu Ehrlich<sup>1)</sup> selbst, der ja doch die grossen, uninucleären Leukocyten von Lymphocyten streng sondert, aber die gekörnten Leukocyten zum Theil von ihnen abgeleitet wissen will, so ist es doch andererseits nur die folgestrenge Durchführung seiner eigenen Principien. Grosse, uninucleäre Leukocyten sind, ebenso wie Rieder'sche Zellen, nach unserer Anschauung Entwicklungsstufen von Lymphocyten. Somit ist eine Handhabe zur Ablehnung der Uskoff'schen Lehre geboten. Jetzt braucht nicht mehr angenommen zu werden, dass basophile, rundkernige Lymphocyten die Jugendformen sämtlicher anderen polymorphkernigen Leukocyten sind, dass sie über das Durchgangs-Stadium der granulirten Pseudo-Lymphocyten (Myelocyten) zu multinucleären, granulirten Leukocyten werden; jetzt kennen wir für die nichtgekörnten Zellen ihre eigenen Entwicklungs-Stufen, die sie erreichen, ohne ihre Basophilie und Körnchenlosigkeit aufzugeben, ganz ebenso, wie solches für die granulirten Zellen gilt.

<sup>1)</sup> Ehrlich, Anämie I, S. 49.

Die jungen Lymphocyten (= basophilen, granulationslosen Zellen mit rundem Kern) werden also nur zu alten Lymphocyten (= basophilen, granulationslosen Zellen mit gelapptem Kern [Rieder'sche<sup>1)</sup> Lymphocyten]), nachdem sie vorher als Zwischenformen das Stadium der „uninucleären Leukocyten“ und „Uebergangs-Formen“ durchlaufen haben, welches sich in gleicher Weise als Uebergangs-Stadium auch bei den granulirten Zellen findet, ohne aber dort mit besonderem Namen belegt worden zu sein. Somit ist eigentlich kein Novum eingeführt worden, sondern nur ein thatsächlich Vorhandenes, die Rieder'schen Zellen und grossen Mononucleären, auf Grund von Analogien entsprechend umgedeutet und anders eingeordnet worden.

b. Auch bei der Gruppe der gekörnten Zellen gelten ganz die gleichen Verhältnisse wie sub a. „Myelocyt“ bedeutet nicht Zelle des Knochenmarks schlechthin, sondern nur jene bestimmt charakterisirten Zellen, welche die Mehrzahl der im Mark sich findenden Formen bilden, mit dem Vorbehalt, dass selbige ebenfalls auch in Lymphdrüsen und Milz zu finden sind. Ferner soll „Myelocyt“ nicht nur die specifischen, bei den einzelnen Thieren verschiedenen, beim Menschen, Hund, Schwein und Affen z. B. neutrophilen, bei andern Thieren aber amphophilen u. s. w. Zellen bedeuten, sondern ganz allgemein alle granulirten Zellen. Je nach der Chromatophilie des Zelleibes und der in denselben eingelagerten Körnchen hat man alsdann verschiedene  $\alpha$ -,  $\epsilon$ - u. s. w. Unter-Abtheilungen von Myelocyten zu unterscheiden. Schliesslich sind nicht nur die einkernigen, granulirten Zellen Myelocyten, sondern auch die vielkernigen, granulirten Leukocyten sind hierher zu rechnen, und wie der Rieder'sche Lymphocyt aus dem rundkernigen Lymphocyten hervorgeht, so entsteht der multinucleäre Leukocyt aus dem einkernigen Myelocyten.

c. Um aber einen völligen Parallelismus zwischen granulationslosen Lymphocyten und gekörnten Zellen durchzuführen, ist es empfehlenswerth, die Bezeichnung „Leukocyten“ für eine bestimmte Altersform ganz fallen zu lassen und nur von jungen und alten, einkernigen oder polymorphkernigen Myelocyten zu sprechen.

d. Wie ferner bei den Lymphocyten der ehemalige typische

<sup>1)</sup> Rieder, Atlas d. klinisch. Mikrosk. des Blutes, Taf. VII, Fig. 26.

Lymphocyt Virchow's und Uskoff's, also die Zelle mit rundem Kern und schmalem Zelleib es ist, die sich weiter zu der Rieder'schen Zellform fortentwickelt, so ist es auch notwendig, bei der Gruppe der gekörnten Zellen in dem oben erwähnten Formentypus des „Pseudo-Lymphocyten“ in Anlehnung an Uskoff den Ausgangspunkt der Alters-Entwicklung der gekörnten Zellen zu sehen. Man hätte also nun nicht mehr, wie früher, bloß einkernige, gekörnte Zellen in Gegensatz zu polymorphkernigen zu setzen, sondern auch hier die Alters-Entwicklung von der rundkernigen Zellform ihren Ausgangspunkt nehmen zu lassen, die sich über das Stadium jener „Uebergangs-Formen“ mit leicht eingebuchtetem Kern, die Spilling zuerst im leukämischen Blut sah, die sich aber in jedem normalen Knochenmark finden, weiter zur typisch-multinucleären, gekörnten Zellform mit stark zerklüftetem, vielfach eingeschnürtem Kern (Leukocyt) fortbildet. Mit andern Worten: auch die „Uebergangs-Formen“ sind zwar einkernig, immerhin aber doch schon fortentwickelte, etwas gealterte Zellen, und stehen dem polymorphen Typus näher, als dem primitiven rundkernigen. Setzt man die Einkernigkeit in Gegensatz zur sogenannten Vielkernigkeit, so ist es überaus schwer zu sagen, wo erstere aufhört und wo letztere anfängt, während die runde oder allenfalls ovoide Form, zumal bei schmalem Zelleib, sich viel besser von den übrigen abgrenzen lässt. Was die im wahren Sinne vielkernigen Zellen betrifft, so scheinen dieselben nach Arnold und Marwedel sich nur bei Zelldegenerationen zu finden. Wir schlagen also nunmehr vor, nicht mehr die Altersstufen der Zelle nach der Einkernigkeit, Polymorphkernigkeit und Fragmentirtkernigkeit zu unterscheiden, sondern nur noch von rundkernigen, gelapptkernigen und vielkernigen Zellen zu sprechen, wofür sich vielleicht die Fremdwörter „karyosphärisch, karyolobisch ( $\delta \lambda\acute{o}\beta\omicron\varsigma$  der Lappen) und karyorhektisch“ empfehlen dürften. Im Verlauf der cytogenetischen Alterung entwickelt sich dann sowohl in der granulationslosen, wie in der granulirten Gruppe eine Zelle mit grossem, rundem Kern und schmalem Plasmaleibe zu einer Zelle mit etwas kleinerem, mehr central gelegenen, ovoidem Kern und breiterem Zelleib. Später bekommt dieser Kern Abflachungen, erst geringere und dann tiefere Einbuchtungen, bis er schliesslich aus

der Hufeisen- und Zwertsackform in die typische Kleeblatt- u. s. w. Form des gewöhnlichen, bisher sogenannten multinucleären Leukocyten übergeht. Auch die Ringkerne gehören zur karyolobischen Altersklasse (s. beif. Schema!).

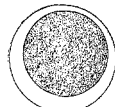


Fig. 1.

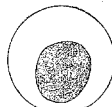


Fig. 2.

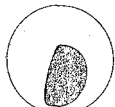


Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.

Bei den rothen Blutzellen, welche sich als hyaline, nicht gekörnte Gebilde oft, namentlich in Schnitten, wo durch eingreifende Fixation oder Ueberfärbung die Kerndetails nicht so zur Anschauung gelangen, völlig wie ungranulirte Lymphocyten oder gewisse, von Serosa-Endothelien abstammende, freigewordene Rundzellen verhalten, nur dass ihr Zellleib den Blutfarbstoff enthält, finden sich karyolobische und karyorrhaktische, dem Uebergangs-Typus (Schema Fig. 3—5) annähernd ähnliche Kernfiguren, ausser beim Embryo, nur bei Degenerationen, z. B. bei überstürzter oder erlahmender Regeneration (perniciöse Anämie, Myelome u. s. w.); im Uebrigen weisen Erythrocyten normal nur den Habitus der „Lymphocyten“ im früheren, engeren Sinne oder „grossen, uninucleären Leukocyten“ (Fig. 1 und 2) auf.

Nach diesem unseren Schema haben wir also nicht die Gesamtheit der Leukocyten nach der Kernform in zwei (horizontale) Reihen eingetheilt, in mononucleäre und polynucleäre, und in jeder dieser Reihen hyaline, eosinophile, specialkörnige Formen unterschieden, die in einander übergehen, sondern wir haben nach den Plasma-Verhältnissen drei scharf getrennte (ver-

ticale) Colonnen angenommen, deren jede karyosphärische und karyobolische in cytogetischem Connex zu einander stehende Individuen enthält.

Klinisch dürfte es nach Obigem gerechtfertigt sein, die ungekörnten „Uebergangs-Formen“ des normalen Blutes entweder gesondert für sich, oder zu den grossen Lymphocyten und uninnucleären Leukocyten hinzuzuzählen; jedenfalls haben sie im normalen Blut im Gegensatz zu den entsprechenden Formen des leukämischen Blutes mit den „multinnucleären“ nichts zu thun. Ferner pflegt man bei Zählungen die  $\epsilon$ -Myelocyten mit Recht von den  $\epsilon$ -Leukocyten zu sondern, dagegen ungerechtfertigter Weise einkernige und vielkernige  $\alpha$ -Zellen als „eosinophile“ gemeinschaftlich auf ihre Gesamtzahl hin zu bewerthen. Auch hierin wäre eine Aenderung vielleicht zweckdienlich.

e. Wir haben bis jetzt zwei parallele Entwicklungsreihen:

1. vom karyosphärischen, eosinophilen, neutrophilen u. s. w. Myelocyten über die (Spilling'schen) Uebergangs-Formen zu karyobolischen und karyorrhektischen Leukocyten;

2. vom rundkernigen Lymphocyten über die grossen uninnucleären Leukocyten und Uebergangs-Formen des normalen Blutes zum Rieder'schen Lymphocyten mit eingekerbtem Kerne.

Da nun Fränkel die grossen Lymphocyten aus den kleinen durch Wachsthum und Alterung hervorgehen lässt, so ist es die Frage, inwieweit diese Ansicht mit der eben entwickelten vereinbar ist, ob die grossen Lymphocyten ein Uebergangs-Stadium auf dem Wege zum Rieder'schen Lymphocyten vorstellen, und welche parallelen Verhältnisse etwa bei der granulirten Gruppe obwalten.

Jeder, der „grosse Lymphocyten“ kennt und sie nicht nur bei Lymphämie, sondern auch bei sogenannter myelogener Leukämie im Blut oder auch im normalen Knochenmark neben den anderen Zellen gesehen hat, muss zugeben, dass zwischen diesen Gebilden und den grosskernigen, karyosphärischen Myelocyten äusserst hervorstechende Aehnlichkeiten bestehen, indem bei beiden Zellen wohl das Auffälligste der eine grosse und schwach färbbare Kern ist, so dass sie, abgesehen von dem hier granulationslosen, dort granulirten Zelleib, eigentlich fast völlig gleich ausschauen; studirt man beide Zellformen vollends im Hämatoxylin-Präparat,

wo ja die Special-Körnung des  $\varepsilon$ -Myelocyten fortfällt, so ist es unter Umständen nicht nur recht schwer, sondern bisweilen völlig unmöglich, die specialgranulirten Myelocyten von grossen, uninucleären Leukocyten (d. i. Lymphocyten mit fortgeschrittener Kernentwickelungs-Figur) zu unterscheiden<sup>1)</sup>. Da nun gerade der Eine grosse, schwach färbbare Kern früher das wesentlichste morphologische Merkmal, ja das nothwendigste Ingredienz für eine „Markzelle“ im Gegensatz zum Leukocyten war, so lag es sehr nahe und war gar nicht so sehr falsch von Troje, diese grossen Lymphocyten, ganz abgesehen davon, dass sie ebenfalls, wie jetzt nachgewiesen ist, ihrer Histogenese nach myelogen sein können, gegenüber den gekörnten als „lymphoide Markzellen“ zu bezeichnen; ebenso hat auch H. F. Müller diese mattkernigen, ungranulirten Zellen in den Lymphdrüsen als theilungsreife Keimcentrums-Zellen oder „Lymphogonien“ den ein- und mattkernigen, granulirten Myelocyten des Knochenmarkes oder „Myelogonien“ als äquivalent erklärt<sup>2)</sup>. Demnach würde dem Myelocyten der granulirten Gruppe bei der nicht granulirten Gruppe der grosse Lymphocyt, dem granulirten plurinucleären Leukocyten dagegen der Rieder'sche Lymphocyt mit eingekerbter Kernfigur entsprechen, so dass aus dem Vergleich mit den gekörnten Zellen hervorzugehen scheint, dass die grossen Lymphocyten nicht eine Entwicklungs-Stufe der kleinen sind, wie A. Fränkel dies annimmt, sondern im Gegentheil ihrerseits selbst den Ausgangspunkt der Entwicklungs-Reihe bilden.

f. Soweit, wie wir bisher die Leukocytogenese entwickelt haben, drängt sie sich bei etwas eingehenderer Betrachtung eigentlich Jedem als die naheliegendste gewissermaassen von selbst auf<sup>3)</sup>. Es ergeben sich eben zwei parallele Entwicklungs-Reihen, eine

<sup>1)</sup> Da ja nun auch Megalocyten nicht nur einen schwach färbbaren Kern, sondern oft auch nur sehr wenig Hb führen, so ist es begreiflich, dass mancher bisweilen am Hämatoxylin-Präparat im Zweifel ist, ob er es mit einem Megalocyten, Myelocyten oder grossen, uninucleären Leukocyten zu thun hat. cf. Fischl, Verhandl. d. XV. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilkunde. 1899, S. 192.

<sup>2)</sup> Vgl. Benda, Verhandl. d. physiol. Gesellsch., a. a. O S. 32 u. 35, ferner Verhandl. des XV. Congresses f. inn. Medicin 1897, S. 376.

<sup>3)</sup> Vgl. auch Harmsen, Inaugural-Diss., Dorpat 1895 und Petersburg. medic. Wochenschr., XIX, No. 38.

von der grossen, lymphoiden Troje'schen Markzelle zu dem kleinen Rieder'schen polymorphkernigen Lymphocyten, und die zweite vom gekörnten, und zwar nicht nur ein-, sondern rundkernigen Myelocyten zum gewöhnlichen, multinucleären Leukocyten. Nur in einem Punkte scheinen der Durchführung dieser Analogie in den beiden Reihen noch Hindernisse zu erwachsen. Wir sahen, dass Zellen vom morphologischen Habitus der „grossen uninucleären Leukocyten mit ovoiden, abgeflachten, aber eingebuchteten Uebergangs-Kernen nicht nur bei der basophilen, granulationslosen Reihe, sondern auch bei der granulierten Reihe gefunden werden, und konnten desshalb einen Uebergang von körnchenfreien Lymphocyten zu gekörnten Zellen oder Leukocyten ablehnen. Jetzt verdient aber weiter hervorgehoben zu werden, dass ( $\alpha$ ) auch die kleinen, nicht gekörnten Rieder'schen Lymphocyten an ihren dunkelgefärbten Kernen nicht immer so starke, den multinucleären Leukocyten entsprechende, extreme Fragmentierungen und tiefe Einkerbungen, sondern oft nur leichte Abflachungen und Einbuchtungen, wie die grossen Lymphocyten und uninucleären Leukocyten mit den matten Uebergangs-Kernen aufweisen, dass also das morphologische Stadium der „Uebergangszelle“ sich nicht nur bei grossen, sondern auch bei kleinen Lymphocyten findet. Ferner fragt es sich, wenn eine continuirliche Entwicklungs-Reihe vom grossen Troje'schen Lymphocyten mit rundem, blassem Kern und schmalem Zellleib zum kleinen Rieder'schen Lymphocyten mit dunklem, fragmentirtem und relativ kleinem Kern bestehen sollte, welche Stellung nehmen dann ( $\beta$ ) in dieser Reihe die typischen, gewöhnlichen, kleinen Lymphocyten mit den dunkel färbbaren, runden Kernen ein?

Schliesslich ( $\gamma$ ), welches Gebilde von den bisher bekannten und erörterten Zellformen entspricht überhaupt bei der granulierten Reihe dem kleinen typischen Lymphocyten der nichtgranulierten? Diese drei soeben erwähnten Punkte bestimmen uns, die vorhin erwähnte, naheliegende Vorstellung vom Entwicklungsgange der Leukocyten doch nicht ohne Weiteres zu acceptiren, sondern das neu zu construirende System in wesentlichen Punkten zu erweitern.

( $\alpha$ ,  $\beta$ ) Dass die nichtgekörnten, grossen, basophilen „Uebergangs-Formen“ des normalen Blutes erst zu kleinen Rieder'schen

Lymphocyten mit mässig gebuchteten Uebergangs- (karyolobischen) Kernen, und dann erst zu Rieder'schen Lymphocyten mit stark karyorrhektischen Kernen werden, ist allenfalls denkbar, wenn schon auch nur schwer, da ja bekanntlich schon „grosse uninucleäre Leukocyten“ mit äusserst stark fragmentierten Kernen vorkommen, die nicht gut erst zu Rieder'schen Zellen mit bloss wenig eingebuchteten Kernen werden können. Man könnte allenfalls zur Noth einen doppelten Modus zulassen (grosse uninucleäre Uebergangsformen mit matten, wenig gebuchteten Kernen — Uebergangsformen mit matten, stark gebuchteten Kernen — Rieder'sche Zellen mit dunklen, stark zerklüfteten Kernen: oder grosse uninucleäre Uebergangsformen mit matten, wenig gebuchteten Kernen — Rieder'sche Zellen mit dunklen, stark gebuchteten Kernen), je nachdem schon die beginnende oder erst die fertige Uebergangsform sich zur definitiven Rieder'schen Zelle umgestaltet. Bei den fliessenden Uebergängen zwischen geringerer oder stärkerer Kern-Polymorphose, karyolobischer und karyorrhektischer Formation wäre solches allenfalls gestattet, und die Continuität der postulirten Entwicklung vom grossen Lymphocyten über die „grossen Leukocyten“ und „Uebergangsformen“ zu Rieder'schen Zellen, natürlich alsdann auch von Myelocyten zu polymorphkernigen Leukocyten gerettet. Aber selbst, wenn wir diese beiden Modi acceptiren wollten, wohin sollten wir dann die typischen, kleinen, karyosphärischen Lymphocyten unterbringen? Indem wir mit diesen doch unbedingt rechnen müssen, scheint die Einheitlichkeit der oben geschilderten Zellentwicklung bei den beiden Gruppen, d. h. der direkte Uebergang vom Myelocyten zum multinucleären Leukocyten und vom grossen Lymphocyten zum Rieder'schen Lymphocyten ernstlich gefährdet. Es kann nemlich ebensowenig angenommen werden, dass der grosse uninucleäre Uebergangs-Leukocyt, die ältere Entwicklungsstufe grosser Lymphocyten, wieder erst zum kleinen, karyosphärischen, also ganz jugendlichen Lymphocyten sich rückverwandelt, um zuletzt ein Rieder'scher Lymphocyt zu werden, wie es höchst unwahrscheinlich ist, dass der grosse, mattkernige Lymphocyt erst zum kleinen, typischen Lymphocyten mit dunklem Kern, dieser dann zum grossen Uebergangs-Leukocyten mit polymorphem,

mattem Kern, und dieser zuletzt seinerseits zum Rieder'schen Lymphocyten mit dunklem Kern wird. Auch dass der typische, kleine Lymphocyt erst zum grossen, karyosphärischen Lymphocyt (mit A. Fränkel) heranwächst, welcher dann seinerseits zum grossen Leukocyten mit Uebergangs-Kern und zuletzt zum kleinen, dunkelkernigen Rieder'schen Lymphocyten wird, ist trotz vieler hierfür sprechender Momente (Aehnlichkeit progressiver und regressiver Formen [Kleinheit und Nuclëin-Reichthum in Jugend und Alter]) aus anderen in einem späteren Theil zu erörternden Punkten, höchst unwahrscheinlich, ganz abgesehen davon, dass, wie erwähnt, manche grosse Leukocyten stärker gebuchtete Kerne haben, als viele kleine Rieder'sche Lymphocyten, die aus ihnen hervorgehen sollen.

Wenn also die Voraussetzung richtig ist, dass der karyosphärische Zustand der Jugend, die Polymorphie des Kerns, den verschiedenen älteren Stadien der Entwicklung entspricht, und wenn angenommen werden darf, dass die Zellentwicklung so verläuft, dass im Anfang der schmale Plasma-Saum breiter wird und zugleich der Kern sich verkleinert und einbuchtet, schliesslich der Zelleib sich ebenfalls verdichtet und auch seinerseits wieder kleiner wird, wobei aber der Kern sich nur noch mehr fragmentirt, jedenfalls aber nie wieder mehr rund wird, dann sind die kleinen typischen, karyosphärischen Lymphocyten nur so unterzubringen, dass sie ihrerseits als Ausgangspunkt einer eigenen Entwicklungs-Reihe zu gelten haben. Bedenken wir, dass nicht nur die grossen Lymphocyten mattere, chromatinärmere Kerne haben, als die kleinen Lymphocyten, sondern auch die Kerne des grossen sogenannten „Uebergangs-Leukocyten“ schwächer färbbar sind, als die Rieder'schen Lymphocyten so hätten wir in der Geschichte der Lymphocyten zwei Arten mit parallelen Entwicklungs-Reihen anzunehmen, deren Merkmal und Artharakter durch den verschiedenen Chromatingehalt des Kerns gegeben ist, so dass zur selben Art gehörige Zellformationen gleiche entsprechende Kernverhältnisse (Nucleinvorrath) besitzen, homöochromatisch sind. Demnach gehen weder die grossen Lymphocyten direct cytogenetisch durch Alterung in die kleinen, noch umgekehrt die kleinen in die grossen über, sondern beide Reihen

verlaufen getrennt in entsprechender Weise; der grosse amblychromatische Lymphocyt wird zum grossen uninucleären Leukocyten und zur „Uebergangsform“, der kleine typische, trachychromatische Lymphocyt zur polymorphkernigen Rieder'schen Zelle, oder, um die nunmehr überflüssigen Namen Rieder'scher Lymphocyt und Uebergangs-Leukocyt fallen zu lassen, ebenso wie bei der Art der „Makrolymphocyten“ die jungen karyosphärischen Individuen zu karyolobischen u. s. w. sich entwickeln, so geschieht dieses auch bei der Art der „Mikrolymphocyten“.

γ. Welche Formation entspricht bei den gekörnten Zellen dem kleinen typischen, trachychromatischen, karyosphärischen Lymphocyten? bezw. ist auch hier, und in welcher Weise dann, die bisher gültige Entwicklung von einkernigen  $\alpha$ ,  $\varepsilon$  u. s. w. Myelocyten zu polymorphkernigen, entsprechend gekörnten Leukocyten in zwei Reihen, wie bei den Lymphocyten, aufzulösen?

Wir sahen oben, dass der grosse Lymphocyt im alten, noch nicht erweiterten morphologischen Sinne (= karyosphärischer Makrolymphocyt) dem rundkernigen, amblychromatischen Myelocyten, der Rieder'sche Lymphocyt dem multinucleären Leukocyten entspricht, dass ferner, ebenso wie der kleine Lymphocyt vor dem grossen, abgesehen von der äusseren, geringeren Grösse, durch relativ stärkeren Chromatingehalt des Kerns ausgezeichnet, ebenso der einkernige Myelocyt nicht nur grösser, als der polymorphkernige Leukocyt ist, sondern auch einen schwächer färbbaren Kern besitzt, was ja auch, abgesehen von der Einkernigkeit, nach Pfitzner, ein Grund mehr wäre, in den Myelocyten jugendlichere Gebilde, als in den Leukocyten zu erblicken. Wenn man nun z. B. leukämisches Blut oder Knochenmark aufmerksam durchmustert, so findet man stets granulirte Zellen verschiedenster Grössen-Abstufungen, darunter dann solche, die meist ganz so gross wie polymorphkernige Leukocyten, hin und wieder aber sogar etwas grösser, oft allerdings auch kleiner sind, welche sich in der Färbbarkeit der Granula und den sonstigen Verhältnissen ganz ebenso, wie multinucleäre  $\alpha$ ,  $\varepsilon$  u. s. w. Leukocyten erhalten, welche vor allem aber einen ganz ebenso stark gefärbten Kern wie letztere in ihrem Innern führen, nur dass dieser nicht fragmentirt, sondern einheitlich, schwach einge-

buchtet, ovoid, ja sogar ganz rund ist. Hierdurch wird bei den grösseren Exemplaren der morphologische Habitus von grossen uninucleären, aber gekörnten Leukocyten und Uebergangsformen repräsentirt, während die kleinsten Individuen mit runden Kernen im schmalen Zelleib als gekörnte „Pseudolymphocyten“ oder gekörnte „Zwergkörperchen“ imponiren. Wir behaupten nun, dass diese ein- und auch rundkernigen, granulirten Zellen mit dunkel färbbaren Kernen, durch welche sie in allererster Linie von den „Myelocyten“ abstechen, und demnach auch auf diesen Namen keinen Anspruch haben können, die directen Vorstufen der gewöhnlichen polynucleären Leukocyten sind. Für eosinophil gekörnte Zellen drängt sich einem dieser Schluss schon bei einer flüchtigen Betrachtung des gefärbten Blutpräparates gleichsam *prima vista* unwillkürlich und fast zwingend auf, vorausgesetzt, dass das Präparat hinsichtlich Conservirung der Kernverhältnisse in geeigneter Weise behandelt, fixirt und gefärbt ist<sup>1)</sup>.

Bei neutrophilen Zellen kann man allerdings nur auf Grund der ja in allem Uebrigen völlig analogen Verhältnisse, die zwischen den beiden gekörnten Arten bestehen, per inductionem auf das Vorhandensein von entsprechenden, einkernigen, aber doch von den Myelocyten unterschiedlichen Zellen schliessen, da ja bekanntlich bei Hämatoxylin-Färbung die Special-Granulation verloren geht, und daher die  $\epsilon$ -Zellen als solche nur äusserst unsicher recognoscirt und von ursprünglich ungekörnten Lymphocyten, sowie selbst von Hb-armen Erythrocyten discernirt werden können. Auch im Triacid-Präparat kann man die Differenz zwischen neutrophilen Markzellen und Spilling'schen Uebergangs-Zellen einerseits und  $\epsilon$ -Pseudo-Lymphocyten und sonstigen einkernigen Leukocyten andererseits — die äussere Grösse der Zellen ist kein durchgreifendes Kriterium — nicht mit der nöthigen Sicherheit constatiren, weil die Kerne mit der grünen Farbe viel zu undeutlich und gleichmässig matt tingirt und ihre

<sup>1)</sup> Ausser durch Hämatoxylin, gelingt die Unterscheidung auch bei gewissen Methylenblau-Marken ziemlich leicht, z. B. bei dem jüngst von Ehrlich wegen seiner Affinität zu den nervösen Organen gegen Neuralgien empfohlenen Aethylenblau, welches als Jodzinkdoppelsalz unter dem Namen Methylenblau BN in den Handel gelangt.

meisten wesentlichen Structur-Einzelheiten demnach verloren gegangen scheinen.

Bei Hämatoxylin-Färbung findet man nun ferner im Knochenmark, sowie im leukämischen Blute bei eingehenderer Betrachtung stets, dass die eosinophilen, amblychromatischen Zellen nicht nur in Exemplaren mit runden und etwas abgeflachten (Uebergangs-) Kernen vorkommen, sondern dass auch in gar nicht so seltener Zahl unter ihnen Zellen mit tief eingebuchteten Kernen in die Erscheinung treten. Diese Zellen, welche sich von den gewöhnlichen multinucleären  $\alpha$ -Leukocyten des normalen Blutes im Wesentlichen nur dadurch zu unterscheiden scheinen, dass eben ihre Kerne nicht dunkel, sondern ebenso matt gefärbt, wie die der gewöhnlichen, einkernigen  $\alpha$ -Myelocyten sind, stehen wir nicht an, für die directen fortgeschrittenen Entwicklungs-Stadien der eosinophilen, karyosphärischen Markzellen zu erklären. Sie sind nicht mehr Uebergangsformen“ zu plurinucleären Leukocyten, sondern die Markzellen-Entwicklung hat bei diesem Punkte ihr natürliches Ende erreicht. Die Deutung solcher Zellen als „Uebergangsformen“ rechtfertigt sich allenfalls eben nur, wenn man, wie Spilling dies gethan hat, allein mit Triacid gefärbt hat, wodurch die wesentlichen Kern-Charaktere völlig verwischt werden. Allerdings sind ja diese so eben beschriebenen Myelocyten stets noch mehr oder weniger einkernig im eigentlichen Sinne des Wortes (im Gegensatz zu karyorrhectisch) und nie sind ihre Kerne so sehr tief und vielfach eingekerbt und ausgezogen, wie die der entsprechenden sogenannten plurinucleären Leukocyten; trotzdem halten wir dafür, in ihnen nicht Uebergangsformen von karyosphärischen Myelocyten zu eigentlichen multinucleären Leukocyten, also quasi jüngere Vorstufen dieser, sondern vielmehr die Endstation einer eigenen Entwicklungs-Reihe zu sehen, da sonst jede Erklärung für die ein- und rundkernigen, gekörnten Zellen mit den dunkelfärbbaren, trachychromatischen Kernen mangeln würde. Man muss eben annehmen, dass die Myelocyten bei ihrer Alterung und Kern-Polymorphose nicht so hochgradige Stadien erreichen, wie die trachychromatischen Leukocyten, in Folge ihres im Ganzen mehr jugendlichen und unvollkommenen, gewissermaassen unfertigen Gehabens, welches

auf einer tieferen Stufe steht und stehen geblieben ist, theils weil sie zu höherer Entwicklung noch nicht fähig sind, theils weil sie zuvor andere Differenzirungen, Umbildungen und Degenerationen erleiden, bevor sie jenes Stadium haben erreichen können. Eine Analogie hierfür bietet das biogenetische Grundgesetz Häckel's: Die höher entwickelte Thierart durchläuft zwar ontogenetisch Anfangs alle die gleichen Entwicklungsstufen, die auch schon die niedere Art durchgemacht hat, schliesslich aber überholt sie sie doch durch eine neue, höhere Entwicklungsstufe, welche der niederen Art unerreichbar blieb. So haben es die polynucleären Leukocyten schliesslich doch in der Kern-Fragmentation weiter gebracht, wie die karyoblastischen Myelocyten, ganz abgesehen davon, dass sie nucleinreicher sind, indem ihre Kerne sich des zu reichlichen, unnöthigen und unzweckmässigen „Kernsaftes“ gewissermaassen entäussert zu haben scheinen.

Was für die eosinophilen Myelocyten und Leukocyten gilt, gilt *mutatis mutandis* natürlich entsprechend auch für die neutrophilen Zellen<sup>1)</sup>.

Wir haben also gesehen, dass die gekörnten, kleineren „Pseudo-Lymphocyten“ mit trachychromatischem, rundem Kern, den gewöhnlichen, kleinen Lymphocyten entsprechend, die directen Vorstufen der polynucleären Leukocyten sein müssen, welche ihrerseits den Rieder'schen Lymphocyten entsprechen würden. Ebenso sind karyosphärische Markzellen und grosse Lymphocyten homolog und die granulirten Zellen mit grossen, matt färbbaren, zerklüfteten Kernen (Spilling's Uebergangsformen) sind ebenso die unmittelbaren, älteren Entwicklungsstufen der gewöhnlichen, karyosphärischen Markzellen, wie bei der nichtgekörnten Gruppe der gewöhnlichen Uebergangsformen des normalen Blutes ältere Entwicklungsstufen der grossen uninucleären Leukocyten und grossen Lymphocyten sind<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Vergl. Rieder, *Atl. d. klin. Mikroskopie d. Blutes*, Taf. IX, Fig. 34, ferner Jacob, *Lehmann's Handatl.*, XV, Taf. II, Fig. 5.

<sup>2)</sup> Vgl. dieses Archiv, Taf. VIII, Fig. 4c, sowie Hirschfeld, dieses Archiv, CXXXV, Taf. VIII, Fig. 7, 10 u. 13. Hirschlauff, *Deutsches Arch. f. kl. Medic.*, a. a. O., Taf.; ferner C. S. Engel, *Leitfaden der klinischen Untersuchung des Blutes*: Taf. I; 3 c, 6 d, II; 1 g, III 2 d, 4 d.

Also sowohl bei Lymphocyten, wie bei „Granulocyten“ sind zwei von einander getrennte Arten anzunehmen, eine amblychromatische und eine trachychromatische, zwischen denen keine unmittelbaren Uebergänge bestehen.

Die Bezeichnung der „Uebergangs-Zellen“ als einer bestimmt charakterisirten Zellformation ist am besten ganz aufzugeben, man spreche einfach von „älteren, karyolobischen Myelocyten, Lymphocyten“ u. s. w., wohl aber kann man noch von „Uebergangs-Kernen“ sprechen, die sich in allen Gruppen und Arten der Leukocyten in gleicher Weise wiederfinden, und von der Rundkernigkeit zur ausgesprochenen Gelapptkernigkeit überleiten.

Nach der eben entwickelten Eintheilung gehören nun die grossen Lymphocyten mit den Myelocyten (und rothen Megalocyten zu einer Art von Zellen, welche ich früher als „amblychromatische“ bezeichnet habe, deren gemeinschaftlicher Artcharakter die Chromatinarmuth der Kerne beziehungsweise deren relativer Reichthum an Chylem (Kernsaft) und die dadurch bedingte „Dyschromatophilie“ ist. Umgekehrt gehören die kleinen, rundkernigen und Rieder'schen Lymphocyten, die Leukocyten, sowie die rothen Normocyten alle zusammen in die Rubrik der trachychromatischen Zellen und sind als solche einander durchaus coordinirt. Mit anderen Worten: es verhalten sich die Makro-Lymphocyten zu den Mikro-Lymphocyten, wie die Myelocyten zu den Leukocyten und die Megalocyten zu den Normocyten.

Auf Grund des beigebrachten Thatsachen-Materials, hatten wir uns also für berechtigt, sowohl in der granulationslosen, wie in der granulirten Gruppe zwei getrennte Arten von Zellen anzunehmen, welche die gleiche cytogenetische Alters-Entwicklung durchlaufen, vom rundkernigen, schmalleibigen Lymphocyten-Stadium Uskoff's ausgehend, bis zum Stadium von Zellen mit ausgesprochen karyolobischen Kernen.

Schon oben hatten wir darauf hingewiesen, dass es für die Durchführung des Parallelismus mit den Lymphocyten unzumuthbar sei, in der gekörnten Gruppe, wie dies früher üblich, die einkernigen Formen als „Myelocyten“ den vielkernigen oder

„Leukocyten“ entgegenzustellen. Wir schlagen jetzt vor, wie wir früher den Namen Lymphocyt von einem individuellen Formbegriff zu einem jeder histogenetischen Nebenbedeutung entkleideten Gattungsbegriff, der alle basophilen, nichtgekörnten Zellen umfasst, erweitert haben, auch die Namen „Myelocyt“ und „Leukocyt“ nicht wie früher als morphologische Altersbegriffe, sondern als Artbegriffe zu verwerthen, und alle gekörnten Zellen jeglicher histogenetischen Herkunft, welche den gleichen amblychromatischen Kerncharakter, wie ein karyosphärischer Myelocyt aufweisen, als „Myelocyten, alle gekörnten Zellen aber, welche den gleichen Nuclein-Reichthum wie ein trachychromatischer, polynucleärer Leukocyt aufweisen, insgesamt als „Leukocyten“ zu bezeichnen. Somit giebt es also nicht nur einkernige, sondern auch polymorphkernige „Markzellen“; andererseits ist aber noch lange nicht jede einkernige, granulirte Zelle des Markes auch eine „Markzelle“. Andererseits gäbe es jetzt nicht mehr bloss multinucleäre „Leukocyten“, sondern auch uninucleäre „Leukocyten“. Auch ist nicht jede multinucleäre, gekörnte Zelle ein „Leukocyt“, sondern kann auch, wenn sie amblychromatischen Artcharakter hat, ein alter „Myelocyt“ sein.

Wir unterscheiden somit von jetzt ab:

1. karyosphärische und 2. karyolobische Myelocyten, 3. rundkernige und 4. polymorphkernige Leukocyten. 1 wird zu 2, 3 geht in 4 über, d. h. 1 und 3 sind beides Jugendformen, 2 und 4 sich entsprechende Altersformen.

Parallele Verhältnisse walten bei den ungekörnten Zellen ob. Auch hier haben wir zwei Entwicklungsreihen. In der ersten die grossen Lymphocyten und die Uebergangsformen des normalen Blutes der bisherigen Definition, welche wir jetzt schlechthin als 5. karyosphärische und 6. karyolobische Makro-Lymphocyten bezeichnen; in der zweiten die typischen, kleinen Lymphocyten und Rieder'schen Zellen, welche wir jetzt als 7. karyosphärische und 8. karyolobische Mikro-Lymphocyten bezeichnen wollen.

Wie 5 und 7, so entsprechen sich auch 6 und 8. Auch diese beiden Reihen gehen nicht direct ineinander über, sondern verlaufen getrennt; 5 geht nur in 6 über, 8 geht nur aus 7

hervor. Es entspricht nun der Reihe 1, 2 bei den gekörnten Zellen der congruente Formenkreis 5, 6 bei den nichtgekörnten Zellen, und andererseits haben die Typen 3, 4 äquivalente Ebenbilder in 7 und 8; d. h. 1 verhält sich zu 5 wie 3 zu 7, 2 zu 6 wie 4 zu 8.

Dass das soeben entwickelte System, welches eine scharfe Trennung der ambly- und trachychromatischen Reihen durchführt, nicht auf willkürlichen Voraussetzungen beruht, sondern durchaus gerechtfertigt ist, geht auch, abgesehen von den anderen, auf der Natur der Kerne basirenden Gründen daraus hervor, dass auch gewisse tinctorielle Verhältnisse des Plasma Anlass zu einer solchen schärferen Trennung geben.

Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung sieht man nemlich, wie in einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> ausgeführt, dass sich das Cytoplasma der neutrophilen Myelocyten im Gegensatz zu dem der Leukocyten nicht so stark und rein oxyphil, wie letzteres verhält<sup>2)</sup>, sondern mehr in einer lila Milchfarbe gefärbt und chagriniert erscheint, indem die röthliche (Eosin-) Grundsubstanz von einer zarten, hämatoxylinophilen, anscheinend netzförmig angeordneten, feinsten Faserung durchzogen wird, welche in das Chromatinnetz des Kernes überzugehen scheint, so dass es aussieht, als ob letzterer in diesem Netzwerk suspendirt ist.

In entsprechender Weise färbt sich das intergranuläre Plasma der eosinophilen Markzellen bei Methylenblau-Eosinfärbung kräftig mit basischer Farbe, während das intergranuläre Plasma eosinophiler Leukocyten so gut wie völlig ungefärbt bleibt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese, sich mit Kernfarbe tingirende Substanz im Cytoplasma der  $\alpha$ -Myelocyten das entsprechende Aequivalent jener Substanz ist, welche die Jugend-Polychromatophilie der Megalocyten bedingt und uns später noch weiter beschäftigen soll.

### R ü c k b l i c k.

Werfen wir nun noch einen Blick auf den Weg unserer bisherigen Betrachtungen zurück, so haben wir verschiedene Anschauungen für das Verhältniss der einzelnen Leukocyten-Formen

<sup>1)</sup> A. Pappenheim, dieses Archiv, 157.

<sup>2)</sup> Vergl. Chr. Jacob Lehmann's Atl., XV, Taf. II.

zu einander kennen gelernt, Einzelnes aus verschiedenen, ausführlich erörterten Gründen zurückgewiesen, aber eklektisch verfahren, durch combinirte Verwerthung verschiedener anderer, als gültig befundener Gesichtspunkte unser neues System construirt.

Wir hatten folgende Lehre im Einzelnen discutirt:

a) Das rundkernige, nicht gekörnte, schmaleibige, typische, kleine Lymphkörperchen wird zum multinucleären, farblosen Blutkörperchen (Virchow).

b) Der uninucleäre grosse, basophile, nicht gekörnte Leukocyt geht durch das Stadium der „Uebergangs-Zellen“ hindurch mittelst Reifung des Cytoplasma und Körnchen-Production in den multinucleären, neutrophil gekörnten Leukocyten über (Ehrlich), welcher dann zum eosinophilen, multinucleären Leukocyten wird, während die eosinophilen, uninucleären „Markzellen“ aus neutrophilen, uninucleären „Markzellen“ heranreifen (H. F. Müller).

c) Der kleine, rundkernige, schmaleibige, körnchenfreie Lymphocyt wird zum grossen Lymphocyten (A. Fränkel, Einhorn) und geht dann, nachdem er zum rundkernigen, granulirten, schmaleibigen (grossen Pseudo-Lymphocyten) Myelocyten geworden ist, in gewöhnliche, multinucleäre Leukocyten über (Benda, Uskoff, Gulland).

d) Die uninucleären, granulirten Markzellen werden direct zu multinucleären, granulirten Leukocyten (Ehrlich, Zenoni), die rundkernigen, grossen Lymphocyten indirect durch Theilung zu kleinen, rundkernigen Lymphocyten (Flemming, H. F. Müller), welche letztere dann zu kleinen, basophilen, körnchenfreien Zellen mit eingebuchtetem Kern werden (Rieder).

Aus diesen verschiedenen Anschauungen haben wir folgende Punkte für unser Leukocyten-Schema verwerthet:

Von a) haben wir herübergenommen, dass in der Kernpolymorphose im Gegensatz zur Einkernigkeit ein Ausdruck des Alters zu sehen ist (Virchow).

Von b) haben wir nur das eine Moment als bemerkenswerth behalten, dass in der Amblychromasie der Kerne ein gewisses, bei im Uebrigen sich verschieden verhaltenden Zellen constant sich wiederholendes Merkmal gegeben ist, welches dazu auffordert, diese im Uebrigen verschiedenen Zellen mit einander zu ver-

gleichen und in Beziehungen zu setzen (H. F. Müller, Troje).

Von c) haben wir entlehnt, dass der eigentliche Jugend-Zustand nicht in der Einkernigkeit, sondern in der Rundkernigkeit zu erblicken ist (Uskoff).

Mit d) haben wir daran festgehalten, dass die Leukocyten je nach dem verschiedenen Verhalten ihrer Zelleiber in verschiedene Gruppen einzutheilen sind, zwischen denen keine Uebergänge stattfinden, sondern die alle streng von einander geschieden und einander gleichgeordnet sind. Mit anderen Worten: Alle diejenigen Leukocyten gehören in dieselbe Gruppe, welche die gleichen Protoplasma-Eigenschaften aufweisen (Ehrlich-Zenoni).

### R é s u m é.

Auf Grund der eben erwähnten Punkte hatten wir nun ein neues System der Leukocyten aufgestellt, welches auf folgenden drei Principien beruht:

I. Nach dem tinctoriellen Verhalten des Cytoplasma unterscheiden wir zwei grosse coordinirte Gruppen, die der körnchenfreien „Lymphocyten“ und die der körnchenführenden „Granulocyten“, und in der letzteren je nach der Chromatophilie der Granulation eosinophile, neutrophile u. s. w. Unterklassen.

II. Nach dem tinctoriellen Verhalten der Kerne unterscheiden wir in allen genannten Gruppen zwei Arten: die amblychromatische und die trachychromatische, welche in der Gruppe der Granulocyten die Namen „Myelocyten“ und „Leukocyten“ führen, in der Gruppe der Lymphocyten aber als Makro- und Mikro-Lymphocyten unterschieden werden, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass auch „Makro-Lymphocyten“, d. h. Zellen mit amblychromatischen Kernen vorkommen, welche nur ebenso gross, wie trachychromatische „Mikro-Lymphocyten“, sind u. s. w. Dabei sind „Myelocyten“ und „Lymphocyten“ selbstverständlich jeder histogenetischen Neben-Bedeutung entkleidet.

III. Nach den verschiedenen äusseren Kernformen, die sich in allen Gruppen und Arten in analoger Weise wiederholen, unterscheiden wir bei jeder Species von Leukocyten verschiedene Alters-Stadien, so zwar, dass ein grosser, runder Kern in schmalen Zelleib das jüngste, eine ausgesprochene polymorphe Kernfigur

das älteste cytogenetische Entwicklungs-Stadium bedeutet, und bezeichnen die betreffenden Zellen als karyosphärisch, karyolobisch und als karyorrhaptisch.

Beifolgendes Schema möge die Eintheilung der Zellen des cytogenen, adenoiden oder reticulären Bindegewebes veranschaulichen, zu dessen Repräsentanten wir das Knochenmark wählen wollen. Wir unterscheiden:

- I. Stroma-Zellen (fixe Reticulum-Zellen, Endothel-Zellen, Riesen-Zellen und Osteoblasten),
- II. Parenchym-Zellen (Leukocyten in weiterem Sinne), welche in nicht granulierte Lymphocyten, „Granulocyten“ und Erythrocyten zerfallen.

Parenchym-Zellen	I. Nicht granulierte (Lymphocyten)	I. Granulierte (Granulocyten) a) eosinophile; b) spezifische)	III. Hb-führende Erythrocyten
A. Amblychromatische	Makro-Lymphocyten (karyosphärisch und karyolobisch = Troje'schen lymphoiden Markzellen, grossen mononucleären Leukocyten und Uebergangszellen des normalen Blutes)	Myelocyten (karyosphärisch und karyolobisch = Spillings gekörnten Uebergangs-Formen des leukämischen Blutes)	Megalocyten (leptochromatisch, pyknochromatisch)
B. Trachychromatische	Mikro-Lymphocyten (karyosphärisch, karyolobisch, karyorrhaptisch = Rieder'sche Zellen)	Leukocyten s. str. (karyosphärisch = Pseudo-Lymphocyten und Zwergformen leukämischen Blutes und karyolobisch, karyorrhaptisch)	Normocyten (leptochromatisch, pyknochromatisch)

Diese Eintheilung der Leukocyten, die in der speciellen Hämatologie neu sein dürfte und auch stellenweise im Gegensatz zu der herrschenden, von Ehrlich-Lazarus neuerdings gelehrtten Classification und Zusammengehörigkeit der einzelnen Zelltypen steht, war von Seiten der histologischen Forschung eigentlich schon längst postuliert, und besonders hätte mit Berücksichtigung jener die myelogene Abkunft der Lymphocyten, speciell der Grossen, auch den Hämatologen bei der Durchmusterung von

Präparaten des Blutes bei myelogener, gemischt-zelliger Leukämie nicht entgehen dürfen<sup>1)</sup>).

Ich lasse hier zwei ältere, von Histologen gegebene Eintheilungen der Knochenmark-Leukocyten folgen, die ebenfalls im Gegensatz zu der neuen hämatologischen Lehre stehen dürften, nach welcher Lymphocyten hinsichtlich ihrer Entstehung mit dem Knochenmark nichts zu thun haben sollen.

Ferner geht aus diesen Eintheilungen hervor, dass auch schon den Histologen stark polymorphkernige Zellen bekannt waren, die ihrem Habitus nach zu den Markzellen, nicht zu den gewöhnlichen, multinucleären Leukocyten gehören, während in der Rubrik dieser letzteren auch ein- und rundkernige Zellen beschrieben werden.

M. Heidenhain (Archiv für mikroskopische Anatomie XLIII, 1894) unterscheidet vier Arten von Leukocyten, die als Glieder derselben Familie auftreten und Uebergangs-Formen erkennen lassen sollen:

a) sehr kleine Leukocyten mit stets kugeligem Kern und sehr geringer Protoplasma-Menge. Die Hauptmasse des Chromatins liegt mehr peripherisch, doch wie bei allen Leukocyten ist die Kernstructur durch das gesammte Innere ausgebreitet. Protoplasma-Granulirung fehlt anscheinend;

b) mobile Leukocyten mittlerer Grösse mit reichlichem Protoplasma. Meist Zellen mit stark polymorphem Kern, aber auch solche mit kugelrundem, ovoidem, sack- und hufeisenförmigem Kern, auch Lochkernen;

c) grosse Knochenmarks-Zellen, sessile Leukocyten. Kern gross, prall, kugelig, bald sack-, bald hufeisen- und ringförmig. Kernstructur bildet zierliche Strang- und Blättchenwerke. Protoplasma stark granulirt. Astrosphäre 2—4 Centrosomen;

d) oxyphile  $\alpha$ -Leukocyten. Kern kugelig oder polymorph. Sphäre 2—4 Centrosomen.

Wie wir sehen, beschreibt Heidenhain sub a) kleine Lymphocyten, sub b) „Leukocyten“, darunter rundkernige, junge Formen, sub c) „Myelocyten“, zum Theil mit stark polymorpher Kernfigur.

<sup>1)</sup> Ueber die daraus sich ergebenden Consequenzen soll an anderer Stelle gehandelt werden.

J. Arnold (dieses Archiv CXL, 1894, S. 419 und 421, 424 und 425) unterscheidet ebenfalls vier Arten:

a) kleine Leukocyten mit rundem, dunklem, fast den ganzen Zellleib ausfüllendem Kern und oft kaum nachweisbarem Protoplasma-Saum;

b) grössere Zellen mit gleichfalls schmalem Protoplasma-Saum; die runden, seltener eingebuchteten Kerne sind bald dunkler, bald heller gefärbt;

c) Zellen von wechselnder Grösse mit breitem Protoplasma-Saum. Die bald heller, bald dunkler gefärbten Kerne sind rund, eingebuchtet, hufeisen- oder korbformig.

d) Zellen mit bald breitem, bald schmalem, im Ganzen wenig entwickeltem Zellleib mit polymorphen oder völlig getrennten Kernen.

Während hier unter a) kleine Lymphocyten beschrieben sind, scheinen unter b) die grossen Lymphocyten untergebracht zu sein.

---

Während der Fertigstellung dieser Arbeit, deren Principien allerdings, wenn schon in weniger ausführlich entwickelter Form, in einer früheren Abhandlung<sup>1)</sup> niedergelegt waren, erschien der Aufsatz von M. J. Jolly<sup>2)</sup>, welcher zum Theil eine gleiche Tendenz wie die vorliegende Arbeit verfolgt, indem das Unzureichende der verschiedenen herrschenden Leukocyten-Eintheilungen nachgewiesen wird, ohne dass allerdings der Autor ein neues System aufstellt. Ich musste es mir leider versagen, auf die Ausführungen Jolly's, der übrigens meine oben citirte Abhandlung gekannt hat<sup>3)</sup>, im vorstehenden Theile besonders einzugehen.

<sup>1)</sup> A. Pappenheim, dieses Arch. CLI, 1898, S. 116.

<sup>2)</sup> Jolly, Arch. de médecine expérimentale X, 1898, S. 553 ff., 651 ff.

<sup>3)</sup> Jolly, a. a. O. S. 647, wo die Differenzen eosinophiler Markzellen und Leukocyten auseinandergesetzt wurden.

---