

VII.

**Ueber grosszellige Heerde in den Milzfollikeln
bei Diphtheritis und anderen Affectionen**

von

Tatiana Waschkewitsch.

(Hierzu Tafel IV.)

Von verschiedenen Forschern ist in den letzten Jahren auf das Vorkommen von Heerden eigenthümlich grosser Zellen von epithelialähnlichem Charakter in den Milzfollikeln aufmerksam gemacht worden, besonders von Bizzozero, Stilling, Oertel, Barbacci. Es beziehen sich diese Angaben ausschliesslich auf Diphtheritis-Kranke, also wohl ausschliesslich oder vorzugsweise auf kindliche Milzen. Indessen finden sie sich auch unter anderen Verhältnissen, wie Herr Prof. Langhans schon seit mehreren Jahren beobachtete, und er stellte mir daher die Aufgabe, zu untersuchen, unter welchen Bedingungen diese eigenthümlichen Heerde vorkommen.

Die ersten Mittheilungen über dieselben stammen von Bizzozero aus dem Jahre 1876. Zugleich mit diesen Heerden in Milzfollikeln fand er ganz gleiche Veränderungen in den Darmfollikeln und den Mesenterialdrüsen. Diese Abhandlung ist in den gebräuchlichen Lehrbüchern gar nicht erwähnt. Selbst Orth hat sie in seinem grossen Werke über pathologische Anatomie, dessen betreffende Lieferung im Jahre 1883 erschienen ist, nicht berücksichtigt, und eben so wenig Stilling in seiner Arbeit „Fragmente zur Pathologie der Milz“ aus dem Jahre 1886.

Ich selbst wurde erst durch Barbacci auf dieselbe aufmerksam, und halte es daher für gerechtfertigt, diese älteste wichtige Arbeit aus ihrer Vergessenheit hervorzu ziehen. Bizzozero beschreibt in den Follikeln grosse kernhaltige Zellen von bis 30 μ Durchmesser, rund, oval, polyedrisch, mit ovalem, hellem Kern, der ein deutliches Kernkörperchen hat. In dem Protoplasma findet er neben zahlreichen Albuminkörnchen zwei bis



zehn kleine Körperchen, zum Theil von der Grösse der Kerne der Lymphzellen, vielfach aber auch kleiner. Diese sind glänzend, homogen, färben sich mit Carmin, — er hält sie daher für Kerne und Kernbröckel von Lymphkörpern, welche von den grossen Zellen aufgenommen und von ihnen zerstört wurden. Im Centrum der Heerde findet er nur Körnchendetritus. In dieser Schilderung ist schon das Wesentlichste über die Heerde enthalten; wenn die späteren Forscher diese Schilderung ergänzen könnten, so haben sie das nur der vervollkommenen Technik zu verdanken.

Was diese späteren Forscher anlangt, so gehe ich hier nicht weiter auf die Arbeiten von Stilling, Oertel und Barbacci ein, deren Angaben im Grossen und Ganzen mit den Resultaten meiner Untersuchungen übereinstimmen. Ich erwähne hier nur noch die abweichenden Angaben der Lehrbücher.

Ribbert schildert in den Follikeln grosse rundliche und verästigte Zellen, die angeschwollenen Endothelien ähnlich sind, neben denen das spärliche Reticulum noch zu erkennen ist. Ihre Kerne färben sich schwach, die Lymphocyten treten zurück.

Ziegler erwähnt sie in seiner achten und neunten Auflage, während die siebente dieselben nicht berücksichtigt. Er schildert in den Follikeln eine Nekrose zahlreicher Lymphzellen, wobei die Kerne unter gleichzeitiger Auflösung des Protoplasma zerfallen, so dass man im Innern der Follikel oft nur Kerntrümmer findet, während zugleich das reticuläre Stützgewebe sich in Form eines Netzwerkes geschwollener Zellen mit blassen Kernen darstellt. Die Abbildung zeigt ein Netz von breiten Balken von Protoplasma mit grossen ovalen, hellen Kernen, das hie und da grosse Klumpen mit 10—12 Kernen bildet.

Ich habe 200 Milzen auf diese Verhältnisse untersucht. Die Conservirung erfolgte meist in Formol, seltener in Sublimat. Die Schnitte wurden aus Blöcken, die in Celloidin eingebettet waren, angefertigt. Die Färbung erfolgte regelmässig mit Haemalaun-Eosin; doch wurden, wie sich aus dem Folgenden ergibt, zu bestimmten Zwecken auch andre Färbungen angewandt.

Wenn ich nun zur Schilderung meiner Resultate übergehe, so war es mir in erster Linie darum zu thun, den Widerspruch, den ich in den bisherigen Schilderungen dieser Zellen finde

aufzuklären. Während Bizzozero mit den anderen oben genannten Autoren diesen Zellen eine polyedrische Form zuschreibt, sollen sie nach Ribbert theilweise, nach Ziegler alle verästelt sein; letzterer sieht sie als geradezu sternförmige Zellen des Reticulum an. Man muss nur hier die verschiedenen Stadien in der Entwicklung unterscheiden, und es ist einleuchtend, dass die von Bizzozero geschilderten degenerativen Prozesse als spätere Stadien anzusehen sind. Wir können jetzt mit unseren Färbungs-Methoden die Degeneration, namentlich des Kerns, recht gut erkennen, besser, als dies damals möglich war, als Bizzozero seine Untersuchungen machte. Gerade an den Kernen treten die Degenerations-Erscheinungen zuerst auf. Sind die Kerne gut erhalten oder sind die Degenerations-Erscheinungen an ihnen nur schwach, so haben die Zellen entschieden einen epithelialähnlichen Charakter: sie sind vollständig gegen einander abgegrenzt und bilden kein Netzwerk. Diese Ähnlichkeit mit Epithelzellen ist schon von Stilling hervorgehoben worden; Barbacci bezeichnet sie daher als epithelioide Zellen. Sie sind gross, rundlich, eckig, polyedrisch, nach allen Richtungen gleichmässig entwickelt; sie scheinen also nicht abgeplattet zu sein, wenigstens stellen sie sich immer wesentlich in der gleichen Form und Grösse dar. Sie sind durch Spalten von einander getrennt, in denen nichts von Ausläufern sichtbar ist, durch welche sie zusammenhängen könnten. Auch von dem normalen Reticulum des benachbarten lymphoiden Gewebes sieht man zwischen den Zellen keine Spur. Ein Zusammenhang mit letzterem ist also nicht zu sehen. Ihr Protoplasma ist feinkörnig oder homogen, der Kern hell, bläschenförmig, oval, etwa 2—3 fach länger als breit, bedeutend grösser als die benachbarten Lymphkerne; — sein Längsdurchmesser erreicht das 3—5fache des Längsdurchmessers der Lymphocyten. Er ist sehr blass; schon Stilling sagt, dass er Farbstoffe so gut wie nicht aufnehme. Neben seiner Membran färbt sich nur eine sehr mässige Zahl von gleichmässig vertheilten Chromatinkörnern und Fäden im Innern. Der Nucleolus ist deutlich sichtbar, färbt sich aber nicht mit Haemalaun, sondern mit Eosin, und bei der Färbung nach Gieson mit S. Fuchsin. Die Zellen enthalten meist einen Kern, nur wenige deren zwei.

Ich habe, um die Zellen zu studiren, verschiedene Färbungen angewendet, namentlich Borax-Methylenblau, und zwar nach der Vorschrift, welche von Marschalko angegeben ist (Borax, Methylenblau aa 1,0, Aqu. dest. 100,0); ferner Thionin nach der Vorschrift von Jadassohn (Zeitschrift d. wissenschaftl. Mikroskopie B. IX, S. 226, Orange G.), Haematoxylin-Eisenfärbung von Heidenhain. Alle diese Färbungen haben mich nicht weiter gefördert: das Protoplasma der Zellen bleibt entweder farblos oder färbt sich gleichmässig wie mit Eosin, es gelang nicht, irgend eine Differenzirung in der Färbung des Protoplasma zu erreichen. Jedenfalls haben die Zellen nicht die Eigenschaften der Plasmazellen von Unna. Ferner sind gelbe oder schwach gelbrothe Pigmentkörner zu erwähnen, welche nicht selten in den Zellen liegen; sie sind in geringer Zahl vorhanden, zerstreut, glänzen stark, ihre Grenze ist daher scharf und dunkel; sie sind unregelmässig zackig, eisenhaltig, wie die Reaction mit Ferrocyanikalium und Salzsäure ergiebt, — sie sind also als Reste von Haemoglobin anzusehen. In den Lücken zwischen diesen grossen polyedrischen Zellen findet sich eine grössere oder kleinere Anzahl von Lymphkörpern mit ihren charakteristischen einfachen, kleinen, runden, dunklen Kernen, und ferner noch in seltenen Fällen eine zweite Form von bläschenförmigen Kernen, die am meisten an die Kerne des normalen Reticulums erinnern. Sie sind lang und schmal, dunkler, als die Kerne der epithelioiden Zellen, enthalten also in ihrem Innern eine grössere Zahl von Chromatinkörnern. Sie liegen zwischen den polyedrischen Zellen in langen, selbst verästelten Protoplasmastreifen, oft deutlich nur an deren Oberfläche. — Ich komme auf sie ausführlicher zurück.

Bevor ich auf die Abstammung dieser Elemente eingehe, schildere ich noch ihre degenerativen Zustände. An der Mehrzahl der Zellen sind solche zu erkennen. Sie betreffen in erster Linie die Kerne. Barbacci erwähnt vorzugsweise die gleichmässige Färbung derselben, d. h. eine Auflösung und gleichmässige Vertheilung des Chromatins im Kernsaft. Ich selbst habe das bei guter Haemalaun-Färbung nicht gefunden. Vielmehr ist das Innere des Kerns farblos, enthält keine Chromatinkörper, — die Chromatinkörper haben sich an

der Innenfläche der Kernmembran angesammelt, und selbst das eosinrothe Kernkörperchen liegt zuweilen ganz excentrisch in der nächsten Nähe der Membran.

Dieser Zustand erinnert an die sogenannte Wand-Hyperchromatose, jedoch ist von einer Aufquellung der Kernmembran und der Chromatinkörper nichts zu sehen. Die Zeichnung derselben ist immer eine sehr feine. Eine zweite Veränderung scheint im Verlust des Kernsafts zu bestehen. Der Kern hat noch wesentlich die gleiche Grösse, aber seine Grenzlinie bildet nicht mehr ein schönes Oval, sondern ist gefaltet, an einer Fläche stark eingebogen, etwa nierenförmig, oder in höheren Graden unregelmässig zackig. Die Membran erscheint wie gerunzelt oder verkrumpelt; man sieht scheinbar in dem Innern des Kerns blaue Linien, gebogen und geradlinig, welche, wie bei Betrachtung mit Oel-Immersion und bei Bewegung der Mikrometer-Schraube sich ergiebt, doch nur der oberen oder unteren Fläche des Kerns anzugehören scheinen, also wahrscheinlich nur Faltungen der Kernmembran darzustellen. — Auch an dem Protoplasma sehen wir Veränderungen, die auf Degeneration zu beziehen sind: hie und da sieht man, dass dasselbe nicht gleichmässig dicht gebaut ist, sondern stärker lichtbrechende Flecke wechseln mit blasseren Stellen ab; erstere färben sich mit Eosin stark, letztere schwach —, so erscheint das Protoplasma gefleckt. Deutlicher ist eine Vacuolenbildung. Die Zellen quellen dabei auf, erreichen einen Durchmesser bis zu 100 μ , die benachbarten Zellen erscheinen comprimirt. Die Vacuolen sind meist sehr klein und durchsetzen ganz gleichmässig und sehr dicht das Protoplasma, das auf diese Weise in eine schaumige Masse mit ganz dünnen Scheidewänden umgewandelt erscheint. Nur an der Peripherie erhält sich ein schmaler Saum frei von Vacuolen, der nach aussen scharf begrenzt ist, gerade an den Randpartien am dunkelsten und am stärksten sich mit Eosin färbt und nach innen ganz allmäthlich blässer wird. Seltener findet man eine grosse Vacuole in einer Zelle, wie es schon von Stilling beschrieben ist. Die wichtigste und häufigste degenerative Veränderung besteht darin, dass die Zellen miteinander zusammenfliessen. So entsteht manchmal ein grobes Netzwerk mit dicken Knotenpunkten, die an Grösse den epithelio-

iden Zellen entsprechen, oder es bilden sich grössere, unregelmässig geformte Balken mit einer sehr wechselnden Zahl von Kernen, die zum grossen Theil die verschiedenen Stadien der inneren Aufhellung, der Schrumpfung und des Zerfalls darbieten. Am häufigsten ist das Netzwerk; die Abbildung von Ziegler dürfte sich auf ein solches späteres Stadium beziehen. Nicht immer liegen dabei die Kerne in den Balken, sondern sehr häufig in den hellen Maschen, entweder noch von einem ganz bläskörnigen Protoplasma umgeben, oder sehr häufig ganz frei, ohne dass um dieselben eine Spur von Protoplasma zu erkennen ist. Manche liegen in den Balken des protoplasmatischen Netzwerkes dicht an, manche in den Balken; diese Kerne sind häufig von einem schmalen hellen Hof umgeben. Man kann sich recht wohl vorstellen, dass durch Verbreiterung dieses Hofes die grösseren kernhaltigen Maschen entstanden sind. Es kommt also zu der Vacuolisirung und dem Zusammenfliessen der Zellen noch eine Trennung von Kern und Protoplasma hinzu. So weit unsere Kenntnisse gehen, können wir nun sagen, dass eine solche Trennung mit dem Leben der Zelle nicht verträglich ist. Möglich, dass die Trennung nicht immer in der Weise erfolgt, dass sie von dem Kern ausgeht und der helle Hof um den Kern allmählich zu den grösseren Maschen sich umwandelt; vielleicht treten auch Kerne aus dem Protoplasma aus.

Die Entstehung dieser grossen Zellen ist von den früheren Forschern bis jetzt nicht ausführlich erörtert worden, nur Ziegler und Ribbert äussern sich überhaupt nach dieser Richtung. Es kommen bei dieser Frage folgende Möglichkeiten in Betracht: Erstens können die grossen Zellen von den Zellen des Reticulum abstammen, wobei es gleichgültig ist, ob man dieses als ein Netz sternförmiger Zellen ansieht oder als ein Netz aus Balken von Intercellularsubstanz, die mit dünnen endothelialen Zellen belegt sind. Zweitens können sie von den Lymphkörpern abstammen oder von Zellen der Gefässwände, oder sie könnten auch von aussen eingewandert sein. Ribbert und Ziegler sehen sie, wie oben erwähnt, als Zellen des Reticulum an und stützen sich dabei auf ihre sternförmige Form. Ich habe schon oben hervorgehoben, dass sie, bevor degenerative Zustände

eingetreten sind, schöne rundliche und polyedrische Zellen darstellen, über deren Form man um so leichter ins Klare kommt, da sie durch eine Spalte von einander getrennt sind. Uebergangsbilder zu Reticulum-Zellen finden sich nicht. Darin stimme ich vollständig mit Bizzozero, Stilling und den Anderen überein. Dagegen habe ich oben erwähnt, dass neben diesen epithelähnlichen Zellen mit grossen ovalen Kernen gelegentlich auch längere und schmale Kerne sich finden, von der gleichen Länge, wie die ovalen, oder länger mit dichter gelagerten Chromatinkörnern. Sie sind von den bisherigen Forschern nicht erwähnt; ihre geringe Breite wechselt in engen Grenzen. Die Enden sind häufig etwas aufgequollen, ebenso finden sich in ihrer Mitte hie und da kleine Anschwellungen. Sie sind bedeutend voluminöser, als die langgezogenen Kerne von etwa vorhandenen Wanderzellen. Meist sind diese Kerne spärlich und isolirt, seltener in einer grösseren Zahl; sie können aber auch gegenüber den ovalen Kernen der epithelioiden Zellen vorwiegen. Sie liegen in den schmalen Streifen von Protoplasma, manchmal zwei, drei direct neben einander, und diese Streifen können deutlich verästelt sein und ein grossmaschiges Reticulum bilden. Es liegt natürlich am nächsten, diese Zellen von dem Reticulum abzuleiten, und in der That sieht man am Rande des Heerdes dieses körnige protoplasmatische Reticulum in die feinen eosinrothen Balken des normalen Reticulum übergehen. Darnach ist also in manchen, wenn auch seltenen Fällen in diesen grosszelligen Heerden das Reticulum auch verändert, aber noch als solches zu erkennen. Die polyedrischen Zellen aber kann ich nach dem, was ich gesehen habe, nicht auf das Reticulum zurückführen. Ferner habe ich nie etwas gesehen, was auf Zusammenhang dieser Zellen mit Blutgefässen, etwa den Endothelien der Capillaren hindeutete. Es bleiben daher von den an Ort und Stelle ansässigen Elementen nur die Leukocyten übrig. Dass bisher keiner der Forscher diese Möglichkeit besprochen hat, ist darin begründet, dass die grosszelligen Heerde immer ohne Uebergangzone mitten in dem kleinzelligen Follikel liegen und an der Peripherie scharfe Unterschiede zwischen den zwei Zellformen existiren. Auch die im Heerd selbst befindlichen Lymphkörper sind immer scharf von den grossen Zellen unterschieden.

So ist das Bild wenigstens in weitaus der Mehrzahl der Fälle. In seltenen Fällen aber lassen sich die theoretisch gewünschten Uebergangsformen wohl auffinden. Zuerst homogene, kleine, runde, dunkel gefärbte Kerne, dann solche, die etwas grösser sind, aber schon eine dicke Kernmembran erkennen lassen, ferner zahlreiche, ziemlich grobe Chromatinkörper, und von hier aus alle Mittelstufen zu den grossen hellen bläschenförmigen Kernen. Ebenso finden sich auch hinsichtlich des Protoplasmas Mittelstufen, wenn auch seltener. Die grossen hellen Kerne scheinen nicht einmal mehr Chromatin zu enthalten, als die kleinen grobkörnigen, denn die Membran und die Chromatinkörper des grösseren Kerns sind viel feiner, als die der kleineren. Wenn ich hieraus nicht einen allgemeingültigen Schluss zu ziehen wage, so geschieht das desshalb, weil solche Uebergangsbilder selten sind.

Es ist wohl kein Zweifel, dass diese Heerde unter dem Einfluss der Diphtheritis-Erkrankung sich bilden; bei dem oft rasch eintretenden Tode sollte man solche Uebergangsbilder deutlicher erwarten. Die an letzter Stelle aufgestellte Möglichkeit, dass die Zellen von anders woher eingewandert sind, lässt sich vorläufig bei mangelnden Anhaltspunkten nicht discutiren. Dagegen habe ich die noch nicht bekannte, für unsere Frage sehr wichtige Thatsache anzuführen, dass solche grossen Zellen zwar sehr vereinzelt, aber doch sehr häufig vorkommen. Ich habe sie im Beginn meiner Untersuchung zuerst übersehen; als ich aber nachher die Präparate, die ich als normale zurückgelegt hatte, mit Oel-Immersion (Zeiss. $\frac{1}{2}$) genau durchsah, fand ich dieselben so häufig, dass ich fast geneigt bin, sie als normale Bestandtheile der Follikel anzusehen. Es wäre möglich, dass das Auffinden dieser Zellen nur von der Zahl der untersuchten Schnitte und von der Zeit abhängt, die man auf diese Untersuchung verwenden kann. — Sie sind meist sehr spärlich, — 1—2 in einem Follikel, und nicht in allen Follikeln eines Schnittes. Sie haben den gleichen ovalen, hellen Kern, wie die Zellen der Heerde, der wegen seiner Blässe in Schnitten von mehr als 10 μ Dicke von den dunklen Lymphkörperkernen verdeckt werden kann. In vielen Fällen liegt er in einer hellen Lücke, ohne dass Protoplasma um denselben zu erkennen ist.

In anderen Fällen ist auch solches deutlich sichtbar, allerdings sehr blass und nur schwach mit Eosin gefärbt. Die Form ist eine polyedrische. Ein Zusammenhang mit dem Reticulum ist nicht vorhanden. Es unterscheiden sich diese Zellen von denen der Heerde nur durch die Blässe des Protoplasma. In manchen Fällen sind diese Zellen etwas reichlicher, so dass man schon bei schwacher Vergrösserung in den Schnitten 5, 6 und mehr helle Flecke von entsprechender Grösse sieht. Irgend welche Uebergangsformen zu den anderen Zellen sind nicht sichtbar. Ich will noch bemerken, dass eine Verwechselung mit Capillarkernen ausgeschlossen ist; schon ihre sehr spärliche Zahl spricht dagegen. Uebrigens käme eine solche Verwechselung auch nur bei den scheinbar frei liegenden Kernen ohne Protoplasma in Betracht. Jedenfalls sind diese bei der Frage nach der Entstehung der grosszelligen Heerde sehr wohl, vielleicht in erster Linie zu beachten. Für die Abstammung der ersteren aus diesen Zellen lässt sich namentlich noch die Thatsache anführen, dass in diesen isolirten Zellen ganz die gleichen glänzenden Pigmentkörner sich finden, wie in den Zellen der Heerde. Vielfach fallen sogar bei der Blässe der Zeichnung die Pigmentkörner zuerst in die Augen.

Wenn ich von den wenigen Fällen, in denen ich diese grossen Zellen nicht fand, absehe, so habe ich über das Vorkommen derselben Folgendes zu berichten: Ich habe zunächst von Foetus mehrfach Milzen untersucht, und zwar von Foetus folgender Kopf-Fersenlänge: 21, 22, 23, 24, 25, 29, 37, 38 cm. Follikel waren in allen foetalen Milzen vorhanden. Doch unterscheiden sie sich in ihrer Form von denen der Neonati der späteren Stadien insofern, als sie nur Auschwellungen der Arterienscheide von ganz geringer Dicke bilden, während sie in der Längsrichtung der Arterien bedeutendere Ausdehnung erreichen. Sie stellen also nur selten runde Flecke dar, meistens längere, namentlich verästelte Streifen. Hier und da besteht der Follikel nur aus 2, 3 Reihen von Lymphkörpern, welche in der Adventitia der Arterien liegen und die Media ganz dicht umgeben. Grosse epithelähnliche Zellen sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Ich habe nirgends solche mit deutlichem Protoplasmakörper gesehen. Man sieht nur selten hier

und da einen grossen, hellen, ovalen Kern zwischen den kleineren dunklen und runden Kernen der Lymphkörper. In der Regel aber lässt sich um denselben keine grössere Lücke nachweisen, so dass jedenfalls ein grösserer Zellkörper nicht vorhanden sein kann.

Von Neugeborenen, und zwar Todtgeborenen, habe ich nur 8 Milzen untersucht. Hier lassen sich die grossen Kerne schon leichter nachweisen. Sie erscheinen auffallend hell, enthalten nur wenig Chromatin, und ihre Membran ist vielfach gefaltet. Nicht selten gehen gerade Linien mitten durch die Kerne hindurch, wie vollständige Scheidewände; vielleicht aber liegen auch nur einspringende Falten vor. Uebrigens sind auch die Kerne der Leukocyten ärmer an Chromatin und heller, als in späteren Perioden. Die grossen Kerne liegen in hellen Lücken, nur selten ist ganz blasses Protoplasma um dieselben vorhanden. — Was dagegen die Neugeborenen anlangt, die einige Tage gelebt haben, so sind hier die Zellen schon häufiger. Besonders schön waren sie bei einem Hemicephalus, der 3 Tage gelebt hatte. Hier sind sie sogar ziemlich zahlreich, — nicht allein vereinzelt, sondern auch zu drei bis sechs in Gruppen, die manchmal direct an der Media der Arterien liegen. Hier haben sie auch stark gefärbte Protoplasmakörper. Die Farbe war in dem vorliegenden Fall nicht rein eosinroth, sondern schmutzig, nach Braun hin abgetönt, was wohl nur auf postmortaler Imbibition mit Blutfarbstoff beruhte. Auch in der Pulpa waren ziemlich zahlreiche solche Zellen. Ob dieser Reichthum an grossen Zellen mit der Hemicephalie zusammenhing, wäre nur durch weitere Untersuchungen festzustellen.

Eigenthümlich ist ferner der Befund bei einem 7 Tage alten Kinde, welches stark ikterisch war und an einer eitrigen Entzündung der Meningen starb. Die Untersuchung in dem bakteriologischen Institut von Herrn Professor Tavel ergab in dem Eiter reichlich *Staphylococcus albus*, ferner auch *Coli*-Bacillen und *Proteus*, die vielleicht nur auf Verunreinigung beruhten. Hier zeichneten sich die grossen Zellen in den Follikeln durch ihr blasenförmiges Aussehen aus. Der Centrum war immer hell, oder enthielt nur ganz wenige eosinrothe Körner. Dagegen war eine schön eosinrothe Zellgrenze vorhanden, und an manchen gingen

von dem Kerne aus rothe Linien in radiären Richtungen nach der äusseren Membran hin, und zwar war die Membran an diesen Stellen eingezogen. So zerfiel das Zell-Innere in sechs oder mehr helle Fächer. Diese Zellen erinnern, wie Herr Prof. Langhans mir mittheilt, an die Cellules godronnées von Rennaut, welche derselbe zuerst in peripherischen Nerven von Pferden beschrieben hat, die nachher Langhans ohne Kenntniss der Rennaut'schen Arbeit unter dem Namen von Blasenzellen in den Nerven von Thyreopriven beschrieb. Ferner war diese Milz auffallend durch zahlreiche eosinophile Zellen in der Pulpa, die vereinzelt hie und da auch in den Follikeln vorkamen. — Bemerkenswerth ist noch ein anderer Fall von einem sechsmonatlichen Kinde, wo diese grossen Zellen zerstreut, aber sehr zahlreich waren und Kerne enthielten, deren Durchmesser das Zwei- und Dreifache der bisher beschriebenen Kerne erreichte. Nicht immer aber sind diese Kerne von einem breiten Protoplasmahof umgeben; an vielen ist das Protoplasma auf einen schmalen Ring beschränkt. Ferner finde ich hier zahlreiche Uebergangsformen der grossen Zellen zu Lymphkörpern hin. — Wenn ich oben die Möglichkeit aufstellte, dass die grosszelligen Heerde vielleicht von diesen vereinzelten grossen Zellen aus sich bilden, so habe ich zur Stütze dieser Ansicht hier einen Fall zu erwähnen, der auch ein Kind betrifft. Dasselbe war $1\frac{3}{4}$ Jahre alt und starb im Kinderspital an Enteritis (21. Mai 1898). Hier waren auch helle Heerde vorhanden, die bei schwacher Vergrösserung ganz ähnlich den aus Diphtheritis-Milzen waren, bei starker Vergrösserung aber nicht aus protoplasmareichen Zellen bestanden, sondern meistens nur die scheinbar freien, grossen, hellen Kerne erkennen liessen, welche auffallend wenig Chromatinkörper enthielten, deren äusserer Contour vielfach unregelmässig vor- und eingebuchtet, oft wie gerunzelt erschien.

Weiter habe ich noch die Keimcentren zu erwähnen. Sie sind schon von Stilling beschrieben worden. Ich habe seiner Schilderung wenig zuzufügen. Schon bei Loupen-Vergrösserung lassen sie sich oft von den grosszelligen Heerden unterscheiden, denn sie sind meist grösser, so dass der peripherische Ring von kleinzelligem lymphadenoidem Gewebe nur sehr schmal ist. Ihre Kerne erreichen den anderthalbfachen, höchstens doppelten Durch-

messer der Kerne des peripherischen Ringes und sind von einem schmalen Hof von Protoplasma umgeben. Mitosen habe ich ebenso wenig gesehen, wie Stilling. Die Zellen liegen locker und zwischen ihnen finde ich auch grosse epithelioide Zellen, meist vereinzelt, 2, 3 neben einander, auch zum Theil mit zahlreichen kleinen Vacuolen in der Mitte, so dass das compacte Protoplasma auf einen schmalen eosinrothen Randsaum beschränkt ist.

Stilling fand die Keimcentren nicht constant und auch nicht in allen Follikeln. Unter welchen Verhältnissen sie vorhanden sind, giebt er nicht genau an. Ich finde sie im Ganzen ziemlich selten. Namentlich bei Erwachsenen habe ich sie nur 2, 3 mal gut ausgesprochen gefunden, dagegen sind sie bei Kindern häufiger, und es dürfte von Interesse sein, dass ich sie häufiger bei anämischen Zuständen, als nach Verbrennungen, gesehen habe. Das könnte mit der Regeneration der Lymphocyten des Blutes im Zusammenhang stehen.

Die Häufigkeit der grossen Zellen in den Keimcentren legt den Gedanken nahe, dass die grosszelligen Heerde zum Theil wenigstens aus Keimcentren hervorgehen könnten. Indessen ist dieses sehr unwahrscheinlich, denn die Keimcentren sind erheblich grösser, als die Heerde; der blaue Randsaum des lymphoiden Gewebes ist an den Follikeln mit Keimcentren schmal, an den Follikeln mit Heerden breit.

Der Durchmesser der Keimcentren ist grösser, als der Durchmesser der Heerde. Da nun an der Peripherie der Heerde nie eine restirende Schicht des Keimcentrums sich findet, so müsste, bei etwaiger Entstehung der Heerde aus Keimcentren, nur das Centrum derselben sich in dieser Weise verändern, ihre Peripherie dagegen in kleinzelliges lymphoides Gewebe sich umwandeln.

Was nun das Vorkommen der grosszelligen Heerde anlangt, so sind dieselben bis jetzt von anderen Forschern nur bei Diphtheritis gefunden worden. Sie sind hier von allen Forschern als constant bezeichnet. Meine Untersuchungen haben nicht ganz zu dem gleichen Ergebniss geführt. In den 24 Fällen von Diphtheritis waren fast immer grosszellige Heerde vorhanden. (In 3 Fällen fehlten die grosszelligen Heerde ganz, in 2 von

diesen waren Keimzentren vorhanden und in dem dritten nur zerstreute epithelähnliche Zellen.) Ob die grosszelligen Heerde in allen Follikeln sich finden, das lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, jedenfalls findet man sie in der Mehrzahl der Follikel, in vielen Fällen in allen, die in dem mikroskopischen Schnitte getroffen sind. Dann und wann scheinen einige Follikel frei zu sein, aber es ist immer möglich, dass hier die Heerde nicht getroffen worden sind. Interessant ist es, dass in einem Fall von Diphtheritis, der einen Erwachsenen von 62 Jahren betraf, die Heerde fehlten, und nur vereinzelte grosse Zellen vorhanden waren.

Wie in der Einleitung erwähnt ist, hat Herr Prof. Langhans diese Heerde auch bei nicht diphtherischen Leichen gefunden. Und zwar waren diese Beobachtungen die Veranlassung zur vorliegenden Arbeit.

Die Zahl der Fälle mit grosszelligen Heerden bei nicht diphtheritischen Milzen (170) war keine sehr grosse. Es handelt sich um 11 Fälle. Ich sehe allerdings dabei von den tuberkulösen Individuen ab. Hier finden sich nicht selten solche Heerde, aber zugleich in anderen Follikeln deutliche Tuberkel mit Riesenzellen und Verkäsung und selbst Gruppen von Tuberkeln. Da nun die epithelioiden Zellen des Tuberkels mit unseren grossen Zellen übereinstimmen, so wäre es möglich, dass die Heerde nur die ersten Stadien von Tuberkeln darstellten.

Was nun die anderen positiven Fälle anlangt, so sind das folgende:

- 1) Neuenschwander, $\frac{1}{2}$ Jahr. 2. August 1898. Eitrige Meningitis in Folge der Operation einer Meningocele.
- 2) Lerch, 2 Jahre. 18. Mai 1898. Pleuritis purulenta. Pericarditis serofibrinosa.
- 3) Streuli, 3 Jahre. 29. August 1898. Peritonitis in Folge von Appendicitis.
- 4) Gaffner, 20 Jahre. 30. Juli 1898. Peritonitis nach Operation am Darm in Folge von Darmtuberkulose.
- 5) Marquis, 62 Jahre. 16. September 1898. Resectio pylori. Eitrige Peritonitis.
- 6) Bigler, 24 Jahre. 22. April 1898. Peritonitis purulenta in Folge von Abscess im Douglas.
- 7) Lehman, 60 Jahre. 26. August 1898. Carcinoma ventriculi. Operirt. Abscessbildung.
- 8) Stettler, 2 Jahre. 10. April 1898. Eitrige Meningitis nach Fractura cranii.

9) Klay, 1 Jahr. 19. April 1898. Lues congenita. 10) Hadorn, 20 Jahre. 9. August 1898. Frische Wirbelfractur. 11) Bangerter, 2 Monate alt. 29. März 1898. Angiom der Parotis. Gestorben gleich nach der Operation.

Wenn auch die Zahl dieser positiven Befunde klein ist, so liefert sie doch manche Andeutungen für weitere Untersuchungen. Interessant ist es, dass die Mehrzahl der Fälle Individuen betrifft, die an eitrigen Processen gestorben sind. Namentlich ist in dieser Beziehung das Vorkommen der Heerde bei Peritonitis bemerkenswerth. Und zwar handelt es sich dabei immer um Peritonitis purulenta mit meist reichlichem Exsudat. Doch gelang es nicht in allen Fällen dieser Art, grosszellige Heerde nachzuweisen. Unter den negativen Befunden finden sich drei Fälle von Peritonitis in Folge von Appendicitis, bei welchen auch reichliches Exsudat vorhanden war, ferner mehr fibrinös-adhäutive Formen bei Volvulus, bei Gastroenterostomia in Folge von Carcinoma ventriculi, mehrere tuberkulöse Peritonitiden. Unter diesen negativen Fällen finden sich vorzugsweise ältere Individuen von 40 Jahren und darüber und nur drei Fälle von 15, 14, 19 Jahren.

Die meisten früheren Forscher haben über den Zusammenhang dieser Heerde mit Diphtheritis sich nicht weiter ausgesprochen. Nur Barbacci vermutet Einwirkung von Toxinen. Dieser Gedanke drängt sich natürlich zuerst auf, und es wird sich bei den weiteren Untersuchungen darum handeln, ob sich bei diphtheritischen Heerden die Bacillen selbst angesiedelt haben, oder ob nur ihre Toxine durch das Blut zugeführt worden waren, — eine Frage, die nach dem jetzigen Stande der Wissenschaft höchst wahrscheinlich zu Gunsten der letzteren Hypothese sich entscheiden dürfte. — Ganz gleiche Fragen erheben sich bei den eitrigen Peritonitiden, Meningitiden u. s. w.; auch bei Lues congenita muss man an ähnliche Verhältnisse denken. Dagegen stehen die beiden Fälle der frischen Wirbelfractur und des Angioms der Parotis isolirt.

Ein weiteres Moment, welches bei vorliegenden Untersuchungen zu beachten wäre, ist das Alter. Die Heerde finden sich vorzugsweise bei Kindern. Das scheint zunächst aus meinen Diphtheritis-Fällen hervorzugehen. Von 24 Fällen, die ich unter-

suchte, waren in 21 die grosszelligen Heerde vorhanden, und zwar bei Kindern von 2 Monaten bis zu 10 Jahren. In zwei anderen Fällen, die auch Kinder betrafen, waren nur Keimzentren nachzuweisen. Im letzten 24. Fall waren vereinzelte grosse Zellen in den Follikeln zu finden, sonst weder Heerde, noch Keimzentren. Dieser Fall betrifft einen Mann von 62 Jahren. Ueber die bakteriologische Seite dieses Falles kann ich leider nichts mittheilen. Es könnte sich hier also um Streptococcen-Diphtheritis handeln.

Was das Vorkommen der grosszelligen Heerde bei den Individuen ohne Diphtheritis anlangt, so war auch hier vorzugsweise das kindliche Alter betheiligt. Von den 11 Fällen betrafen 6 Kinder unter 3 Jahren, die übrigen waren Erwachsene von 20 bis 60 Jahren und darüber.

Das Ergebniss meiner Untersuchung, in wieweit solche Heerde auch ohne Diphtheritis vorkommen, ist also kein sehr reichliches; immerhin findet man doch einige Gesichtspunkte, unter welchen Verhältnissen man solche Veränderungen zu erwarten hat. Und dabei ergiebt sich für weitere Untersuchungen die Aufgabe, die bakteriologische Seite dieser Frage zu berücksichtigen. Dazu gehört in erster Linie die bakteriologische Untersuchung der primären Veränderungen, also der Peritonitiden, Meningitiden u. s. w., in zweiter die Untersuchung der Heerde selbst auf Bakterien. Die Untersuchung der primären Eiterungen war in den vorliegenden Fällen nicht vorgenommen worden. Deshalb habe ich auf Untersuchung der Heerde auf Bakterien verzichtet.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV.

Grosszellige Heerde bei Diphtheritis. 1. Späteres Stadium.
 " " " " 2. Früheres Stadium.