

A r c h i v
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 160. (Fünfzehnte Folge Bd. X.) Hft. 1.

I.

**Von den gegenseitigen Beziehungen der
verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander.**

Von
Dr. A. Pappenheim, Königsberg i. Pr.
(Fortsetzung von Band 159, S. 85.)

II.

Verhältniss der „Amblychromasie“ zu der „Trachy-
chromasie“.

Betreffs der morphologischen Altersmerkmale der cyto-
genetischen Entwicklung haben wir im Theil I ausgeführt, dass
diese auf Verschiedenheiten der äusseren Kernform, Einbuch-
tungen derselben u. s. w. beruhen, dass nicht die Einkernig-
keit im Gegensatze zur sogenannten Vielkernigkeit steht, sondern
dass vielmehr die rundkernigen (karyosphärischen) Formen als
Jugendstadien den gelapptkernigen (karyolobischen) Altersformen
und eventuell den fragmentirtkernigen (karyorrhektischen) Dege-
nerations-Formen gegenüber stehen.

Wenden wir uns jetzt zur Besprechung der Art-Charaktere
und zur Frage des gewebs-phylogenetischen Verhältnisses, in dem
die einzelnen Zellarten zu einander stehn.

Im Allgemeinen sind die Zellen, welche wir im Gegensatze
zu den „trachychromatischen“ als „amblychromatische“ bezeichnen,

die grösseren; auch führen sie die grösseren und gleichzeitig, wie man zu sagen pflegt, die chromatinärmeren Kerne; sie verhalten sich dyschromophil und färben sich nur matt.

Stellen wir uns in den beiden Arten einen Abschnitt des Kernnetzes, etwa ein Maschenfädchen von einem Knotenpunkt zum anderen vor, so können wir uns dasselbe grob mechanisch als einen Lininfaden denken, imprägnirt mit einer färbbaren Substanz, dem Nuclein.

Für zwei entsprechend gleich alte Zellen der beiden Arten dürfte die entsprechend gleiche Menge von Nuclein aufgewandt sein. Da nun in der grösseren, amblychromatischen Zelle das Maschenfädchen breiter und zugleich matter gefärbt erscheint, so muss hier das Lininfädchen dicker und die entsprechende gleiche Menge von Nuclein demnach in dünnerer Lage aufgetragen sein. Umgekehrt ist auf das dünnere Lininfädchen der trachychromatischen Zellen die betreffende gegebene Nuclein-Menge in dickerer Schicht aufgetragen, so dass man sich die äussere Oberfläche des trachychromatischen Maschen-Segmentes gleichsam als höckrig und rau, die des amblychromatischen als glatt vorstellen kann. Dort ist wenig Linin und relativ viel Nuclein, hier relativ viel Linin und wenig Nuclein vorhanden. Da aber nur das Nuclein, nicht die Summe der beiden Eiweiss-Componenten, mit Kernfarbe ingibel ist, so haben wir dort eine grosse, hier eine kleine färberische Oberfläche: dort wird eine kräftige, gesättigte Färbung erzielt, hier ist der färberische Effect ein matter und der Farbstoff erscheint gleichsam durch paratinctorielle Substanz verdünnt; dort, bei der dichten Imprägnation mit färberischer Substanz, dürften also die Intermicellarräume der Nuclein-Micellen klein und eng sein, hier dagegen, bei den amblychromatischen Formen, wo relativ wenig Nuclein auf grosser Oberfläche vertheilt, also dünn aufgetragen, oder, wenn man will, das wenige Nuclein mit viel Linin verdünnt ist, muss man die Intermicellarräume für weit halten. Der Endeffect des Färbungsactes, die sogenannte „begierige Farbstoff-Aufspeicherung“, ist — die entsprechend gleiche Nuclein-Menge in entsprechenden Zellen vorausgesetzt — nicht so abhängig von dem Mehrvorhandensein, dem Plus von Nuclein, als vielmehr von dem grösseren oder geringeren Minus der paratinctoriellen, abasophilen Linin-Quote.

Es ist nun die Frage, ob ein Uebergang der einen Formart in die andere anzunehmen ist, und auf welche Weise dann derselbe zu Stande kommen könnte.

Denkbar sind folgende Möglichkeiten:

A. Pathologische Grössen-Aenderung (Wasser-Aufnahme und Quellung; Wasser-Abgabe und Schrumpfung).

B. physiologische Grössen-Aenderungen.

a. functionell durch Distraction und Expansion oder Compression und Contraction,

b. nutritiv, durch Turgescenz und Excretion,

c. formativ:

1. direkt durch Wachsthum und Alterung,

2. indirect durch Fortpflanzung und Theilung.

ad A. Dass die kleinen trachychromatischen Formen aus den grossen amblychromatischen vital durch Schrumpfung entstehen, ist bislang noch nicht behauptet worden, wenn schon z. B. versehentlich schlecht hergestellte Deckglas-Trockenpräparate, deren Blutschicht zu dick war, so dass die Antrocknung sich verzögerte und dadurch den der Verdunstung preisgegebenen Elementen zuvor Zeit zur nekrobiotischen Contraction gelassen wurde, diese Vermuthung durchaus nahe legen könnten. In solchen Präparaten sind alle Zellen, besonders die an den dicken Randschichten, arteficiell verkleinert, sehr eng aneinandergelagert und ziemlich kräftig gefärbt (Pseudozwergformen). Dagegen giebt es Autoren, welche annehmen, dass z. B. alle „Grossen Lymphocyten“ nur durch Quellung intra vitam aus den „Kleinen“ entstanden zu denken sind, dass sie nichts als „Lösungsformen“, ein Product der Leukolyse seien (Löwit¹⁾, Botkin²⁾). Diese Anschauung harmonirt mit der Lehre Hamburger's³⁾, dass bei Veränderung der isotonischen Concentration des Blutserums durch Quellung, je nach dem verschiedenen osmotischen Aequivalent, verschiedene Grössen-Aenderungen der Blut-Elemente zu Stande

¹⁾ Löwit: Wiener Sitzungs-Berichte, XCII, 1885.

²⁾ Botkin: Dieses Arch. CXLI 1895, CXLV, 1896.

S. Rawitz, Arch. f. mikr. Anat. LIV 1899, der die grossen labilen Erythrocyten der Fische aus den kleinen resistenten durch Cytolyse ableitet.

³⁾ Hamburger: Dieses Archiv CXLI, 1895.

kommen. Auch hat schon vor vielen Jahren Virchow¹⁾ darauf hingewiesen, dass die Grösse, in der eine Zelle erscheint, abhängig ist von der Dichte des umgebenden Untersuchungs-Medium, bzw. ihres natürlichen Menstruum. Da nun bei Anämien die Makrocytoden²⁾, wenn schon, ebenso wie die Poikilocytoden, als intra vasa präformirt, so doch nicht als primär krankhaft deformirte Blutscheiben, welche das Wesen der betreffenden Krankheit ausmachen, aufgefasst werden müssen, sondern, wie Notthafft³⁾ mit Birch-Hirschfeld betont, als secundäre Folge-Erscheinungen⁴⁾ der Dyskrasie und Hydrämie, der gerade die wenigst resistenten⁵⁾ Elemente am ehesten zum Opfer fallen: so liegt es nahe, Gleiches auch für die kernhaltigen Blutzellen gelten zu lassen; dann wären die Megalocyten und Gigantocyten der menschlichen Anaemia gravis oder die bei Thieren nach Luftverdünnung (Schaumann⁶⁾ oder Aderlass (Bizzozero und Salvioli, ferner Mya⁷⁾ im Blut erscheinenden grossen labilen, zerfliesslichen und Hb-armen Zellen in analoger Weise als Quellungsformen aufzufassen, entstanden durch die mit der Anämie vergesellschaftete Hydrämie, welche, abgesehen von einer leichteren

¹⁾ Virchow: Med. Vereins-Ztg., 1846, Seite 165.

²⁾ Mein Vorschlag, die kernlosen rothen Blutscheiben als Erythrocytoden zu bezeichnen, ist bereits von autoritativer Seite acceptirt worden. Vgl. Deckhnyzen: Anat. Anz. XV, 1899.

³⁾ Notthafft: Münchener med. Wochenschrift 1897.

⁴⁾ Gewiss stammen auch viele Makrocytoden von Megalocyten durch Entkernung dieser ab, aber sicherlich nicht alle, wie z. B. Malariablut beweist, wo die Parasiten meist in secundär gequollenen Makrocytoden schmarotzen. Makrocytoden können einmal auch durch Entkernung grösserer Normocyten entstehen, vor allem aber durch Quellung kernloser Normocyten.

⁵⁾ In anämischem Blut sind nemlich nicht alle Blutscheiben in gleicher Weise deformirt, sondern die Hb-reicheren (resistenten und älteren) Formen zeigen meist normale Grösse und Gestalt, während die blassen Scheiben gequollen, bzw. die grossen Scheiben blass erscheinen. Poikilocytose kann bei gewissen Anaemien (Chlorose) arteficiell extra vasa an den wenig resistenten Blutscheiben durch Druck u. s. w. erzeugt werden (Gräbner), entsprechend der vermehrten Blutplättchenbildung daselbst; bei pernicioser Anaemie ist sie aber präformirt.

⁶⁾ Schaumann: Zeitschr. f. klinische Medicin 1898.

⁷⁾ Mya: Lo Sperimentale, 1892.

Diffusibilität des Hb., auch eine Vergrösserung der Kerne durch Vermehrung des Kernsaftes und Auslaugung des Nuclein (Kern-Hydrops) bewirkt hat.

Vielleicht wäre auch eine Thatsache, auf welche Kölliker zuerst aufmerksam gemacht hat, in diesem Sinne aufzufassen, dass nemlich in früheren embryonalen Epochen beide nebeneinander vorkommenden Arten von Blutzellen, Megalocyten und Normocyten, im Ganzen grösser sind, als die Megalocyten und Normocyten späterer Epochen; man hat nemlich bloss anzunehmen, dass die Zellen eines Thieres um so wasserreicher und also, nach Hamburger und Biernatzky, auch um so grösser sind, je weniger das betreffende Thier entwickelt, je saftreicher seine Gewebe sind. Durch diese Annahme würde sich dann auch die grosse Zerfliesslichkeit der einzelnen embryonalen Zellen selbst erklären lassen¹⁾. Auch die Megalocyten bei perniciöser Anämie und Hydrämie erscheinen grösser, als die des normalen Knochenmarkes.

In gleicher Weise, wie das Auftreten der rothen Megalocyten bei Anämie, könnten dann auch die grossen farblosen Lymphocyten bei Lymphämie erklärt und als aus den kleinen Zellen durch Einwirkung des veränderten Serum hervorgegangen gedacht werden.

Hiergegen ist aber zu sagen, dass ja allerdings die grossen amblychromatischen Formen ihrem ganzen Habitus nach labiler, leichter zerfliesslich und zur Quellung disponirt erscheinen gemäss ihrem grösseren Saftreichthum, weshalb sie auch äusserst leicht bei ungeschickter Herstellung von Deckglaspräparaten der arteficiellen Cytolyse (Klein-Gumprechts Kernschatten) anheimfallen. Dieser Saftreichthum ist aber eine ihnen normaler Weise zukommende integrirende Eigenschaft; denn wie sollte man es sonst verstehen, dass bei der Lymphämie, um bei unserem Beispiel zu bleiben, nicht nur grosse Formen, sondern auch in einem und demselben Serum neben den grossen auch bei weitem an Zahl überwiegend kleine und kleinste Formen angetroffen werden, oder dass in einem von normalem Blute durchströmten Knochenmark oder Lymphknoten beide Arten in verschiedener Grösse nebeneinander persistiren, während im normalen Blut selbst nur die

¹⁾ A. L. Bayer: Inaugural-Dissertation, Bern, 1881.

kleinen Formen vorkommen. Ebenso werden beide Grössenformen von Erythrocyten im normalen Blut bei niederen Thieren, Fischen (Knoll, Rawitz) und Amphibien¹⁾ (Pappenheim), neben einander gefunden.

Es ist demnach daran festzuhalten, dass die äussere grössere Erscheinungs-Form und matte Färbbarkeit nicht Folge eines Quellungs-Vorganges ist, sondern dass höchstens umgekehrt der Bau der Zelle, für welchen ein grosser Wasserreichtum eigenthümlich ist, das Ursprüngliche und Natürliche ist und seinerseits die Möglichkeit zu einer solchen Quellung erst in sich birgt. Man muss also den grossen amblychromatischen Zellen ihrer Natur nach eine andere physikalische Consistenz und Constitution zusprechen, wie den trachychromatischen, wasserarmen, mehr zur Schrumpfung und zu scholligem Zerfalle neigenden Zellen.

Denkt man sich mit Prévost und Dumas die Zellen mit umgebendem Plasma imbibirt, so darf man mit Biernatzky nur annehmen, dass, bei einer bestimmten normalen Serum-Concentration, die grossen Formen, infolge ihres besonderen osmotischen Aequivalents, mehr Plasma aufnehmen konnten und daher auch aufgenommen haben, als die kleinen, dass sie aber auch bei entsprechend krankhaft veränderter Concentration des Serum pathologischer Weise noch mehr aufnehmen würden, als die neben ihnen befindlichen kleineren Formen. Dabei darf man aber nicht in Abrede stellen, dass es auch physiologischer Weise vollständig normale „Grosse Lymphocyten“, Megalocyten u. s. w. giebt, wenn sie auch nur unter pathologischen Verhältnissen in Circulation gerathen. Schliesslich erscheinen doch bei Cytolyse Kern und Plasma, wie man sich schon durch Anhauchen eines frischen Deckglaspräparates sehr leicht überzeugen kann, deutlich²⁾

¹⁾ Die von mir bei Amphibien gefundenen zwei Arten rother Blutzellen, welche den Megalocyten und Normocyten der Säuger entsprechen, sind jetzt auch bestätigt worden von Eisen (Journ. of Morphol. XVI, 1899).

²⁾ Ueber Degenerations-Formen der Leukocyten vergleiche: Golubeff: Wiener Sitzungsberichte, LVII. Thoma: Verhandlungen des Heidelberger naturhistorischen med. Vereins, N. S. Bd. I, 1874. Klein: Volkmann's Vorträge, 1857. Gumprecht: Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, 1896. Benario: Deutsche medic. Wochenschrift, 1894. Ullmann: Zieglers Beiträge, XIX, 1896.

degenerativ verändert, während die Mehrzahl der amblychromatischen und trachychromatischen Formen auch bei der Leukämie, ebenso wie im normalen Knochenmark, bei sorgfältiger Herstellung der Präparate durchaus normalen Habitus bewahren und deutliches Kerngerüst ohne Kern-Hydrops zeigen. Dass natürlich auch durch Quellung aus trachychromatischen Zellen grosse Formen entstehen können, soll trotz alledem nicht geleugnet werden, so dass auch hier Acquirirtes und Präformirtes äusserlich sehr ähnlich sein kann.

ad B, a. Die verschiedenen Grössenformen könnten aus einer Mittelgrösse durch active vitale Extension oder Retraction von innen heraus, oder es könnte auch nur die eine Grössenform aus der anderen auf eine dieser zwei Weisen hervorgegangen sein. Hierüber fehlt es doch noch an genügendem Beweismaterial, trotz der Beobachtungen über vitale Contractions-Erscheinungen an Leukocyten (M. Heidenhain) und Erythrocyten (Knoll). Desgleichen fehlt es an Grundlagen für die Annahme einer passiven Grössen-Aenderung der Zellen infolge einer von aussen wirkenden Compressions- oder Dilatations-Kraft. Dass aber das färberische Verhalten der Kerne an und für sich sehr wohl mit einer solchen Annahme vereinbar sein könnte, zeigt das Beispiel eines gefärbten Gummi-Häutchens, welches bei der Dehnung heller, beim Zusammenschnurren dunkler gefärbt erscheint; nur stösst sich diese Annahme an der Thatsache, dass auch kleine Zellen mit amblychromatischen Kernen neben grösseren, aber zugleich trachychromatischen Formen gar nicht so sehr selten gefunden werden.

ad B, b. Die amblychromatischen Zellen könnten aus den trachychromatischen auf dem Wege der Nahrungs-Aufnahme entstehen, da ja nach O. Hertwig¹⁾ der trophische Vorgang auf Saftspeicherung, i. e. Intumescenz beruht und was auch zu unserer Voraussetzung, dass die amblychromatischen Zellen die chylematöseren, kernsaftreicheren seien, stimmen würde. Dann wäre anzunehmen, dass die karyosphärischen amblychromatischen aus den entsprechenden trachychromatischen, und ebenso die karyolobischen amblychromatischen Zellen aus karyolobischen trachychromatischen Formen gebildet werden. Es muss dies aber

¹⁾ O. Hertwig: Die Zelle und die Gewebe I, 1893, S. 39.

sehr problematisch erscheinen angesichts der Frage, warum denn nur bei gewissen Krankheiten gewisse amblychromatische Formen (Myelocyten, Megalocyten) im Blute erscheinen, während andere wieder, wie die grossen Mononucleären im normalen Blut circuliren, umgekehrt aber bei der normalen Verdauungs-Leukocytose keine hypertrophischen, sondern nur trachychromatische Lymphocyten und Leukocyten aus dem betreffenden lymphoiden Organ in die Circulation übertreten. Ferner scheint es sicher nicht richtig, dass bei vermehrtem Säfte-Afflux zu einem gereizten, functionirenden lymphoiden Organ in diesem nur hypertrophische amblychromatische Formen gefunden werden, was der Fall sein müsste, falls die discutierte Voraussetzung generelle Bedeutung beanspruchen dürfte.

B, c. 1, a). Die kleinen trachychromatischen Formen wachsen zu den grösseren amblychromatischen heran.

Einhorn, A. Fränkel: kleine Lymphocyten werden zu grossen. Rindfleisch: Normoblasten wachsen zu Megaloblasten aus. Für diese Betrachtungsweise könnte herangezogen werden, dass nach Zacharias¹⁾ und O. Hertwig²⁾ das formative Wachsthum der Kerne mit Wasser-Aufnahme, also procentischer Abnahme des Nuclein, Hand in Hand geht. Ferner besteht bei den Pathologen³⁾ die Neigung, im „Alter“, schlechthin im Gegensatz zur Jugendlichkeit, etwas Dekrepides, eine Art von physiologischer Degeneration zu sehen und anzunehmen, dass im Alter eine Resistenz-Abnahme gegenüber schädlichen Einflüssen vorläge. Thatsache ist ja allerdings, wie schon ausgeführt, dass die grossen amblychromatischen Formen sehr labile Gebilde sind und besonders zur Cytolyse neigen; erinnern doch auch ihre blassgefärbten, wolkig diffusen Kerne oft an hydropische, karyolytische Gebilde. Dass schliesslich auch Nuclein-Armuth ein Zeichen von Alter sein kann, ist unserer Vorstellung unter Anderem durch die Darlegungen Witkowsky's⁴⁾ wenigstens für Ganglienzellen näher gerückt.

¹⁾ Zacharias: Flora, Ergänzungsband LXXXI, 1895.

²⁾ Hertwig: a. a. O. S. 33.

³⁾ cf. z.-B. Bettmann: Habilitations-Schrift, Heidelberg 1898, Seite 56, Zieglers, Beitr. XXIII.

⁴⁾ Witkowsky: Archiv für Psychiatrie, XIII, 1882, Seite 724.

Trotzdem kann ich mich dieser Idee nicht anschliessen. Schon die Voraussetzung, dass Alter und Resistenz-Verminderung Hand in Hand gehen sollen, bedarf der Correctur. Zugegeben muss ja werden, dass das hohe Alter Schädlichkeiten leichter erliegt und, auf Grund dieser Constitutions-Aenderung, zu gewissen Degenerationen neigt, immerhin doch aber nicht zu allen insgesamt. Ist z. B. das Senium zu grossen functionellen Kraftleistungen weniger im Stande, was wiederum eine Folge der bei ihm vorhandenen Fragilität, Wasserarmuth und Inspissation sein könnte, und bricht es auch unter mancher groben, mechanischen Last zusammen, so ist es nichts desto weniger im Allgemeinen recht widerstandsfähig gegenüber nutritiven Schädigungen, etwa Hunger und Durst. Umgekehrt vermag die zarte, sich noch entwickelnde Jugend gewisse chemische Schädigungen, Nahrungs-Vorenthaltung u. s. w., nicht zu ertragen, kann aber, in Folge seiner Geschmeidigkeit, sehr wohl grössere mechanische Widerstände leichter überwinden. Wie man sieht, kann man also nicht gut von absoluter Widerstandsfähigkeit gegen alle möglichen Schädigungen sprechen; es kommt vielmehr dabei auf die Art der Noxe an. Statt von Vorhandensein oder Fehlen der Resistenz, wäre es vielleicht richtiger, von grösserer oder geringerer Anpassungs-Fähigkeit zu sprechen. Als weiterer Factor kommt hinzu, dass zwischen den Extremen des hohen Alters, der Involution und der frühen Jugend ja schliesslich noch das reife „Alter“ liegt, welches im Verhältnisse zum ersten zwar jünger ist, immerhin aber doch, im Verhältnisse zum letzteren, bereits etwas Katabiotisches in sich schliesst. Trotzdem liegt doch gerade auf diesem Gipfel-punkte der Entwicklung und Reife auch der Gipfel der Leistungsfähigkeit, um nicht zu sagen die höchste, fast absolute Resistenz, woraus folgt, dass in diesem Falle die „ältere“ Zelle, trotz der von pathologischer Seite geäusserten Voraussetzungen, die kräftigere und widerstandsfähigere ist. Mit anderen Worten, der Ausdruck „Alter“ darf nur als relativer, nicht als absoluter Begriff gelten. Ganz abgesehen also davon, dass man eigentlich nur von Disposition für bestimmte Schädlichkeiten sprechen dürfte, dass ferner die grössere oder geringere Resistenz schlechtweg keine Function eines bestimmten Lebensalters, einer Altersstufe ist, so läuft

auch weiter die Resistenz-Aenderung, ihre Zunahme und Abnahme ganz allgemein, nicht parallel dem Process der Cytogenese. Während die Alters-Entwicklung in gerader Linie fortläuft, ist die Zunahme oder Abnahme der Disposition für Schädlichkeiten einer Curve zweiten Grades vergleichbar mit Gipfel, aufsteigendem und absteigendem Schenkel. Werden diese anthropomorphosirenden Vergleichen auf die rothen Blutkörperchen übertragen, so stimmen wir hier, entgegen Bettmann, mit M. B. Schmidt überein, der es als eine Folge des Pfitzner'schen¹⁾ Gesetzes erkannte, dass die Hb-reicheren Formen die älteren, die Hb-armen die jüngeren seien, obwohl doch die letzteren bei ihrem zarten Bau den meisten Schädlichkeiten am wenigsten Widerstand entgegensetzen können. Auch von allgemeinen Betrachtungen über Zell-Entwicklung und Hb-Bildung ausgehend, haben wir stets die Hb-reichen, im Allgemeinen aber resistenteren, kleinen Normocyten für die später entstandenen, die Hb-armen, grossen Megalocyten, trotz oder eigentlich gerade wegen ihres zarten Baues, für die ursprünglicheren Gebilde erachtet.

Während wir, was die verschiedene Resistenz der grossen und kleinen Zellen anbetrifft, derselben Ansicht mit Bettmann sind, trotzdem aber, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, über die Deutung ihrer Alters-Stadien zu entgegengesetzter Meinung gelangt sind, haben Marchand und wir die gleiche Ansicht betreffs der Alters-Deutung grösserer und kleinerer Zellen, obwohl wir auf verschiedenen Voraussetzungen fussen.

Marchand²⁾ hält nemlich, ebenso wie wir, gewisse grosse Formen der Leukocyten für die jüngeren, aber aus anderen Gründen, nemlich, weil sie, grade im Gegensatze zu unserer und Bettmann's Annahme, sich bei anderer Gelegenheit als widerstandsfähiger und mithin lebensfrischer erwiesen hätten, als die bei der gleichen Gelegenheit weniger widerstandsfähig manifestirten kleineren, trachychromatischen Formen; er fusst also ebenfalls auf der Anschauung der Pathologen, dass geringe

¹⁾ Das Pfitzner'sche Gesetz besagt, dass, je jünger eine Zelle in der Entwicklung ist, um so nucleinärmer ihr Kern sei, und umgekehrt. Schmidt fand, dass die nucleinreichsten, pyknotischen, kernhaltigen Blutzellen auch am meisten Hb führen.

²⁾ Marchand: Ziegler's Beiträge, IV, 1888.

Resistenz ein Zeichen von Alter sei. Weil nemlich die erst bei länger bestehender Entzündung, also spät in die Erscheinung tretenden grossen, meist mononucleären leucocytoiden Amöbocyten mit den grossen, matt färbbaren, blasigen Kernen sich länger erhalten und nicht so schnell zu Grunde gehen, wie die zuerst vorhandenen gewöhnlichen, kleineren und multinucleären trachychromatischen Leukocyten, ja, weil sie sogar letztere durch Phagocytose zerstören, so hält er erstere, auch ganz abgesehen davon, dass sie uninucleär im Gegensatze zu letzteren sind, für die kräftigeren und lebensfähigeren, also jüngeren Gebilde.

Auch wir acceptiren mit Marchand die Deutung, dass die grossen, matt gefärbten Formen die weniger entwickelten sind, schliessen dieses aber nicht aus der grösseren Lebensfrische und Dauerhaftigkeit, — denn wir betonten ja, dass sie in anderer Hinsicht (Cytolyse) wieder sehr degenerativ veranlagt sind, — sondern aus anderen, bei früherer Gelegenheit des öfteren hervorgehobenen Thatsachen der allgemeinen Cytologie. Es ist hier ganz besonders das von Pfitzner aufgestellte Princip, welches uns veranlasst, in amblychromatischen rothen und weissen Zellen die unreiferen, unfertigen, weniger entwickelten und früher gebildeten (proterogenen) Formen zu sehen.

Zwischen den Wanderzellen der Entzündung und den rothen Blutzellen in anämischem Blute (Regeneration nach Blutverlust) besteht aber noch ein weiteres analoges Verhalten, auf welches wir später noch näher einzugehen haben werden, dass nemlich die grossen, amblychromatischen Formen erst später, bei längerer Dauer und zunehmender Intensität des Reizes, auf dem Beobachtungs-Platze erscheinen.

Darum haben wir auch die amblychromatischen Zellen früher als Protocyten, die trachychromatischen als Metacyten bezeichnet, so dass man der Gleichartigkeit halber, statt von Megalocyten und Normocyten, von Erythroprotocyten und Erythrometacyten sprechen kann. Ebenso hätten wir dann, statt Makro-Lymphocyten und α , ε u. s. w. Myelocyten, nunmehr basophile und α , ε u. s. w. Protocleuciten, statt Mikro-Lymphocyten und α , ε u. s. w. Leukocyten, basophilen und α , ε u. s. w. Metaleuciten zu unterscheiden.

Leukocyten im weiteren Sinne			
	Lymphocyten	Granulocyten	Erythrocyten
Protoeyten	Makrolymphocyten (karyosphärisch usw.)	α , ϵ usw. Myelocyten (karyosphärisch usw.)	Megalocyten (leptochromatisch usw.)
	= basophile Proto- leuciten	= α , ϵ usw. Proto- leuciten	= Erythroprotocyten
Metacyten	Mikro-Lymphocyten (karyosphärisch usw.)	α , ϵ usw. Leukocyten (karyosphärisch usw.)	Normocyten (leptochromatisch usw.)
	= basophile Meta- leuciten	= α , ϵ usw. Meta- leuciten	= Erythrometacyten

B, c, 1, β). Im ersten Theile dieser Arbeit hatten wir die Lehre discutirt und zurückgewiesen, nach welcher die farblosen plurinucleären Leukocyten direct aus uninucleären Myelocyten entstehen sollen. Auch für rothe Zellen wird z. B. von S. Askanazy angenommen, dass die Hb-reichen kleinen Normocyten direct aus den amblychromatischen, Hb-armen und zum Theil polychromatophilen Megalocyten durch Alterung hervorgehn, zumal da letztere, soweit sie im Blut zur Beobachtung kommen, überwiegend structurirte, jugendliche, erstere meist schon mehr oder weniger pyknotische, senile Kerne aufweisen. Der gegen diese Anschauung vorgebrachte Einwand, dass ja dann die kleineren Formen nicht, wie man annehmen sollte, die jüngeren, sondern vielmehr die älteren, dagegen die grossen die jüngeren seien, ist freilich nicht stichhaltig. In derselben Weise, wie die oben sub B, c, 1 α erörterten Anschauungen über die Resistenz zu würdigen; man hat daran festzuhalten, dass die absolute Zellengrösse kein directer Massstab für das Zellalter ist. Schon Virchow¹⁾ hat darauf hingewiesen, dass mit dem zunehmenden Alter eine Zelle erst wächst, dann aber sich wieder verkleinert, so dass Anfangs- und Endpunkt der Curve unter Umständen der Abscisse gleich nahe kommen, wenssion sie von der Ordinate, bei der einseitigen Tendenz der Bewegung, verschieden weit entfernt sind. In diesem Sinne ist denn allerdings die progrediente Alterung zugleich schon eine Art von regressiver Metamorphose, und auch hier zeigt sich, dass anäbiotische und katabiotische Bilder

¹⁾ Virchow: a. a. O. S. 165.

(alte und junge Zellen), wenn man nur auf ein einzelnes morphologisches Symptom (Kleinheit), und nicht auf den gesamten morphologischen Habitus achtet, äusserst ähnlich sein und zu den ärgsten Missdeutungen Veranlassung geben können. Die kleinen Formen können also sehr wohl die später entstandenen (hysterogenen) und älteren sein. Hierfür spricht auch die Existenz ganz besonders grosser Zellen bei phylogenetisch tiefer stehenden Thieren, zum Beispiel die rothen Blutzellen bei Amphibien, sowie der Umstand, dass auch in ontogenetisch frühen Entwicklungs-Epochen des Embryo diese Zellen ganz besonders gross und in überwiegender Zahl als Megalocyten zu deuten sind, während später fast nur Normocyten in die Erscheinung treten; auch der Umstand, dass Mitosen, also Verjüngungsformen, wie sich solche besonders bei Embryonen und bei perniciöser Anämie finden, überwiegend an Megalocyten beobachtet werden¹⁾, könnte für die Anschauung S. Askanazys sprechen, dass die Normocyten ältere Gebilde sind, um hier ganz davon abzusehen, dass die Normocyten Hb-reich, die Megalocyten meist Hb-arm, polychromatophil und fuchsinophil sind. Trotzdem glauben wir aber doch einen directen Uebergang von Megalocyten in Normocyten ablehnen zu müssen, aus denselben Gründen, aus denen wir dieses

¹⁾ Im normalen erwachsenen Knochenmark der normalen Säuger fehlen Mitosen so gut wie völlig. Hier findet die Neubildung der Erythrocyten nicht homoplastisch aus Erythrocyten, sondern überwiegend heteroplastisch aus Lymphocyten statt. Während bei überstürzter (embryonaler) Blutbildung, wie sie sich auch bei schwerer, progressiver Anämie findet, in Megalocyten Mitosen (oft auch pluripolare und versprengte) beobachtet werden, finden sich bei Normocyten directe amitotische Kernknospungen, Bilder degenerativer Karyorrhesis, wie sie ebenfalls im normalen Mark Erwachsener vermisst werden. Dass die Mitosen zu Megalocyten gehören, wird eigentlich nur aus dem polychromatophilen Cytoplasma und den mattgefärbten Chromosomen geschlossen. Dies ist auch ein Grund, in gewissen polychromatischen Zellen mit matt-pyknotischen, unregelmässigen Kernen Megaloblasten-Tochterzellen zu sehen, die eben erst aus der Mitose hervorgegangen sind, und deren verklumpter Kern eine sogenannte „Jugenpykno“ aufweist. (vgl. Pappenheim, Dieses Archiv 145 1896 S. 596, 97.) Bei Amphibien (bes. Urodelen) findet man in der hämatopoetischen Periode fast stets in den blutbildenden Organen auch erwachsener Thiere Mitosen von Megalocyten und Normocyten.

oben (Theil I) bei Myelocyten und Leukocyten gethan haben, nemlich auf Grund der Befunde alter, relativ Hb-reicher, pyknotischer, amblychromatischer, und structurirtekerniger junger trachychromatischer Zellformen. Nach unserer Anschauung sind die amblychromatischen Protocyten nicht die „Jugendformen“ der Metacyten, sondern deren „Mutterzellen“. Die Mutter aber pflegt auf ein längeres individuelles Eigenleben zurückzusehen, wie der zu ihr gehörige Schössling. Megalocyt heisst also nicht junger, Normocyt nicht alter Erythrocyt.

B, c, 2. Auf welche Weise gehen aber nun die kleineren, trachychromatischen Normocyten, Leukocyten und Kleinen Lymphocyten, die auch wir mit S. Askanazy für die späteren und in gewissem Sinne „älteren“ (hysterogenen) ansehen aus den amblychromatischen Megalocyten, Myelocyten und Grossen Lymphocyten hervor?

Unsere Meinung geht dahin, dass, wie im ersten Theile ausgeführt ist, überhaupt nicht der einzelne Myelocyt direct cytogetisch zum Leukocyten heranaltert, sondern dass höchstens die Arten der Myelocyten u. s. w. auf gewebes-phylogenetischem Wege sich in frühen embryonalen Epochen ganz allmählich durch functionelle Anpassung und Vererbung der erworbenen Eigenschaften in die Arten der Leukocyten u. s. w. umgebildet haben, ebenso, wie sich z. B. im Hoden die Spermatogonien, bei denen man doch auch unreifere und ältere Zellformen unterscheiden kann, in die Spermatocyten mit den ganz anders gearteten Kernen umformen.

Wenn sich aber nun eine Zellart allmählich zu einer anderen mit veränderten eigenen Art-Charakteren umbilden und differenziren soll, so kann dieses augenscheinlich nur indirect, auf dem Wege der Karyokinese geschehen. In der That lässt H. F. Müller die Kleinen Lymphocyten aus den Grossen, theilungsreifen Keimcentrums-Zellen (Lymphogonien) durch Mitose entstehen, und es ist kein Grund vorhanden, bei den zwischen Leukocyten und Hb-führenden Elementen obwaltenden analogen Verhältnissen, diese Annahme nicht auch in entsprechender Weise für letztere gelten zu lassen.

Es ist nun die Frage, ob durch den Act der Mitose selbst diese Differenzirung der amblychromatischen Zelle zur Metazelle zu Stande kommt, oder wie sonst eine solche zu denken sei.

Es giebt nemlich Autoren, die durch den Vorgang der einmaligen Mitose an und für sich derartige Zell-Differenzirungen für möglich halten. So nimmt zum Beispiel Saxer an, dass während der Mitose, also durch dieselbe, in farblosen Zellen Hb producirt wird, und er deutet die karyokinetischen Figuren polychromatischer Hb-armer rother Blutzellen als eine Umwandlung farbloser Zellen zu rothen während der Theilung. Umgekehrt lässt Denys farblose Endothelien, Mosso Leukocyten aus Hb-führenden Zellen durch Mitose hervorgehen, was, wenn man sich überhaupt mit Bizzozero ablehnend gegen die Entstehung der Erythrocyten aus farblosen Zellen verhalten zu müssen glaubt, immer noch besser ist, als die Annahme einer Leukogenese aus ausgewanderten Erythrocyten-Kernen oder explodirten Blutkugeln. Wäre Saxer's Anschauung richtig, so könnte man ja auch folgerichtig annehmen, dass grosse granulirte Zellen, z. B. eosinophile, aus hyalinen durch Mitose entstehen, wofür aber die Befunde, da spärliche α -Strömungen sicherer festzustellen sind, als spärlicher Hb-Gehalt, keine Handhabe zu bieten scheinen.

Wir halten zu der Anschauung, dass durch den einmaligen Act der Mitose selbst immer nur vor der Hand Zellen derselben Art, wie die Mutterzellen, hervorgehen können, dass also die Mitose selbst kein Mittel zum Zwecke der plötzlichen, sofortigen, höheren Differenzirung ist. Das schliesst aber nicht aus, dass die aus der Theilung resultirenden Tochterzellen es in ihrer eigenen, cytogenetischen Entwicklung nach und nach zu höheren Stufen der Differenzirung bringen können, wie ihre Mutterzellen.

Bei der Ueberlegung, wie solches zu Stande kommen könnte, wie also, auf unseren Fall angewandt, etwa aus der Theilung grosser amblychromatischer Zellen eine kleinzellige Descendenz resultiren kann, die sich im weiteren Verlaufe ihrer Entwicklung als ausgesprochen trachychromatisch präsentirt, so wäre hier vielleicht die erb-ungleiche Theilung Hansemann's als in Betracht kommend ins Auge zu fassen; der Vorgang wäre dann so zu denken, dass eine Tochterzelle mehr Chromosomen, also schlechtweg mehr Nuclein, dabei aber weniger Cytoplasma erhielte, als die andere. Beläge für diese Ansicht habe ich bei meinen bisherigen Studien, obgleich ich Mitosen rother Blutzellen in verschiedensten Stadien und Phasen zu beobachten

Gelegenheit hatte, niemals gefunden. Auch müsste man ja erwarten, auf Zeichen fortgeschrittener Theilung zu stossen, bei der die eine, grössere Hälfte Hb-arm (wohl auch polychromatophil), die kleinere Tochterzelle Hb-reich wäre. Bleibt man aber auf dem Boden der Lehre von der Aequations-Theilung, und sucht man zu erklären, wie es kommt, dass die beiden entstandenen Tochterzellen im ausgewachsenen Zustande nicht mehr die ursprüngliche Grösse der Mutterzelle erreichen, so wären hier zwei Möglichkeiten zu erwägen: einmal können gewisse Zellen plötzlich zu sehr schnell auf einander folgenden Theilungen, d. h. zur Proliferation angeregt werden, in dem Sinne, dass die Tochterzellen sich schon wieder zu theilen anfangen, bevor sie selbst ganz ausgewachsen und herangereift sind. Es würde dann fast simultan und gleichsam explosiv, durch eine Art luxuriirender Dissemination eine ganze Brut von kleiner und immer kleiner werdenden Zellen abgesetzt werden. Auch den Thierzüchtern ist es eine durchaus geläufige Thatsache, dass durch Ueberzüchtung, d. h. durch zu häufige Inanspruchnahme der elterlichen Germinations-Apparate, mit der Zeit immer kleinere und mehr verkümmerte Individuen erzielt werden, welche auch ihrerseits selbst kein hohes Alter und keine eigentliche Reife erlangen, da jene Apparate nicht Zeit gehabt haben, sich zu erholen und genügend geweblich zu repariren. Auch sonst pflegen gewisse, auf niederer Entwicklungsstufe stehende Thierclassen, welche sich zur Art-Erhaltung im schweren Daseinskampfe sehr üppig, oft und reichlich vermehren, zwar sehr viele, aber ihrerseits auch wieder unvollkommen entwickelte Junge zur Welt zu bringen (Amphibien, Nager, Beutler), während hochdifferenzirte, besser geschützte Organismen im Ganzen seltener, und dann auch nur sehr wenige, dafür aber dann auch gleich höher entwickelte und mehr ausgetragene Junge zeugen. Schliesslich aber, bei ganz hoher Differenzirung, ebenso wie im hohen Alter (bei geistiger Ueberarbeitung u. s. w.) erlischt die physische generative Potenz (vgl. die Nuclein-Armuth in Ganglienzellen) vollkommen.

Nach Virchow ¹⁾ stände dieser vorhin geschilderte Vorgang der überstürzten Zellbildung als Granulation (bei Regeneration, Entzündung und vielleicht auch embryonaler Zellbildung) im

¹⁾ R. Virchow: Cellular-Pathologie, Seite 431.

Gegensätze zur Hyperplasis (Geschwulstbildung) und zum späteren physiologischen Gewebs- und Organ-Wachsthum, da bei ihr auf den erhöhten Wachstumsreiz hin stets nur gleich grosse Producte gesetzt werden. Wären nun für unseren Fall die Thatsachen dieser Hypothese entsprechend, so müssten einmal die neu entstandenen kleinen Elemente, wie bei der kleinzelligen „Kern“-Infiltration, nie Altersformen (Kernpyknose, Polymorphose) aufweisen, da sie ja, schon bevor sie die Zeugungsreife ihrer Mutterzellen erlangt haben, sich weiter theilen, und somit eigentlich mit der Zeit mehr und mehr nucleinärmer, als jene erscheinen müssten. Gerade im Gegentheile aber sind unsere kleinen Metacyten die nucleinreicheren und diejenigen, welche viel eher ein physiologisches und durch die Kernstruktur stark ausgesprochenes Senium erreichen, wie die früh degenerirenden Protocyten. Gerade die Metacyten erscheinen als wohl specificirte und bei weitem höher differenzirte Gebilde, als die Protocyten; sie machen niemals den Eindruck von durch Anaplasie entdifferenzirten, also indifferenten Granulationszellen. Auch würde das Wesen der Granulation in sich schliessen, dass der üppige Fortpflanzungstrieb bei Fortfall des formativen Reizes aufhört, und dass nun wieder aus den kleinen die früheren grossen Zellen gebildet würden, was ebenfalls unseren Voraussetzungen völlig entgegengesetzt ist.

Um zu erklären, wie die aus indirecter Aequationstheilung hervorgegangenen Gebilde es zu immer höherer Differenzirung bringen und so ihre Mutterzellen an Consistenz, Hb-Reichthum, Nuclein-Vorrath u. s. w. schliesslich überholen, dafür bleibt eigentlich nur eine Möglichkeit übrig.

Wir erinnern uns dabei, dass eine Zelle in ihrer cyto-genetischen Entwicklung erst wächst, dann aber wieder kleiner wird, dass sie aber auch neben diesem Entwicklungsgange fortschreitend an Nucleingehalt des Kernes zunimmt. Wir stellen uns nun vor, dass die Mutterzellen sich nicht, wie bei der überstürzten Wucherung, in jugendlicher Unreife und Nuclein-Armuth fortpflanzen, sondern dass gerade im Gegentheile bei einigen zur Differenzirung designirten eine etwas verzögerte Fortpflanzung erst bei oder nach der höchsten Reife stattfindet, wenn nemlich die jetzt nucleinreichen Zellen wieder beginnen, kleiner zu werden.

Unter diesen Umständen wird thatsächlich der jeweilige, von der Mutterzelle im Laufe ihrer eigenen cytogetischen Entwicklung erworbene und im Augenblicke der Fortpflanzung bestehende Differenzirungs-Zustand als solcher auf die Tochterzelle übertragen, welche dann aber, ihrerseits sich in der eben angedeutenden Weise fortentwickelnd, einen höheren Ausbildungsgrad, als die Mutterzelle, erwerben muss, der nun in gleicher Weise seinerseits wieder weiter vererbt und mehr und mehr vervollkommenet wird. Indem auf diese Weise stets die Tochterzelle einen immer kleineren, dafür aber nucleinreicheren und consistenteren Habitus als die Mutterzelle erhält, müssen schliesslich typische kleine Lymphocyten, Normocyten u. s. w. gebildet werden. Dies geht aber nicht ad infinitum so fort, ebensowenig, wie die Bäume in den Himmel wachsen, sondern hier macht der Process Halt, und nun, nachdem die erstrebten, bezw. determinirten Eigenschaften erworben sind, greift statt einer hinausgeschobenen Theilung der Modus einer normalen, adaequaten rechtzeitigen Fortpflanzung Platz, und die erworbenen Art-Merkmale werden nun constant erhalten und der Nachkommenschaft überliefert, ohne dass eine weitere Variation derselben stattfindet. So werden in früheren Bildungs-Epochen, wo das Wachsthum und der Fortpflanzungstrieb noch stärker ist und der formative Reiz noch indifferentes und bildungsfähiges Material antrifft, meist gross werdende und stark wachsende Zellen geschaffen. Die Megalocyten und grossen Lymphocyten proliferiren. Das rothe Mark ist ein Granulationsgewebe. Später, wo der Organismus schon differentere Eigenschaften erworben hat, ist sowohl der Theilungs- wie der Wachsthumstrieb ein geringerer. Die Zellen wachsen langsamer, bleiben kleiner und ruhen länger. Der häufig zu erhebende Befund von mittelgrossen, sich theilenden Zellen mit ziemlich chromatinreichen Kernen (Zwischengliedern), von denen man oft, da bei der Theilung der Kern-Charakter sehr verwischt wird, nicht sagen kann, ob Myelocyt oder Leucocyt, Megalocyt oder schon Normocyt vorliegt, spricht vielleicht ebenso für diese unsere Annahme, wie die Thatsache, dass es oft auch von ruhenden mittelgrossen Zellen mit mittlerem Nucleinvorrath äusserst schwer ist zu sagen, ob noch grosser oder

schon kleiner Lymphocyt, junger kleiner Megalocyt oder junger grösserer Normocyt, vorliegt. Dass solche „Zwischenformen“ nicht im Sinne von directen „Uebergangsbildern“¹⁾ zu deuten sind, ist früher des Weiteren erörtert worden²⁾.

(Schluss folgt.)

II.

Ueber Geschwülste der Dura mater.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich.)

Von

Dr. Felix Engert in Berlin.

Relativ selten erregen Geschwülste der Dura mater klinisches Interesse; nur der Fungus durae matris, das Sarcom, kommt hierbei in Betracht, und auch hiervon findet man recht spärliche Berichte in der Literatur. Mit der geringen Aufmerksamkeit, die man vom praktischen Standpunkt aus diesen Geschwülsten entgegenzubringen hat, stimmt ihre theoretische Bedeutung nicht überein. Insbesondere sind jene eigenartigen Neubildungen, die als Psammome bekannt sind, vielfach Gegenstand theoretischer Betracht-

¹⁾ S. Askanazy hält die lymphocytenartig schmalleibigen Normocyten mit structurirten Kernen für „Uebergangszellen“ von Megalocyten zu Normocyten mit breiterem Zelleib und pyknotischen Kernen. Wir halten sie für junge Normocyten und unterscheiden auch bei den Megalocyten junge von alten Formen. In beiden Arten geht die cytogenetische Alterung in gleicher Weise vor sich, indem die junge Zelle erst wächst, indem der Leib sich verbreitert und dann der Kern sich verkleinert. Bei den Normocyten ist der junge Kern schon von Anfang an plumper und nicht so zierlich, wie bei den Megalocyten, bei denen wiederum der alte Kern nie pyknotisch wird.

²⁾ Vgl. die besonders instructiven Abbildungen Theodor's (Arch. f. Kinderheilkunde, Heft 3, 1900, XXVIII), die junge und ältere Megalocyten (Fig. 11 u. 12), junge und ältere grössere Normocyten (1, 4, 13, 14), junge und alte kleine Normocyten, Microcyten (22 b, 7, 9) neben einander darstellen.