

V.

Ueber das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Urethralsecret.

Ein Beitrag zur allgemeinen Histologie der Entzündung.

Von

Dr. A. Pappenheim in Königsberg i. Pr.

I.

Die modernen histo-pathologischen Untersuchungen über Entzündung und Eiterung knüpfen an jene epochale Untersuchungs-Anordnung Cohnheim's an, durch die bekanntlich die sinnfällige Wahrnehmung der Locomotion und Emigration weisser Blutkörperchen auf einen krankhaften Reiz hin direct ermöglicht wurde. Auf Grund dieser Beobachtungen hat die Cohnheim'sche Schule sich sehr bald berechtigt geglaubt, Eiterzellen und farblose Blutkörperchen ihrem Wesen nach identificiren zu dürfen und das entzündliche, eitrige Secret ohne Weiteres für ein Extravasat zu halten. Man glaubte nicht nur, dass ein farbloses Blutkörperchen nach seiner Emigration zum Eiterkörperchen wurde, sondern meinte auch in einseitiger Verallgemeinerung annehmen zu können, dass jede Eiterzelle ein ausgewanderter multinucleärer Leukocyt sei, während man früher mit Virchow farblose Blutkörperchen und Eiterzellen insofern doch unterschieden hatte, als man entweder in den Eiterkörperchen irgendwie veränderte oder degenerirte Leukocyten sah, oder als man nicht jede Zelle im Eiter auch als hämatogenes Product und als spezifisches Eiterkörperchen anerkannte.

Wiewohl sich das strikt bewiesene Factum der Emigration in keiner Weise ableugnen liess, hat sich doch gegen die einseitige hämatogene Lehre sehr bald eine starke Reaction geltend gemacht; Ja Stricker, Grawitz u. A. gingen sogar so weit, unter gewissen Umständen, an gefässlosen Theilen den histiogenen Elementen die wesentlichste, wenn nicht gar die einzige Rolle bei der Eiterbildung zuzuschreiben. Es würde zu weit führen,

hier des Einzelnen auf das Für und Wider der sattsam bekannten Controversen einzugehen. Momentan scheint, Dank der zwingenden Beweisführung und den exacten Untersuchungen Marchand's¹⁾ und seiner Schüler Hammerl²⁾ und v. Büngner³⁾, die Streitfrage zu dem Ende gediehen zu sein, dass wir wieder in etwas modificirter Form zu der ursprünglichen Lehre Virchow's zurückgekehrt sind, nach der sowohl hämatogene, wie histiogene⁴⁾ Zellformen an der Eiterbildung participiren.

Es gelang Marchand, den Ablauf von Reizungen geringer Intensität und protrahirteren Verlaufes, die nur durch blande mechanische Fremdkörper ausgelöst waren und daher nicht zu stürmischer Eiterbildung führten, in ihren einzelnen Stadien an Schnitten schrittweise zu verfolgen. Er konnte dabei constatiren, dass im ersten Beginne der Entzündung das gereizte Gewebe derart reagirt, dass kleinere multinucleäre Leukocyten mit stark färbbaren Kernen aus den Capillaren nach dem Locus laesionis hin auswandern, um dort den Kampf mit der betreffenden Noxe durch Phagocytose, Wallbildung, Alexin-Secretion u. s. w. aufzunehmen. Haben diese Zellen ihre Schuldigkeit gethan, so zerfallen sie rasch nekrobiotisch, und, wenn nicht frische Exemplare ihrer Art nachfolgen müssen, was nur geschieht, wenn der acute Entzündungsreiz fortdauert, ohne dass das Gewebe sich an ihn gewöhnt hat, so trifft man im weiteren abklingenden Verlauf der Erscheinungen sehr bald keine multinucleären Eiterzellen mehr an. Dafür erscheinen jetzt grössere Zellformen mit bläschenförmigen, theils runden, theils etwas eingebuchteten, blasser färbbaren Kernen von anscheinend langsamerer Locomobilität und auch länger wäherender Lebensdauer. Diese säubern alsbald den Schauplatz von den Resten der untergegangenen Leukocyten,

¹⁾ Marchand, Ziegler's Beitr. IV 1889, Marburger Sitzungsberichte No. 3 und No. 6.

²⁾ Hammerl, Ziegler's Beitr. XIX 1896.

³⁾ v. Büngner, Ziegler's Beitr. XIX 1898.

⁴⁾ Unter histiogenen Zellen sind zumeist Bindegewebszellen, ferner Zellen der übrigen Bidesubstanzen, Gefäss- und Serosa-Endothelien zu verstehen. Die alte Auffassung einer Metaplasie von Deck-, Drüsen- oder Schleimbaut-Epithelien zu „Eiterkörperchen“ konnte sich nicht halten, doch kommen natürlich auch diese Zellen als solche im Eiter vor.

indem sie dieselben durch Phagocytose in sich aufnehmen; sie sind es auch, die alsdann an der Regeneration des durch directe Nekrose oder Histiolyse verloren gegangenen Gewebsmateriales, bezw. an der Organisation und Durchwachsung des porösen, „einheilenden“ Fremdkörpers thätigen Antheil nehmen, sich im weiteren Verlauf wieder zu sessilen Fibroblasten verwandeln und Dauergewebe produciren.

Marchand konnte feststellen, dass diese meist erst im späteren Verlauf der Reizungs-Erscheinungen auftretenden ein-kernigen Amöbocyten nicht aus den gleich zuerst auftretenden multinucleären Leukocyten hervorgegangen sind, dass überhaupt beide Zellformen in keinem unmittelbaren genetischen Connex zu einander stehen.

Zwar sind von gewisser Seite Gründe dafür beigebracht worden, dass multinucleäre Zellen durch Quellung, wobei ja die Kerne ebenfalls blasser färbbar werden, direct in uninucleäre Formen übergehen können. Indessen konnte Marchand zeigen, dass die von ihm beobachteten uninucleären Zellen nach dem völligen oder theilweisen Untergang der multinucleären Blutzellen als neue Ankömmlinge am Orte der Reizung eintrafen. Auch sonst sprach ihre grössere Widerstands-Fähigkeit gegenüber den schädlichen Reizen, ihre längere Lebensdauer und ihre bedeutende Phagocytose nicht für gequollene, d. h. degenerirte Elemente, sondern im Gegentheil für frische und lebenskräftige Formen.

Mit Bezugnahme auf die herrschende Anschauung, dass multinucleäre Zellen aus uninucleären entstehen, könnte man daher diese spät erscheinenden uninucleären, blaskernigen und lebens-frischen Zellen umgekehrt für die jugendlichen Vorstufen der zuerst erscheinenden, reiferen, senilen und hinfalligeren multinucleären Blutzellen halten. Man würde dann allerdings doch einen genetischen Connex zwischen beiden Zellformen annehmen, nur dass man die Umwandlung nicht auf dem Schauplatz selbst sich vollziehen und ferner überhaupt eine umgekehrte Reihenfolge des Umwandlungs-Vorganges gelten liesse; man würde mit anderen Worten folgern, dass Anfangs aus der Blutbahn die reiferen, älteren und daher hinfalligen Zellen auswandern, später aber, bei weiterem Bedarf und noch fortbestehendem Reizungs-zustand, nach Verbrauch des fertigen Zellmaterials, junge, weniger

reife Zellformen erhalten müssen, ähnlich wie bei ganz schweren Anämien Myelocyten mit schwach färbbaren, chromatinarmen Kernen aus dem Knochenmark in das Blut an Stelle der Normocyten leichter Anämieen mit dunkel färbbaren Kernen übertreten.

Abgesehen nun davon, dass sich selbst bei eitrigen Entzündungen stärksten Grades kaum je eine direct hierauf zu beziehende Hypoleukocytose des Blutes, eine Erschöpfung des fertigen Leukocyten-Materials nachweisen lässt, konnte Marchand auch bei seinen Untersuchungen direct zeigen, dass die später erscheinenden uninucleären, resistenteren und an der Neubildung des Gewebes theilnehmenden Wanderzellen und die kleineren, zuerst auftretenden multinucleären labilen Elemente ganz verschiedener Herkunft sind, mithin in überhaupt keinem genetischen Zusammenhang stehen können. Während die hämatogene Herkunft der bei Beginn der Entzündung auftretenden hinfälligen multinucleären Wanderzellen durch ihre Auswanderung aus den Gefässen deutlich zu folgern war, liessen sich die blasskernigen uninucleären, zuletzt erscheinenden Wanderzellen durch eine fortlaufende Kette nebeneinander liegender Uebergangsbilder auf typische, spindlige Zellen des fixen Gewebes zurückführen, welche in Folge der entzündlichen Fluxion erst hypertrophisch werden, aufquellen, alsdann aber proliferiren und besagten blasskernigen, histogenen Wandzellen Dasein und „Freiheit“ geben. Erstere Zellen dürften somit identisch sein mit den von Cohnheim beobachteten, aus den Gefässen auswandernden multinucleären, farblosen Blutkörperchen oder Leukocyten, welche schon Virchow von den nicht auswandernden einkernigen Lymphkörperchen getrennt hatte, — Marchand nennt sie leukocytäre Wanderzellen; — letztere hingegen, die eine Zellform *sui generis* bilden, nennt Marchand, indem er sie von den wanderfähigen Leukocyten des Blutes unterscheidet, leukocytoide Wanderzellen.

Diese beiden Zellformen, die nach der Zeitfolge ihres Auftretens und nach ihrer Entstehung verschieden sind, und die auch, wenn ihre morphologischen Charaktere völlig ausgesprochen sind, der Rubrizirung in die eine oder andere Art geringere Schwierigkeit in den Weg legen, können indess doch an Schnittpreparaten nicht überall mit ausreichender Schärfe auseinander

gehalten werden, und man findet stellenweise „Uebergangsbilder“, die eine genaue Identificirung der betreffenden Zellen bisweilen fast zur Unmöglichkeit machen. In Schnitten z. B. aus einer Zeit, wo bereits beide Zellformen neben einander vorkommen, dürfte es bisweilen recht schwierig sein, von mittelgrossen Zellen mit eingebuchteten, aber nicht völlig multinucleären und mässig dunkel gefärbbaren, nicht absolut bläschenförmigen Kernen mit Sicherheit auszusagen, ob sie leukocytoide, histiogene oder leukocytaire, hämatogene Zellformen vorstellen. Die Ursache davon ist wesentlich darin zu suchen, dass bei den histologischen Schnitt- und Färbemethoden die für die Classificirung wichtigen Eigenschaften der Zellen, wie die tinctoriellen und chromatophilen Verhältnisse der Zelleiber u. s. w., wie wir unten noch weiter ausführen werden, meist völlig verloren gehen. Jedenfalls giebt Marchand an, dass bei den angewandten Methoden seine histiogenen, leukocytoiden Zellen morphologisch und tinctoriell ganz den ungekörnten basophilen, uninucleären, grosskernigen Leukocyten des normalen Blutes gleichen, welche ja bekanntlich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung ebenfalls „Uebergangsbilder“ zu multinucleären, neutrophil gekörnten Leukocyten vortäuschen, beim Cohnheim'schen Versuche die Gefässe aber nicht verlassen sollen.

Wird schon durch die Bedingungen der histologischen Schnittmethode und der angewandten Hämatoxylin-Färbung die sinnfällige Unterscheidung polymorphkerniger, histogener Wanderzellen und multinucleärer Blutleukocyten im entzündeten Gewebe oft zur völligen Unmöglichkeit, so wird durch die von Marchand betonte Isomorphie der leukocytoiden Wanderzellen mit den blasskernigen uninucleären Blutleukocyten dieser Schwierigkeit auch theoretisch noch ein neues Moment hinzugesellt und die Complicirtheit der ganzen Frage erheblich gesteigert. Phagocytose und amöboides Verhalten kommen, wie wir sahen, in gleicher Weise den multinucleären hämatogenen, wie den uninucleären histogenen Entzündungszellen zu, aber es ist auch weder die Kernpolymorphose ein ausschliessliches Kriterium des Blutleukocyten-Characters, noch die Einkernigkeit eine Domäne der Histogenität; ja selbst blasskernige Formen sind unter den Blutleukocyten in Form der grossen Lymphocyten und Myelocyten hinlänglich bekannt.

Was das Schicksal der Entzündungszellen anbetrifft, so scheint die Mehrzahl der Forscher anzunehmen, dass nur die uninucleären, nicht die multinucleären Zellen am Wiederaufbau des Gewebes theilnehmen; wie aber erwähnt, giebt es auch unter den histogenen Elementen solche mit Kernpolymorphose, deren Betheiligung an der Regeneration doch nicht ohne Weiteres abzulehnen ist. Von den Blutleukocyten vollends sollen einerseits, nach der Meinung Mancher, multinucleäre Formen sich in uninucleäre zurückverwandeln können (Ehrlich), andererseits kommen auch präformirt im normalen Blute in geringer Zahl uninucleäre Formen von „Leukocytencharakter“ (s. u.) vor, über deren Emigrationsfähigkeit und Betheiligung an der Gewebs-Neubildung¹⁾ die Acten ebenfalls noch keineswegs geschlossen sind.

Halten wir nun schon mit Marchand einstweilen daran fest, dass bei der Entzündung ganz zu Anfang Blutleukocyten und zwar multinucleäre emigriren, erst später mit beginnender Granulation des umgebenden Gewebes uninucleäre histogene Zellen hinzuwandern (als Beweis für die Mitbetheiligung des fixen Gewebes an der entzündlichen Neubildung und für die Einleitung der Heilbestrebungen), Zellen, welche nicht gleich den Blutleukocyten untergehen, sondern sich in spindlige Bindegewebszellen zurückverwandeln, so ist doch trotz dieser einfachen Formel die Frage bis in alle Einzelheiten noch längst nicht geklärt. Am brennendsten harret eben der Punkt der Erledigung, ob auch uninucleäre Blutleukocyten auswandern können und ob sie, wenn dies der Fall ist, sich von den histogenen Wanderzellen irgendwie morphologisch, tinctoriell oder durch ihr Schicksal unterscheiden lassen.

Einstweilen dürfte es sich empfehlen, im Anschluss an Marchand, Emigrationsfähigkeit aus dem Blut allein bei den multinucleären Fress- und Wanderzellen der Entzündung vorzusetzen, uninucleäre Zellen aber daselbst als Abkömmlinge des fixen Gewebes anzusprechen und auch die Rückverwandlung in Spindelzellen nur den runden Wanderzellen histogener Abkunft zuzutrauen.

Ausser den wenigen bisher erwähnten einzelnen Typen von „Wanderzellen“, deren Mitbetheiligung bei der Entzündung bis

¹⁾ Vgl. Arnold, Dies. Arch. 132 u. 133, 1893.

jetzt sicher feststeht, giebt es nun noch eine grosse Reihe anderer „Rundzellen“, zu denen jene Typen von entzündlichen Wanderzellen gehören. Es sind dieses einmal die verschiedenen Leukocyten des adenoiden oder reticulären Bindegewebes, die Parenchymzellen des lymphatischen Apparates, und zweitens die sonstigen verschiedenen im Bindegewebe auftretenden Rundzellformen. Nicht von allen diesen ist es bis jetzt bekannt, dass sie überall bei der Entzündung auftreten, aber es dürfte empfehlenswerth sein, sie hier doch sämmtlich sich einmal zu vergegenwärtigen. Dass zwischen gewissen Leukocytenformen und gewissen entzündlichen Gewebszellen grosse Aehnlichkeit besteht, ist schon oben betont. Eine solche Aehnlichkeit besteht nun aber nicht nur zwischen den wenigen erwähnten Formen, sondern dieselbe ist eine weit umfassendere. Es scheint, dass fast jede histiogene Wanderzelle ein Ebenbild unter den Leukocyten des Blutes aufzuweisen hat.

Die fixen stern- oder spindelförmigen Stromazellen der verschiedenen Binde-substanzen werden unter mannigfachen Umständen, z. B. in Folge der durch die Entzündung gesetzten Reize, unter den Erscheinungen der Karyokinese zur Proliferation veranlasst, wobei ihre rundlichen Netzkömlinge aus dem sessilen in einen freieren Zustand übergehen und, je nachdem, als Granulationszellen oder freie Wanderzellen in die Erscheinung treten. Es scheint, als ob diese Granulationszellen der verschiedenen Binde-substanzen in diesem Zustand sämmtlich morphologisch mehr oder minder gleich sind. Die fixe spindel- oder sternförmige Binde-substanz-Zelle giebt hierbei den durch Anpassung und Differenzirung erworbenen Charakter auf und geht gleichsam durch eine Art von Anaplasie in einen indifferenten, gewissermaassen jugendlichen Zustand über, wie ihn die sogen. embryonalen Bildungs- oder Mesenchymzellen aufweisen. In diesem Stadium sind sie nun morphologisch und tinctoriell anscheinend absolut nicht von den gewissen Rundzellen des lymphoiden oder cytogenen Bindegewebes, bezw. den Parenchymzellen der sogenannten hämatopoetischen Organe zu unterscheiden.¹⁾ Während nun aber

¹⁾ Wir werden weiter unten zeigen, dass es sich um zwei völlig analoge Reihen von Rundzellen handelt, deren jede, sowohl die der histiogenen, wie die der hämatogenen Abstammung, verschiedene Gruppen umfasst. Die Zellen jeder histiogenen Gruppe haben ihr isomorphes

hämatogene Rundzellen dauernd auf dieser indifferenten, embryonalen Stufe zu verharren scheinen, gehen die histiogenen Rundzellen unter veränderten Lebensbedingungen, also z. B. nach Ablauf der Entzündungs-Erscheinungen bzw. der vorbereitenden, regenerativen Thätigkeit, wieder aus der runden durch Streckung in die bilaterale Körperform über. Letztere documentirt somit keinen höheren Alterszustand in der individuellen Cytogenese, sondern einen neuen, höheren Differenzirungs-Zustand, vergleichbar etwa der Umwandlung farbloser Zellen in Hämoglobin führende. Man wird somit annehmen können, dass das adenoide Bindegewebe gewissermaassen eine sehr niedrige Stufe unter den Bindegewebs-Substanzen repräsentirt, dessen Parenchymzellen eben dauernd auf einer indifferenten Stufe zu verharren bestimmt sind. Ob diese in die Maschen ihres Reticulum eingelagerten Rundzellen von den dortigen fixen, spindligen Reticulumzellen abstammen, ob sie ehemals von ursprünglich spindligen Endothelzellen hervorgegangen und ihr andauernd runder und isolirter Zustand gewissermaassen durch Anpassung an bestimmte, besondere Lebensverhältnisse erworben gedacht werden muss, also als eine Art von Differenzirung aufzufassen ist, als ob sie Ueberbleibsel embryonaler, nicht weiter differenzirter runder Mesenchymzellen sind, all dieses ist bis jetzt noch nicht festgestellt worden. So viel aber scheint klar, dass die Rundzellen des cytogenen Bindegewebes mit den jungen Granulationszellen der sonstigen Bindegewebszellen gewebes-

Correlat in einer entsprechenden hämatogenen Gruppe. Selbstverständlich lassen sich nicht entsprechende hämatogene und histiogene Zellen leicht unterscheiden, z. B. etwa eosinophile Blut-Leukocyten und lymphocytoide Granulationszellen. Auch bei den oben erörterten Untersuchungen Marchand's, bei denen multinucleäre Blut-Leukocyten und polymorphkernige Gewebszellen bisweilen nicht zu unterscheiden waren, handelt es sich wahrscheinlich auch um nicht entsprechende Zellformen, neutrophile Blutzellen und ungekörnte Gewebszellen (s. u.), die nur in Folge des eigenthümlichen Verhaltens der neutrophilen Granula im Schnitt und bei Hämatoxylin-Anwendung, sowie wegen der Unmöglichkeit, basophile Leukocyten mittelst Hämatoxylin-Färbung als solche ebenfalls deutlich zu machen, isomorph erscheinen. Dagegen entsprechen sich völlig die mononucleären, histiogenen, bläschenförmigen Wanderzellen und die grossen uninnucleären Leukocyten des Blutes.

phylogenetisch nahe verwandt sind, und es ist begreiflich, dass die fixen Stromazellen in ihrem indifferenten Jugendzustand von gewissen hämatogenen, farblosen Rundzellen schwierig zu unterscheiden sind¹⁾. Bei beiden Formen finden sich, wie schon hervorgehoben, Zellen mit runden und Zellen mit eingebuchteten Kernen. Erstere scheinen die jugendlichen, letztere die reiferen und älteren

¹⁾ Nach den neuesten Untersuchungen Marchand's scheint sich der von ihm auf Grund früherer Beobachtungen construirte Unterschied zwischen hämatogenen und histiogenen Wanderzellen, der sich allerdings weder morphologisch, noch tinctoriell streng nachweisen liess, wieder zu verwischen; in den adventitiellen Klasmatoocyten Ranvier's hat er nemlich, wie es scheint, die gemeinsame Urform sowohl der leukocyitären, wie der leukocytoiden Elemente gefunden. Diese bindegewebigen Elemente liefern bei der Proliferation Abkömmlinge, die nach jeder Richtung hin den leukocytoiden Wanderzellen gleichzusetzen sind. Aus letzteren wiederum soll, wahrscheinlich wohl indirect durch Karyomitose, eine Brut junger kleiner Zellen lymphoiden Charakters hervorgehen, die sich völlig wie die kleinen, runden Infiltrationszellen des Granulationsgewebes verhalten, runde, relativ grosse und dunkel färbare Kerne führen, und somit als lymphocytoide Zellen anzusprechen sind. Diese sollen nicht nur überhaupt in die Gefässe hineinwandern können, sondern in embryonalen Epochen sogar durch Hämoglobinaufnahme in rothe Blutzellen vom Normoblasten-Typus sich verwandeln können, also sich wie ächte Lymphocyten verhalten, was für eine extravasculäre Entstehung der rothen Blutzellen und für histiogene Blutbildung sprechen würde. Die Klasmatoocyten selbst sollen ferner in Beziehung stehen zu Saxer's primären Wanderzellen, in denen dieser Autor sowohl die Urform der Lymphdrüsenzellen, wie der rothen Blutkörperchen erblickt. Die leukocytoiden Wanderzellen entsprechen morphologisch völlig den grosskernigen uninucleären leukocyitären Formen des Blutes und sind nach den Untersuchungen von v. Büngner, Ribbert und Lubarsch äusserst schwer oder gar nicht von gewissen frei gewordenen Abkömmlingen der Endothelien zu unterscheiden. Ich habe seiner Zeit die Gründe dafür angeführt, dass die grossen uninucleären Leukocyten des Blutes Entwicklungs-Formen der sogenannten Grossen Lymphocyten Ehrlich's (Keimcentrums-Zellen Flemming's, Lymphogonien Benda's) vorstellen, die den Saxer'schen primären Wanderzellen isomorph sind, und von denen sich die rothen Blutzellen des megaloblastischen Typus ableiten. Dass auch die Grossen Lymphocyten den Abkömmlingen gewisser Endothelien sehr nahe stehen und häufig zum Verwechseln ähnlich sind, ist ebenfalls bekannt, ebenso wie die Annahme, dass die ersten rothen Blutzellen im Embryo nicht aus Wanderzellen, sondern aus Gefäss-

Lebensstufen¹⁾ zu repräsentiren; der Uebergang der histiogenen Rundzellen in die Spindelform dagegen ist, wie erwähnt, nicht als cytogetetische Alterung eines Individuums, sondern als Ausdruck der höheren Differenzirung einer Art aufzufassen.

Während es nun das Geschick aller hämatogenen Rundzellen sein dürfte, dauernd auf dieser Stufe zu verharren, sind die indifferenten, histiogenen Rundzellen kraft der ihnen innewohnenden

Endothelien hervorgehen sollen. Andererseits sind auch Gründe für die Annahme vorhanden, dass die kleineren Lymphocyten zu gewissen Endothelien in Beziehung stehen. Schliesslich scheint es, als ob z. B. bei kleinzelligen Rundzellen-Sarcomen, bezw. lymphatischer Leukämie nicht nur die Lymphocyten sich vermehren, sondern auch die Capillar-Endothelien in Wucherung gerathen und mit einer jungen lymphocytischen Brut das Lumen derselben erfüllen. Diese Zellen wuchern über die Wände der Capillaren hinüber, „wandern aus,“ und nehmen dann ausserhalb der Gefässe perithelial an der neoplastischen Gewebsbildung Theil. Die leukocytoiden Wanderzellen Marchand's sind also nicht nur Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen, sondern können auch direct oder indirect zu Blutzellen werden. Umgekehrt können dann aus ihnen hernach wieder fixe Bindegewebszellen hervorgehen.

- 1) Was die Kern-Polymorphose anbetrifft, so sieht Marchand in ihr den Ausdruck der Ortsveränderung, (obwohl z. B. wandernde Mastzellen im Gewebe stets einen einheitlichen Kern führen). Ich habe (Dieses Archiv, 159) dafür plaidirt, vorläufig aus classificatorischen Rücksichten in ihr den morphologischen Ausdruck der cytogeten Alterung und Reifung zu sehen. Andere sehen in ihr einen mehr functionellen, oft fälschlich senil-degenerativen Zustand (denn gerade die multinucleären „alten“ Formen erfüllen die wichtigen Functionen). Ehrlich nimmt an, dass in der weiteren degenerativen Katabiose, z. B. bei Quellungen u. s. w., die polymorphe Kernfigur in eine der ursprünglichen jugendlichen annähernd ähnliche runde Form zurückkehren kann, wobei z. B. aus einem multinucleären gekörnten Leukocyten eine „Markzelle“ würde. Flemming hat beobachtet, dass nicht nur rundkernige, sondern auch multinucleäre „reifere“ Zellformen in Mitose eintreten können. Nach einer jüngst erschienenen Untersuchung von Ballowitz (Archiv für mikroskopische Anatomie 56, 1900) soll die Kern-Polymorphose durch Ueberwanderung der Sphäre, also durch eine Art von interner Recreation entstehen, was gut mit einer von mir an den Zellen des embryonalen Knochenmarkes gemachten Beobachtung stimmt (Dieses Archiv 150, Tafel III), nach der eosinophile Körnchen innerhalb der Lymphocyten zuerst an Zellen mit beginnender Kern-Einbuchtung, und zwar stets innerhalb der Kern-Einbuchtung selbst, hügel förmig um die Sphäre herum auftreten.

Variabilität je nach den integrierenden Reizen und Lebensbedingungen im Stande, in fixe Spindelzellen-überzugehen. Ferner aber vermögen sie auch metaplastisch durch functionelle Anpassung an die betreffenden Reize in spezifische Spindelzellen einer anderen Gerüstsubstanz sich zu verwandeln, als die war aus der sie hervorgegangen sind. Es wären also nicht nur die Granulationszellen der verschiedensten Binde-Substanzen morphologisch einander gleich, sondern wahrscheinlich kann aus der indifferenten Granulationsform einer fixen Bindegewebszelle (Fibroblast) eine Fettzelle oder ein Knochenkörperchen (Osteoblast) hervorgehen, und umgekehrt; dagegen scheinen die Rundzellen des hämatogenen Gewebes nur insoweit zur Metamorphose disponirt zu sein, als, abgesehen von der Hämoglobinbildung, nur in embryonalen Epochen, oder unter krankhaften Bedingungen aus der farblosen, ungekörnten Rundzelle eine granulirte Rundzelle entstehen kann. Es können also die verschiedenen Formen der Parenchymzellen des nämlichen adenoiden Gewebes u. A. zwar ineinander übergehen, bezw. aus einer Urform hervorgehen, sie können aber anscheinend nicht in Zellen einer anderen höheren Bindegewebs-Formation übergehen. Die Fettzelle des Knochenmarkes entsteht ebenso, wie der Osteoblast, aus Reticulumzellen, nicht aus spezifischen Markelementen.

In der Histiologie unterscheidet man nun folgende einzelne Formen von Rund- und Wanderzellen histiogener Abkunft:

Ihre gemeinsame Urform oder Stammzelle ist der Klastocyt, bezw. Saxer's primäre Wanderzelle. Aus ihr gehen die bläschenkernigen leukocytoiden Wanderzellen (und wahrscheinlich wohl auch Unna's Plasmazellen) hervor. Aus diesen dürften wiederum die kleinen lymphoiden Infiltrationszellen des Granulationsgewebes entstehen. Von irgend welchen etwaigen Granulationen an all diesen Zellen wird nichts berichtet.

Bei den hämatogenen Zellformen der lymphoiden Organe hätten wir indess folgende Typen granulationsloser Rundzellen zu unterscheiden:

Die Urform ist der „grosse“ Lymphocyt¹⁾, (Hämatogonie) aus

¹⁾ Derselbe findet sich, wie ich hier nochmals gegenüber von Naegeli (Dtsch. Med. Wochenschr., 1900, No. 18) und Rubinstein (Zeitschr. f. klin. Medicin, 42, 3 u. 4, 1901) betonen möchte, mit allen seinen von Ehr-

dem wahrscheinlich direct cytogenetisch der grosse uninucleäre Leukocyt und weiter die Uebergangszellen Ehrlich's entstehen, und aus dem indirect durch Kerntheilung wahrscheinlich die „kleinen“ Lymphocyten hervorgehen, die theils in der typischen Lymphkörperchenform, theils als „kleine uninucleäre Leukocyten“ (mit breiterem Plasma und excentrischem Kern) und als Rieder-sche Lymphocyten in die Erscheinung treten.

Es entsprechen nun sehr wahrscheinlich, wenigstens in morphologischer Hinsicht, Saxer's primäre Wanderzellen den grossen Lymphocyten, Unna's Plasmazellen den grossen uninucleären Leukocyten, die bläschenkernigen leukocytoiden Wanderzellen mit den blassfärbbaren Kernen den grosskernigen Uebergangszellen Ehrlich's und die histiogenen kleinen runden „lymphocytoiden“ Infiltrationszellen des Granulationsgewebes den typischen kleinen Lymphocyten¹⁾.

Die so eben aufgezählten Zellen umfassen keineswegs alle bislang bekannten sessilen und locomobilen histiogenen und leukocytären Zellen. Mit den im Obigen ausgeführten, überwiegend an Schnittpräparaten gewonnenen Ergebnissen der histiologischen Forschung interferiren nemlich die Ergebnisse, die von Seiten der klinischen Hämatologie vermittelt der Ehrlich'schen Deckglas-Trockenmethode beigebracht sind. Die Histologie cultivirt mit besonderer Vorliebe Hämatoxylin-Eosinfärbungen, durch die man allerdings die vorzüglichsten Kernbilder erhält, und unterscheidet demnach vor Allem die einzelnen Zellen von einander nach dem morphologischen Verhalten der Kerne. So, fanden wir,

lich (Anämie I, S. 46—48) angegebenen Kriterien nicht nur in Milz und Lymphdrüsen, sondern auch im Knochenmark und daher auch im Blute von „myelogener“ Leukämie, welche ja als Hyperplasis des Markes in die Blutbahn hinein aufzufassen ist. Alle 3 lymphoiden Organe sind demnach principiell gleich und nur quantitativ verschieden zusammengesetzt.

¹⁾ Diese Analogie wird noch gestützt durch die Anschauung über die Entstehung der basophilen ungekörnten Riesenzellen, die Manche in den lymphoiden Organen durch Verschmelzung von grossen Lymphocyten, in den Granulomen durch Verschmelzung lymphocytoider Endothelzell-Abkömmlinge entstehen lassen wollen.

unterscheidet Marchand zwischen multinucleären dunkelkernigen, leukocytären und uninucleären blasskernigen, leukocytoiden Wanderzellen. Ueber das Verhalten ihrer Zellleiber erfahren wir aber nichts Näheres. Dagegen berücksichtigt die hämatologische Forschung vornehmlich die tinctoriellen Verhältnisse der Leukocyten-Leiber, ihre Granulationen u. s. w. und erstrebt auf Grund derselben eine Classification und Genealogie der Leukocyten. Es ist nun aber wohl von Wichtigkeit, festzustellen, wie sich die von der Histologie unterschiedenen Zellformen bei Anwendung hämatologischer Färbungen verhalten werden, bezw. welchen der von der Hämatologie unterschiedenen Gruppen die von der Histologie aufgestellten entsprechen.

Beide genannten Untersuchungs-Methoden leiden ihrem Wesen nach an gewissen Mängeln und daraus sich ergebenden Fehlerquellen, die natürlich die Resultate beeinflussen. Die histologische Schnittmethode ist geeigneter, als irgend eine andere, über den genetischen Connex irgendwelcher Zellformen etwas auszusagen, den sie aus dem successiven zeitlichen Nacheinander oder dem localen Nebeneinander mit einem beträchtlichen Grade von Wahrscheinlichkeit erschliessen kann. Sie leidet aber daran, dass sie grösstentheils zur Erzielung der Schnittfähigkeit der Präparate gewisser Vorbehandlungen benöthigt, die nicht nur durch Schrumpfung die natürliche Grösse der Zellelemente beeinträchtigt und viele Details zum Verschwinden bringt, sondern auch die natürliche Tingibilität auf das Stärkste alterirt und theilweise gänzlich zerstört. Speciell gehört es zu den grössten Schwierigkeiten, neutrophile Granulationen in Schnittpräparaten zu conserviren und deutlich zur Darstellung zu bringen, selbst wenn man nur Anilinfarben benutzt und das besagte Granula auflösende Alaunhämatoxylin vermeidet.¹⁾ Im Gegensatz dazu conservirt die Deckglas-Methode die chromatophilen Verhältnisse der verschiedenen Leukocyten auf das Beste, kann aber ihrem Wesen nach nur flüssige Secrete, wie Blut, Eiter, Organsaft-

¹⁾ Diesem Mangel scheint ja nun allerdings in neuester Zeit durch die inzwischen publicirte Formol-Chromsäure-Methode Benda's einigermaßen abgeholfen zu sein (s. Benda, Weitere Beobachtungen über die Mitochondria u. s. w. Verhandl. der physiol. Gesellsch., Berlin, Jahrg. 1899/1900, Nr. 1—5, Sep.-Abz. S. 4).

Abstriche u. s. w., als Objecte benutzen, in denen natürlich nur ein zufälliges Nebeneinander zur Anschauung gelangt, aus dem genetische Schlüsse nicht abzuleiten sind. Auf jeden Fall aber müssen die Resultate beider Methoden mit einander verglichen und mit einander in Einklang gebracht werden, wenn anders man wirklich Sicheres über das Verhalten der verschiedenen Leukocyten bei der Entzündung, Eiterbildung, Hämatogenese u. s. w. erfahren will. Ebenso ist es nothwendig, bei dem Mangel einer universellen Färbemethode, welche alle für die Charakterisirung der Leukocyten wichtigen Details gleichmässig gut zur Darstellung bringt, verschiedene einander controlirende und ergänzende Färbemethoden anzuwenden, ferner bei Schnittpräparaten chemisch wirkende Fixations-Mittel möglichst zu vermeiden und, statt physikalischer successiver, lieber simultane chemisch-elective Combinations-Färbungen anzuwenden. Was speciell die in der Histologie dominirende Hämatoxylin-Färbung anbetrifft, so leistet sie zwar hinsichtlich der Kerne auch an Deckglas-Präparaten Vorzügliches, ja in diesem Punkt unstreitig mehr, wie alle anderen Färbungen. Da sie aber der Alaunbeize benöthigt ist, so kann man z. B. gleichzeitig mit ihr die natürliche Basophilie der Lymphocyten durch basische Farbstoffe nicht zur Anschauung bringen, und da sie ferner auch die neutrophilen Granula zerstört, so erscheinen bei dieser Färbung die Zellleiber der Lymphocyten und der multinucleären Leukocyten immer gleich gefärbt, und sie täuscht somit zwischen beiden Zellarten einen genetischen Connex vor, der, wie andere Färbemethoden lehren, ihnen wohl eigentlich besser abgesprochen werden muss. Das Gleiche gilt von dem durch Hämatoxylin-Färbungen vorgespiegelten Connex zwischen multinucleären und uninucleären Leukocyten des Blutes, bezw. zwischen den bei der Entzündung auswandernden multinucleären Leukocyten des Blutes und (den uninucleären Leukocyten isomorphen) blasskernigen, leukocytoiden Wanderzellen des Gewebes, von denen einzelne Formen mit bereits eingebuchteten Kernen, wie wir oben gesehen haben, manchen multinucleären, leukocytären Zellen bei dieser Färbung äusserst ähnlich sehen können.

Es würde somit festzustellen sein, wie die in den Marchandschen Schnittpräparaten bei Hämatoxylin-Färbung körnchenfrei

erscheinenden, dunkelkernigen, leukocyitären und blasskernigen, leukocytoiden Wanderzellen hämatologisch zu bewerthen sind.

Mit Hülfe eigens zu diesem Zweck ersonnener Färbemethoden hat Ehrlich die farblosen Blutzellen nach ihrem tinctoriellen Verhalten, d. h. nach dem mikrochemischen Verhalten ihrer Zelleiber, in verschiedene Gruppen aufgelöst. Wir unterscheiden demnach jetzt auf Grund dieser Färbemethoden die granulationslosen basophilen grossen¹⁾ und kleinen Lymphocyten, nebst den zu ihnen gehörigen sogenannten grossen uninucleären Leukocyten, Uebergangszellen und Rieder'schen Lymphocyten von der Gruppe der granulirten Leukocyten, die im Blute gewöhnlich als reife, multinucleäre Formen in die Erscheinung treten und nach dem tinctoriellen Verhalten der Körnungen in basophile Mastzellen, eosinophile Leukocyten, neutrophile u. a. Special-Zellen zerfallen. Mit Ehrlich leiten wir diese gekörnten multinucleären Leukocyten von entsprechend granulirten, im normalen Blute nicht auftretenden einkernigen Zellen des Knochenmarkes ab²⁾, die ϵ -Leukocyten von den ϵ -Myelocyten, die eosinophilen Leukocyten von den eosinophilen Müller'schen Markzellen u. s. w. Es würden somit die grossen Lymphocyten und die grossen uninucleären Leukocyten (also basophile, ungekörnte Zellen mit einem blassfärbbaren, runden [Gr. Lymphocyten] oder eingebuchteten [Gr. Leukocyten]

¹⁾ Ueber die δ -Granula der grossen Lymphocyten (Rieder, Atlas der Blut-Mikroskopie, Taf. X, Fig. 38 u. 39) s. Ehrlich Anämie I S. 46—48.

²⁾ In diesem Archiv, Bd. 159, haben wir ausgeführt, dass die multinucleären gekörnten Leukocyten nur indirect von den uninucleären Myelocyten, dagegen direct von gewissen einkernigen gekörnten Zellen des Knochenmarks abzuleiten seien, welche auch jüngst Schur und Loewy (Zeitschr. f. klin. Medicin, 41, 1900) aufgefallen sind, ohne dass sie recht etwas mit ihnen anzufangen wussten. Diese einkernigen gekörnten „Pseudolymphocyten“ haben einen Kern, der sich ebenso dunkel färbt, wie der der multinucleären Leukocyten, während der Kern der Myelocyten stets blass bleibt, und wenn er noch so stark polymorph erscheint, — und zweitens haben sie völlig entsprechende Körnung, wie die multinucleären Leukocyten, welche bekanntlich bei den ϵ -Zellen viel gröber ist, als bei den ϵ -Myelocyten. Es wird also der Myelocyt mit grossem runden Kern direct zum Myelocyt mit kleinerem excentrischen und eingebuchteten Kern, dagegen indirect durch Theilung zum einkernigen gekörnten kleinen Pseudolymphocyt, der seinerseits direct zum multinucleären Leukocyt heranreift.

Kern und je nachdem schmalerem oder breiterem Zelleib), Benda's Lymphogonien¹⁾, Troje's lymphoide Markzellen, Naegeli's Myeloblasten sich zu den typischen rundkernigen und kleinen Rieder'schen Lymphocyten (kleinen, ungekörnten, basophilen Zellen mit runder oder multinucleärer, dunkelfärbbarer Kernfigur) annähernd etwa verhalten, wie die Myelocyten (grosse, gekörnte Zellen mit einem blass färbbaren, runden oder eingebuchteten Kern) und Benda's Myelogonien zu den kleinen gekörnten „Pseudolymphocyten“ mit rundem, grösserem oder kleinerem, dunkelfärbbarem Kern und den gewöhnlichen gekörnten multinucleären Leukocyten. Bei den ungekörnten, wie bei jeder der verschiedenen Gruppen der gekörnten Zellen unterscheiden wir also eine Art mit dunkler sich färbenden Kernen von einer anderen Art mit blasser färbbaren „Bläschenkernen“, von der erstere sich ableiten. In jeder dieser beiden Arten giebt es dann ferner Individuen mit relativ grossem rundem Kern und schmalen Zelleib, solche mit kleinerem rundem, central oder excentrisch gelegenen Kern und breiterem Zelleib, solche mit ovoiden oder abgeflachten, und schliesslich die bekannten Formen mit mehr oder minder eingebuchteten, zugleich abgeschnürten und verschlungenen Kernen.

Nehmen wir z. B. die Gruppe der basophilen nicht granulirten Zellen, so entspricht den Grossen Lymphocyten der lymphatischen Leukämie mit bläschenförmigem grossem Kern und schmalen

¹⁾ Es wäre dringend zu wünschen, dass die hämatologischen Kliniker endlich einmal von der Flemming'schen Beobachtung Notiz nähmen, dass die kleinen Lymphocyten indirect durch differenzirende Karyokinese aus den Grossen Lymphocyten der Keimcentren hervorgehen, damit endlich einmal das Dogma beseitigt wird, dem neuerdings auch wieder Rubinstein (a. a. O.) zu huldigen scheint, dass die kleinen Lymphocyten umgekehrt direct zu den grossen heranwachsen. Die jüngsten Jugendformen werden natürlich mit dem zunehmenden Alter etwas grösser, ihre Leiber werden breiter („kleine uninucleäre Leukocyten“), aber ihrem Artcharakter nach bleiben sie „kleine Lymphocyten“. Ein Mops kann nie zur Dogge werden (Benda). Selbstverständlich entstehen unter anderen Umständen aus Grossen Lymphocyten durch Theilung ohne Differenzirung wieder Derivate der gleichen Art. Kleine Lymphocyten können also durch Theilung sowohl aus kleinen, wie aus grossen Lymphocyten hervorgehen.

Zelleib die Parallelform der typischen kleinen Lymphkörperchen mit dunkel färbbarem Kern, den grossen uninucleären Leukocyten des normalen Blutes, bezw. den lymphoiden ungekörnten Markzellen mit breitem Zelleib der „kleine uninucleäre Leukocyt“, der schon seinem ganzen Kernhabitus nach zu den Lymphocyten zu rechnen ist. Es sind das Zellen, kaum viel grösser, als kleine Lymphocyten, mit entsprechend runden, oft excentrischen, dunkel färbbaren Kernen, aber etwas breiterem Zellplasma. Den sogenannten grossen „Uebergangszellen“ Ehrlich's schliesslich entsprechen Rieder's Lymphocyten mit gekerbten Kernen. Und wie die grossen Lymphocyten und lymphoiden Markzellen den gekörnten Myelocyten entsprechen, so entsprechen Rieder's Lymphocyten den gewöhnlichen multinucleären gekörnten Leukocyten.

Weiter gelang es Ehrlich nun, festzustellen, dass es die neutrophil gekörnten multinucleären Leukocyten sind, die bei dem Cohnheim'schen Versuch aus den Gefässen auswandern, und die die Mehrzahl der den Eiter zusammensetzenden Zellen bilden. Neutrophil gekörnte Zellen müssen es demnach auch sein, welche Marchand bei seinen Untersuchungen zuerst aus den Gefässen auf den Schauplatz der Entzündung eilen sah, obwohl sie hier, gemäss den Vorbedingungen der histologischen Schnittmethode, keine Granula zu führen scheinen. Schwieriger ist es, mit Bestimmtheit auszusagen, ob die histiogenen leukocytoiden Wanderzellen Marchand's präformirt oder arteficiell körnchenfrei sind, d. h., ob sie basophilen ungekörnten oder aber neutrophil gekörnten Elementen entsprechen.

Wir haben oben die histiogenen Analoga der hämatogenen ungekörnten Rundzellen betrachtet und gesehen, dass den Lymphocyten und ungekörnten uninucleären Leukocyten des adenoiden Gewebes gewisse lymphocytoide und leukocytoide Rund- und Wanderzellen des Bindegewebes entsprechen. Wir haben nun noch nachzuholen, dass man auch, nachdem Ehrlich die Körnungen der Blutleukocyten näher präcisirt hat, bei gewissen fixen spindeligen Gewebszellen und deren locomobilen Abkömmlingen entsprechende Körnungen aufgefunden hat, so dass also auch die gekörnten Blutleukocyten unter den Gewebszellen Analoga

zu haben scheinen. Wenigstens gilt dies für Mastzellen und Eosinophile. Neutrophile Körnungen konnten indess, wie erwähnt, mit den bislang üblichen Methoden an Gewebszellen bindegewebiger Herkunft mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden, und es steht daher nicht sicher fest, ob nicht etwa auch neutrophile Gewebszellen bei der Entzündung eine Rolle spielen. Die Frage bleibt somit einstweilen offen, ob die bei der Entzündung auftretenden grosskernigen, leukocytoiden Wanderzellen Marchand's präformirt körnchenfrei oder artefciell entkörnte Gebilde sind, eine Frage, die insofern von principieller Bedeutung ist, als körnchenfreie Analoga der blasskörnigen leukocytoiden Zellen, ja in Gestalt der grossen uninucleären Leukocyten im normalen Blut vorkommen.

Würde man demnach im Gewebe unter Umständen, die es nicht, wie bei Marchand, erlauben, die Herkunft dieser Zellen von Gewebszellen direct festzustellen, solche Zellen finden, einmal bei einer Färbung, bei der sich basophile ungekörnte Leukocyten als solche nicht kenntlich machen lassen und sich tinctoriell ebenso verhalten, wie neutrophile Zellen, also bei Hämatoxylin-Tinction, und ferner vergesellschaftet mit hämatogenen neutrophilen ausgewanderten Blutleukocyten, z. B. im Eiter: dann würde man, da die Wanderungs-Fähigkeit dieser uninucleären Gebilde durchaus nicht ausgeschlossen ist, selbige mit gewissem Recht leicht für aus den Gefässen ausgewanderte uninucleäre Blutleukocyten halten können. Würde man aber an solchen einkernigen Zellen neutrophile Körner nachweisen können, so könnten die betreffenden myelocytoiden Zellen, da einkernige neutrophile Elemente im normalen Blute fehlen, nicht wohl für emigrierte angesehen werden; oder man müsste daran denken, ob es sich nicht um ausgewanderte multinucleäre Blut-Leukocyten handelt, die secundär irgendwie durch Quellung oder sonstige regressive Metamorphosen wieder einkernig geworden sind. Einstweilen wird man also wohl gut daran thun, die körnchenfrei erscheinenden leukocytoiden uninucleären Zellen Marchand's auch als originär ungekörnt anzusehen, und, so lange die Emigrationsfähigkeit der uninucleären Blut-Leukocyten nicht absolut sicher feststeht, sie als histiogene Analoga dieser betreffenden

basophilen¹⁾ Blut-Leukocyten zu betrachten. Wo man also letztere in Entzündungsproducten, namentlich solchen späterer Stadien, neben multinucleären, neutrophilen Leukocyten findet, wird man mindestens daran zu denken haben, ob es sich hier nicht um Marchand's histiogene leukocytoide Wanderzellen handeln könnte.

Im Gegensatz zu den neutrophilen und sonstigen „Specialkörnungen“ sind die basophilen Mastzellen- und die eosinophilen Körnungen in Schnittpräparaten gut darzustellen. Dies kann man einmal mit Anilinfärbungen erreichen, z. B. eosinophile Zellen mit Hilfe von Modificationen der von Ehrlich für Deckglas-Präparate angegebenen Triacid-Färbungen (Biondi-Heidenhain, Bergonzini, Rosin) oder mittelst des Triglycerin-gemisches; Mastzellen besonders gut mit Unna's polychromem Methylenblau. Ferner aber gelingt es auch bei Vorfärbung der Kerne mit Alaunhämatoxylin oder Alaunkarmin, z. B. Eosinophile mittelst Hämatoxylin-Eosin, Mastzellen mittelst Alaunkarmin-Kresylviolett (Ehrlich-Westphal). Beim Menschen und bei den höheren Säugethieren dürfte allerdings die Hauptquelle dieser Zellarten, besonders der eosinophilen, im Knochenmark zu suchen sein. Indess ist auch die Möglichkeit einer Bildung im Bindegewebe durchaus zuzulassen, wo sie für Mastzellen überhaupt stets anerkannt²⁾, für die ihnen sonst in jeder Weise analogen Eosinophilen von manchen Forschern allerdings gelehnet, bei anderen Thieren aber doch als Hauptquelle (Frosch, Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen, S. 13) oder sogar als die alleinige Quelle (Knorpelfische, Siawcillo) sicher gestellt ist³⁾, und wo sie als fixe, spindlige oder sternförmige, gekörnte Zellen mit platten oder gestreckten Zellkernen in die Erscheinung treten und in dieser Form nur als Stromazellen zu deuten sind.

¹⁾ Allerdings wäre auch an ungekörnte oxyphile Zellen zu denken. Unter den Zellen des Blutes und der blutbildenden Organe sind solche aber nicht bekannt.

²⁾ Nach Westphal (farbenanalytische Untersuchungen, S. 32, 35, 37, 38) kommen Mastzellen auch in den Lymphdrüsen und bei Amphibien besonders in der Milz vor. Ehrlich-Lazarus (Anämie I, S. 110, 111) trennen die Mastzellen des Knochenmarks und des Blutes von denen des Bindegewebes.

³⁾ Vgl. Pappenheim, Dieses Archiv Bd. 160, 1900, S. 318.

Es ist klar, dass diese sessilen gekörnten Bindegewebszellen bei specifischen plastischen Reizen proliferiren und locomobil werden können. Findet man demnach in Entzündungs-Producten derartig eosinophil oder basophil gekörnte multinucleäre Elemente, so hindert nichts, ihr Vorhandensein auf eine Emigration aus den Gefässen zurückzuführen, da sie, wenn auch in geringerem Procentsatz, schon im normalen Blute zu finden sind, und da ihre Locomobilität, sowie ihr Reactionsvermögen auf specifische chemotactische Reize feststeht. Schwieriger wird aber die Entscheidung sein, wenn sich einkernige Mastzellen oder Eosinophile in katarrhalischen Secreten, Hauteruptionen u. s. w. vorfinden. Eosinophile Markzellen finden sich nur im leukämischen Blute, aber nicht im Blute von Patienten mit Helminthiasis, Asthma und dergleichen, wo die im Blute bestehende Eosinophilie sich nur auf multinucleäre eosinophile Zellen erstreckt. Auch das Blut von Patienten, die eine locale entzündliche Eosinophilie, z. B. in der Umgebung von Portio-Carcinomen, im Inhalt von arteficiellen Vesicatorblasen oder in den Blasen der Dühringschen Dermatitis herpetiformis aufweisen, führt, wenn es überhaupt eosinophile Leukocyten aufweist, keine eosinophilen Markzellen, sondern nur einen vermehrten Procentsatz multinucleärer eosinophiler Zellen. Nun ist aber die Meinung immer noch nicht definitiv verlassen, dass im Bindegewebe eosinophile Zellen sich nicht nur finden lassen, sondern auch entstehen können. Während wir daher den Gehalt etwaiger Entzündungsproducte an multinucleären eosinophilen Zellen grösstentheils wenigstens wohl auf eine Auswanderung aus der Blutbahn beziehen können, hindert nichts, anzunehmen, dass die local im Gewebe sich findenden uninucleären eosinophilen Elemente histogenen Ursprunges sind; mindestens dürfte diese Deutung ebenso zulässig sein, wie jene andere Ehrlich's¹⁾, der ihr Vorkommen daselbst secundär durch Rückverwandlung aus hämatogenen, multinucleären, emigrirten Zellen erklärt. Nach dieser neuesten Lehre Ehrlich's wäre also das Primäre stets die Eosinophilie des Blutes, die Eosinophilie des Gewebes aber stets das Secundäre.

Es scheint mir indess, als ob diese einseitig chemotatische

¹⁾ Ehrlich, Anaemie I, Seite 105—115.

Lehre Ehrlich's gewisse Thatsachen ebenso gezwungen erklärt, wie die diametral-conträre Lehre von Neusser und Ad. Schmidt, die auf dem extremen Standpunkt stehen, das die multinucleären Eosinophilen des Bluts in die Gefäßbahn immigrirte (ursprünglich auch erst einkernige) Bindegewebs-Zellen seien, die generelle Eosinophilie demnach Ausdruck einer localen eosinophilen Gewebsssecretion wäre. Ich meine vielmehr, dass sehr wohl eine locale Entstehung eosinophiler Zellen im Gewebe zu Recht bestehen kann, unbeschadet der gleichzeitigen Gültigkeit der chemotactischen Theorie. Zwar beweisen, wie Ehrlich a. a. O. sehr richtig ausführt, bei Fällen allgemeiner Bluteosinophilie negative, locale Cantharidinblasen-Experimente nicht nur nichts gegen die chemotactische Lehre, sondern sind gerade durch diese am einfachsten und ausreichendsten zu erklären. Ad. Schmidt's Beobachtungen bei Asthma und myelogener Leukämie sprechen also nicht gegen die Emigrations-Fähigkeit oder hämatogene Abkunft local angesammelter Eosinophilen, und auch Neusser's analoge Beobachtung bei Pemphigus ist demnach keine geeignete Basis zu Gunsten der weiteren Deduction von der nothwendig localen Entstehung der Eosinophilen in den Pemphigusblasen; andererseits aber können doch Fälle von localer Eosinophilie ohne coincidirende Bluteosinophilie (Nasentumoren — Benno Lewy) zwar ganz gut auch mit der chemotactischen Lehre in Einklang stehen. Einstweilen aber mangelt doch noch der stricte Beweis, dass die Anschauung von einer, wenigstens unter Umständen möglichen, local-histiogenen, wenn schon vielleicht gar nicht einmal ungemischten, sondern mit einer hämatogenen, emigratorischen Anhäufung nebenhergehenden Production eosinophilen Materials, irrig sei. Freilich könnten dann auch die Ergebnisse der Canthariden-Versuche in Fällen von relativer Verminderung der neutrophilen Zellen im Blut (lymphatische Leukämie — Neumann, myelogene Leukämie, Asthma-Anfall — Ad. Schmidt) zu Gunsten einer localen Entstehung der neutrophilen Eiterzellen ausgelegt werden, indessen findet man im Eiter nur höchst selten uninucleäre, neutrophile, myelocytoide Zellen; uninucleäre, eosinophile Zellen sind dagegen schon öfters seit längerer Zeit im specifisch beeinflussten Gewebe oder in entsprechenden Exudaten beobachtet worden (Mandybur).

Man muss demnach meines Erachtens nach unterscheiden: die isolirte allgemeine eosinophile multinucleäre Leukocytose des Blutes, wie sie sich bei Patienten mit Helminthiasis oder nach Campher-Injectionen findet, ferner die Eosinophilie des Blutes, die sich neben einer localen Eosinophilie des Gewebes, z. B. bei Asthma, Pemphigus, Düring'scher Hydroa gravis, Psoriasis, malignen Lymphomen findet, und schliesslich solche Fälle von localer Eosinophilie (acute Gonorrhoe, Phthisiker-Sputum), die ohne concomitirende Blut-Eosinophilie einhergehen. In allen diesen Fällen wird man das Auftreten der eosinophilen Zellen nicht nach einer allgemein gültigen Formel begutachten können, sondern wird von Fall zu Fall entscheiden müssen. Was speciell den zweiten Fall, die Combination localer und allgemeiner Eosinophilie anbetrifft, so könnte es sich hier sehr wohl darum handeln, dass ein örtlich producirtes Gift¹⁾ einmal vermehrte locale Eosinophilie der Gewebszellen erzeugt, und dann, wenn es mit dem Gewebssaft in die Blutbahn gelangt, auch im Knochenmark selbst vermehrte Proliferation eosinophiler Zellen veranlasst, oder wahrscheinlicher, da nur multinucleäre Eosinophilie erzeugt wird, erst vermehrte chemotaktische Anlockung aus diesem und erst mittelbar, zum Ersatz, vermehrte Proliferation veranlasst. Es wäre dann allerdings die Blut-Eosinophilie das Secundäre, aber nicht die directe Folge der Gewebs-Eosinophilie, entstanden durch etwaige Einwanderung von Gewebszellen in die Blutbahn, sondern die mittelbare Folge und, wie jede Blut-Eosinophilie, die directe Folge einer functionellen vorangegangenen Knochenmarks-Reizung. In anderen Fällen, wo nicht nur an einer umschriebenen Stelle, wie der Bronchialschleimhaut, sondern an an einem ganzen System des Organismus, etwa in der gesammten Haut, an multiplen Stellen locale Eosinophilie herrscht und mit allgemeiner Blut-Eosinophilie combinirt erscheint, könnte es sich um eine Constitutions-Anomalie handeln, bei der primär das Blut afficirt ist und secundär in den Geweben in vermehrter Weise eosinophile Zellen erzeugt werden, sei es durch Proliferation präformirter eosinophiler Bindegewebszellen oder aber durch eosinophile Metaplasie ungekörnter basophiler lymphocytoider Zellen²⁾

¹⁾ Ehrlich, Anämie I, S. 114, 115.

²⁾ Marschalko, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis. LIV, 1900, lässt Unnas Plasmazellen sich in eosinophile Zellen umwandeln.

(maligne Lymphome, Goldmann¹⁾, Kanter²⁾ ein Vorgang, der eine Analogie wäre zu der Entstehung eosinophiler Markzellen aus grossen Lymphocyten des embryonalen Knochenmarkes. Hier wäre die Intoxication der Säfte das Primäre; die Reizung des Knochenmarkes, mit der ihr folgenden allgemeinen Eosinophilie des Blutes, und die Reizung der Gewebe, d. h. die locale Eosinophilie, wären beide coordinirt secundär. In allen Fällen wird man annehmen müssen, dass die specifisch „eosinophil“ wirkenden Toxine in der Blutbahn eosinophile multinucleäre Knochenmarkszellen functionell in die Blutbahn hinein, im Gewebe eosinophile Blutzellen, während ihrer Passage durch das betreffende Gewebe functionell aus den Capillaren herauslocken und zugleich daselbst heteroplastische Neubildung und homoplastische Proliferation eosinophiler Gewebszellen veranlassen³⁾. Von einer Fernwirkung im eigentlichen Sinne seitens eines ungelösten Toxins vom Gewebe aus nach dem Knochenmark hin dürfte aber wohl kaum die Rede sein⁴⁾.

Unsere bisherigen Beobachtungen gipfeln also darin, dass wir Gründe haben, nicht nur granulationslose Analoga adenoider Parenchymzellen unter den Rundzellen histiogener Abstammung anzunehmen, sondern dass ein Gleiches, mit Ausnahme der neutrophilen und sonstigen Specialkörnungen, auch für die gekörnten Zellen gilt, von denen ja nur die eosinophilen α -Zellen und die γ -Mastzellen in Betracht kommen. Ich werde in einer weiteren Arbeit zu berichten haben, ob und welche Unterschiede zwischen diesen histiogenen und hämatogenen Rundzellen bestehen; vorläufig will ich nur betonen, dass ich bis jetzt tinctoriell durchgreifende Differenzen nicht habe auffinden können, indess wohl bei Lymphocyten und Plasmazellen, eosinophilen Knochenmarks- und Asthmazellen, Mastzellen des Blutes und des Bindegewebes auf constante, deutliche, morphologische Differenzen gestossen bin.

¹⁾ Centralbl. f. allgem. Pathol. III 1892.

²⁾ Inaug.-Diss. Breslau 1893.

³⁾ Vergl. hierzu Bettmann, Volkmann's Vorträge 1900, IX. Serie, 26. Heft, S. 1595.

⁴⁾ Vergl. ferner auch Bettmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, XLIX, 1899, No. 266.

Teichmüller, D. Arch. f. klin. Medicin LX 1898.

Noeske, Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie LV 1900.

Hinsichtlich eines etwaigen Befundes uninucleärer gekörnter Zellen im Gewebe oder in Entzündungs-Producten waren wir weiter zu dem Schlusse gelangt, dass wir, da solche Zellen im normalen Blut nicht vorkommen, dieselben eintretenden Falles entweder als autochthone Gewebszellen (Eosinophile, Mastzellen), oder ausgewanderte, aber umgewandelte Leukocyten des normalen Blutes (neutrophile) anzusprechen haben.

Es erübrigt jetzt noch, zu einem etwaigen Befunde einkerniger ungekörnter (basophiler) Zellen Stellung zu nehmen; hörten wir doch, dass derartige Elemente sowohl im Blut als Lymphocyten und als grosse uninucleäre blasskernige Leukocyten kreisen, als auch im granulirenden Gewebe als lymphocytoide Infiltrationszellen, bzw. als grosskernige leukocytoide Wanderzellen und Plasmazellen vorkommen. Bei langsamer und chronischer verlaufenden Reizungen konnte Marchand zwar eine histiogene Abkunft dieser Entzündungsproducte direct feststellen. Damit ist indess noch nicht gesagt, dass es sich bei Eiterungen auch so verhält. Um einen derartigen Befund im hämatogenen oder histiogenen Sinne entscheiden zu können, wollen wir noch in wenigen Worten unsere augenblickliche Kenntniss des chemotaktischen Verhaltens der verschiedenen einzelnen leukocyären und leukocytoiden Zellen zusammenfassen.

Man muss hinsichtlich der functionellen Reizungen und Bewegungsphänomene der verschiedenen Leukocytenformen unterscheiden zwischen der Contractilität, der generellen Locomobilität, ferner dem speciellen Fall des Uebertritts aus dem Knochenmark und den lymphoiden Organen in die Blutbahn hinein, sowie der Emigration aus den Gefässwänden heraus in die Gewebe hinein, und allenfalls den uns hier noch nicht weiter interessirenden Fall der Immigration, des Uebertritts aus dem Festland des fixen Gewebes in den abführenden Circulationsstrom des Blutes und der Lymphe. Nur die Erscheinungen der Leukocytose und Eiterung fallen unter den Begriff der eigentlichen chemotaktischen Vorgänge, da sie Locomotionen umgreifen, die nach der Richtung eines „von fern her“ wirkenden chemischen Agens erfolgen, während Contractilität und Locomobilität

schlechthin durch alle anderen Reize auch, und zwar durch „directe“ Einwirkung derselben, ausgelöst werden können.

Was die Contractilität anbetrifft, so dürfte sie wohl, wie jedem lebenden Protoplasma überhaupt, das auf äussere Einwirkungen jeder Art mittelst Contraction reagirt, sämtlichen histiogenen und hämatogenen Rundzellen ohne Ausnahme, also auch den ungekörnten Lymphocyten zuzuerkennen sein.

Nicht jede Rundzelle ist aber auch eine Wanderzelle. Amöboide Locomobilität im Gewebe besitzen einmal sämtliche freien histiogenen Wanderzellen, zu denen die kleinen Rundzellen des Granulationsgewebes möglicherweise nicht gehören. Von hämatogenen Zellformen besitzen sie weiter sämtliche emigrationsfähigen Elemente, also die multinucleären gekörnten neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen (Neisser's Tripperfall)¹⁾; denn jede Exudatzelle muss eine Wanderzelle sein, was aber umgekehrt nicht der Fall zu sein braucht. Unter natürlichen Verhältnissen nicht, dagegen wohl auf dem heizbaren Objektisch konnte Locomobilität schliesslich auch an den einkernigen gekörnten Myelocyten nachgewiesen werden, so an eosinophilen Zellen von H. F. Müller²⁾, an neutrophilen von Jolly³⁾. Kurz, Locomobilität besitzen alle gekörnten Zellformen. An ungekörnten Lymphocyten und uninucleären Leucocyten ist Locomobilität bislang nicht beobachtet worden, womit aber nicht gesagt sein soll, dass sie diesen Zellen deshalb auch wirklich fehlt.

Die Leukocytosen des Blutes sollen nach Ehrlich durch activen chemotactischen Uebertritt der gekörnten und ungekörnten Zellen von „Leukocyten-Habitus“, (d. i. der Zellen des Knochenmarkes mit relativ breitem Plasma und kleinem Kern) in die Blutbahn hinein erfolgen, während er der Ansicht ist, dass das Wesen der Lymphocytose auf passiver Ausschwemmung der ungekörnten „Lymphocyten“ (mit relativ grossem Kern und schmalem Plasma) aus den Lymphdrüsen beruhe. Es sei nemlich bei Lymphocyten weder Locomobilität und Chemotropismus, noch Emigration

¹⁾ vgl. Milchner, Zeitschr. f. klin. Medicin, 37, 1899. Unna fand Mastzellen in Miliariabläschen.

²⁾ H. F. Müller, Archiv f. experiment. Pathologie, 1894.

³⁾ Jolly, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898.

und Eiterbildung festgestellt, was Beides, wenigstens theilweise, bei den ungekörnten und gekörnten uninucleären und multinucleären Knochenmark-Leukocyten der Fall sei, und ferner würden, wie er meint, Lymphocyten nur in den Lymphdrüsen, nicht aber in dem in directer Beziehung zur Blut-Circulation stehenden Knochenmark gebildet. Die Milz soll für celluläre (cytokerastische) Blutbildung ohne Belang sein. Es lassen sich nun aber, — abgesehen davon, dass die leukämischen Blutveränderungen wahrscheinlich nicht auf functioneller Reizung der hämatopoetischen Organe und ihrer Parenchymzellen, sondern auf Hyperplasis und Proliferation beruhen¹⁾, und abgesehen davon, dass der Milz vielleicht doch, wie vergleichende Zählungen des Milzarterien- und Milzvenen-Blutes zeigen²⁾, eine, wenn schon nur ganz geringe, Bedeutung für die Zahl zwar nicht der multinucleären neutrophilen, aber vielleicht für die kleine Zahl (2—4 pCt.) der uninucleären grossen Leukocyten zukommt — doch gewisse Gründe dafür anführen, dass ebenfalls Lymphocytosen auf activem, chemotaktischem Uebertritt von Lymphocyten in die Blutbahn beruhen könnten. Für diese Anschauung ist es wichtig, dass Fälle von Lymphocythämie beobachtet sind, bei denen die Lymphdrüsen unbetheiligt waren, also lediglich Lymphocyten des Knochenmarks in Action treten konnten. Solche Fälle von Knochenmark-Lymphocytose würden dann die Annahme einer mechanischen Ausschwemmung aus den Lymphdrüsen oder den Lymphknötchen überflüssig erscheinen lassen, welche nur gerechtfertigt war, so lange man von der Voraussetzung ausging, dass sich Lymphocyten nur in den Lymphdrüsen und der Milz fänden. Wenn demnach eine active Locomobilität der Lymphocyten anerkannt werden sollte, so wird man auch annehmen müssen, dass die kleinzellige Lymphocytose nach Pilocarpin-Injection, bei Keuchhusten und Darmkatarrhen³⁾, auf activer Chemotaxis der Lymphocyten beruht. Ganz besonders sprechen hierfür die Befunde bei Malaria-Patienten, bei denen ich auf der Königsberger Medicinischen Klinik nicht nur die grossen uninucleären Leukocyten vermehrt fand, sondern auch ein ziemlich starkes

¹⁾ vgl. Pappenheim, Zeitschr. f. klin. Medicin, 39, 1900.

²⁾ vgl. v. Ebner, Kölliker's Handbuch der Gewebelehre, III, 1899, S. 275.

³⁾ Ehrlich, Anaemie, I, S. 69.

Vorkommen grosser Lymphocyten in der Blutbahn constataren konnte, welche doch normaler Weise in dieser fehlen. Da die kleinen Lymphocyten hier nicht vermehrt sind, was doch auch der Fall sein müsste, wenn es sich um bloss mechanische Ausschwemmung aus den Lymphdrüsen handelte, so kann es sich wohl nur um spezifische Toxin-Wirkungen handeln, die sich allerdings eher auf die grossen Lymphocyten des Knochenmarkes (und der Milz!), als auf die der Lymphdrüsen zu erstrecken scheinen, da letztere so gut wie gar nicht geschwollen sind¹⁾.

- ¹⁾ Um aus Vergrösserungen adenoider Organe einen Rückschluss auf deren Betheiligung an der Emission farbloser Blutzellen zu gewinnen, darf man nicht alle Arten von Lymphdrüsen- oder Milztumoren als gleichwerthig erachten; speciell sind die hyperplastischen Tumoren streng von den durch functionelle Reizung entstandenen zu trennen.

Früher hat man mit Virchow, der die Leukocyten für im Blut gealterte Lymphkörperchen hielt, im Gegensatz zu Pyämie und progressiver Leukämie die temporäre fieberhafte Leukocytose auf eine functionelle Reizung, eine Art von Desquamativ-Katarrh der bei Infectiouskrankheiten häufig in Mitleidenschaft gezogenen Lymphdrüsen bezogen. Heut zu Tage wird den Lymphdrüsen allerdings nur eine Betheiligung an der Lymphocytose zugeschrieben und letztere, im Gegensatz zur Lymphämie, auf eine functionelle Reizung derselben zurückgeführt. (Ehrlich, Anämie, I, S. 68, zieht allerdings auch aus Beobachtungen bei malignem Lymphom Schlüsse auf die Bedeutung der Lymphdrüsen für die normale Blutbildung.) Die gewöhnliche multinucleäre Leukocytose bezieht man indess auf eine functionelle Reizung des Knochenmarkes, trotz der mit fieberhafter Leukocytose so häufig Hand in Hand gehenden Lymphdrüsen- und Milztumoren. Letztere bilden eben weiter nichts, als das der fieberhaften Knochenmarks-Reizung entsprechende Aequivalent einer functionellen Milzreizung, welche anscheinend weniger auf Hyperplasie, als wohl zumeist auf Afflux und acytokerastischer Hypertrophie beruht. Ebenso, wie ein hyperplastischer Milztumor nur zu einer pseudo-leukämischen Anaemie führt, die wahre Leukämie aber auf einer hypothetischen, nicht sichtbaren Knochenmarks-Hyperplasie beruht, so veranlassen die in der Blutbahn kreisenden pyretogenen Toxine einerseits eine functionelle Milzhypertrophie, andererseits durch Knochenmark-Reizung eine Fieber-Leukocytose.

* Die bei irgend welchen Infectionen auftretenden Vergrösserungen regionaler Lymphdrüsen indess beruhen darauf, dass ein in die Lymphspalten und Lymphbahnen gelangtes Gift, bevor es in die Circulation kommt,

Wir betonten, dass nach der bis jetzt herrschenden Ehrlich'schen Lehre active chemotaktische Leukocytosen für sämtliche Leukocyten zugelassen werden, speciell auch für sämtliche einkernige granulirte und ungranulirte Leukocyten. So soll die von Einhorn und Zenoni studirte Vermehrung der grossen un-nucleären ungekörnten Leukocyten im Blute auf activem Verlassen des Knochenmarkes beruhen, indem sich diese Zellen nach Ehrlich ebenfalls finden, desgleichen die verschiedenen (neutrophilen und eosinophilen) Myelocytosen, daja auch an einkernigen gekörnten Myelocytten von H.F. Müller und Jolly active Locomobilität

in den Lymphdrüsen abgefangen und filtrirt wird. Während sonstige functionelle Reizungen der lymphatischen Apparate (Darmkatarrhe, Tuberculin-Injectionen u. s. w.) sich in einer Reizungs-Lymphocytose ausdrücken, gehen die eben erwähnten Lymphadenitiden wohl meist ohne eine solche einher. Ebenso giebt es eine allgemeine Infectiouskrankheit, bei der es, obwohl sie mit einem Milztumor einhergeht, und obwohl demnach auch eine parallele Beeinflussung des Knochenmarkes angenommen werden muss, nicht nur nicht zu einer Leukocytose, sondern sogar zu einer Leukopenie kommt. Es ist dies der Typhus abdominalis. Es wäre wohl falsch, wollte man in dem einen Fall des Typhus und eventuell auch der Masern von einer Nichtbetheiligung und Inactivität des Knochenmarkes sprechen. Ebenso, wie die Typhusbacillen in dem Milztumor vorhanden sind und durch Punction jederzeit nachgewiesen werden können, dürfte auch das Knochenmark in diese allgemeine Krankheit mit einbegriffen sein (Busch, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 28, 1898). Lassen sich doch gerade bei dem Typhus die Immunkörper aus dem Knochenmark darstellen. Wenn wir indess zu der Hypothese griffen, dass einfach hypertrophische, also nicht hyperplastische Tumoren der Milz, der Lymphdrüsen, der Darmfollikel u. s. w. nicht allein durch eine functionelle Reizung zu Stande kommen, sondern auch mit einer functionellen Lähmung durch die daselbst retinirten und abfiltrirten Toxine einhergehen können, so dürfte sich hierdurch sowohl die Alympocytose bei entsprechenden Lymphadenitiden, wie auch die Aleukocytose des Typhus-Knochenmarkes erklären lassen. Wies doch Bohland (Centralblatt für innere Medicin, 1899, No. 17, S. 409) nach, dass, im Gegensatz zu den eiter- und fiebererregenden Typhus-Proteinen, die Typhus-Toxine chemotaktisch negativ auf die Leukocyten einwirken.

Wie Entzündung und Fieber, so werden neuerdings auch deren Begleit-Erscheinungen, Eiterung und Leukocytose, als Maassnahmen der Selbsthülfe und Abwehr seitens des Organismus aufgefasst, und speciell sind auch in den multinucleären neutrophilen Leukocytten des

nachgewiesen worden ist. Wir sehen also, dass auch den ungekörnnten uninucleären Zellen, die nur 2—4 pCt. unter den farblosen Blutkörperchen des normalen Blutes betragen, ein activer Uebertritt aus dem Knochenmark in die Blutbahn und die Möglichkeit zur Bildung ächter Hyperleukocytose zugesprochen wird. Schon dieses könnte dafür sprechen, auch den Lymphocyten des Knochenmarkes einen activen Uebertritt aus dem Knochenmark in die Circulation zuzuerkennen; stehen doch wahrscheinlich beide Zellformen in ähnlichem genetischem Connex zu einander, wie Myelocyten und Leukocyten, die doch auch beide active Leukocytosen bilden können. Wie allerdings die im normalen Blut sich findenden kleinen Lymphocyten unter anderen Bedingungen in die Blutbahn gelangen, als die ihnen genetisch nahe stehenden grossen Lymphocyten, und diese wieder, wie die grossen uninucleären Leukocyten, so folgen auch die neutrophilen Leukocyten und neutrophilen Myelocyten beide ihren eigenen verschiedenen chemotaktischen Gesetzen¹⁾.

Mastzellen-Leukocytose wurde einmal nach Pyrodin-Injectionen von Schmauch²⁾ festgestellt, und hinsichtlich der Eosinophilie hat Ehrlich den Satz aufgestellt, dass für ihre meisten Formen die directe Ursache in einem Gewebszerfall und dessen Producten liegen soll, dass ferner aber die auf multinucleäre neutrophile Zellen positiv chemotaktisch wirkenden Toxine (Bakterien-Proteine

Eiters und der gewöhnlichen Leukocytose die Alexine als schützende Immunkörper nachgewiesen worden. Wenn neuerdings Blumenreich und Jakoby (Zeitschrift für Hygiene, Bd. 29, 1898) bei gewissen Infectionen eine Steigerung der Immunität nach Splenectomie erzielten und die Ursache hierfür auf die mit der Milz-Extirpation vicariirende Lymphocytose beziehen, so dürfte diese Deutung eine irrthümliche sein. Wie bei Vitali (Clin. med. Ital., 1900, No. 4), sowie bei Pougliese e Suzzati (Arch. per le scienze med., 1900, Nr. 1) dürfte die Immunität vielmehr darauf beruhen, dass durch die Splenectomie ein für die Aufnahme und Bindung des Giftes besonders disponirtes Organ aus dem Körper entfernt, ein Locus minoris resistentiae also beseitigt ist; beruht doch auch die natürliche Immunität zumeist auf dem natürlichen Mangel an Gift bindenden (haptophoren) Zellen und Geweben.

¹⁾ Ehrlich, Anämie, I. S. 75.

²⁾ Dieses Archiv, Bd. 156, S. 231, Anm.

u. s. w.) auf eosinophile Zellen abstossend, negativ chemotaktisch wirken und vice versa¹⁾.

Nunmehr wenden wir uns zur Besprechung der Emigration der Leukocyten aus den Gefässen. Jede Emigration hat selbstverständlich, im Gegensatz zur Diapedese, active Locomobilität, d. h. amöboide Fähigkeiten zur Voraussetzung. Indess braucht umgekehrt nicht jeder amöboide Leukocyt auch emigrationsfähig zu sein. Emigration ist mit Sicherheit festgestellt bei den multinucleären neutrophilen Leukocyten und kann wohl auch als sicher angenommen werden bei den multinucleären Eosinophilen und Mastzellen.

Während den uninucleären neutrophilen und eosinophilen Myelocyten Locomobilität zukommt, scheint ihnen die Fähigkeit des Emigrirens zu fehlen; mindestens ist sie bisher nicht zur Beobachtung gekommen und dürfte auch insofern, wie wir oben erörtert haben, einstweilen ohne wesentlichen Belang sein, als diese Zellen im normalen Blute fehlen²⁾.

Es sind nun im Grossen und Ganzen die nämlichen Stoffe, die eine allgemeine Leukocytose des Blutes und eine locale Eiterbildung im Gewebe verursachen, somit müssen beide als chemotaktische Erscheinungen aufgefasst werden. Allgemeine Leukocytose des Blutes kommt dadurch zu Stande, dass ein chemotaktisch wirkender Stoff in der Blutbahn kreist und einen Uebertritt der betreffenden Leukocyten aus dem Knochenmark in diese veranlasst. Lagert der betreffende Stoff ausserhalb der Gefässe im Gewebe, so bewirkt er innerhalb der das Gewebe durchziehenden

¹⁾ Chinin wirkt auf Leukocyten nicht eigentlich specifisch negativ, sondern lähmt ihre Locomobilität.

²⁾ Etwaige pleuritische und peritonitische Exsudate bei myelogener Leukämie müssten noch genauer auf das Vorhandensein von Myelocyten beobachtet werden (Ehrlich, a. a. O. S. 129). Vielleicht handelt es sich gar nicht um emigrierte leukocytäre Blutzellen, sondern um histiogene myelocytoide Elemente, die sich in loco unter dem Einfluss der „leukämischen Noxe“ gebildet haben, obwohl solches wenig wahrscheinlich ist, da im Gewebe neutrophile Granula anscheinend nicht gebildet werden können. In der That sind myeloide „Metastasen“ bei medullärer Leukämie nur in den hämatopoëtischen Organen beobachtet worden, während bei Lymphämie auch sonst in der Haut u. s. w. lymphomatöse „Infiltrationen“ in die Erscheinung treten.

Capillaren eine regionäre locale Hyperleukocytose (Goldscheider und Jakob) und alsdann eine Emigration der in den betreffenden Capillaren sich ansammelnden Leukocyten. Von einer eigentlichen Fernwirkung vom Gewebe bis in das Knochenmark scheint demnach wohl kaum die Rede zu sein; besteht doch neben dieser lokalen Leukocytose oder Eiterung nothwendigerweise keine begleitende, bezw. vorangehende allgemeine Leukocytose¹⁾ des Blutes in der Gesamt-Circulation, so dass das Knochenmark nicht immer unbedingt in Mitleidenschaft gezogen sein dürfte. In den Fällen aber, wo neben localer Eiterung auch allgemeine Leukocytose besteht, wie es z. B. bei Septico-Pyämien der Fall ist, lässt sich diese Leukocytose als secundäre, fieberhafte oder infectiöse Leukocytose auffassen, entstanden dadurch, dass aus dem primären Eiterheerd toxische Stoffe secundär in die Blutbahn resorbirt werden, die ihrerseits das Knochenmark in functionelle Reizung setzen. Es ist dieser Fall also ähnlich zu bewerthen, wie der oben erörterte der lokalen Eosinophilie, die mit allgemeiner eosinophiler Leukocytose combinirt ist. Während aber die Stoffe, welche locale Eosinophilie hervorrufen, anscheinend nicht nur die multinucleären α -Leukocyten functionell aus der Blutbahn herauslocken, sondern auch die Gewebszellen zur plastischen Production eosinophiler Wanderzellen veranlassen, scheinen aus den oben angeführten Gründen diejenigen Stoffe, welche auf die neutrophilen Zellen positiv chemotaktisch wirken (viele anscheinend nur mechanisch wirkende Fremdkörper, Bakterien-Proteine, Pollenkörner, Aleuronat, Krotonöl u. s. w.), nur functionell die multinucleären neutrophilen Blutzellen zur Emigration zu veranlassen. Da übrigens den neutrophilen Zellen des Menschen, Hundes, Schweines und Affen bei den übrigen Thiergattungen, je nach der Art derselben, andere specifische „Specialkörnungen“ entsprechen, z. B. indulinophile, pseudo-eosinophile, amphophile u. s. w., so dürften weiter je nach der Art der betreffenden Thierspecies die chemischen Bedingungen für Eiterung und Leukocytose erheblich schwanken.

Bezüglich der eosinophilen „Eiterung“ sei ferner noch bemerkt,

¹⁾ Es besteht also trotz des starken Verlustes des Blutes an Leukocyten keine Leukopenie, weil der Zellausfall als Reiz auf das Knochenmark wirkt, welches stets sogleich für geeigneten Nachschub sorgt.

dass sei, wie schon erwähnt, u. A. im Sputum von Asthmatikern und Phthisikern in die Erscheinung tritt. Bettmann¹⁾ konnte im Anschluss an Lerredde und Perrin zeigen, dass nicht nur der Blasen-Inhalt bei Dühring'scher Krankheit, sondern auch der künstlich durch Vesicantien erzeugte, im Anfange, so lange er wasserklar ist, eosinophile Zellen enthält. Erst bei längerem Bestande der Blase wird der Inhalt trübe, eitrig und enthält gewöhnliche, neutrophile Eiterzellen. Dasselbe ist auch bei der Urethrorrhoea gonorrhoeica der Fall. Im allerersten Stadium des serös-schleimigen Katarrhs führt derselbe stets reichlich Eosinophile. Später nehmen die Eosinophilen an Zahl ab. Man muss sich dieses Phänomen wahrscheinlich so deuten, dass verschiedene chemotaktische Reize zur Einwirkung gelangen. Erst sind es solche, die nur auf Eosinophile wirken; sehr bald treten dann, wohl Seitens der in ihrer Virulenz während der Incubation veränderten Gonokokken, vielleicht auch durch den Zerfall der Eosinophilen (s. u.), eitererregende Reize hinzu. Mit der zunehmenden Vermehrung der neutrophilen Zellen werden die eosinophilen substituiert und treten mit der zunehmenden negativen Chemotaxis (s. u.) schliesslich garnicht mehr in das eitrige Secret über. Falsch wäre es hiernach, mit Posner und Lewin²⁾, im Anschluss an eine frühere, jetzt aufgegebene Hypothese H. F. Müller's, eine Entstehung der multinucleären, eosinophilen Leukocyten im Eiter selbst aus multinucleären, neutrophilen Zellen anzunehmen, ähnlich, wie auch Klein³⁾ in Blut-Extravasaten Eosinophile aus Neutrophilen durch Aufnahme von Hämoglobin-Derivaten hervorgehen lässt. Erstens treten bei den erwähnten Eiterungen erst die eosinophilen und dann die neutrophilen Zellen auf, zweitens, wo eosinophile neben neutrophilen Zellen im Eiter gleichzeitig vorkommen, entsteht nicht die eine Art aus der anderen, sondern sie beide haben in entsprechend gekörnten Zellen des Knochenmarkes ihre eigenen, verschiedenen Stammformen.

Von einer chemotaktischen „Fernwirkung“ aus dem örtlich gereizten Gewebe bis in das Knochenmark könnte mit gewissem Recht nur in dem Falle die Rede sein, dass das örtlich

¹⁾ Bettmann, Münch. med. Wochenschrift 1899, S. 1231.

²⁾ Posner und Lewin, Dermatolog. Zeitschrift 1894.

³⁾ Klein, Centralblatt für innere Medicin 1899.

lagernde Gift nicht sogleich Eiterung verursacht, sondern erst, ins Blut resorbiert, das Knochenmark bei seinem Transport durch dasselbe zur allgemeinen Leukocytose anregt, und diese Leukocytose erst nachher in Eiterung übergeht, indem die in der Circulation cursirenden Leukocyten bei ihrer Passage durch das gereizte Gewebe von den betreffenden, im Gewebe lagernden chemotaktischen Reizmitteln angelockt werden.

Was nunmehr den wichtigsten Punkt der ganzen Frage, das Emigrations-Vermögen der einkernigen, ungekörnten Zellen anbelangt, so ist ein solches an ihnen bisher direct nicht wahrgenommen worden. Besonders schwierig gestaltet sich die Frage bei den kleinen Lymphocyten und den lymphocytoiden Granulationszellen. Bereits oben haben wir erwähnt, dass diesen Gebilden Locomobilität und active chemotaktische Eigenschaften abgesprochen werden, eine Lehre, die sich im Wesentlichen auf den bekannten Versuch Neumann's stützt, dem es nicht gelang, bei einem Patienten mit lymphatischer Leukämie, dessen Blutbahn fast ausschliesslich kleine Lymphocyten führte, mittelst eines Vesicans Lymphocyten-Eiter in der entstehenden Vesicatorblase zu erzeugen. Indessen dürfte dieser Fall doch eher nur so zu deuten sein, dass wir bis jetzt ein specifisches, Lymphocyten anlockendes Agens nicht kennen, und dass die bekannten Eiter-erregenden Mittel, zu denen auch die Vesicantien (s. o.) gehören, eben nur specifisch auf die neutrophilen, multinucleären Zellen wirken, selbst wenn diese noch so spärlich im Blute vorhanden sind. Der Schluss, gerade aus diesem Experiment Folgerungen auf das amöboide Unvermögen der Lymphocyten zu ziehen, erscheint unberechtigt¹⁾. Dass den Lymphocyten nemlich die Möglichkeit nicht ohne Weiteres abgesprochen werden kann, eine Art eitrigen Secretes zu bilden, dafür spricht der Umstand, dass nach meinen Untersuchungen die pyoiden Pfröpfe der Angina lacunaris (worauf mich Herr Geh.-Rath Neumann aufmerksam gemacht hatte) fast ausschliesslich aus Lymphocyten jeglicher Grösse und nur zum kleinsten Theile aus neu-

¹⁾ S. hierzu Ehrlich, Anämie I, S. 70 (Ueber Emigration der Lymphocyten), S. 109 (Emigration der Eosinophilen) und S. 129 (der Myelocyten). Letztere zwei Fälle werden anders gedeutet als, der erste.

trophilen, multinucleären Zellen bestehen, wenn schon hier vielleicht von einer eigentlichen Emigration aus Blutcapillaren heraus nicht die Rede sein dürfte.

Die Herkunft der lymphocytoiden Granulationszellen liesse sich sehr wohl durch Proliferation von histiogenen Gefäss-Endothelien und fixen, perivascularären Stromazellen erklären, so lange eine Auswanderung von Lymphocyten unwahrscheinlich erscheint; hiermit würde auch die Rückverwandlung der Granulationszellen in spindlige Elemente (Fibroblasten) des Narbengewebes bestens harmoniren. Wie weit bis jetzt eine chemotaktische Function der Lymphocyten angenommen werden darf, haben wir oben gelegentlich der Besprechung der Malaria-Lymphocytose und der Tonsillarpfröpfe kurz skizzirt. Immerhin bezeichnen noch viele Forscher die kleinen Rundzellen der Granulome etc. ganz direct als ausgewanderte und irgendwie veränderte Lymphocyten und das Neoplasma als Infiltrat, indem sie ihrerseits sich darauf stützen, dass man in den betreffenden Rundzellen-Anhäufungen Mitosen, das Postulat jeder Proliferation, so gut wie garnicht findet, wohl aber oft besonders dann eosinophile Zellen, wenn diese auch im Blut vermehrt sind. Dem ist entgegen zu halten, dass der erste Punkt wahrscheinlich in den eigenthümlichen Verhältnissen des Mitosen-Ablaufes bei diesen kleinen Rundzellen begründet ist, der wahrscheinlich ausserordentlich schnell vor sich geht. Auch in lymphoiden Organen und im cytogenen Bindegewebe findet man Mitosen nur in den die Grossen Lymphocyten enthaltenden Keimcentren, welche also wahrscheinlich langsamer verlaufen, als die Proliferation und Granulation der kleinen Zellen, aber auch im Granulationsgewebe (Unna's Plasmoden) kann man nach meinen Erfahrungen fast stets Mitosen bei fleissigem Suchen finden¹⁾. Daher scheint dieser Einwand gegen die histiogene Herkunft der lymphocytoiden Rundzellen, trotzdem vielleicht eine Emigration durchaus möglich wäre, eben so wenig stichhaltig, wie die Negirung der histiogenen Production eosinophiler Zellen²⁾ lediglich aus dem Grunde, weil bislang in den betreffenden Geweben (Bronchialschleimhaut u. s. w.)

¹⁾ Vergl. hierzu Pinkus, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 50, 1899, S. 192, 193.

²⁾ Siehe Ehrlich, Anämie I S. 110.

Mitosen eosinophiler Zellen vermisst wurden, die angeblich doch dort, wo es sich nicht um eine Einwanderung von aussen her, sondern um eine autochthone Proliferation handelte, vorausgesetzt werden müssten. Was weiter das Vorkommen eosinophiler Zellen in Lymphomen und Granulomen betrifft, so haben wir oben erörtert, wie eine in den Säften circulirende Noxe nicht nur im Blut Eosinophile erzeugen kann, sondern auch die eosinophilen Gewebszellen zur Vermehrung bringt.

Eine Art von Compromiss zwischen den beiden extremen Ansichten der histiogenen und hämatogenen Entstehung der kleinen Rundzellen bedeutet die Lehre Ribbert's, der dieselben zwar als ächte und eigentliche Lymphocyten anspricht, aber nicht als aus den Gefässen in Masse ausgewanderte, sondern als Producte einer Proliferation und Hyperplasie präformirter, extravasculärer, überall durch die Gewebe hin zerstreuter, kleiner, lymphoider Follikel und Rundzellen-Anhäufungen. Diese sollen sowohl bei der chronischen productiv-regenerativen Bindegewebs-Entzündung wie bei gewissen lymphomatösen Metastasen der lymphatischen Leukämie eine Rolle spielen. Während demnach bei gemischt-zelliger, myelogener Leukämie die Tumoren der Lymphdrüsen und der Milz sehr wohl auf Retention und Weiterwucherung aus der Blutbahn dorthin verschleppten Zellmaterialies beruhen könnten, muss man an der Hand von Ribbert's Hypothese annehmen, dass die bei Lymphämie in nicht mit der Blutbahn offen communicirenden Territorien auftretenden Geschwülste, z. B. der Haut, der Augenlider, der Pleuren, der Leber, extravasculär, durch Wucherung daselbst präformirten lymphoiden Gewebes in loco entstanden sind; dass also nicht substantielle, eigentliche Metastasen vorliegen, sondern dass es sich um eine Constitutions-Anomalie handelt, bei der ein krankhafter, hyperplastischer Reiz überall im Körper gleichzeitig oder nacheinander die Lymphocyten des ubiquitären lymphatischen Gewebes zur Proliferation anreizt¹⁾.

¹⁾ Es wäre indess zu überlegen, ob das Postulat solcher hypothetischen Follikel nothwendig ist und ob es nicht genügt anzunehmen, dass die lymphocytoiden Abkömmlinge der bindegewebigen Stromazellen und Endothelien zwar keine ächten Lymphocyten, aber ihnen tinctoriell gleiche und morphologisch ähnliche lymphocytoide Rundzellen seien,

Wir sind demnach zu folgenden Ergebnissen gelangt. Alle multinucleären Zellen können nach der jetzt herrschenden Lehre emigriren, werden also, finden sie sich im entzündlichen Secret, wahrscheinlich hämatogenen Ursprunges sein. An der Regeneration des Gewebes nehmen sie aber anscheinend nicht Theil. Uninucleäre, gekörnte wie ungekörnte, finden sich in gleicher Weise sowohl in der hämatogenen, wie in der histiogenen Zellreihe. Eine Emigration aus den Gefässen ist bei ihnen nicht nachgewiesen, wenn schon sie nicht unmöglich erscheint. Für die gekörnten Zellen ist die Frage insofern einfacher, als sie in der Blutbahn selbst gewöhnlich nicht circuliren, sondern nur in den hämatopoetischen Organen vorkommen. Uninucleäre gekörnte Zellen in entzündlichen Secreten sind demnach entweder durch Quellung aus multinucleären Blutzellen entstanden zu denken (neutrophile), oder können auch als Abkömmlinge fixer Bindegewebs-Zellen gedeutet werden (eosinophile). Finden sich im entzündlichen Secret aber irgend welche ungekörnte, uninucleäre Zellen, so könnten diese, da sie im normalen Blut stets vorkommen, sehr wohl leukocytaire, hämatogene Elemente sein, da aber ihre Emigration nicht feststeht, könnten sie sehr wohl auch in Anlehnung an Marchand histiogenen Ursprunges sein und somit auch an dem Neuaufbau der Gewebe mit theilnehmen.

Recapituliren wir nun kurz noch das, was für die uninucleären Leukocyten und Lymphocyten von Wichtigkeit ist, so haben wir gehört, dass bei beiden weder Locomobilität, noch Emigration direct beobachtet worden ist, dagegen dürften sie beide active, chemotaktische Leukocytosen, bezw. Lymphocytosen bilden; ja die Lymphocyten sind selbst im Stande, eine Art pyoiden Secretes zu bilden. Dass Locomobilität und Emigration bislang nicht dabei beobachtet ist, spricht nicht unbedingt dagegen, dass diesen Zellen eine solche nicht zukommt, vielmehr ist der Neumann'sche Versuch im anderen Sinne auszulegen.

so dass demnach etwa bei lymphatischer Leukämie und Pseudoleukämie der gleiche plastische Reiz sowohl zu einer Vermehrung präformirter Lymphocyten, wie auch zur Neubildung lymphocytoider Elemente aus basophilen ungekörnten spindligen Stromazellen antreibt.

Somit haben wir nunmehr das Material beisammen, mit Hülfe dessen wir an die Deutung gewisser Befunde herangehen können, über die wir sogleich berichten werden.

Bevor wir an die Deutung unserer eigenen Befunde herangehen, haben wir noch nachzutragen, dass eitrige Exudate nicht nur Gegenstand der hämatologischen Untersuchungsmethode gewesen sind, sondern auch histologisch im Schnitt gelegentlich genauer untersucht wurden. Da die locale Anordnung der verschiedenen im Eiter vorkommenden Zellen für die Deutung unserer Befunde mit von Wichtigkeit sein dürfte, so dürfte es sich empfehlen, kurz die Resultate zu referiren, die beispielsweise Jannowski¹⁾ bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen erhalten hat. Wie Marchand, so konnte auch er bei Schnitten durch miliare Abscesse uninucleäre ungekörnte und multinucleäre gekörnte Zellen unterscheiden, deutet sie indessen in anderer Weise. Er hält nicht nur die multinucleäre, sondern auch die uninucleäre Form für emigriert und glaubt im Anschluss an die ältere Lehre Ehrlich's, dass die multinucleären Formen aus den uninucleären nicht nur überhaupt hervorgehen können, sondern sogar hier im Eiter durch eine Art Reifung und progressive Metamorphose entstehen. Hierfür schien ihm besonders, und das ist für uns von besonderer Wichtigkeit, die verschiedene Anordnung dieser Zellen in seinen Abscess-Schnitten zu sprechen. Wie nemlich bei einem Schnitt durch eine embryonale Blut-Insel oder durch ein Samencanälchen das cytogenetische Nacheinander derart gefolgert wird, dass man die an der Peripherie befindlichen Elemente als die jugendlichsten Stammformen, die im Centrum des Lumens als die letzt entstandenen reifsten Producte deutet, so glaubte sich auch Jannowski zu seiner Annahme dadurch berechtigt, dass er den ganzen Abscess im Innern nur aus multinucleären, die äussere Peripherie und die Infiltration des umgebenden Gewebes aber aus uninucleären Zellformen gebildet fand. Er stellte sich nun vor, dass Anfangs überhaupt nur uninucleäre jugendlich frische Zellformen aus den Gefässen auswandern, welche sich aber dann unter dem Einflusse der Eiterung degenerativ zu

¹⁾ Jannowski, Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. 36, 1895. S. 15 ff, 32 ff.

multinucleären Zellformen umbilden. Letztes geschähe in um so stärkerem Maasse, je heftiger die Eiterung ist, da bei weniger foudroyant und langsamer verlaufenden Entzündungen mehr mononucleäre Zellen gefunden wurden, als bei den besonders giftigen peracuten Bakterien-Eiterungen. Die zuletzt angelangten peripherischen Zellen hätten, einstweilen noch unbeeinflusst von dem centralen Gift, diesen Umwandlungsprocess noch nicht durchgemacht.

Gegen diese Deutung könnte man einwenden, dass eine derartige progressive Reifung von uninucleären ungekörnten zu multinucleären gekörnten Zellen, wie Ehrlich sie für das Blut annimmt, sehr unwahrscheinlich ist, zumal da Kernpolymorphose keineswegs Zeichen einer Degeneration ist, da gerade die multinucleären Zellen die wichtigsten phagocytotischen und sonstigen Functionen erfüllen. Da scheint fast noch jene Deutung annehmbarer, welche die körnchenfreien uninucleären Zellen als entstanden aus multinucleären durch Körnchenverlust und Kernquellung erklären möchte. Hiergegen würde aber wieder die Anhäufung der uninucleären Zellen gerade an der Peripherie sprechen. Eher könnte man daher glauben, dass zu Anfang multinucleäre Zellen aus dem Blute ausgewandert sind und erst später, nach Erschöpfung ihres Vorrathes, uninucleäre Vorstufen mit herhalten mussten. Hiergegen sprechen nun wieder das Fehlen der Leukopenie im Blut, sowie der Umstand, dass später gebildete Abscesse nicht nur aus uninucleären Zellen, sondern ebenfalls aus multinucleären und uninucleären Zellen bestanden. Wohl könnte man daran denken, dass das pyogene Agens verschiedene chemotaktische Wirkungen ausübt, anfangs nur auf multinucleäre Zellen, später, mit abklingender Wirkung und zunehmender Immunität der Gewebe, aber auf ungekörnte uninucleäre Zellen wirkt¹⁾. Aber erscheint es nicht am allereinfachsten, die der Circumferenz des Abscesses anliegende granulirende pyogene Membran zur Deutung mit heranzuziehen und daran zu denken, dass die freien uninucleären Eiterzellen der Peripherie mit den histiogenen Granulationszellen derselben vielleicht in genetischer Beziehung stehen könnten?

¹⁾ Vgl. hierzu Borrisow, Ziegler's Beiträge, 16.

II.

Wir hatten uns zur Aufgabe gestellt, Secrete chronischer Eiterungen nach der hämatologischen Deckglas-Methode zu untersuchen, welche allein, im Gegensatz zur histologischen Schnittmethode, die tinctoriellen Verhältnisse der Leukocyten völlig intact conservirt, und dabei unser Augenmerk namentlich auf das Vorhandensein etwaiger uninucleärer Zellen zu richten, die bei chronischen, productiven Entzündungen ja bekanntlich im Vordergrund des Interesses stehen, und die von früheren Untersuchern des Eiters, die im Anschluss an Ehrlich hauptsächlich auf gekörnte Zellen gefahndet und deren Eigenthümlichkeiten im Eiter studirt hatten, etwas vernachlässigt worden waren. Die besondere Aufgabe erforderte auch besondere Methoden. Es dürfte somit einleuchten, dass eine der früher an erster Stelle verwandten Färbungen, das Hämatoxylin-Eosin, weil man bei ihm uninucleäre ungekörnte Leukocyten von neutrophilen Zellen nicht überall sicher unterscheiden kann, zwar nicht ganz fortfallen, jedoch nur an zweiter Stelle, nebenher, als controllirende Methode dienen konnte. Das gleiche gilt vom Triacid, welches uninucleäre Leukocyten und Lymphocyten sehr wenig gut zur Darstellung bringt, da das basische Methylgrün nur Kerne, aber keine sonstigen basophilen Substanzen färbt. Die basophilen Leiber der Lymphocyten und der uninucleären Leukocyten erschienen bei dieser Färbung äusserst schwach durch das Säurefuchsin tingirt. Auch die vorzügliche panoptische Methylenblau-Eosin-Färbung von Michaelis reicht nicht aus, da hierbei oft uninucleäre ungekörnte basophile Uebergangszellen nicht sicher von unpräcis gefärbten gekörnten multinucleären neutrophilen Zellen unterschieden werden können.

An erster Stelle verwandten wir deshalb eine Färbung, die ganz vorzüglich geeignet erscheint, als Reagens¹⁾

¹⁾ Diese Färbung ist nur ein Reagens auf basophile Zellen, kein panoptisches Universalmittel, wie ich ganz besonders Sabrazès gegenüber betonen möchte. Neutrophile und eosinophile Körnungen sind hierbei erstere unsichtbar, letztere ungefärbt, oxyphiles Protoplasma schwach gelblich oder gar nicht gefärbt, Mastzellenkörner und Kokken roth. Besonders schön aber erscheint bei dieser Färbung die netzartige Sparenwerk-Struktur des Lymphocyten-„Granoplasma“, welche Ehrlich (Anämie I S. 48) früher als δ-Granulation beschrieben hatte.

auf ungekörnte uninucleäre basophile Leukocyten und Lymphocyten zu gelten, welche sie ganz specifisch, ähnlich, wie das dreifachsaure Glycingemisch die eosinophilen Körner, in leuchtend rother Farbe hervorhebt. Es ist dies die von uns schon früher angewandte und in ihrer Theorie eingehend erörterte Methylgrün-Pyronin-Methode¹⁾, mit der wir auch kleine und grosse Lymphocyten im normalen Knochenmark und im myelämischen Blut nachgewiesen haben²⁾.

Es wurden nun speciell exsudative Oberflächen-Eiterungen untersucht, in der Voraussetzung, dass das entzündliche Secret, welches die epitheliale Deckschicht durchsetzen muss, hierbei von weniger heterogenen Beimengungen durchsetzt sei, als bei den interstitiellen Eiterungen. Ferner wurden als Untersuchungs-Objecte Schleimhaut-Eiterungen gewählt, da etwa in den Eiter desquamirte Mucosazellen sich bei ihrer hohen Specifität als solche leicht recognosciren lassen, was bei den dem mittleren Keimblatt zugehörigen Endothel-Abkömmlingen seröser Häute bei eiteriger Pleuritis, Peritonitis u. s. w. bekanntlich öfters schwieriger sein dürfte³⁾. Vor den mannigfaltigen zahllosen Erkrankungen

¹⁾ Pappenheim, dieses Archiv, Bd. 157. 1899, S. 32, Note 1, ferner Centralbl. f. Bakteriologie, 28, 1900, S. 403.

²⁾ Derselbe, dieses Archiv, Bd. 159, 1900, S. 57 u. 69.

³⁾ Ich will nicht unerwähnt lassen, dass ich in Fällen von gonorrhöischer Gonitis und infectiöser Conjunctival-Blennorrhoe im eitrigen Secret kleine „endotheloide“ Zellen fand, die, obwohl zum Theil ein- und rundkernig, zum Theil polymorph- und vielkernig, doch sowohl von den eigentlichen einkernigen, wie von den vielkernigen Leukocyten unterschieden waren. Die ein- und rundkernigen Formen besaßen fast alle einen relativ kleinen, meist total pyknotischen, excentrisch gelegenen Kern in relativ breitem Zelleib, waren somit morphologisch deutlich von dem typischen Habitus der kleinen Lymphocyten zu unterscheiden, mit denen sie allerdings prima vista noch am ehesten vergleichbar schienen. Sie hatten eigentlich völlig die bekannte Jequirity-Form Unna'scher Plasmazellen und kleiner junger Normocyten, nur dass sie kein Hämoglobin führten (was vielleicht auch für eine Verwandtschaft der Erythrocyten und Endothelzellen sprechen könnte). Die multinucleären und ebenfalls ungekörnten Zellformen waren meist nicht viel grösser, als die eben beschriebenen uninucleären Formen. Ihr Kern war oft abenteuerlich eingekerbt, oft deutlich in 2—6 einzelne rundliche Fragmente getrennt, so dass sie am ehesten mit Rieder'schen Lymphocyten vergleichbar schienen.

der oberen Luftwege gaben wir dem specifischen gonorrhoeischen Urethalkatarrh den Vorzug, dessen Secret ja auch sonst in den letzten Jahren vielfach nach verschiedenen Richtungen hin studirt wurde und somit ziemlich gut bekannt ist. Leider konnten wir aus äusseren Gründen uns Material von den allerersten Stadien, dem serös-schleimigen Katarrh, bei dem dem Patienten selbst seine Infection meist noch gar nicht bekannt ist, nicht verschaffen. Im Uebrigen wurde aber das Secret aller Stadien (mit Ausschluss der Filamente) vom ersten Auftreten der acuten eiterigen Secretion bis zur Goutte militaire und zur Jahre lang bestehenden chronischen Gonorrhoe bei einer grossen Anzahl von Patienten untersucht.

Es ist bekannt, dass in den allerersten Stadien der Urethralgonorrhoe reichlich eosinophile Zellen zur Beobachtung kommen. Bei dem mir zu Gebote stehenden Material konnten solche nicht gefunden werden, da die betreffenden Stadien der Krankheit uns zufällig nicht zugänglich waren. Desgleichen gelang es uns auch niemals, typische Mastzellen zu constatiren, wie solche Neisser beschrieben hat, indess schien bisweilen das Plasma mancher Zellen (Lymphocyten) eine Art degenerativer Veränderung zu erleiden, die an das beginnende Auftreten einer Mastzellenähnlichen Körnung denken liess. Andere Forscher, so auch Janowski, hatten ferner festgestellt, dass die neutrophilen Leukocyten im Trippersecret mannigfache degenerative Veränderungen erleiden, z. B. ihre Granula verlieren oder eine derartige chemische Umwandlung der Granulationen erleiden, dass letztere nicht mehr bloss absolut neutrophil erscheinen, d. h. sich nur mit neutralen Farbstoffen tingiren lassen, sondern derart amphophil werden, dass sie aus einem neutralen Farbgemisch (Triacid) den neutralen Farbstoff aufnehmen, sich aber auch mit sauren Farbstoffen färben lassen, was e-Granula sonst nicht thun; z. B. sollen sie sich in dem dreifachen Glycerin-Gemisch mit Eosin tingiren und somit Eosinophilie vortäuschen. Beide Beobachtungen konnte ich meinerseits bestätigen.

Was nun den wesentlichsten Kern meiner Untersuchungen anbetrifft, so ist es der, dass der gonorrhoeische Eiter stets in allen Stadien nicht nur aus multinucleären, sondern auch aus uninucleären Rundzellen besteht. Die multinucleären Zellen sind selbstverständ-

lich sämtlich ausgewanderte neutrophile, bzw. α - oder γ -Leukocyten des Blutes. Von den uninucleären Zellen kann man zwei Arten unterscheiden.

Fast in jedem Präparat fanden sich einzelne ganz spärliche Zellen, die sich bis auf den mehr oder minder einheitlichen, nicht fragmentirten, auffallend blass gefärbten Kern morphologisch und färberisch allen Tinctionen gegenüber ganz wie multinucleäre Leukocyten verhalten und somit „myelocytoiden“ Charakter haben. Nach unseren früheren Ausführungen glauben wir, in denselben degenerirte, durch Quellung oder Kokkeneinfluss zurückverwandelte multinucleäre Leukocyten sehen zu müssen, zumal da auch die multinucleären, mit Kokken besonders stark angefüllten Zellen oft sehr schwach färbbare multinucleäre Kernfiguren aufweisen.

Im Uebrigen aber fanden sich in jedem Präparat, und zwar in nicht unbeträchtlicher Anzahl, wenn auch stets hinter den multinucleären neutrophilen Leukocyten zurückstehend, einkernige ungekörnte Zellformen mit basophilem Zellleibe. Dass auch von anderen Forschern nicht nur bei Entzündungen überhaupt, sondern auch im Eiter uninucleäre Zellformen beschrieben sind, ist von uns oben (Janowsky) bereits angeführt worden. Mittelst der Methylgrün-Pyronin-Methode gelang es uns aber, auch festzustellen, dass diese uninucleären basophilen Formen in der That überwiegend in allen Einzelheiten den morphologischen Typus der grossen uninucleären Leukocyten und Uebergangsformen Ehrlich's¹⁾ darboten, dass unter ihnen aber stets ein geringer, wenn schon immerhin nicht unbeträchtlicher Procentsatz von Zellen anzutreffen war, auf die alle morphologischen und tinctoriellen Kriterien zutreffen, die Ehrlich als charakteristisch für die Lymphocyten aufstellt. Diese Zellen waren hier im Eiter von wechselnder Grösse, d. h. es fanden sich nicht nur typische kleine Lymphkörperchen, sondern auch wirkliche „grosse Lymphocyten“²⁾.

¹⁾ Ehrlich, Anämie, I, S. 49; ferner Carstanjen, Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 52, 1900, S. 226.

²⁾ Während die einkernigen gekörnten myelocytoiden Elemente des Eiters, soweit sie nicht Gewebszellen sind, sehr gut auf Quellung multinucleärer

Zwischen diesen kleineren und grösseren Lymphocyten einerseits und den uninucleären Leukocyten und Uebergangsformen andererseits fanden sich alle nur wünschenswerthen Uebergangsformen. Bald sah man Zellen mit schmalem, aber bereits weniger intensiv gefärbtem Zelleib, mit rundem centralem oder mit excentrischem und zum Theil schon etwas eingebuchtetem Kern; bald Zellen mit rundem oder auch eingebuchteten Kern, deren Zelleib an der einen Seite schmal und dunkel purpurroth gefärbt, an der anderen bereits voluminöser und etwas matter carminroth erschien u. s. w. Selten fanden sich diese basophilen körnchenlosen Zellen einzeln und isolirt zwischen multinucleären Leukocyten; meistens bildeten sie, Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten unter einander vermengt, ganze Ketten oder in Reihen angeordnete Zellcolonien, eine Art von Riesenzellen-artigen Membranen oder Syncytien, ähnlich wie dieses die Spindelzellen im Amphibienblut thun. Eine Verwechslung mit Mucosa-Epithelien ist selbstverständlich ausgeschlossen. Letztere haben einen ganz anderen, hinlänglich bekannten Bau und Habitus. Sie sind viel grösser, schärfer und gleichmässiger contourirt. Ihr Kern ist relativ viel kleiner, färbt sich viel dunkler und ist von dem voluminösen Zelleib präziser abgegrenzt, welch letzterer nicht charakteristisch purpurn, sondern matt gelblich-rosa tingirt erscheint.

Was die Phagocytose der verschiedenen, soeben beschriebenen Eiterzellen anlangt, so waren die Zelleiber der multinucleären neutrophilen Leukocyten am stärksten mit Gonokokken angefüllt. In etwas schwächerem Maasse war dies bei den uninucleären Leukocyten und Uebergangsformen der Fall, die nicht nur oft, sondern sogar meist Gonokokken führten, allerdings nie in so reichlicher Menge, wie dies bei den neutrophilen Lymphocyten der Fall war. In den schmalen Leibern

kleiner Leukocyten zurückgeführt werden können, spricht die stets normale Configuration der grossen Lymphocyten gegen eine derartige, im Botkin'schen Sinne cytolytische Auffassung. Sie gleichen ganz den von mir früher bei der gleichen Färbung im Knochenmark gefundenen und abgebildeten Formen (s. dieses Archiv, 157, 1899, Taf. II Bc, Taf. III Ac).

der Lymphocyten konnten bei ihrem etwas reticulär lacerirten und zerfranzten Bau und bei dem sich dunkel färbenden Plasma-saum Kokken mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden, doch lagen solche öfters auf dem Kern.

Wie sind nun diese uninucleären Leukocyten und Lymphocyten im Eiter zu deuten?

Es ist klar, dass aus Befunden der Deckglas-Methode directe Schlüsse auf die Herkunft der Zellen, wie bei der histiologischen Schnittmethode, nicht gezogen werden können, und dass wir daher indirect dasjenige zur Hülfe heranziehen müssen, was wir aus den Untersuchungen der Histologen kennen gelernt haben und was wir über die chemotaktischen Fähigkeiten der Leukocyten wissen. Lymphocyten mit genauer Zugrundelegung sämtlicher von Ehrlich für diesen Begriff aufgestellten erforderlichen Kriterien sind unseres Erachtens nach bisher mittels der Deckglas-Methode im Eiter¹⁾ noch nicht, wohl aber im nephritischen Sediment von Senator²⁾ beschrieben worden. Auch Senator erörtert die Frage nach der Herkunft dieser Zellen und glaubt, eine hämatogene Emigration auf Grund der herrschenden Doctrin Ehrlich's von der Unbeweglichkeit der Lymphocyten ablehnen zu müssen, während O. Israel zu dem mitgetheilten Senator-schen Fall bemerkt, dass die betreffenden Lymphocyten des Sedimentes vielleicht aus eröffneten Lymphbahnen stammen dürften.

Vergegenwärtigen wir uns kurz, was wir in Theil I über diesen Punkt gehört haben, so war es dieses.

Ehrlich leugnet auf Grund des Neumann'schen Versuches active chemotaktische Fähigkeiten der Lymphocyten, während er bei mononucleären Leukocyten die Möglichkeit zur activen Leukocytose zulässt.

Indess sprachen die Befunde am Malaria-Blut allenfalls auch zu Gunsten einer activen Lymphocytose, die Zusammensetzung der Tonsillar-Pfröpfe für das Eiterbildungs-Vermögen der Lymphocyten, und der Neumann'sche Versuch ist anderer Deutung zugänglich.

¹⁾ Inzwischen hat Coenen, (Dics. Archiv 163, 1900) solche bei der Aleuronat-Pleuritis des Kaninchens beschrieben.

²⁾ Senator, Dics. Arch., Bd. 131, S. 385.

Auswanderung aus den Gefäßen ist indess bisher weder an Lymphocyten noch an uninucleären Leukocyten direct und mit Sicherheit festgestellt worden.

Janowsky lässt nichtsdestoweniger seine einkernigen Leukocyten aus den Gefäßen emigrirt sein, trotz der Nachbarschaft der pyogenen Abscess-Membran. Marchand wies hingegen nach, dass seine leukocytoiden Wanderzellen histiogener Natur sind, obwohl sie morphologisch und tinctoriell den uninucleären Blutleukocyten gleichen.

Wir sind der Ansicht, dass die Frage nach der Herkunft der Lymphocyten im Eiter auf das Engste verknüpft ist mit der Frage nach der Herkunft der mit ihnen zusammengehörigen uninucleären Leukocyten.

Für beide Zellformen kann man zu Gunsten einer Emigration nach dem bisherigen Stand der Kenntnisse nicht viel mehr als schwache Wahrscheinlichkeitsgründe anführen. Es scheint eben nicht absolut unmöglich, dass diese Zellen des eitrigen Exsudats, wie die des Gros der Eiter-bildenden multinucleären Zellen, aus den Gefäßbahnen stammen.

Indessen stehen der Annahme, dass es sich um eine hämatogene Herkunft der Lymphocyten und uninucleären Zellen in unserem Fall handelte, allerdings gewisse Thatsachen des Befundes entgegen, die zu Bedenken Anlass geben und eher zu Gunsten einer histiogenen Abstammung besagter Exsudat-Elemente zu sprechen geeignet erscheinen dürften.

1. Die Phagocytose als solche, die die uninucleären basophilen Leukocyten mit den sicher ausgewanderten neutrophilen multinucleären theilen, beweist nichts für ihre hämatogene Abkunft und genetische Zusammengehörigkeit mit den Emigrationszellen, denn auch bei histiogenen Wanderzellen ist sie von Marchand u. A. hinlänglich sicher gestellt worden. Wären die uninucleären Zellen hämatogene Gebilde, so müsste man annehmen, dass nicht etwa zu verschiedenen Zeiten verschiedene chemotaktische Reize hier wirksam sind, wie es bei den ganz im Anfang auftretenden eosinophilen und den später nachfolgenden neutrophilen Zellen der Fall sein dürfte, sondern dass hier während des ganzen Verlaufes der Krankheit dauernd zwei verschiedene chemotactische Agentien angenommen werden müssen.

Denn in sämtlichen Stadien der Gonorrhoe kommen uninucleäre und multinucleäre Zellen neben einander vor. Gegen die hämatogene Herkunft der mononucleären Zellen spricht aber vielleicht in nicht geringem Grade der Umstand, dass sie im Eiter stets im Verhältniss zu den multinucleären Zellen in einem grösseren Procentsatz vorkommen, als dies im Blute der Fall ist, wo letztere 75 pCt. aller farblosen Blutkörperchen, die kleinen Lymphocyten 22 pCt. und die uninucleären Leukocyten und Uebergangsformen 2—4 pCt. betragen. Hier im Eiter besteht zwar auch das überwiegende Gros der Eiterzellen aus multinucleären Leukocyten. Die uninucleären Leukocyten betragen aber stets einen viel erheblicheren Procentsatz als 4 pCt., (bei acuter Gonorrhoe annäherungsweise nach einer grossen Reihe von Gesichtsfeldern durchschnittlich 10—15 pCt.), während die Lymphocyten bei acuter Gonorrhoe etwa 1—2 pCt. ausmachen. Also auch das gegenseitige Zahlen-Verhältniss der Lymphocyten und mononucleären Leukocyten ist ein anderes, als im Blut.

2. Wichtig und sehr gegen eine hämatogene Abkunft sprechend, scheint mir der Umstand, dass die Lymphocyten des Eiters keineswegs nurals die kleinen typischen Lymphkörperchen, wie sie im Blute sich finden, in die Erscheinung treten, sondern auch von mittlerer Grösse und gar nicht selten sogar so gross, wie die „Grossen Lymphocyten“ acuter Lymphämieen sind, die bekanntlich im normalen Blute fehlen.

3. Weiter könnte im Sinne einer histiogenen Abkunft der uninucleären Leukocyten und Lymphocyten im Eiter die merkwürdige Form ihrer Anordnung zu Haufen ausgelegt werden, welche sehr an den Janowski'schen Befund denken lässt.

4. Vor Allem aber dürfte im Sinne einer histiogenen Abstammung der Umstand sprechen, dass in allen untersuchten Fällen mit absoluter Sicherheit festgestellt werden konnte, wie mit der zunehmenden Chronicität der Erkrankung und der absoluten Abnahme des Secretes überhaupt nicht nur eine absolute, sondern auch eine relative Abnahme der multinucleären neutrophilen Eiterzellen einherging; mit anderen Worten, dass

mit zunehmender Chronicität des entzündlichen Reizes eine erhebliche Zunahme der uninucleären Leucocyten und besonders der Lymphocyten zusammenfiel. Dieser Umstand ist zugleich auch geeignet, gegen die Herkunft dieser Zellen aus eröffneten Lymphbahnen zu sprechen; ist es doch nicht recht einzusehen, weshalb mit den zunehmenden Heil- und Regenerations-Bestrebungen des Gewebes mehr oder in grösserem Maasse Lymphbahnen eröffnet sein sollten, als vorher.

Uns scheint es demnach, als ob die eigenthümliche Anordnung der uninucleären, ungekörnten, basophilen Zellformen im Eiter, ferner ihr mit ihrem Vorkommen im Blute nicht harmonirendes Zahlenverhältniss, ihre Zunahme im Secrete mit der längeren Dauer des Krankheits-Processes, sowie das Vorkommen grosser Lymphocyten, im Verein mit der Jannowski'schen Beobachtung über ihre Anordnung an der Peripherie von Abscessen durchaus im Marchand'schen Sinne einer histiogenen Abstammung verwerthet werden dürfte, trotzdem nach unsern obigen Ausführungen die Möglichkeit einer Emigration ja nicht unbedingt von der Hand zu weisen ist. Wie also Foa¹⁾, der ebenfalls bereits in den Perioden der acutesten Entzündung reichlich einkernige Rundzellen auftreten sah und diesen Zellen eine Theilnahme an der Bindegewebs-Bildung zuschrieb, sie somit von Bindegewebszellen ableitete, möchten auch wir, in Anlehnung an die Marchand'sche und Ehrlich'sche Lehre, der Meinung zuneigen, dass das Erscheinen einkerniger, ungranulirter, basophiler Rundzellen, namentlich in späteren Stadien der Entzündung, aber auch schon in den ersten Stadien²⁾ einer Eiterung, nicht auf Emigration, sondern auf eine locale Production zurückzuführen ist.

Nach dieser Deutung müssten wir somit auf Grund unserer Befunde weiter annehmen, dass schon gleich zu Anfang oder mindestens sehr bald nach Beginn einer acuten, ent-

¹⁾ Atti della Reale academ. di scienze XXXII, 15, siehe auch Barbacci's Referat, Centralblatt für allgemeine Pathologie, 1898, Heft VIII—IX.

²⁾ Auch dies spricht dafür, dass eine scharfe Trennung zwischen acuter und chronischer Entzündung nicht existirt.

zündlichen Reizung ausser den Schutz- und Wehr-Reactionen der Blutzellen auch die regenerativen Reactionen des gereizten Gewebes einsetzen und mit Zunahme der Chronicität des Processes mehr und mehr in den Vordergrund rücken. Somit haben wir in deren Auftreten und noch mehr in der Zahl der uninucleären Leukocyten und Lymphocyten im Eiter ein ungefähres Maass für den Grad der productiven Gewebsthätigkeit, bezw. ein diagnostisches Merkmal für die grössere oder geringere Chronicität, mit einem Worte, für das Stadium des betreffenden Entzündungs-Processes. Dies gälte jedenfalls für die Gonorrhoe, vielleicht aber auch für alle Eiterungen überhaupt, falls sich bei ihnen auch constant basophile Leukocyten und Lymphocyten, bezw. lymphocytoide Elemente nachweisen lassen sollten. Speciell bei Gonorrhoe würde der Befund von viel Gonokokken, Eosinophilen und wenig Lymphocyten für frisch aquirirte Infection sprechen, der Befund von wenig Kokken und reichlichen Uninucleären aber im Sinne eines exacerbirten chronischen Processes zu deuten sein.

VI.

Geschwulstbildung in den grossen Harnwegen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Greifswald.)

Von

Dr. Otto Busse,

Privatdocenten für pathologische Anatomie.

Die gutartigen Geschwülste sind nach unserer heutigen, auf den Virchow'schen Lehren beruhenden Vorstellung als locale Uebel aufzufassen, aber auch die bösartigen Tumoren gelten, wenigstens im Beginne ihrer Entstehung, als rein locale Leiden. Auf dieser Erkenntniss beruht ja gerade die moderne Behandlungsmethode, aus dieser Voraussetzung leitet die moderne Chirurgie die