

mann zu mehr oder weniger schwerer Erkrankung in Folge von Staub-Einathmung kommt, weit eher erklärlich, als es auf Grund der zur Zeit noch allgemein geltenden Anschauung, dass eingeathmeter Staub im Luftstrom schwebend in die tiefsten Abschnitte des Respirations-Apparats einzudringen vermag, der Fall ist. Denn zum Zustandekommen einer Erkrankung in Folge von Staub-Inhalation bedarf es des Vorhandenseins nicht nur einer der beiden erwähnten Vorbedingungen, sondern aller beider. Dass aber alle beide zugleich vorhanden sind, pflegt doch immerhin nur ausnahmsweise vorzukommen. Das Wort „Disposition“, durch welches man das im Verhältniss zur Häufigkeit der Gelegenheit zur Einathmung von Staub seltene Vorkommen von Staub-Einathmungs-Krankheiten zu erklären versucht hat, ist eben nur ein Wort, wie es, um mit Mephisto zu reden, sich einzustellen pflegt, wo Begriffe fehlen.

## XIX.

### Kleinere Mittheilungen.

#### Zur Verständigung

von

Dr. A. Pappenheim.

Im Deutschen Archiv für klinische Medicin LXIX 1901 hat soeben Arneth einen interessanten Blutfall der Würzburger Medicinischen Klinik eingehend erörtert und ist dabei auch auf mein in diesem Archiv entwickeltes System der Leukocytologie eingegangen, welches er, wie mir scheint, durchaus bestätigt gefunden hat. Da er sich jedoch an der von mir vorgeschlagenen neuen Nomenclatur stösst, so möchte ich hier nur betonen, dass es mir nur auf die Sache selbst ankommt, ich aber auf das äussere Beiwerk besonderen Werth nicht lege. Mag man meinethwegen bei den alten eingefahrenen, wenschon unzweckmässigen Bezeichnungen mononucleäre, polynucleäre Leukocyten, Megaloblasten u. s. w. bleiben, wenn

wir nur wissen, welche ganz bestimmten morphologischen Begriffe wir darunter verstehen wollen. Ich meinerseits will zu Gunsten einer Verständigung im Interesse der Sache gern vor der Hand die von mir propo-  
nirte Namengebung fallen lassen, aus Scheu vor welcher vielleicht auch Andere vor der Discussion über den Gegenstand selbst zurückgeschreckt sein könnten. Ich werde daher im Folgenden die Quintessenz meiner Ansichten möglichst in der alten Bezeichnung niederlegen, und, wo es nicht anders geht, die von mir eingeführten neuen Begriffe durch umschreibende deutsche Ausdrücke wiedergeben (amblychromatisch — mit matt färbbaren Kernen, caryosphärisch — mit einem runden Kern u. s. w.).

Voran möchte ich nur schicken, dass ich durchaus auf der Lehre Ehrlich's fusse, der die Leukocyten morphologisch nach ihren tinctoriellen Plasma-Verhältnissen ordnet. Diese Lehre habe ich consequent ausgebaut und weiter durchgeführt, dabei aber stets betont, dass das so construirte Gebäude nur dazu dienen soll, in der Fülle der morphologischen Erscheinungen eines mikroskopischen Knochenmark-Präparates orientirend zu wirken. Auch ich halte die Granulation nur für den morphologischen Ausdruck eines Funktionszustandes, wobei es sehr wohl möglich sein kann, dass diese Granula einerseits der Secretion in der Umgebung dienen, andererseits aber selbst der Aufnahme gelöster Substanz von aussen her und deren metabolischer Verarbeitung ihre Entstehung verdanken. Ich möchte deshalb nochmals hier ganz besonders gegenüber Schur und Loewy (Ztschr. f. klin. Medicin XL 1900) betonen, die mir fälschlich vorwerfen, ich ignorirte das natürliche Ineinanderfließen der Dinge, dass mein System nur die morphologischen Erscheinungsformen sieht, dass ich aber selbst von jeher dafür eingetreten bin<sup>1)</sup>, in den verschiedenen Leukocytenformen mit M. Heidenhain nur Glieder einer Familie zu sehen. Zwar bin ich nicht Anhänger jener alten Ansicht von Arnold und Lenhartz, dass die verschiedenen Granulationen in einander übergehen können, bezw. dass eine Mastzelle oder eine Neutrophile zu einer Eosinophilen werden könne, weil entweder Uebergangszellen mit gemischten Granula sich finden liessen, oder der morphologische Habitus der Zellen ausserordentlich ähnlich und ihre tinctoriellen Verhältnisse zumal unter pathologischen Umständen sehr variabel sein dürften (H. F. Müller, St. Klein, Jannowsky); stets bin ich indess mit Belägen dafür eingetreten, dass wenigstens in embryonalen Verhältnissen die granulirten Formen aus ungranulirten entstehen, bezw. unter pathologischen postembryonalen Verhältnissen jeder Zeit entstehen können, mit andern Worten, dass gewisse ungranulirte Zellformen die Stammzellen aller übrigen Knochenmarks-Parenchymzellen seien, die je nach dem einwirkenden Reiz sich ebenso wie in rothe Blutzellen, auch in gekörnte Mastzellen, in Eosinophile und wohl auch in Specialzellen umzuwandeln vermögen. Die gleiche Anschauung habe ich neuerdings mut. mut. auch für

<sup>1)</sup> Vergl. Borst, Ergebnisse d. allgem. Pathol. IV 1897 (1899) S. 511.

die ungekörnten Rundzellen der in Reizzustand versetzten Bidesubstanzen entwickelt. Eine eosinophile Markzelle entstünde also danach entweder direct durch heteroplastische Differenzirung aus einer ungekörnten Zelle des Marks, oder homoplastisch aus einer eosinophilen Markzelle, dann aber durch Karyomitose.

Im Uebrigen ist der Cardinalpunkt meiner Lehre der, dass die Zellen mit (durch Hämatoxylin) präformirt schwach färbbaren Kernen zusammengehören und zu trennen sind von den Zellen mit dunkel färbbaren Kernen. Erstere halte ich für Vorstufen, und zwar für eine phylogenetisch tiefer stehende Art, aus der sich die andern Zellen mit dunkel färbbaren Kernen nicht direct durch cyto-genetische Alterung, sondern durch verjüngende, zugleich aber differenzirende Karyomitose bilden. Der ganze Habitus der Zellen mit den dunkeln Kernen ist ein höher differenzirter. Sowohl die gekörnten Leukocyten wie die Hb. führenden Erythrocyten mit dunkel färbbaren Kernen erreichen z. B. bei der Zellalterung Kernformationen, die die Zellen mit matt färbbaren Kernen nie erreichen (Multinuclearität und totale Pyknose). In Theilung eintreten können nicht nur die jugendlichen rundkernigen Zellen, sondern, nach Flemming, auch die reifen Zellen mit polymorpher Kernfigur. Aus der Theilung gehen aber nur Zellen mit anfänglich rundem Kern hervor.

Auf Grund meiner Befunde glaube ich also nicht, dass die Normoblasten, wie Schaumann und S. Askanazy meinen, direct aus den Megaloblasten durch Alterung hervorgehen, oder dass die multinucleären Leukocyten direct aus uninucleären Myelocyten entstehen. Gegen erstere Annahme spricht der Umstand, dass der Protoplasma-Habitus der Normoblasten ein anderer, derberer und hyalinerer ist als der der zarten labilen Megaloblasten, ferner dass, wie Theodor jüngst wieder abgebildet hat, sich Megaloblasten mit kleineren, mehr der Pyknose angenäherten Kernen und breitem Zellrand neben den Megaloblasten mit grossen Kernen und schmalem Rand finden lassen. Demnach sind S. Askanazy's „Uebergangsformen“, d. s. Normoblasten mit grossem Kern und plumper Randkernfigur mit deutlicher Structur, als junge Normoblasten anzusprechen.

Gegen die Annahme, dass multinucleäre Leukocyten direct aus uninucleären Myelocyten hervorgehen, spricht die Thatsache, dass bei  $\epsilon$ -Myelocyten mit Hämatoxylin stets ein Spongionplasma darstellbar ist, welches bei Leukocyten fehlt, dass eosinophile Myelocyten ein basophiles intergranuläres Plasma haben, welches den Leukocyten fehlt, dass die Granula der  $\epsilon$ -Leukocyten gröber sind, als die der  $\epsilon$ -Myelocyten. Daher mussten dann Zellen mit stark eingebuchteten, aber matt färbbaren Kernen noch für Myelocyten und nicht für Leukocyten gehalten werden, während andererseits Zellen vom Plasma-Habitus der Leukocyten mit rundem, centralem, kleinerem, dunkel färbbarem Kern als einkernige Leukocyten, directe Vorstufen der multinucleären Leukocyten angesprochen werden mussten (gekörnte Pseudo-Lymphocyten).

Somit gestalten sich, und darin weiche ich von Ehrlich ab, die Verhältnisse bei den gekörnten Zellen ganz ebenso wie bei den ungekörnten und umgekehrt.

1. Die kleinen typischen ungekörnten Lymphocyten mit dunkel färbaren Kernen entstehen nach Flemming durch Theilung aus den theilungsreifen Keimcentrums-Zellen, den grossen Lymphocyten (Benda's Lymphogonien). Entsprechend, meine ich, dürften die kleinen einkernigen gekörnten Zellen des Marks, die gekörnten Pseudolymphocyten, also die directen Vorstufen der multinucleären Leukocyten, durch Theilung aus den uninucleären gekörnten Myelocyten (Benda's Myelogonien) entstehen.

2. Bei den gekörnten Zellformen liess man bisher durch directe cyto-genetische Alterung die gewöhnlichen multinucleären Formen des Blutes aus entsprechend gekörnten uninucleären Formen des Marks entstehen. Bei den ungekörnten hat Ehrlich den „Lymphocytenhabitus“ (runder, relativ grosser Kern und schmaler Rand) vom Habitus der uninucleären Leukocyten (relativ breiter, voluminöser Rand und kleinerer centraler oder excentrischer runder oder ovaler Kern) abgetrennt. Entsprechend dürfte es sich nun empfehlen, auch bei den gekörnten Zellen alle als Uninucleäre zusammengefassten Formen aufzulösen in solche mit rundem Kern und schmalem Rand, und solche mit breiterem Rand und ovalären excentrischen, abgeflachten, eingebuchteten bohnen-nierenförmigen u. s. w. polymorphen Kernen, die bei den Zellen mit zugleich dunkel färbbaren Kernen bis zur typischen, multinucleären Figur fortschreiten.

Es vollzieht sich also sowohl bei ungekörnten wie gekörnten Zellen die directe cytogenetische Alterung in der gleichen Weise. Die jugendlichste Form ist die Zelle mit grossem Kern und schmalem Rand (Lymphocyten-Habitus). Mit fortschreitendem Alter wächst die Zelle, der Leib vergrössert sich, der Kern bleibt relativ klein, nimmt aber verschiedene polymorphe Gestaltung an. Daher, und hierin weiche ich weiter von Ehrlich ab, dürften die mononucleären grossen Leukocyten des normalen Blutes, die lymphoiden ungekörnten Markzellen (Uebergangsformen) u. s. w. nur Fortentwicklungs-Formen der grossen Lymphocyten sein, ebenso wie die Rieder'schen Lymphocyten Fortentwicklungs-Formen der kleinen Lymphocyten sind.

Bei gekörnten und ungekörnten Zellen entstehen ferner die Zellen mit dunkel färbbaren Kernen durch Theilung aus den Zellen mit matt färbbaren Kernen, also die kleinen Lymphocyten aus den grossen Lymphocyten, die Pseudolymphocyten (einkernige gekörnte Zellen des Marks mit dunkel färbbaren Kernen) aus den Myelocyten.

Die uninucleären Leukocyten sind ältere grosse Lymphocyten. Ferner giebt es stark polymorphkernige, gekörnte Zellen, die immer noch als alte Myelocyten wegen ihren matt färbbaren Kernen anzusprechen sind, und rundkernige, einkernige gekörnte Zellen des Marks mit nicht färbbaren

Kernen<sup>1)</sup>, die als junge Leukocyten, directe Jugendformen<sup>2)</sup> der multinucleären Blut-Leukocyten gedeutet werden müssen.

Also ein Myelocyt mit rundem Kern altert entweder zu einem Myelocyt mit bohnenförmigem Kern, oder er theilt sich ohne Differenzirung zu einem neuen Myelocyt, oder er theilt sich unter Differenzirung zu einem Pseudolymphocyten und letzterer altert schliesslich zum multinucleären Leukocyten.

Da nun die gekörnten Zellen aus ursprünglich ungekörnten Zellen entstanden sind, so sind letztere die tiefer stehenden Formen. Unter ihnen sind die Zellen mit matt färbbaren Kernen wieder tiefer als die mit dunkel färbbaren Kernen, und die rundkernigen tiefer als die polymorphkernigen. Somit sind die grossen rundkernigen Lymphocyten die tiefststehenden und variabelsten Zellformen, die eigentlichsten Hämatogonien. Sie werden je nachdem zu grossen uninucleären Leukocyten, zu kleinen Lymphocyten, zu Megaloblasten oder gekörnten Myelocyten.

Grosse Lymphocyten finden sich nemlich, und auch darin weiche ich am wesentlichsten von Ehrlich ab, ebenfalls im Knochenmark. Somit unterscheiden sich die verschiedenen lymphoiden Organe (ebenso wie die gekörnten und ungekörnten Zellen) nicht principiell, sondern nur quantitativ durch die Mischungsverhältnisse ihrer Zellcomposition. „Lymphocyten“, „Myelocyten“ u. s. w. sind demnach nicht in erster Linie histogenetische, sondern morphologische Begriffe.

Ich unterscheide daher folgende Parenchymzellen des Knochenmarkes.

A. Meist grössere unreifere Zellen mit matt färbbaren Kernen.

a) ungekörnte basophile Zellen

1. mit rundem grossem Kern und schmalem Zellrand: Grosse Lymphocyten;
2. mit rundem oder ovalärem, kleinerem, centralem oder excentrischem Kern und breiterem Zellrand: lymphoide Markzellen (Splenocyten), grosse uninucleäre Leukocyten des normalen Blutes;
3. mit eingebuchteter oder starker, polymorpher Kernfigur: sog. Uebergangszellen des normalen Blutes.

<sup>1)</sup> Sollte bei dieser Umständlichkeit der Bezeichnung nicht doch meine Nomenclatur vorzuziehen sein?

<sup>2)</sup> Die Zelle, die durch Theilung zu einer neuen, höher differenzirten wird, heisst deren Mutterzelle, diejenige, die direct durch Alterung (Pyknose, Kern-Polymorphose) einen neuen Habitus hervorbringt, ist eine Jugendform, die aber direct durch heteroplastische Differenzirung des Zellplasmas einen neuen Habitustypus schafft (Hb.-Production, Granula-Erzeugung) ist eine Vorstufe.

b)  $\alpha$  ( $\gamma$ )  $\varepsilon$  u. s. w. gekörnte Zellen:

- |                                      |               |
|--------------------------------------|---------------|
| 1. mit rundem Kern und schmalem Rand | } Myelocyten. |
| 2. mit ovalem Kern und breitem Rand  |               |
| 3. mit polymorphem Kern              |               |

c) Hb. führende Zellen:

1. mit grossem, centralem, rundem Kern mit feiner Structur und schmalem Rand: junge Megaloblasten;
2. mit relativ kleinerem Kern und breitem Rand: ältere Myeloblasten;

B. Meist kleineren, reiferen Zellen mit dunkel färbbaren Kernen:

a) ungekörnte basophile Zellen:

1. mit rundem, relativ grossem Kern und schmalem Rand: typische kleine Lymphkörperchen;
2. mit breitem Rand und excentrischem rundem Kern: kleine uninucleäre Leukocyten;
3. mit gekerbtem oder stark polymorphem Kern: Rieder'sche Zellen.

b)  $\alpha$  ( $\gamma$ )  $\varepsilon$  u. s. w. gekörnte Zellen:

1. mit rundem Kern und schmalem Rand: Pseudolymphocyten;
2. mit breitem Rand und rundem Kern: einkernige gekörnte Kleinzellen des Markes;
3. mit stark eingebuchtetem Kern: multinucleäre Leukocyten.

c) Hb. führende Zellen:

1. mit grossem Kern von plumper Structur und schmalem Rand: junge Normoblasten (Askanazy's Uebergangszellen);
2. mit kleinem (saurem) pyknotischem Kern und breitem Rand: alte typische Normoblasten.

Aus den Zellen sub 1 entstehen also direct bei der Alterung die Zellen sub 2 und 3. Dagegen entstehen die Zellen B 1 der Gruppen a—c aus den Zellen A 1 der entsprechenden Gruppe a—c durch indirecte Kerntheilung.

In diesem System dürften sämtliche bisher bekannte Zellformen des Knochenmarksparenchyms in einfachster Weise untergebracht sein. Da ich nun in Anlehnung an E. Neumann der Ansicht bin, dass die sogenannte myelogene Leukämie nicht, wie Ehrlich meint, eine functionelle, also secundäre Knochenmarks-Reizung, eine gemischtzellige Leukocytose ist, sondern eine primäre Hyperplasie des gesammten Knochenmarks-Parenchyms in die Blutbahn hinein vorstellt, entsprechend der Lymphdrüsen- und Milzschwellung der nicht zur specifischen Blut-Veränderung führenden lymphatischen und lienalen Pseudoleukämie, so muss ich verlangen, dass bei der myelogenen Leukämie sämtliche aufgezählte Zellformen im Blute nachweisbar erscheinen, soll anders die Diagnose dieser Krankheit zugelassen werden. Mit andern Worten: fehlt eine Gruppe 1—3 des Systems im Blute, etwa Megaloblasten, die ja bekanntlich auch schon im Mark präformirt vor-

kommen und nicht erst unter krankhaften Processen hier gebildet werden, oder grosse Lymphocyten oder eosinophile Myelocyten u. s. w., so liegt nicht hyperplastische Leukämie, sondern eine complicirte functionelle Leukocytenbildung vor. Im Uebrigen zeigt das jeweilige leukämische Blutbild in quantitativer Beziehung genau den jeweiligen Mischungsmodus des Knochenmarkes bei dem betreffenden besondern Fall an (s. hierzu Ehrlich, Anämie I S. 125, 129). Besonders ist hinsichtlich der Bewerthung des einzelnen Krankheitsbildes darauf zu achten, dass auch in andern Fällen klinisch nicht  $\alpha$ -Myelocyten und  $\alpha$ -Leukocyten, grosse und kleine Lymphocyten u. s. w. zusammengezählt, sondern einzeln gezählt werden, wie man dies ja schon bei Megaloblasten und Normoblasten thut.

Auch sonst scheint die Abtrennung der Zellen mit schwach färbbaren Kernen von den Zellen mit den dunkel färbbaren Kernen eine begründete zu sein, insofern als ihr Auftreten im Blute, oder ihr vermehrtes Auftreten (nur grosse uninucleäre Leukocyten kommen von Zellen mit schwach färbbaren Kernen<sup>1)</sup> normaler Weise da vor) immer das Signum einer schweren Blutkrankheit sein dürfte. (Megaloblasten — toxogene secundäre oder kryptogenische Anämie); grosse Lymphocyten — Lymphämie i. G. zur Lymphocytose; Myelocyten — Myelocytose i. G. zur Leukocytose bei Knochenmarks-Reizungen functionell toxischer (Bothriocephalus) oder myelophthisisch-plastischer Natur (Myelome), die noch nicht zur totalen Lähmung und Ausschaltung wie beim fälschlich sogen. „aplastischen“ Mark geführt haben.

<sup>1)</sup> Welch' langathmige Ausdrucksweise!