

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

Bd. 165. (Sechzehnte Folge Bd. V.) Hft. 3.

XVI.

Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen  
zu Lymphocyten?

(Aus Dr. Unna's Dermatologicum zu Hamburg.)

Von

Dr. A. Pappenheim.

Vorbemerkung.

Da ich in der Folge meiner bisherigen Untersuchungen an einen Punkt gelangt war, an dem für mich eine eingehende Kenntniss der sogen. Plasmazellen wünschenswerth wurde, so beschloss ich, diese viel angefeindeten Gebilde an der Quelle selbst sine ira et studio kennen zu lernen.

Herrn Dr. Unna bin ich dabei für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Dermatologicum zu Dank verpflichtet, ganz besonders auch deshalb, weil er mir in bereitwilligster Weise seine jetzigen Ansichten mittheilte und Präparate seiner reichhaltigen Sammlung zur Verfügung stellte, obwohl ich, wie die folgenden Mittheilungen lehren werden, in manchen Punkten zu divergirenden Anschauungen gelangte.

Einleitung.

Es liegt in der Natur der Sache, dass eine Special-Wissenschaft, wie etwa die Dermatologie, Hämatologie, Neurologie u. s. w., mit der Zeit nicht nur für ihre besonderen Zwecke eigene, feinstens ausgearbeitete Methoden ausbildet, sondern auch in ihrem be-

schränkten Arbeitsfelde so in das Detail eindringt, dass, wie z. B. bei der Ophthalmologie, mit der Zeit sogar eine ganz neue Nomenklatur entstehen kann. Leicht läuft sie hierbei Gefahr, den Mutterboden mit der allgemeinen Pathologie zu verlieren. Andererseits kann es m. E. nur nützen, wenn auch allmählich die von der Special-Wissenschaft erworbenen feineren Ergebnisse durch Vermittelung der allgemeinen Pathologie in den Besitz und den Ideenkreis der übrigen Schwester-Disciplinen übergehen.

Ich erinnere dabei nur an die verschiedenen Leukocyten-Formen, wie sie die specielle Hämatologie je nach dem tinctoriellen Verhalten des Protoplasma unterscheidet, während die allgemeine Entzündungslehre nach wie vor immer nur noch uninucleäre und multinucleäre Leukocyten zu kennen scheint. Speciell unter den uninucleären Zellformen müssen die verschiedensten Unterabtheilungen unterschieden werden. Uninucleäre Zellen aber sind es ja grade, die namentlich bei der sogenannten chronischen oder regenerativ-productiven Entzündung die Hauptrolle spielen.

Seit langer Zeit scheint der Cardinalpunkt der ganzen modernen Pathologie in der Lösung der Frage zu bestehen, welcher Art und Herkunft die bei der Entzündung auftretenden Zellen sind; ob es sich um hämatogene, emigrirte Exsudatzellen handelt, die das entzündete Gewebe infiltriren, oder ob es autochthone, extravasalär entstandene, junge Granulations- oder Bildungszellen sind, die ein entzündliches Neoplasm geliefert haben.

Seit der epochalen Entdeckung Cohnheim's, dass das cellulär-eitrige Product der acuten interstitiellen Entzündung wesentlich als hämatogenes Extravasat multinucleärer Leukocyten aufzufassen ist, hat diese im gewissen Sinne humoralistische Richtung trotz heftigster, aber wohl etwas einseitiger Opposition (Grawitz) mehr und mehr an Boden gewonnen; die namhaftesten Pathologen der Neuzeit haben sich ihr angeschlossen. Auch für die chronisch granulirende Gewebs-Entzündung hat der humoralistische Gedanke Geltung erlangt, namentlich seit der berühmten Untersuchung Baumgarten's über die Entstehung des Tuberkels. Hierbei erklärt dieser Autor sich zwar als Anhänger einer gemässigt dualistischen Ansicht, derart, dass bei dem Aufbau dieses Granu-

loms sowohl Bindegewebsszellen, als auch Blutzellen eine Rolle spielen sollten; wohl seien die epithelioiden Zellen und Riesenzellen histiogener Abkunft, aber gerade die den wesentlichen Bestandtheil des Tuberkels ausmachenden kleinen, einkernigen Rundzellen sollten als ein die Noxe umgebender, aus dem Blute stammender Lymphocytenwall aufzufassen sein, zumal B. nie die Wahrnehmung gemacht hat, dass Abkömmlinge fixer Gewebszellen bis zu der Kleinheit eigentlicher Lymphocyten herabsteigen könnten.

In der That scheint man allgemein darin einig zu sein, dass die das entzündliche Infiltrat zusammensetzenden kleinen einkernigen Rundzellen bei den gewöhnlichen Kern-Färbemethoden von den gewöhnlichen kleinen Lymphocyten nicht zu unterscheiden sind. Was lag da näher, als auch einfach anzunehmen, dass sie factisch Lymphocyten sind, bezw. aus Lymphocyten hervorgehen? Bezeichnet doch schon selbst Virchow in seiner Cellular-Pathologie den Tuberkel als ein heteroplastisches Lymphom, dessen physiologisches Vorbild der Malpighi'sche Milzfollikel sei, und Virchow ist es ebenfalls, der seiner Zeit das lymphoide rothe Knochenmark mit einem jungen Granulationsgewebe verglichen hat und bei der granulirenden, zu Osteoporose führenden Periostitis von einer heterotopen, externen Markraum-Bildung spricht.

Die gleiche angedeutete Streitfrage finden wir nun auch in allen Specialgebieten der Medicin wieder; in der Dermatologie speciell wird diese Fehde ausgefochten zwischen der Hamburger Schule, welche auf streng histiogenem Boden steht, und der Breslauer Schule, welche der augenblicklich herrschenden, mehr modernen, humoralistischen Richtung angehört. Hier dreht sich der Streit wesentlich um den von Unna eingeführten Begriff der „Plasmazelle“, die von der einen Partei als ein bindegewebiges Gebilde sui generis, von der anderen als ein möglicher Weise etwas verändertes, im Uebrigen aber ganz gewöhnliches Lymphkörperchen ausgelegt wird.

Eine definitive Entscheidung ist bisher noch nicht erzielt, indess scheint es, als ob auch hier nach den Arbeiten der letzten Jahre die Waage sich mehr zu Gunsten der herrschenden pathologischen Richtung neigen soll. Ich werde nun versuchen, dieser

bisher nur allgemein-histologisch bearbeiteten Frage einmal mit hämatologischem Rüstzeug näher zu treten, um vielleicht auf diese Weise eine kleine Förderung beizusteuern.

Ueber die Ergebnisse dieser meiner eigenen Untersuchungen werde ich im Theil II dieser Arbeit zu berichten haben; vorher werde ich indess im Theil I kurz den jetzigen Standpunkt des Streites in seinen Einzelheiten referirend und kritisch beleuchten.

### Theil I.

#### Begriff, Wesen und Bedeutung der Lymphocyten.

Unter der Bezeichnung „Lymphocyt“ versteht man im Allgemeinen ein zu der Gruppe der Leukocyten gehöriges Gebilde. Je nach der in der theoretischen Hämatologie herrschenden Richtung hat man indess hierunter zeitweilig ganz Verschiedenes verstanden, bald einen Formen-Typus, bald einen Gattungsbegriff (Vergl. A. Pappenheim, Dies. Arch. Bd. 151, 1898, S. 104ff; Bd. 159, 1900, S. 14 ff.). Anfangs nannte man so nur die in der Lymphe circulirenden Lymphkörperchen (Virchow). Später fand man dann auch im Blute die gleichen kleinen, uninnucleären, ungekörnten Gebilde mit grossem Kern und schmalem Zellleib wieder und forschte nach ihrer Herkunft. Im Gegensatz zu den farblosen Blutkörperchen oder Leukocyten, deren Herkunft auf das in der Blutbahn eingeschaltete Knochenmark bezogen wird, und von denen man Anfangs nur multinucleäre, später auch uninucleäre Formen kennen lernte, (z. B. sogenannte Myelocyten) leitete man die Lymphkörperchen aus den in die abführenden Lymphbahnen eingeschalteten Lymphdrüsen, sowie den solitären oder agminirten Lymphfollikeln des Darms und der Milz ab, und nannte sie „Lymphocyten“, Lymphdrüsenzellen (Ehrlich). „Lymphocyt“ war also nunmehr ein histogenetischer Begriff geworden, mit dem ganz bestimmte morphologische, tinctorielle und auch funktionelle Eigenschaften verknüpft waren, und der als solcher im scharfen Gegensatz zu einkernigen Splenocyten (eigentliche Pulpazellen) und Myelocyten, besonders zu jenen ungekörnten und gekörnten Myelocyten mit meist relativ kleinem Kern und breitem Zellleib stand. Man verstand unter der specificischen Lymphdrüsenzelle ein zur Loco-

mobilität unfähiges, granulationsloses Gebilde mit einem relativ grossen, runden Kern und schmalem, ungekörntem, basophilem Zelleib.

Nun aber war es mir gelungen, nachzuweisen, dass Zellen genau mit den eben geschilderten Charakteren nicht nur in den Lymphdrüsen und der Milz, sondern auch im lymphoiden Gewebe des Knochenmarkes gebildet werden (A. Pappenheim, Dieses Arch. Bd. 157, 1899), weshalb ich mich für berechtigt hielt, den histiogenen Begriff des Lymphocyten seiner strengeren Bedeutung zu entkleiden, und ihn zu einem mehr morphologischen Begriff zu erweitern, bezw. die Histiogenität von den Lymphdrüsen auf alle lymphoiden hämatopoetischen Organe, ja überhaupt auf das ganze lymphatische Gewebe auszudehnen<sup>1)</sup>). Aber noch eine weitere Umgestaltung dieses Begriffes erschien mir nothwendig. Ehrlich trennt von den soeben charakterisierten Lymphdrüsenzellen mit grossem Kern und schmalem Leib streng die ungekörnten, basophilen, einkernigen Leukocyten und die aus ihnen entstehenden polymorphkernigen „Uebergangszellen“ des Knochenmarkes ab (lymphoide Knochenmarkszellen mit breitem Leib und kleinerem Kern); nur aus letzteren lässt er durch eine körnige Metamorphose des Protoplasmas die multinucleären Leukocyten hervorgehen.

Ich meinerseits glaubte es (a. a. O.) wahrscheinlich machen zu können, dass auch die grosskernigen uninucleären Leukocyten in eine Gruppe mit den Lymphocyten gehören und directe Entwicklungsformen derselben sind, zumal sie sich nicht nur im Mark, sondern auch in der Milz, ja sogar in den Lymphdrüsen constant finden. Die ungekörnten basophilen Zellformen bilden demnach eine gemeinsame Art, die im Gegensatz zu den gekörnten Formen steht. Wie bei den letzten „Myelocyt“ und multinucleäre „Leukocyt“ individuelle morphologische Begriffe sind, so innerhalb der ungekörnten Art „Lymphocyt“ und „uninucleärer Leukocyt“. Ich trat weiter dafür ein, dass aus diesen Lymphocyten und ungekörnten Leukocyten des Knochenmarks embryonaliter und unter pathologischen Ver-

<sup>1)</sup> Dieser Anschauung hat sich für den dritten Theil der Anämie in Nothnagel's Handbuch nun auch Pinkus angeschlossen.

hältnissen<sup>1)</sup> in der Milz und den Lymphdrüsen (myeloide Leukämie) durch primäre Körnung des Protoplasmas erst einkernige gekörnte Myelocyten hervorgehen, und dass dann erst aus diesen multinucleäre Leukocyten werden können, demnach letztere keineswegs unter gewöhnlichen Umständen eben so wenig wie aus Lymphocytēn (Uskoff), direct aus uninucleären ungekörnten Leukocyten hervorgingen (wie Ehrlich meint), sondern nur indirect durch Vermittlung der uninucleären gekörnten Myelocyten. Da m. E. die uninucleären Leukocyten von (gewissen, nehmlich den sogen. grossen) Lymphocytēn nicht zu trennen sind, so könnten principiell in gewissem Sinne u. U. multinucleäre Leukocyten aus Lymphocytēn hervorgehen, wenn schon auch nicht in der einfachen Weise, wie Ushoff, Benda und Stöhr dies annehmen. Jedenfalls ist in den basophilen ungekörnten Lymphocytēn die niederste und unentwickeltste Stufe aller Leukocyten überhaupt zu erblicken (A. Pappenheim, Dieses Arch. Bd. 164, 1901, S. 374 ff.).

#### Die verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen der Lymphocytēn.

Unter einem Lymphocyt schlechtweg versteht man gemeinlich das „Kleine, typische Lymphkörperchen“, welches 20 pCt. aller farblosen Zellen des normalen Blutes liefert und den grössten (peripherischen) Theil eines Lymphfollikels oder Malpighischen Lymphoms zusammensetzt; daneben unterscheiden wir aber jetzt mit Ehrlich auch sogenannte Grossse Lymphocytēn, Zellen, welche ebenfalls in allen lymphoiden Organen, sowie im gesammtten lymphatischen Apparat vorkommen, welche sich sowohl tinctoriell, wie morphologisch wesentlich ebenso, wie die kleinen, typischen Lymphocytēn verhalten, nur dass sie eben bedeutend grösser sind<sup>2)</sup>; auch sie haben nur einen, grossen, runden Kern im relativ schmalen, basophilen ungranulirten Plasmaleib, und bilden nach den Untersuchungen Flemming's den Zellbestand der sogenannten Keimzentren der lymphoiden Organe,

<sup>1)</sup> Ueber myeloide Umwandlung der Milz s. Frese Deutch. Arch. f. kl. Med. Bd. 68, 1900; Dominici, Arch. de méd. expérим. et d'anatomie pathol. XII, 1900.

<sup>2)</sup> Ehrlich: Anämie I, S. 46—48.

wo man sie nicht selten in Mitose antrifft, (theilungsreife Keimcentrumszellen oder Lymphogonien). Aus ihnen, nicht aus den kleinen Lymphocyten, gehen meiner Meinung nach die bläschenkernigen, uninucleären, grossen Leukocyten durch directe, cytogenetische Entwicklung hervor; erst durch differenzirende Theilung entstehen aber aus ihnen die eigentlichen kleinen Lymphocyten; nur diese letzteren, sowie die Grossen uninucleären Leukocyten circuliren als weiter ausgebildete, bezw. höher differenzirte (reife) Gebilde im normalen Blute. Die „unreife“ Urform des grossen Lymphocytus hingegen findet sich normaler Weise höchstens im Kinderblute, bei Erwachsenen aber nur unter pathologischen Umständen, wie Leukämie, Malaria u. s. w. Aus den kleinen Lymphocyten gehen unter keinen Umständen gekörnte Leukocyten-Formen hervor; höchstens entstehen aus ihnen multi-nucleäre Rieder'sche Lymphocyten.

Die architectonische Anordnung dieser beiden Zellformen an ihrem Ursprungsort erleidet bei Krankheiten der lymphoiden Organe je nach der Natur des betreffenden Krankheits-Proesses charakteristische und specifische Abänderungen und Verschiebungen.

Was speciell die verschiedenen Lymphom-Bildungen der Lymphdrüsen betrifft, so sind bei der einfachen chronischen (scrophulösen?) Hypertrophie, etwa der Mandeln, in gleicher Weise sowohl die Keimzentren, wie die Peripherie der Follikeln betheiligt.

Bei der chronischen Lymphämie ist die Proliferation der grossen Lymphocyten und ihre Umwandlung zu kleinen Tochterzellen eine derartig rapide, dass die normale folliculäre Structur der Lymphdrüsen vollständig verwischt wird; die Keimcentra sind auf ein Minimum einzelner grosser Mutterzellen reducirt und die ganze Drüse scheint somit diffus lediglich aus kleinen Lymphocyten zusammengesetzt zu sein. Diese Zellen sind es auch, welche in reichlicher Weise dann in das Blut abgestossen werden.

Bei der acuten Leukämie scheint dagegen eine noch viel rapidere Ausfuhr von Lymphocyten in das Blut stattzuhaben, in dem sogar häufig die grossen Lymphocyten die kleinen an Zahl übertreffen können. Entsprechend kommt es in Folge der starken Inanspruchnahme der lymphoiden Organe in Bezug

auf ihre „reifen“ kleinen Lymphocyten hier oft nur zu einer äusserst geringen Vergrösserung der Drüse; dieselbe scheint mikroskopisch der kleinen peripherischen Lymphocyten fast völlig beraubt zu sein und im Wesentlichen nur noch aus grossen, in lebhafter Theilung begriffenen Mutterzellen zu bestehen; mit anderen Worten, die Drüse hat, ohne selbst wesentlich hyperplastisch zu erscheinen, in *toto* den histologischen Charakter eines enorm vergrösserten Keimcentrums angenommen.

#### Unsere Kenntniss von der Herkunft und den Schicksalen der Lymphocyten.

1. Wir haben bereits erwähnt, dass man Grund hatte, anzunehmen, dass die kleinen Lymphocyten überall im reticulären Bindegewebe, in den Lymphknoten des Darmes, der Drüsen, der Milz und im Knochenmark durch differenzirende mitotische Theilung aus grossen Lymphocyten entstehen, so weit diese nicht anderwärts sich bereits zu uninucleären Leukocyten (Splenocyten), gekörnten Myelocyten oder Hb-führenden Megaloblasten umgebildet haben. Aus ihren folliculären Brutstätten gelangen dann die reifen, an der Peripherie gelagerten Zellformen, vielleicht in Folge centrifugalen, a tergo wirkenden Druckes, passiv in die Circulation, wo sie die ihnen eigenthümlichen Functionen erfüllen. Es entstehen also die kleinen, typischen Lymphocyten des Blutes in dem lymphadenoiden Gewebe aus anderen, aber ebenfalls lymphoiden Zellen.

Die grossen Lymphocyten, so weit sie nicht homoplastisch aus ihresgleichen hervorgegangen sind, ein Modus, der im postembryonalen Leben die Regel sein dürfte, sind muthmaasslich zu embryonalen Zeiten ursprünglich, mit Marchand, Ribbert, Baumgarten, aus Zellen bindegewebiger Natur hervorgegangen zu denken; mit anderen Worten, sie sind wie die primären lymphoiden Wanderzellen<sup>1)</sup> als Derivate fixer Stromazellen (Reticulumzellen, Endothelzellen, extravasculärer und perithelialer Klasmatocyten) anzusehen. Wir haben also ursprünglich

<sup>1)</sup> Den grossen Lymphocyten wird im postembryonalen Leben wenigstens heutzutage Wanderungs-Vermögen und active chemotaktische Fähigkeit abgesprochen.

eine histiogene Entstehung dieser grossen hämatischen Elemente anzunehmen.

2. Was die weiteren Schicksale der Lymphocyten anbetrifft, so interessiren uns ihre passiven und degenerativen Veränderungen, die sie erleiden können, Quellung, Cytolyse u. s. w., hier weiter nicht.

Hinsichtlich ihrer progressiven Umbildungsformen haben wir zu unterscheiden erstens diejenigen der cytogenetischen individuellen Zellalterung, welche sich wesentlich in Form-Veränderung des Kernes documentirt; zweitens die Differenzirung in eine andere lymphoide Varietät, welche sich an chemischen Umwandlungen des Protoplasmas dieser Rundzellen zu erkennen giebt; und drittens die Differenzirung in eine ganz andere Zell-species, welche in einer totalen Form-Veränderung von Kern und Cytoplasma besteht.

Was die kleinen Lymphocyten anbetrifft, so haben wir Ursache, bei ihnen nur die Möglichkeit von Entwicklungsformen der Alterung zuzulassen, welche zu den morphologischen Typen der kleinen uninucleären Leukocyten und der Rieder'schen Zellen führt.

Anders steht es mit den grossen Lymphocyten; überall im lymphoiden Gewebe findet man neben ihnen grosse basophile ungekörnte einkernige Leukocyten, mit einem runden, mehr oder minder excentrischen, bläschenförmigen Kern (lymphoide Markzellen, Splenocytē), oder mit eingebuchtetem, polymorphem Kern (sog. Uebergangszellen), welche man nicht anders, denn als directe Entwicklungsformen der grossen Lymphocyten bezeichnen kann.

Ferner kann man, normaler Weise wohl nur im Knochenmark, pathologischer Weise auch in Milz- und Lymphknoten, eine Umwandlung der grossen Lymphocyten und grossen uninucleären Leukocyten mit rundem oder gebuchtetem Kern zu einkernigen gekörnten  $\alpha$ -,  $\epsilon$ - u. s. w. Myelocyten und Mastzellen constatiren, aus denen dann erst wieder später multinucleäre gekörnte Leukocyten werden. Es dürfen also die multinucleären Leukocyten direct ebenso wenig aus grossen oder kleinen Lymphocyten, wie aus uninucleären Leukocyten und Uebergangszellen abzuleiten sein.

Was die Herkunft kernhaltiger rother Blutzellen anbetrifft, so haben wir Grund, die Bildung des Blutfarbstoffes ebenfalls in die grossen Lymphocyten zu verlegen, welche dabei, durch chemische Metabolie ihres Zellleibes und gleichzeitige Structur-Veränderung des Kern-Nucleins, in Megaloblasten übergehen. Dieser Uebergang findet zu embryonalen Zeiten auch in Lymphdrüsen und Milz statt; postembryonal bleibt diese hoch differenzirte Function der Blutfarbstoff-Bildung nur noch beim Knochenmark, während sie in Milz und Lymphdrüsen sich nur unter pathologischen Verhältnissen wiederfindet, und zwar nicht, wie man glauben sollte, als vicariirende bei schwerer Anämie, sondern nur bei myeloider Umwandlung, wie sie sich bei Myelocyt-Enzephalitis findet oder bei artificieller Typhus-Infection (Dominici).

Wir kommen nun schliesslich zur Frage der Herkunft des Bindegewebes, bezw. der Entstehung fixer Bindegewebzellen aus Lymphocyten.

Dass solche aus präformirten Zellen ihresgleichen hervorgehen können, bezw. aus bindegewebigen, wandernden, ungekörnten oder gekörnten Rundzellen, unterliegt keinem Zweifel.

Hinsichtlich der Entstehung aus hämatischen Elementen wird von den meisten Forschern eine solche aus multinucleären Zellformen abgelehnt; eine solche aus uninucleären Formen, sowohl gekörnten und ungekörnten, gilt indess immer noch für discutabel (Arnold); hier muss man indess unterscheiden, ob es sich um eine Entstehung von Bindegewebe aus emigrirten Blutelementen handeln soll, oder um einen Uebergang hämatischer, einkerniger, primär extravasculärer Rundzellen in fixe gekörnte oder ungekörnte, spindlige Stromazellen innerhalb des reticulären Bindegewebes etwa eines lymphoiden Organs.

Was diesen letzten Punkt anbetrifft, so dürfte unter pathologischen Verhältnissen (Sklerose, fibröse Induration der Lymphdrüsen, Lues, malignes Lymphom, Pseudolymphämie), diese Möglichkeit realisiert sein.

Bezüglich der extravasculären Entstehung von Bindegewebe aus hämatischen Rundzellen, wie man sie bei der chronisch productiven Entzündung, der Organisation, der Regeneration und der Umwandlung von Granulationsgewebe in ein dauerndes

Narbengewebe annimmt, so können hierbei von hämatischen Elementen natürlich nur in Betracht kommen Zellen, die einmal normaler Weise im Blute kreisen, (also nicht grosse Lymphocyten und gekörnte Myelocyten); zweitens Zellen, denen Wanderungs-Vermögen und Emigrations-Fähigkeit transversal durch die Gefässwände hindurch zukommt. Solches könnte allenfalls höchstens bei den grossen uninucleären Leukozyten, welche indess nur 2—4 pCt. aller Blut-Leukocyten ausmachen, der Fall sein, während es den übrigen einkernigen Gebilden des normalen Blutes i. e. den 22—25 pCt. ausmachenden kleinen Lymphocyten durchaus abgesprochen wird.

Es ist nehmlich einer der wichtigsten Leitsätze der modernen Hämatologie, dass den ungekörnten basophilen Lymphocyten in functioneller Hinsicht chemotactische Eigenschaften und also auch active Emigrations-Fähigkeit abzuerkennen sind.

#### Begriff, Wesen und Bedeutung der Plasmazellen.

Auch der Begriff der Unna'schen Plasmazellen hat, ähnlich wie der der Lymphocyten, mancherlei Wandlungen erfahren, wobei hier von den alten Waldeyer'schen Plasmazellen ganz abgesehen sein soll.

Nachdem 1891 Unna durch erstmalige Anwendung einer Protoplasmafärbung, im Gegensatz zu den allein früher gebräuchlichen Kern-Färbungen, in Lupusknötchen der Haut „Plasmazellen“ kennen gelernt hatte, nahm die sich daran anschliessende Discussion verschiedene Richtungen an, die jedoch alle das mit einander gemeinsam hatten, dass man sich beflissen zeigte, den Unna'schen Fund möglichst jeder irgendwie nennenswerthen Besonderheit zu entkleiden. Man bezeifelte die Specificität der Färbemethode, man bekrittigte den Namen „Plasmazelle“, man bestritt die ihnen von Unna zugesprochene Herkunft und weiteren Schicksale, man musste aber, was doch schliesslich das Wesentlichste ist, ihre Existenz wohl oder übel zugeben, d. h. ihrem Entdecker das Verdienst lassen, dass es mit der von ihm angegebenen Methode möglich sei, sie jeder Zeit, wo sie vorhanden, mit Leichtigkeit darzustellen; nur ging man bierin

andererseits weiter als Unna selbst. Man warf ihm vor, seine Zellen nicht genügend und genau beschrieben zu haben, so dass man ihm deren Schilderung aus der Hand nehmen müsse. In Ermangelung eigner vorhandener Verdienste schlachtete man den Rest des nolens volens zugestandenen fremden Fundes zum eignen Ruhme aus.

Im Gegensatz zu den früheren Hämatoxylin-Färbungen, bei denen man in entzündlichen Infiltrationen nur schlechtweg Lymphocyten-ähnliche „Rundzellen“ darstellen konnte, d. h. kleine, runde Kerne, um die herum man sich einen runden, schmalen Zellleib nur hinzudachte, hatte Unna es auf Protoplasma-Färbung abgesehen. Mit Hülfe der von ihm angegebenen Methylenblau-Färbung fand er, dass man sich den Bau dieser in Rede stehenden Zellen keineswegs der Wirklichkeit entsprechend vorgestellt hatte, indem viele derselben, wie ihre Protoplasma-Färbung erwies, durchaus nicht einfach rund waren, und oft noch dazu einen recht voluminösen Zellleib aufzuweisen hatten. Die kleinen, schmalleibigen Lymphocyten der Blutbahnen hingegen geben diese Reaction nicht. Alle die hierher gehörigen Zellen der lupös infiltrirten Haut, die eine solche charakteristische Plasma-Reaction gaben, nannte Unna z. Z. „Plasmazellen“ und schlug vor, Ansammlungen von solchen, die man früher als „kleinzellige Rundzellen-Infiltration“ bezeichnet hatte, mit dem Ausdruck „Plasmom“ zu benennen.

Sehr bald fand er Plasmazellen aber auch bei allen möglichen anderen chronischen, ja sogar auch bei acuten Entzündungen der Haut, bei infectiösen Granulations-Geschwüsten, wie bei nicht entzündlichen leukämischen Haut-Infiltraten, so dass er sie schliesslich als für die Haut specifische, pathologische und zwar wohl charakterisierte Bildungen ansehen zu müssen glaubte.

Man stand damals in der Pathologie auf dem Standpunkt, dass bei der Bildung zelliger Entzündungs-Producte einzig und allein hämatogene Elemente eine Rolle spielten, bei denen man noch nicht gewohnt war, so präcis, wie wir dieses heute in der speciellen Hämatologie thun, Leukocyten und Lymphocyten aus einander zu halten.

Da nun Unna der Ansicht war, dass seine Plasmazellen

besonders geartete Bildungen seien, die mit Lymphocyten trotz einer gewissen Aehnlichkeit nichts zu thun hatten, vielmehr autochthone, im Gewebe selbst entstandene histiogene Elemente seien, so musste es ihm vor Allem darum zu thun sein, Beweismaterial zu sammeln, welches geeignet war, gegen die hämatogene und lymphocytäre Natur der Plasmazellen zu sprechen.

So betont er in seiner Histopathologie, dass z. B. die Alters-Atrophie der Haut und das Rhinophym ein trockenes Gewebe ohne jegliche Entzündungs-Erscheinungen zeigen, in dem sich trotzdem viele Plasmazellen finden. Ebenso besteht beim Rhinosklerom zwar Röthe, funktionelle Gefäss-Irritation und Hyperämie, aber kein Exsudat; auch hier finden sich trotzdem Plasmazellen-Heerde in überreicher Anzahl.

In anderen Fällen, wo ausgesprochen entzündliche Erscheinungen bestehen, wie z. B. beim Ulcus molle, bei dem die Plasmazellen den äusseren Rand des infiltrirten Geschwürs bilden, und in gewissen Fällen von Lupus, findet man auch einen Strom leukocytärer Exsudatzellen, aber von den Anhäufungen der Plasmazellen örtlich strict geschieden.

Mit weniger Glück konnte er die nicht entzündlichen Hautgeschwülste bei Lymphämie für sich ins Feld führen, weil man dieselben damals noch für Metastasen, passiv verschleppte Lymphocyten-Depôts ansah.

Widerspruch gegen diese Definition der Plasmazellen sowie gegen die ganze darauf basirte Lehre Unna's theils unberechtigter, theils gerechtfertigter, blieb, wie gesagt, nicht aus, so dass mit der Zeit auch wirklich eine neue, etwas erweiterte Definition des in Rede stehenden Begriffes als nöthig sich herausstellte.

Man bestritt, dass es möglich sei, durch eine einfache Färbe-Reaktion eine ganz bestimmte Zellgattung von Zellen anderer Herkunft abzugrenzen. Es zeigt sich, dass ausser den mehr oder minder rundlichen Plasmazellen auch fixe Spindelzellen, epithelioidie Zellen, ferner angeblich die Elemente des Rundzellen-Sarcoms Protoplasma-Reactionen gaben, d. h. Gebilde, die möglicher Weise mit den Plasmazellen in gewissem histiogenetischen Connex stehen, indess doch keine Plasmazellen mehr sind. Weiter behauptete man, dass keineswegs alle Rundzellen eines Plasmoms typische Plasma-Reaction geben, obwohl sie möglicher Weise alle

mit einander in eine genealogische Gruppe gehören. Schliesslich meinte man weiter, sogar gefunden zu haben, dass gewisse Zellen der normalen lymphoiden Organe und weitere Entwicklungsformen der Lymphocyten die gleiche Reaction gaben, so dass es schlechterdings eben unmöglich sei, mit Hülfe einer einfachen Färbung hämatogene und histiogene Elemente aus einander zu halten.

Es könnten somit die Plasmazellen gar keinen Anspruch darauf erheben, Gebilde sui generis zu sein; sie seien einfach ganz gewöhnliche Lymphocyten, nur dass letztere auf dem festen Lande, d. h. in den lymphoiden Organen, oder unter Umständen, wo sie aus der Blutbahn wieder auf das feste Land gelangt sind, sich allmählich progressiv zu Plasmazellen umgebildet hätten. Es seien daher die Plasmazellen auch gar keine pathologischen Bildungen, zumal sie schon normalerweise hier und da vorkommen, z. B. in gewissen Schleimhäuten und in der Bindegliedhaut. (welche indess bei ihrem steten Verkehr mit der Aussenwelt doch wohl dauernden Reizungen ausgesetzt sein dürfte), schliesslich in normalen lymphoiden Organen, wie der Milz weisser Ratten. Vollends seien die Plasmazellen überhaupt garnicht etwas für die Haut Charakteristisches, da sie sich eben auch in anderen Organen nachweisen liessen.

Von all' den erhobenen Einwänden verdient effectiv Beachtung in erster Linie, dass sich Plasmazellen pathologischer Weise nicht nur in der Haut sondern auch in sonstigen chronisch entzündeten Organen finden, sowie jener andere, dass nicht alle Zellen eines Plasmoms, z. B. gerade die kleinsten nicht, eine deutliche und typische Plasma-Reaction aufzuweisen haben. Hierdurch wird thatsächlich eine gewisse Erweiterung des Begriffs der Plasmazellen nötig gemacht. Was den dritten Punkt betrifft, dass (1) Plasmazellen nicht nur in normalen, lymphoiden Organen vorkommen, sondern (2) überhaupt nichts weiter wie modifizierte Lymphocyten seien, so erheischt derselbe eine besondere Erörterung. Dieselbe wird den wesentlichsten Kern unserer folgenden Untersuchungen auszumachen haben, aus denen aber hervorgehen wird, dass dieser Punkt, trotzdem er scheinbar den schwerwiegendersten Einwand gegen die Unna'sche Lehre bildet, doch nicht im Stande ist, mit zwingender Nothwendigkeit

den Kern derselben zu erschüttern. Theils nehmlich ist dieser Einwand nicht richtig (2), soweit er aber richtig ist (1), vermag er nicht, zur Aufgabe des Unna'schen Standpunkts zu zwingen.

Heutzutage wird gemeiniglich das eigentliche und grösste Verdienst um die Plasmazellen-Frage Herrn Prof. v. Marschalko zugeschrieben, der sich das Studium der Unna'schen Plasmazellen zur Lebensaufgabe gemacht hat, und der in seiner ersten bekannten, aus dem dermatologischen Laboratorium der Universität Breslau stammenden Streitschrift vom Jahre 1895 auf Seite 26 und 29, eine wesentlich morphologische Definition dieser Zellen giebt, die heute fast allgemein acceptirt und an Stelle jener in erster Linie tinctoriellen Definition getreten ist, die Dr. Unna-Hamburg seiner Zeit gegeben hat; wenigstens sagt es Krompecher<sup>1)</sup>, der die von Unna und von Marschalko gegebenen Kriterien der Plasmazellen neben einander stellt, dass wir, „dank der grundlegenden Arbeit v. Marschalko's, heute unter Plasmazellen anders charakterisirte Zellen zu verstehen haben, als Unna angegeben hat.“

Wie verhält es sich nun aber mit dieser neuen Definition, die seitens Marschalko's aufgestellt ist? Hier muss primo loco allerdings bedingungslos zugegeben werden, dass in einem Punkt in der That Unna's Definition mindestens zu irrthümlichen Deutungen und Auslegungen Veranlassung geben konnte. Unna, dem bei der Rubricirung seines ersten Fundes die alten „körnigen“ Waldeyer'schen Plasmazellen im Gegensatz zu den Ehrlich'schen, tinctoriell enger begrenzten Mastzellen vorschwebten, spricht<sup>2)</sup> in der That von „Körnern“, „deutlich gekörnten Zellen“, von „granulirten Lupuszellen“, und von „grobkörnigen Zellen“, aber immer nur in dem Sinne, dass er darunter dasselbe verstanden wissen will, was man bis dahin als „körniges“ Protoplasma (im Gegensatz zum homogenen Protoplasma) bezeichnete. Er sagt, dass in den Plasmazellen keine so regelmässige Anordnung und Form der „Körner“, wie in den Ehrlich'schen Mastzellen bestehen<sup>3)</sup>, dass sie sich auch nicht metachromatisch färben, und

<sup>1)</sup> S. 164 seiner Arbeit.

<sup>2)</sup> Monatshefte 12, 1891, S. 302 ff.

<sup>3)</sup> Eigentlich hätte Unna sagen müssen: „keine deutliche Abgrenzung des einzelnen Kernes, denn auf Seite 51 der Anämie I sagt Ehrlich,

setzt dann hinzu, dass sie „viel feiner“ als die  $\gamma$ -Granula sind. Weiter fährt er fort: „die Körnung des Protoplasmas ist so fein, dass selbst die allerstärksten Vergrösserungen in isolirt liegenden Zellen die einzelnen Körner nicht gut als solche zu erkennen erlauben“. Hieraus geht m. E. deutlich hervor, dass Unna hiermit die gröberen, zottig-fetzigen Anballungen und „Krümel“ Marschalko's, welche ihrerseits erst das „grobkörnige“ Aussehen der Plasmazellen verursachen, nicht gemeint haben kann. In einem späteren Aufsatze<sup>1)</sup> sagt Unna dann vom Granoplasma, dass es „die Form von unregelmässigen, gröberen Brocken oder feineren Körnern und Körnermassen“ zeigt. In neuer geht jedenfalls aus alledem wohl mit Evidenz hervor, dass Unna schon von Anfang an dasselbe gemeint und gesehen hat, wie nach ihm Marschalko, nur dass er sich leider des Ausdruckes: „Körner“, wie Ehrlich, bedient, und dadurch missverständlich ausgedrückt hat. Nachdem er sich dann aber<sup>2)</sup> mit Waldeyer bezüglich der Nomenklatur aus einandergesetzt hatte, grenzt es nachgerade an Vergewaltigung, wenn man ihm imputiren und insinuiren will, er hielte seine Zellen für ähnlich constituit, wie Ehrlich's gekörnte Zellen, und ihm dann klar macht, dass es solche doch gar nicht sind<sup>3)</sup>. Unna hat seine Zellen Waldeyer vorgelegt, der nunmehr diesen Gebilden den Namen „Plasmazellen“ zu tragen gestattete. Der übrige Rest der Waldeyer'schen Mastzellen ist dagegen in den Ehrlich'schen Mastzellen aufgegangen. Waldeyer'sche Plasmazellen giebt es überhaupt nicht mehr. Es war z. Z. das Verdienst von Waldeyer, gezeigt zu haben, dass die alte Ranzier'sche Definition der Bindegewebszellen als eines nackten, Protoplasma-armen Gebildes zu enge sei, da es, wie er fand, auch Zellen bindegewebiger Herkunft gäbe, welche ein wohl charakterisiertes, deutlich körniges Protoplasma führen, und denen er deshalb allen insgesammt schlechtweg die Bezeichnung „Plasmazellen“ beilegte. Ein Theil dieser Plasmazellen ist nun von Unna näher

dass die basophile Granulation der Mastzellen von sehr unregelmässiger Grösse und ungleichmässiger Vertheilung ist.

<sup>1)</sup> Monatshefte 19, 1894, S. 228.

<sup>2)</sup> Berl. kl. Wochenschr. 1893, No. 9.

<sup>3)</sup> Marschalko S. 28—30.

umgrenzt und von den Ehrlich'schen Mastzellen unterschieden worden, und auf sie hat sich der Name „Plasmazelle“ vererbt. Wenn man nur weiss, was man unter einer solchen Plasmazelle zu verstehen hat, ist die Marschalko'sche Bezeichnung der „Krümelzelle“ völlig überflüssig. Unna war es, der zuerst auf die wesentlichsten Characteristica dieser „kleinzelligen Infiltrationszelle“ und ihre Bedeutung für die Pathologie hingewiesen hat; ihm allein gebührt daher das Recht der Namengebung.

Immerhin aber muss es Marschalko billigerweise als ein gewisses Verdienst angerechnet werden, mit Nachdruck hervorgehoben zu haben, dass von einer eigentlichen Granulation im Sinne von Ehrlich und Altmann bei Plasmazellen nicht die Rede ist; da eine solche Behauptung aber auch von Unna nie aufgestellt ist, sollte man dieses Verdienst nicht über Gebühr aufbauschen.

Es geht mit den Plasmazellen ebenso, wie mit den Nissl'schen Körperchen (Lenhossek's Tigroidschollen) der Ganglienzellen, über welche ebenfalls lange Zeit discutirt worden ist, ob sie Granula seien oder nicht. Heute wissen wir, dass es grobe Zusammenballungen sind, die aus feinsten, kleinen Partikelchen bestehen, aber mit der basophilen Mastzellen-Körnung nichts zu thun haben.

In zweiter Linie legt Marschalko in seiner Plasmazellen-Definition vornehmlich Gewicht auf die Morphologie der Zelle, besonders auf die excentrische Lage ihres Kernes, ferner auf die reichliche Anhäufung von Krümelplasma in der Zellperipherie, so dass dadurch ein schwächer gefärbter, perinuklearer Hof entsteht, schliesslich auf das charakteristische Chromatin-Netz des Kernes, mit meistens in der Peripherie regelmässig gelagerten, mit breiten Füßchen aufsitzenden, sich dunkel färbenden, groben Chromatin-Körnern<sup>1)</sup>.

Auch das muss, um mit dem letzten Punkt zu beginnen, Marschalko als Verdienst angerechnet werden, dass er auf die charakteristische Chromatin-Figur der Plasmazellen-Kerne, welche mit gewissen Formen von „Radkernen“ der Normoblasten identisch scheinen, nachdrücklichst hingewiesen hat: (Israel-Pappen-

<sup>1)</sup> S. 384.

heim, Dieses Arch., Bd. 143, Taf. IX, Fig. 23, Taf. V, Gruppe D, Taf. XI, Gruppe B, ferner A. Pappenheim, Dieses Archiv, Bd. 151, S. 150—152, Bd. 160, S. 309 u. 319.)<sup>1)</sup> Sie ist in der That bei Plasmazellen so häufig, dass sie fast als typisch für dieselben gelten kann, wenn schon sie sich keineswegs bei allen Plasma-Reaction gebenden Plasmomzellen, andererseits aber auch, wie gesagt, bei Erythroblasten findet. Dass Unna auf die Kerne und ihren morphologischen Bau weniger Gewicht, als auf die tinctoriellen Plasma-Verhältnisse legte, ist bei dem Gang seiner diesbezüglichen Studien verständlich; kam ihm es doch gerade auf das Protoplasma und seine Färbung an, bei welcher Gelegenheit er fand, dass letzteres sich um so besser färbt, je schlechter die Kerne gefärbt würden. Gerade bei stärkerer Entfärbung, wenn die Kerne so gut wie völlig decolorirt sind, erscheint das Plasma am präcisesten tingirt; ist ja das doch gerade im gewissen Sinne eine specifische Färbung, bei der das gewünschte Substrat fast allein gefärbt erscheint und somit am Auffallendsten ins Auge springt. Es verhält sich das Plasma der Plasmazellen bei starker Differenzirung ähnlich, wie die Mastzellenkörper bei Essigsäure-Entfärbung; es bleibt allein gefärbt, während der Kern sich entfärbt.

Somit ist es unstreitig ein gewisses Verdienst Marschalko's die feineren Details der Plasmazellen-Kernstructur eingehender studirt und kennen gelehrt zu haben, was keiner mehr anerkennen dürfte, als ich, der ich selbst von jehher gegenüber allzu einseitigen, tinctoriell-protoplasmatischen Bestrebungen in der Hämatologie die Bedeutung der morphologischen Kernstructur urgirt habe. Aber auch hier darf Marschalko's Verdienst um die Plasmazellen-Lehre nicht über Gebühr hoch veranschlagt werden; es darf gerechter Weise stets nur als ein secundäres gelten. Die erste Kenntniss der Plasmazelle verdanken wir der Unna'schen Färbemethode. Wie sich dann im Einzelnen morphologisch der Kern der Plasmazelle verhält, das zu wissen, ist fraglos sehr interessant und nützlich, aber nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Sicher haben wir in der oft charak-

<sup>1)</sup> Jünger, Deutsch. Arch. f. kl. Medicin, Bd. 67, 1900, der diese Radform der Erythroblasten als etwas Neues beschreibt, scheinen meine früheren Arbeiten sämmtlich entgangen zu sein.

teristischen Kernstructur ein äusserst wichtiges Kriterium für die Identificirung und Recognoscirung der Plasmazelle, das sich möglicherweise überall dort vortheilhaft bewähren kann, wo eine typische Plasma-Färbung ausgeblieben ist. Denn das muss in der That zugestanden werden, dass leider doch nicht alle Zellen eines Plasmoms stets tinctorielle Plasma-Reaction geben; namentlich versagt sie bei den kleinsten, wofür Unna dann degenerative Momente, wie Plasma-Auslaugung, zur Erklärung heranzieht (s. u.). Trotzdem steht obenan in der Charakterisirung der Plasmazellen nach wie vor das tinctorielle Verhalten des Zellleibes, ebenso wie in der Hämatologie allein nach diesem die Eintheilung der verschiedenen Leukocyten-Formen erfolgt, oder in der Neurologie die Eintheilung der Ganglienzellen. Auch wenn der Kern der Infiltrationszelle, wie es sehr oft, namentlich bei der kleineren Form vorkommt, nicht so typisch geformt ist, haben wir es auf Grund der positiven Granoplasma-Reaction, trotz Marschalko, mit einer „Plasmazelle“ zu thun.

Dass übrigens Marschalko das grobbalkige Chromatin-Gerüst der Kerne garnicht zuerst gesehen hat, und dass es Unna nicht, wie M. meint<sup>1)</sup>), entgangen war, geht daraus hervor, dass dieser schon im Jahre 1892<sup>2)</sup>) ausdrücklich schreibt, dass der Kern der Plasmazellen „ein grobbalkiges Chromatin-Netz mit einer Reihe stark tingibler Chromatin-Körner“ zeigt und dasselbe nach Orcéin-Entfärbung, im Gegensatz zur vollkommenen Kern-Entfärbung nach Glycerinäther-Differenzirung, auch abbildet (Histopathologie 1894). Was schliesslich die excentrische Lage des Kernes anbetrifft, sowie den hellen circumnucleären Hof, auf die Marschalko weiterhin so besonders grosses Gewicht legt, so verweise ich hier am Besten auf die bezüglichen Entgegnungen Unna's selber<sup>3)</sup>). Aus diesem lesenswerthen Aufsatz geht, wenn man das Facit zieht, deutlich hervor, dass Marschalko ganz mit Unrecht einen viel zu eng begrenzten morphologischen Habitus von anderen genetisch dazu gehörigen Zellen als Plasmazellen abgesondert hat. Der

<sup>1)</sup> S. 384

<sup>2)</sup> Berl. kl. Wochenschr. No. 49.

<sup>3)</sup> Monatsheft 20, 1895, S. 484.

Begriff der Marschalko'schen Plasmazelle umfasst nur einen individuellen, morphologischen Zellzustand, nehmlich nur einzelne wenige, besonders typisch ausgebildete Formen, nicht die ganze Art. Hatte er Unna gegenüber gerügt, dass dessen tinctorielle Definition nicht völlig ausreichend und erschöpfend sei, so muss er sich nun den gleichen Vorwurf hinsichtlich seiner noch viel engeren morphologischen Definition in noch weit erhöhtem Maasse gestellt lassen, denn aus einer durch tinctorielle gemeinsame Merkmale zusammengehaltenen Art, deren Individuen allerdings je nach dem cytogenetischen Zustande morphologische Verschiedenheiten aufweisen, hat er beliebig einen besonders prägnanten, morphologischen Habitus herausgegriffen und zum Artmerkmale erhoben. Der Unna'schen Plasmazelle hatte Marschalko bestritten, dass sie etwas Charakteristisches vorstelle; etwas Charakteristisches ist nun aber in der That die Marschalko'sche Krümelzelle geworden, nur dass man in der That nichts Rechtes mit ihr anfangen kann. Ihr Vorkommen oder Nichtvorkommen hat sich allerdings bisher in keiner Weise irgendwie als etwas Besonderes oder für einen bestimmten Krankheits-Process Charakteristisches herausgestellt, und so wird es denn auch von den Autoren, so z. B. von Pincus, nur quasi als ein Curiosum registriert, ob eine Granulations-Geschwulst Plasmazellen (im Sinne Marschalko's) führt oder nicht. Dadurch hat M. der theoretischen Pathologie alles Andere als einen Dienst geleistet. Er ist gewissermaassen ähnlich zu Werke gegangen, wie Ehrlich, als dieser die basophilen, ungekörnten, uninucleären Leukozyten als Zellart von den Lymphocyten abgrenzte, nur dass für Ehrlich wenigstens hierzu weit bessere Gründe maassgebend waren, als für Marschalko, da ja doch z. B. die grossen Lymphocyten oft unter ganz anderen Bedingungen ins Blut gerathen wie die schon normaler Weise darin vorkommenden uninucleären Leukocyten.

Es hat sich demnach weder die einseitig tinctorielle noch die einseitig morphologische Definition als ausreichend erwiesen. Auf Grund des bisher beigebrachten Thatsachen-Materials verstehen wir somit bis zu dem Augenblick, wo unsere eigenen diesbezüglichen Untersuchungen einsetzen, unter Plasmazellen alle eine „kleinkernige“ Zell-Anhäufung zusammen-

setzenden Elemente des granulirenden Bindegewebes, nicht allein in der Haut, sondern überall im Körper, aber nur soweit sie rund oder von rundlicher Form sind.

Es ist somit maassgebend nicht so der Ort oder das Organ im Körper, als vielmehr der gewebliche Mutterboden, ferner das Morphologische in der äusseren Form des Kerns und der Zelle. Mit hierher gehören jene kleinsten Rundzellen, die keine deutliche Plasma-Reaction mehr geben, sowie die Plasma-Reaction gebenden Rundzellen ohne Radkerne; ausgeschlossen aber wären hierbei alle Plasma-Reaction gebenden grossen Zellen normaler, lymphoider Organe mit eingebuchten Kernen, sowie sämmtliche Spindelzellen, selbst wenn ihr Kern, wie Marschalko will, charakteristische Chromatin-Figur aufweist.

Somit gehören denn zu den „Plasmazellen“ sowohl die grossen, ovoiden, typisch ausgebildeten Zellen Marschalko's mit excentrischem Kern, wie auch die weniger ausgebildeten runden Formen mit centralen Kernen und schmälerem Granoplasma-Rand, wie die kleinsten, fast nur aus freiem Kern bestehenden Formen, die keine deutliche Plasma-Reaction mehr geben.

Wie sich diese Zellen sämmtlich zu den Lymphocyten der Circulation verhalten, die ja ehemals Parenchymzellen der lymphoiden Organe waren, das wird nun weiter zu untersuchen sein. Jedenfalls ist für uns also „Plasmazelle“ nur ein neuer Name für das, was man früher, bei blosser Kernfärbung, als runde Infiltrationszelle, Granulationszelle oder Bildungszelle bezeichnet hat. Wir wissen jetzt nur, dass gewisse dieser Rundzellen in ausgesprochenen Fällen charakteristisch sich färbendes, oft ziemlich breites Cytoplasma und typische Kern-Figuration besitzen. Wir wissen, dass sie insofern pathologische Bildungen sind, als sie nur bei gewissen Reizungs-Processe des stromatischen Bindegewebes in diesem auftreten, dass sie somit selbst in keiner Weise den Anspruch erheben dürfen, irgendwie etwas Neues oder gar Charakteristisches zu sein. Wohl aber dürfte ihre jeweilige Ausbildung, ihre progressive und degenerative Entwicklung, die Form und Art ihrerer jeweiligen Anordnung für den einzelnen Krankheits-Process (Tuberculose, Lues u. s. w.) eine durchaus specifische und charakteristische sein, und somit ist es weniger Unna's Verdienst, eine besondere, neue, etwa

bloss für die Haut und ihr Krankheiten charakteristische Zell-species kennen gelehrt zu haben, als vielmehr mittels geeigneter Tinctions-Methoden die Möglichkeit gezeigt zu haben, die genauere Morphologie und Geschichte der kleinzelligen Infiltrationszellen zu studiren.

Die verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen der Plasmazellen und deren Vorkommen  
nach Unna.

Gewöhnlich denkt man bei dem Wort „Plasmazelle“ an die grosse typische von Marschalko im Einzelnen näher studirte und definirte, mehr oder minder rundlich-oval gestaltete, bisweilen wohl auch cubische oder polygonale Granulationszelle.

Wie schon erwähnt, erschöpft diese Form keineswegs den gesammten Formenkreis der Plasmazelle; sind doch auch die mannigfach degenerirten Formen von Plasmazellen, die wir bei den verschiedenen Krankheits-Proceszen finden und deren alleiniges oder überwiegendes Auftreten, wie Unna gelehrt hat, gerade für die betreffenden Krankheits-Processe charakteristisch ist, ebenfalls noch als „Plasmazellen“ zu bezeichnen. Die schönsten, ausgebildetsten und grössten Formen findet man gemeinhin dort, wo ein mehr succulentes Gewebe vorliegt, wie etwa bei Schleimhäuten. Am Besten erscheinen sie dort geformt, wo sie frei und isolirt liegen, z. B. am Rande eines Granuloms. Liegen sie dicht an einander, so pressen und facettiren sie sich, und ihre typischen Merkmale springen nicht immer leicht ins Auge; ist das Granulationsgewebe stark ödematös, wie beim Milzbrand, so quillt die Plasmazelle auf und schwollt an; ihr Granoplasma wird ausgelaugt, und es restirt eine stark hypertrophische Zelle, an der man deutlich die spongioide, schaumig-wabige Grundsubstanz des Zellleibes erkennen kann; die Plasmazelle ist der vacuolären Degeneration anheimgefallen. Ist das Gewebe nicht ganz so stark ödematös, wie beim Milzbrand, immerhin aber übermässig reichlich vascularisirt und saftreich, wie etwa in vereiterten, schlaffen und zugleich erethischen Wundgranulationen, so ist ebenfalls das krümelige Granoplasma als solches nicht immer überall deutlich darstellbar. Man sieht dann des öfteren, wie der äussere Contour der Plasmazellen un-

regelmässig geformt ist, indem einzelne grobe Bröckel von Granoplasma zottig über den Zellrand hinausragen, gleichsam fortschwimmend oder sich abschnürend, so dass schliesslich, wie man an anderen Stellen bemerkt, eine fast ganz Granoplasma-freie Plasmazelle zurückbleibt. Im Gegensatz dazu sind bei guten und in Vernarbung übergehenden, trockenen Granulationen die Plasmazellen gut ausgebildet und reichlich mit Granoplasma versehen.

Unna schliesst daraus, dass Lymphe, Blutserum, ferner auch, wie ich einer mündlichen Mittheilung entnehme, artificieller Zusatz physiologischer Kochsalz-Lösung bei directer Wirkung und Umspülung Feinde des zwischen die Maschen des Spongioplasmabereichs eingelagerten, schollig-granulären Paraplasma (Granoplasma) seien, indem sie es auslaugen und auflösen. Die den Plasmazellen angeblich so ähnlichen Lymphocyten könnten demnach mit Unna allenfalls möglicher Weise mit ersteren in einem gewissen genetischen Connex stehen, wenn schon in einem anderen, als Marschalko und die Breslauer Schule behauptet. In ihrer gewöhnlichen im Blut circulirenden morphologischen Erscheinungsform, wie man sie innerhalb von Gefäss-Querschnitten vorfindet, könnten sie eben schon deshalb nicht den auf dem festen Lande vorkommenden Plasmazellen gleichgesetzt werden, weil ihr äusserst schmaler Zellrand niemals Granoplasma-Färbung aufweist. Aber es wäre doch wohl denkbar, dass durch abnorme Beeinflussung durch anisotonisches Serum pathologischer Weise Plasmazellen den Habitus normaler Lymphocyten annehmen.

Aber nicht nur die regressive Metamorphose der Plasmazelle zeigt, wie geschildert, verschiedene Erscheinungsformen; auch normaler Weise nimmt die Plasmazelle, je nach dem Ort und den umgebenden Bedingungen, verschiedene Ausbildungsformen an. Ausser den typischen und grossen Zellen rechnet nehmlich Unna auch weniger gut ausgebildete, meist mit den grösseren Formen zusammen in kleinzelligen Infiltrationen vorkommende kleinere rundliche Zellen mit centralem Kern und schmalem Protoplasma-Rand zu den „Plasmazellen“. Für diese Bezeichnung ist maassgebend die Plasma-Reaction ihres Zellleibes oder die Structur ihres Kernes, nicht zum wenigstens aber auch das gemeinsame Vorkommen dieser Rundzellen mit typischen

Plasmazellen und das Verknüpf'tsein mit diesen durch Uebergangsformen. Bei der Fülle dicht zusammengedrängter Zellen ist das schmale Plasma derselben oft schwer zu erkennen, doch soll es angeblich nach Unna immer noch möglich sein, dasselbe, selbst, wenn es in minimalster Menge vorhanden ist, färberisch sichtbar zu machen. Bei den allerkleinsten Formen, wo solches aber doch nicht mehr gelingt, müsste dann nach Unna eine Degeneration (Ausschwemmung) des Plasma dieser Plasmazellen angenommen werden, zumal dann, wenn Uebergangsformen zu etwas grösseren Formen mit deutlich färbbarem Granoplasma vorliegen.

Unna bezeichnet diese kleinen und kleinsten Formen als „Plasma-Tochterzelle“, weil sie wahrscheinlich aus den typischen grossen Zellen hervorgehen. Dieses kann einmal auf degenerativem Wege durch Plasma-Auslaugung vor sich gehen, gewöhnlich geschieht es aber meist auf progressivem Wege durch fortgesetzte directe und wohl auch indirecte Zelltheilung. Zwar findet man in Plasmomen die grossen Plasmazellen nur selten in Mitose, jedoch findet man bei gutem Suchen fast stets hier und da vereinzelte karyokinetische Figuren; bei einem Fall von Lupus fand Pinkus sogar zahlreiche Mitosen. Für diese Ableitung spricht auch, dass während der Mitose das Granoplasma der Plasmazellen ebenfalls verloren geht. Im Gegensatz zu den grossen Zellen werden Mitosen bei diesen kleinen Zellen niemals gefunden.

Während grosse Plasmazellen im Verein mit Riesenzellen sich nun in besonders grosser Zahl wahrscheinlich in jenen Granulations-Geschwüsten finden, die unter einer gewissen einengenden Compression, einem Seitendruck stehen (circumscripter oder figurirter Lupus), treten „Tochterzellen“ ihrerseits gerade dort in besonders überwiegender Menge auf, wo es den äusseren Umständen nach zu rascher und unbeschränkter Zellvermehrung kommen kann; sie finden sich also vor allem einmal ausschliesslich bei Kindern. Hier gehören eigentliche „Plasmazellen“ (scil. grosse) zu den grössten Seltenheiten. Ferner finden sie sich in solchen Granulationsgeweben, die sich in gut ernährtem Boden uneingeengt diffus und schrankenlos ausdehnen können. So sollen sie sich besonders bei ganz bestimmten Fällen von Lupus finden (Jadassohn), ferner bei Scrophuloderm, bei

tertiärer Syphilis und tiefen Haarbalg-Entzündungen, wie Trichophytie, Kerion und tuberöser Sycosis. Dies sind dann jene Fälle, wo von Vertretern anderer wissenschaftlichen Richtungen Plasmazellen (scil. typische Grosse) vermisst werden.

Stehen nun ihrerseits solche kleine Tochterzellen unter dem Einfluss einer starken Lymphströmung, so kann dann, wie erwähnt, pathologischer Weise ihr spärliches Granoplasma, soweit es überhaupt vorhanden ist, ebenfalls so vollständig ausgelaugt und fortgeschwemmt werden, dass das, was zurückbleibt, morphologisch einem typischen Kleinen Lymphkörperchen ähnlich ist, so dass man nur aus den frei herumschwelbenden Granoplasma-Restchen überhaupt noch erkennen kann, aber nach Unna erkennen muss, dass es sich bei dem betreffenden Process nicht um Lymphocyten, sondern um Plasmazellen handelt. Dies ist z. B. der Fall beim Lupus erythematoses (Ulerythem), wo man in der That die fortgetragenen Granoplasma-Bröckel freischwimmend in den Lymphspalten antrifft; ferner bei gewissen Rundzellen-Sarcomen, deren Elemente Unna ja ebenfalls für allerdings stark veränderte Plasmazellen hält, wie z. B. bei der Mycosis fungoides, wo ebenfalls eine ganz ähnliche Destruction und Elimination von Granoplasma statt hat.

#### Schicksale und Herkunft der Plasmazellen nach Unna.

1. Die übrigen regressiven Entwickelungsformen, die Unna seine Plasmazellen durchmachen lässt, wie die epithelioidie und Riesenzenellen-Bildung im Tuberkel, die hyaline Degeneration im Rhinosklerom, die vacuoläre Degeneration im Milzbrand und Pyrogallol-Oedem, interessiren hier weiter nicht, die Granoplasma-Auslaugung im Lupus erythematoses und allenfalls bei der Mycosis fungoides ist oben bereits kurz besprochen.

Der Kern und Angelpunkt der ganzen Lehre Unna's ist natürlich der, es wahrscheinlich zu machen, dass die Plasmazellen s. str. (d. h. die grossen) weder Lymphocyten, noch umgewandelte Lymphocyten sind. Hierfür war ihm vor Allem das verschiedene tinctorielle Verhalten ihrer beiderseitigen Zellleiber maassgebend. Ueberall, wo U. auf einem Schnitte gleichzeitig grosse Plasmazellen auf dem trocknen Lande und kleine Lymphocyten im Blutstrom fand, zeigte es sich, dass nur erstere ein typisch färbbares

Granoplasma führten, während der schmale Rand der letzteren keine Plasma-Reaction gab. Da er nun bei Fällen von Lupus erythemathodes direct eine Auslaugung oder Abbröckelung von Granoplasma unter dem Einfluss der Lymphströmung wahrnehmen konnte, durch den die Plasmazellen lymphocytoide Erscheinungsformen annahmen, so wurde ihm der Gedanke nahe gerückt, dass, wenn überhaupt eine Beziehung oder ein Connex zwischen Plasmazellen und Lymphocytēn vorhanden ist, derselbe höchstens gerade ein umgekehrter ist, als man gemeinhin annimmt, so zwar nehmlich, dass durch einen degenerativen Process, durch Abbröckelung und Auslaugung von Granoplasma, aus den (grossen) Plasmazellen Zellen vom morphologischen Habitus der (kleinen) Lymphocytēn hervorgingen. Diese könnten alsdann wohl auch unter pathologischen Verhältnissen in die Circulation gerathen, wo sie dann als kleine Lymphocytēn figurirten. Kleine Lymphocytēn des Bluts könnten also degenerirte grosse Plasmazellen sein.

So will in der That Herbert direct beobachtet haben, dass dort, wo eine Granulations-Geschwulst (Trachom, Granulose) unter dem Einfluss einer starken Lymphströmung steht, die kleinen ausgelaugten Rundzellen vom Lymphstrom erfasst und passiv in die offenen Saftcanälchen abgeführt werden<sup>1)</sup>). Ebenso fand Pinkus sowohl bei Lupus, wie bei Lymphodermie, dass die zuführenden Blutgefässe fast frei von Lymphocytēn sind, während die abziehenden rückläufigen Lymphwege angefüllt mit denselben kleinen Rundzellen sind, wie sie das kleinzelige „Infiltrat“ aufweist. Möglicherweise beruht auch jene Lymphocytose bei adenoiden Vegetationen, auf die französische Forscher die Aufmerksamkeit gelenkt haben, auf Ueberproduction kleiner Plasmazellen in den Granulations-Geschwülsten der Schleimhäute.

Weiter lässt nun Unna, wie schon erwähnt, auch auf progressivem Wege, nehmlich durch fortgesetzte Theilung, immer kleiner werdende Tochterzellen aus den grossen Plasmazellen hervorgehen, welche ihrerseits nach Unna indess normaler-

<sup>1)</sup> Von einer activen Immigration dieser Elemente transversal durch die geschlossenen Gefäßwände hindurch, von der dieser Autor auch spricht, kann wohl nicht gut die Rede sein. Ein in der Gefäßwand steckender grosser Lymphocyt dürfte vielmehr als adventitielle grosse Plasmazelle zu deuten seien.

weise stets ebenfalls ein, wenn auch häufig äusserst geringfügiges und schwer nachweisbares Granoplasma führen sollen.

Schliesslich ist Unna seinerseits von jeher der übrigens von ihm auch keineswegs bestrittenen Ansicht gewesen, dass sich die Plasmazellen heteroplastisch zu fixen Bindegewebzellen transformiren können.

2. Die negirenden Bemühungen Unna's, nachzuweisen, dass die Plasmazellen keine Lymphocyten sein können, bezw. auch nicht aus Lymphocyten hervorgehen (s. o. S. 377) sind eigentlich nur von secundärer Bedeutung, insofern, als er auf jede Weise bemüht gewesen ist, in erster Linie den positiven Nachweis zu bringen, dass die grossen Plasmazellen aus fixen Bindegewebzellen hervorgehen. Auch hierbei war für ihn, ebenso wie dort, vor Allem das tinctorielle Verhalten der Zellleiber maassgebend, welches es ihm ermöglichte, diese seine Ansicht durch Uebergangsbilder von spindligen Stromazellen zu rundlichen Plasmazellen zu stützen.

Er denkt sich diesen Vorgang hierbei so, dass in Folge einer vermehrten Fluxion oder Congestion eine einseitige Hypertrophie und Intumescenz der Bindegewebzellen zu Stande kommt, wobei die Zelle quillt und ihre Fortsätze einzieht. Für diese aus Uebergangsbildern zu erschliessende histiogene Abstammung der Plasmazellen ist neuerdings nun auch in einer aus Paltauf's Laboratorium stammenden beachtenswerten Arbeit Joannovics eingetreten, wenn schon er auch die Concession macht, dass eine theilweise Bildung von Plasmazellen aus Lymphocyten möglich sei.

#### Recapitulation und Zusammenstellung der wesentlichsten morphologischen und tinctoriellen Characteristica von Lymphocyten und Plasmazellen.

Wir haben in den voranstehenden Abschnitten die Morphologie der Plasmazellen und Lymphocyten kennen gelernt, die bei näherem Zusehen bei beiden Zellformen in der That sich ähnlich verhält: hier, wie da kleine, runde Gebilde mit einem runden Kern und einem mit basischen Farbstoffen tingirbarem Zellleib. Was lag näher, als dass man daran ging, beide Zellformen mit einander zu identificiren, bezw. dort, wo nur Ähnlichkeit und keine Gleicheit vorlag, die eine Form aus der anderen abzuleiten.

Wir werden in den folgenden Abschnitten zu zeigen haben, in welcher

Weise man hierbei zu Werke ging, und prüfen müssen, ob es überhaupt nothwendig ist, gleichförmig Erscheinendes stets sofort mit einander in genetischen Connex zu setzen.

Es handelt sich da, wie schon erwähnt, um zwei diametral entgegengesetzte Theorien, von denen die eine von Baumgarten, von Justi und besonders von Marschalko vertreten wird, welche da behaupten, die Plasmazellen seien weder eine besondere, noch überhaupt pathologische Bildung, sondern weiter nichts, als die gewöhnlichen, aus dem ubiquitären, lymphadenoiden Gewebe stammenden Lymphocytēn des Blutes, bezw. Gebilde, die durch eine progressive Entwicklung aus diesen entstanden sind, wenn unter irgend welchen pathologischen Umständen einmal ein Theil von ihnen aus den Blutgefäßsen auf das feste Gewebe gelangt. Nach dieser Lehre also wandern die hämatogenen Lymphocytēn der Blutbahn activ aus den Blutgefäßsen heraus, und bilden bei ihrer Anhäufung auf dem festen Lande Exsudate, passive Ablagerungen, Infiltrate hämatogener Abkunft. Da aber die Plasmazellen schliesslich zu Fibroblasten werden und weiter sich zu fixen, spindligen Stromazellen umwandeln, so resultirt schliesslich hieraus die Lehre von einer hämatogenen Entstehung des Bindegewebes.

Im Gegensatz dazu stehen Unna, Borst u. A. auf dem Standpunkt, dass die Plasmazellen pathologische Bildungen seien, die nicht allein aus dem lymphoiden Bindegewebe, sondern aus den Zellen jeglicher mesenchymatischen Bindesubstanz hervorgehen können. Ihre Anhäufungen im gereizten Gewebe sind daher als eine active Wucherung, als ein autochthones Neoplasma aus histiogenen Bildungszellen (Plasmom) aufzufassen. Von hier aus können sie u. U. vom Lymphstrom fortgerissen, passiv in die Circulation gerathen und somit auf degenerativem Wege die Erscheinungsform und vielleicht die Function der Lymphocytēn annehmen. Somit resultirte hieraus eine histiogene Abstammung der Blutelemente.

Reducirt man den Kern dieser beiden sich mit Lymphocytēn und Plasmazellen beschäftigenden Lehren nur auf die Plasmazelle, so würde die Streitfrage sich um folgende Punkte drehen:

- a) die Plasmazellen sind hämatogene Lymphocytēn und werden (progressiv) zu Bindegewebzellen;
- b) die Plasmazellen sind bindegewebiger Abkunft, (die z. Th. degenerativ zu lymphocytoiden Blutelementen werden können).

Wir werden im Folgenden, wie gesagt, zu untersuchen haben, ob es logisch unumgänglich nöthig ist, gleiche Erscheinungsformen in genetischen Connex zu setzen. An dieser Stelle sei nur bemerkt, dass in all' jenen Untersuchungen und angedeuteten Bestrebungen, wie wir finden werden, viel Scharfsinn unfruchtbar aufgewandt zu sein scheint durch das Bemühen, nicht nur gleiche, sondern nur ähnliche Dinge in eine gemeinsame Rubrik unterzubringen. Es scheint mir dieses daran zu liegen, dass man, wie

schon öfters erwähnt, unter „Plasmazelle“ nur die grossen Plasmazellen verstand, während man unter „Lymphocyten“ bei dem gewöhnlichen Sprachgebrauch nur die kleinen, typischen Lymphzellen begriff. Während die einen Forscher zu erklären bemüht waren, wie die (kleinen) Lymphocyten des Blutes in (grossen) Plasmazellen des Granulations-Gewebes übergehen könnten, mussten die anderen zu einer anderen geistreichen Hypothese greifen, um wahrscheinlich zu machen, dass Lymphocyten (scil. kleine) aus (grossen) Plasmazellen hervorgehen können.

Mir scheint dieser ganze Aufwand an Bemühung gekünstelt zu sein und überflüssig zu werden, wenn man den Begriff der Lymphocyten und Plasmazellen, so wie wir es in der voranstehenden Abschnitten gezeigt haben, ausdehnt auch auf die grossen Formen der Lymphocyten und die kleinen Formen der Plasmazellen. Es scheint mir, als ob hierdurch ein neuer Gesichtspunkt in die Debatte geworfen wird, der eine fruchtbarere Discussion gestattet. Sind bisher durch den accidentellen Sprachgebrauch ganz irrationaler Weise Dinge von ganz entfernter ässerer Aehnlichkeit in Vergleich gesetzt worden, so gestattet unsere schärfere Definirung nunmehr wenigstens, thatsächlich comparable Dinge mit einander in Beziehung zu setzen.

Zu diesem Zwecke würde es sich empfohlen, hier gleich nochmals eine kurze Gegenüberstellung der wesentlichen Analogien zwischen Plasmazellen und Lymphocyten zu geben:

a) Plasmazellen; ihre Kriterien sind bisher nur an Schnittpräparaten eingehend studirt worden.

Man unterscheidet grosse Plasmazellen und kleine Tochter-Plasmazellen; die Tochterzellen entstehen aus den grossen Plasmazellen wahrscheinlich auch durch Theilung.

Beide Zellformen haben ein durch basische Farbstoffe färbbare Cytoplasma; dieses Cytoplasma hat zu den basischen Farbstoffen ganz besonders grosse Affinität, da es bestimmten Entfärbungsmitteln länger widersteht, als der Kern. Umgekehrt ist das Verhalten zu Hämatin, welches das Plasma sehr schwach, den Kern dagegen äusserst dunkel färbt.

Der färbbare Theil des Zellleibes zeigt bei Färbung mit basischen Anilinsfarben eine nicht eigentlich granulirte, sondern nur ganz fein granuläre oder granulöse Beschaffenheit. Grössere Massen dieser färbbaren Plasma-Substanz sind dann erst wieder zu gröberen Einheiten, unregelmässigen Krümeln oder Brocken vereint und bilden so ein zwischen die Maschen eines wabigen Spongioplasmal eingelagertes „Granoplasma“. Oefters geben diese Krümel dem Contour der Zelle eine unregelmässig höckerige oder fetzige Beschaffenheit, indem sie über denselben hinausragen, zumal wenn sie sich von der Zelle absondern und trennen. Bei den kleinsten Tochterzellen ist dasselbe oft auf ein Minimum reducirt, so dass die Zelle fast nur aus einem scheinbar freien Kern besteht.

Der Zellkern, der wohl stets mehr oder minder rund ist, liegt bei den grösseren ovoiden Formen gewöhnlich exzentrisch, wobei er von der äussersten Granoplasma-reichsten Zelleibs-Peripherie optisch scheinbar durch einen helleren, Granoplasma-ärmeren Hof getrennt ist. Er kann aber mehr oder weniger in der Mitte liegen, so besonders bei den kleinen Formen und besonders bei den allerkleinesten Tochterzellen, wo dieses Verhalten die Regel ist. Hier ist dann ein centraler, kleiner Kern von einem winzig schmalen Plasma-Rand umgeben. Seine feinere Structur lässt am Besten bei den grossen und gut ausgebildeten Mutterzellen einen centralen, stark färbbaren Nucleolus erkennen, von dem 5—8 gröbere, radiäre Chromatin-Bälkchen, regelmässig angeordnet, zur Kernperipherie laufen, der sie mit breiten Füsschen aufsitzen, auf diese Weise eine Membran markirend. Bei den kleinen Tochterzellen sind die Details der Structur schwerer zu eruiren; bei kräftiger Färbung scheint das Chromatin dicht gefügt zu sein, so dass Einzelheiten des Netzwerkes nicht hervortreten. Bei schwächerer Färbung erscheint der Kern mehr, bläschenförmig, mit deutlicher Membran versehen, und enthält im Innern ausser dem Nucleolus nur wenig unregelmässig zerstreute Chromatin-Körnchen (Knotenpunkte).

b) Lymphocyten: Ihre Morphologie ist im Wesentlichen nur von Deckglas-Präparaten abstrahirt worden.

Man hat zu unterscheiden die grossen Lymphocyten von den kleinen Lymphocyten. Die grossen Lymphocyten produciren die kleinen Formen durch fortgesetzte differenzirende Proliferation.

Beide Formen besitzen eine ausgesprochene Basophilie des Zelleibs und zwar ist diese Basophilie des Cytoplasma stärker, als die des Kernes, der sich mit Anilinfarbstoffen überhaupt nur relativ schwach färbt, so dass hierbei Einzelheiten schwer zu erkennen sind.

Der meist schmale Zellleib zeigt eine ungleichmässig intensive Färbung die nicht etwa als Ausdruck einer feinen δ-Körnelung betrachtet werden darf, sondern vielmehr als der einer netzartigen Structur betrachtet werden muss<sup>1)</sup>. Nach aussen hin ist der Contour besonders bei den grossen Lymphocyten nicht ganz glatt, sondern meist aufgefaser, zackig und höckerig. Oefters und ebenfalls besonders bei den grossen Formen können Theile von dem peripherischen Saume sich abschnüren. Mit Hämatoxylin färbt sich das Plasma so gut wie garnicht, in sauren Anilin-Farbstoffen nur schwach, erscheint dann homogen (hyalin), wobei Lymphocyten also dann meist als freie Kerne imponiren müssen.

Die relativ grossen, runden und fast völlig central gelegenen Kerne zeigen Einzelheiten der Structur am Besten nur bei Hämatoxylin-Färbung. Im Grossen und Ganzen entspricht das Kerngerüst der kleinen Lymphocyten hierbei einem sehr dichten, unregelmässigen und dunkel färbbaren Netzwerk mit deutlicher Kernmembran, (Pappenheim, Dieses Archiv

<sup>1)</sup> Ehrlich, Anämie I, S. 48.

Bd. 151, S. 150 sowie Tafel 2, Fig. 22), während es bei den grossen Lymphocyten bei guter Fixation eine etwas mehr centrirtte Anordnung von geringerer Chromatophilie (Amblychromasie) aufweist (Pappenheim, Dies. Arch. Bd. 157, S. 45, sowie Tafel 2c). Gewöhnlich bleiben in diesem Kerngerüst ein bis zwei kleine Stellen ungefärbt, die als Nucleolen ange- sprochen werden müssen. Dass die grossen Lymphocyten mit fortschreitender (progressiver) Metamorphose zu den grossen, uninucleären, einkörnigen, basophilen Leukocyten und Uebergangszellen werden, die kleinen Lymphocyten aber (degenerativ?) zu den kleinen uninucleären Blutzellen und den Rieder'schen multinucleären Zellformen, ist eingehend bereits oben erörtert worden.

#### Epkritische Vorbemerkungen.

Aus den vorstehenden Gegenüberstellungen geht in der That hervor, dass Plasmazellen und Lymphocyten eine ganze Reihe von Analogien aufweisen, sowohl hinsichtlich ihrer morphologisch-tinctoriellen Erscheinungsform, als auch der Art ihrer zell-genealogischen Fortpflanzung. Von jeher wurden deshalb Granulationszellen und Lymphocyten mit einander identifiziert und in genetische Abhängigkeit gebracht. Es lag in der Natur äusserer Umstände, dass hierbei in erster Linie vornehmlich die kleinen Zellformen in Betracht kamen. Bei den früher üblichen und fast allein verwandten Kernfärbungen, fand man, dass das kleinzellige Infiltrat so gut wie fast nur aus kleinen Kernen vom Habitus der im Blut cursirenden kleinen Lymphocyten zusammengesetzt erschien. Erst später fand man mit Hülfe von Plasma-Färbung, dass diese kleinen Zellformen meist grosse Plasmazellen waren. Andererseits kannte man, obwohl Flemming, Benda u. A. schon früher die grossen Lymphocyten in den Lymphdrüsen kennen gelehrt hatten, im Blute normalerweise nur kleine Lymphocyten.

Die Bestrebungen konnten daher bis dato nur zwei Richtungen annehmen; entweder die grossen Plasmazellen durch Vermittlung der kleinen Plasmazellen aus den den letzteren morphologisch am nächsten stehenden kleinen Lymphocyten abzuleiten (Marschalko), oder aber umgekehrt kleine Lymphocyten des Blutes aus grossen Plasmazellen durch Vermittlung kleiner, von den letzteren abstammender Tochterzellen hervorgehen zu lassen (Unna). Da Unna selbst seine Plasmazellen für gewöhnlich anderswie degenerieren, oder in Bindegewebszellen übergehen lässt, so kommt letzterer Modus nur gelegentlich vor und ist daher von untergeordneter Bedeutung; jene erstere Annahme dagegen hat weitverbreitetste Beachtung gefunden, zumal die grosse Zahl von Granulationszellen in einem präformirt zellarmen Gewebe, bei dem Mangel an Mitosen, am ehesten durch eine massenhafte Auswanderung von Lymphocyten zu erklären war.

1898 erschien nun aber der erste Theil der Ehrlich'schen „Anämie“, und durch denselben wurde einerseits die Aufmerksamkeit von neuem auf die grossen Lymphocyten gelenkt, andererseits das Dogma von dem chemotaktischen Unvermögen der Lymphocyten proclamirt. Man ist deshalb jetzt,

wie wir im Folgender noch näher beleuchten werden, gezwungen, Beziehungen zwischen kleinen Lymphocyt und grossen Plasmazellen, wie man sie früher aufgestellt hatte, wieder fallen zu lassen; besteht doch zwischen diesen Gebilden nur eine äusserst entfernte Aehnlichkeit, die man erst durch Zwischenglieder gewaltsam überbrücken musste. Man kann jetzt entsprechende Zellformen in Parallele bringen. Aber auch zwischen den entsprechenden und analogen Gebilden ist ein genetischer Connex nur mit Mühe zu construiren, weil eben grosse Lymphocyt nicht nur nicht emigriren können, sondern überhaupt normaler Weise im Blute fehlen. Die Frage ist nur, ob diese Rundzellen des Blutes, die aus den lymphoiden Organen stammen, und die entsprechenden Rundzellen des Granulations-Gewebes wirklich ihrem Wesen nach gleichwerthige Gebilde von gleicher Erscheinungsform sind (Ribbert), oder aber ihrer äusseren Form nach coordinirte, womöglich auch nur annähernd ähnliche Gebilde von heterogener Bedeutung sind.

Eine definitive Entscheidung darüber kann aus obigen Gegenüberstellungen nicht gut hergeleitet werden, da die Lymphocyt im Wesentlichen im Deckglas-Präparat, die Plasmazellen aber im Schnittpräparat studirt worden sind.

Zwar haben Unna und Hodara, Jadassohn und Marschalko auch die lymphoiden Organe im Schnittpräparat auf das Vorhandensein von Plasmazellen mit widersprechenden Resultaten untersucht, indess war damals weder die Definition der Plasmazellen eine genügend einheitliche, noch der Begriff der grossen Lymphocyt in die allgemeine Betrachtungsweise übergegangen. Während Marschalko mit positivem Erfolg sogar auf typisch gestaltete Zellen gefahndet hat, die tinctorielle Plasma-Reaction geben, suchte Hodara in den lymphoiden Organen des Menschen ohne Erfolg nach den typischen, grossen Plasmazellen; er fand angeblich nur kleine Lymphocyt und grosse uninucleäre Leukocyt. Nach seiner Beschreibung müssen wir aber annehmen, dass er unter den mannigfachen Formen von grossen Leukocyt auch Zellen vor sich gehabt hat, auf die die Bezeichnung „Plasmazellen“ wenigstens in dem heutigen erweiterten Sinne in jeder Weise zutrifft; haben wir doch gehört, dass hierher nicht nur Marschalko's ganz grosse Zellen mit excentrischem Kern, sondern auch mittelgrosse und kleine Zellen mit centralem Kern und relativ schmälerem Zellleib gerechnet werden müssen. Von solchen ist aber bei Hodara vielfach die Rede.

Andererseits haben wir alle Ursache die uninucleären Leukocyt mit excentrischem Kern und breitem Zellleib nicht von den grossen Lymphocyt mit schmalem Zellleib und relativ grossem, centralem Kern abzu-sondern, so dass wir garnicht einmal nöthig haben, irgend welche besonderen Erklärungen dafür in's Feld zu führen, dass etwa im Schnittpräparat die Plasmazellen gemeinhin excentrische Kerne mit breitem Zellleib, im Deckglas-Präparat aber die Lymphocyt nur schmale Zellleiber

und centrale Kerne führen. Im Deckglas-Präparat nehmlich zerlegen wir willkürlich die Gruppe der ungekörnten basophilen Zellen je nach der äusseren Erscheinungsform in zwei besonders benannte Unterarten, was wir bei den entsprechenden Zellen des Schnittpräparates nicht thun. Uebrigens hat das Vorkommen typischer Plasmazellen für die normale Milz der weissen Ratten sogar Unna anerkannt, und wenn auch die Verhältnisse der weissen Ratte nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar sind, so ist doch der Werth dieses positiven Befundes keineswegs gering anzuschlagen; immerhin ist eine erneute Nachprüfung besonders mit Rücksicht auf die uns interessirende Frage nach der genauen Morphologie gerade der grossen Lymphocyten und ihrer Aehnlichkeit oder Gleicheit mit Plasmazellen wünschenswerth. Also auf den verschiedenen äusseren Habitus der Zellkerne, excentrisch-oval im Schnitt und centrirt im Deckglas, ist weiter kein besonderes Gewicht zu legen.

Eine eingehendere Würdigung verlangen indess die intimeren Kern-Verhältnisse:

Wie aus obiger Gegenüberstellung nehmlich hervorgeht, führen angeblich die Lymphocyten im Grossen und Ganzen in ihrem Kern ein ziemlich regelloses Gerüstwerk, während die Plasmazellen in ihrer vollendetsten Ausbildung eine charakteristische regelmässige Radfigur des Chromatins erkennen lassen. Schon diese Verschiedenheit könnte zu Bedenken Veranlassung geben, ob es angängig sei Plasmazellen und Lymphocyten ohne Weiteres zu identificiren. Indessen müssen wir uns, bevor wir eine definitive Entscheidung im positiven oder negativen Sinne treffen, doch vergegenwärtigen, dass einmal die Characteristica der Lymphocyten im Wesentlichen von den kleinen Lymphocyten, die der Plasmazellen indess von den typischen ausgebildeten grossen Formen abstrahirt sind.

Ein eingehenderes Studium lehrt denn auch, dass die grossen Lymphocyten, welche allein ja befähigt scheinen, Hämoglobin zu produciren, in ihrem Kern schon eine Andeutung jener centrirten Radform erkennen lassen, welche wir später bei den Megaloblasten<sup>1)</sup> bereits deutlich ausgebildet finden, und welche dann bei den noch höher differencirten Normoblasten ihre höchste Ausbildung findet.

Ebenso zeigt sich, wenn man die Abbildungen und Beschreibungen über Plasmazellen genauer durchforscht, dass die kleineren und kleinsten Formen keineswegs stets das ausgeprägte Kerngerüst der grossen erkennen lassen, sondern ebenfalls, wie die kleinen Lymphocyten, nur eine mehr bläschenförmige contourirte, mit wenigen unregelmässigen Chromatin-Bröckeln versehene Kernfigur aufweisen, welche als schlechthin charakteristisch für den Kern eines Lymphocytus überhaupt (i. e. eines kleinen) angesehen wurde: auch im Schnittpräparat sind nehmlich nur die bekannten kleinen Lymphocyten bisher vor dem Erscheinen der Ehrlich'schen Anämie ein-

<sup>1)</sup> Theodor: Arch. f. Kinder-Heilkunde 28, Tafel. Fig. 12 u. 11.

gehender studirt worden. Hieraus ergiebt sich die Nothwendigkeit, nunmehr auch auf das Verhalten der grossen Lymphocyten im Schnittpräparat besondere Aufmerksamkeit zu verwenden.

Es verhält sich mit der Verschiedenartigkeit der Kernfiguren kleiner Lymphocyten und ausgebildeter grosser Plasmazellen im Schnittpräparat ähnlich, wie mit der kleiner Lymphocyten und Normoblasten im Deckglas-Präparate; es handelt sich nicht um unvermittelte essentielle Gegensätze, sondern um eine durch Uebergangsbilder verbundene Entwicklungsreihe, an der nur die äussersten, nach verschiedenen Seiten hin entwickelten, also am meisten ausgebildeten Punkte so schroff verschiedenes Verhalten zeigen.

Zwischen den kleinen Lymphocyten mit dem unregelmässigen Kerngerüst und den Normoblasten mit ausgesprochenster Radfigur, stehen die grossen Lymphocyten und Megaloblasten, bei denen sich die Andeutung der Radfigur schon zu erkennen giebt: ebenso zeigen im Schnittpräparat mittelgroße Zellen mit schmalem Granoplasma, welche Marschalko für Zwischenformen zwischen kleinen Lymphocyten und grossen Plasmazellen hält, schon eine mehr oder minder deutliche Andeutung jener Radfigur, die wir am ausgesprochensten an den grossen Plasmazellen mit breitem Granoplasma finden.

Ein erneutes Studium der grossen Lymphocyten am Schnittpräparat ist also unerlässlich zur Entscheidung der Frage, ob diese Zellen den grossen Plasmazellen wirklich gleiche Gebilde oder nur ähnliche Aequivalente sind; d. h. es wird weniger darauf zu achten sein, ob ihr Plasma breit oder schmal und Granoplasma-haltig ist, als vielmehr ob ihre Kernfigur den unregelmässigen Bläschen-Habitus der kleinen Lymphocyten bewahrt, oder ob sich bei ihnen auch die typische Radfigur grosser Plasmazellen findet. Wäre das erstere der Fall, so wäre von vornherein klar, dass Lymphocyten und Plasmazellen absolut heterogene Dinge sind. Träfe die zweite Möglichkeit ein, so werden die in den folgenden Abschnitten ausgeführten Beobachtungen berücksichtigt werden müssen, um beurtheilen zu können, ob und in welcher Weise Lymphocyten und Plasmazellen mit einander in Beziehung gesetzt werden dürfen.

Bei der Verwirklichung dieser zweiten Möglichkeit würde dann ein ähnliches Verhältniss zwischen Lymphocytenkernen im Schnitt und Deckglas vorliegen und in gleicher Weise zu begutachten sein, wie das eben geschilderte, angeblich verschiedene Verhalten der Lymphocyten- und Plasmazellen-Kerne: auch hier könnte man dann leicht zu der incorrecten Auffassung gelangen, als ob die regelmässige Structur der grossen Lymphzellkerne im Schnitt überhaupt maassgebend sei für den Typus, während man bekanntlich die Kerne der Lymphocyten im Deckglas im Grossen und Ganzen als unregelmässig structuriert erklärt, unter Zugrundelegung und Verallgemeinerung der entsprechenden, bei den typischen, kleinen Lymphocyten sich findenden Verhältnisse.

Hier könnte es dann bei Ignorirung der oben gegebenen Erklärungen berechtigtes Bedenken erregen, dass Lymphocyten im Deckglas- und Schnittpräparat so verschiedenes und durch die verschiedenen Präparationsmethoden nicht gut zu erklärendes Verhalten zeigen, während doch bekanntlich rothe Blutzellen sowohl auf dem Deckglase, wie auf dem Schnitt in gleicher Weise (mehr oder minder deutlich) ausgesprochene Radkernfiguren aufweisen.

Immerhin würde es nützlich sein, auch die Plasmazellen auf ein etwaiges entsprechendes Verhalten vorher zu untersuchen, d. h. nachzusehen, wie sich die Kerne der Plasmazellen, die im Schnittpräparat ja überwiegend (d. h. in ihren typischen, grossen Formen) Radfigur zeigen, nun, was bisher nicht untersucht ist, auf dem Deckglas verhalten.

Noch eins muss erwähnt werden. Aus verschiedenen Gründen sind wir bei unseren früheren hämatologischen Studien zu dem Ergebniss gelangt, in den Normoblasten höher differenzirte Formen, als in den Megaloblasten zu sehen, mithin in der ausgesprochenen Radfigur des Kerns ein Kriterium für die höhere Differenzirungsstufe der Zelle zu erblicken. Welchen Werth es beanspruchen darf, schlechthin Plasmazellen, welche Radkerne führen, für höher differenzirt zu halten, als die Lymphocyten, welche schlechthin unregelmässige Kerne führen, ist aus dem soeben Angeführten verständlich. Eine andere Ueberlegung ist aber folgende: Wie dem Megaloblasten der grosse Lymphocyt, so entspricht dem Normoblasten der kleine Lymphocyt. Wir müssen also auch in den kleinen Lymphocyten das morphologisch höher differenzirte Gebilde im Verhältniss zum Grossen Lymphocyt sehen. Vereinigt letzterer zwar in Folge seiner Variabilität in sich die Fähigkeiten zu mannigfältigen Metaplasien (Hb-Production, Granulaproduction u. s. w.), so hat dagegen der kleine Lymphocyt durch funktionelle Anpassung und Arbeitstheilung jene morphologische Erscheinungsform bewahrt, welche als ausgesprochenster Lymphocyt-Habitus gelten muss. Ganz abgesehen davon, dass er keine Fähigkeit zur Metaplasie besitzt, ist bei ihm das bloss wenig Unregelmässige der Kernstruktur bei den grossen Lymphocyten in Folge chromatokinetischer Differenzirung bis zur völligen Unregelmässigkeit in höchster Weise ausgesprochen. Er ist also durch differenzirende Zelltheilung aus dem grossen Lymphocyt enstanden, stellt demnach das reifste Element eines Lymphfollikels dar. Umgekehrt müssen wir in der kleinen Plasmatochterzelle, welche durch überstürzte, fortgesetzte und lebhafte Proliferation (Granulation) aus der grossen ausgebildeten Mutterzelle entsteht, ein wenig entwickeltes, noch indifferentes, embryonales Gebilde sehen, welches die höheren Eigenschaften der Mutterzelle verloren, bezw. noch nicht ausgebildet hat. Trotz der analogen, morphologischen Erscheinungsform Grosser Lymphocyten und Grosser Plasmazellen einerseits, Kleiner Lymphocyten und Kleiner Plasmazellen andererseits, entspricht doch in

specifischer functioneller Hinsicht eher der kleine Lymphocyt der grossen Plasmazelle als höher differenziertes Gebilde.

Wir müssen demnach uns folgende Anschauung vom Entwickelungsgang der Zellen bilden: Aus dem indifferenten Grossen Lymphocyt wird ein noch wenig entwickelter Erythroblast, nehmlich der Megaloblast durch directe heteroplastische Cytogenese. Es entsteht aber aus diesen wenig ausgesprochenen Vorstufen durch differenzirende Theilung dort der kleine Lymphocyt mit hochgradig unregelmässigem Kerngerüst, hier der Normoblast mit hochgradig regelmässigem Kerngerüst. Andererseits entstehen aus der bestens ansgebildeten Plasma-Mutterzelle mit regelmässigem Kerngerüst durch entdifferenzirende Theilungen kleine Plasmazellen mit unausgebildeten Kernen. Stehen also auch kleine Lymphocyten und Normoblasten an entgegengesetzten Enden einer Entwickelungsreihe ebenso wie grosse Plasma-Mutterzellen und kleinste Plasma-Tochterzellen, so haben doch die dort zwischen den ausgesprochenen Radkernen der kleinen Normoblasten und den ausgesprochenen Knäuelkernen der kleinen Lymphocyten stehenden Grossen Lymphocyten und grossen Megaloblasten eine ganz andere genealogische Bedeutung, als die hier vorhandenen mittelgrossen Zwischenformen der Plasmazellen, die zwischen ganz grossen Plasmazellen mit Radkernen und ganz kleinen Plasmazellen mit Bläschenkernen stehen.

Trotz dieser soeben geschilderten verschiedenen Bedeutung, die die kleinen Individuen gegenüber den grossen bei Plasmazellen und Lymphocyten besitzen, ist doch nicht nur das genealogische Abhängigkeits-Verhältniss dieser durch verschiedene Grösse ausgezeichneten Zelltypen bei beiden Arten völlig das gleiche, sondern auch ihre morphologischen Verhältnisse sind, wie aus unseren Erörterungen bervorgeht, trotz geringen anscheinenden Verschiedenheiten, durchaus geeignet, den Gedanken an eine Collationirung und ein enges zu einander in Beziehung setzen aufkommen zu lassen.

Ueber jene Richtungen, die die Plasmazellen mit den Lymphocyten identificiren oder in directen genetischen Zusammenhang setzen.

Von jeher ist den Untersuchern die grosse Aehnlichkeit von kleinkernigen Infiltrationszellen und Lymphocyten aufgefallen und hat sie verleitet, einen Zusammenhang zwischen beiden Zellformen anzunehmen.

Zwei total entgegengesetzte, einseitig monistische Lehren stehen hier einander gegenüber. Unter den Pathologen, die nach älterer histologischer Methode mit blossem Kernfarbemitteln arbeiteten, vertreten u. A. besonders v. Baumgarten und Lubarsch den Standpunkt, dass die Zellen der klein-

kernigen Infiltration ausgewanderte Lymphocyten seien, während Grawitz sie am nachdrücklichsten für Derivate präformirter Gewebszellen erklärt.

Bis in die neueste Zeit hinein hat sich die erstere Lehre siegreich behaupten können, nicht zum wenigsten wohl durch die bestrickende Einfachheit ihres Ideenganges. Cohnheim hat den positiven, greifbaren Beweis geliefert, dass bei acuten Entzündungen die multinucleären Leukocyten die Gefässe verlassen und im Gewebe als Eiterzellen den Kampf mit der Noxe aufnehmen, um die herum sie einen Leukocytenwall, einen Abscess bilden, oder die sie durch Phagocytose oder Alexin-Absonderung zerstören. Wenn man nun bei chronischen Reizungs-Prozessen überwiegend uninucleäre Rundzellen fand, die den betreffenden Fremdkörper durchwachsen oder ihn demarkirend einkapseln und zum Einheilen bringen, was lag dann näher, als dem multinucleären Leucocytenwall acuter Entzündungen einen uninucleären Lymphocytenwall chronischer Entzündungen gegenüberzustellen? Besonders seitdem man in der Neuzeit mehr und mehr die Zellformen der Lymphdrüsens-Gruppe von den Leukocyten des Knochenmarks abzutrennen gelernt hatte (Ehrlich), bot diese Trennung eine äusserst bequeme Handhabe für die principielle Scheidung acuter und chronischer Entzündungen.

Für die Annahme, dass die zahlreichen kleinkernigen Infiltrationszellen nicht aus dem „Schlummer“ erwachten, histiogene Elemente, sondern en masse aus der Blutbahn ausgewanderte Lymphocyten seien, wurde schliesslich noch besonders der Umstand ins Feld geführt, dass Mitosen in den Heerden kleinzelliger Infiltrationen so gut wie völlig vermisst werden; dass besonders dann eosinophile Zellen in ihnen gefunden werden, wenn auch das Blut reich an ihnen ist (Lubarsch; gewisse Fälle von Lupus, malignes Lymphom u. s. w.); drittens, dass man gefunden zu haben glaubte, dass sonst die Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen meist grösser seien, als die Elemente der kleinkernigen Infiltrationen gemeinhin sind, welche bei blosser Hämatoxylin-Färbung fast durchweg nur die Grösse kleiner Lymphocyten aufweisen, d. h. freie Kerne zeigen, welche ganz ähnlich denen der kleinen Lymphocyten sind (v. Baumgarten).

Unter den Dermatologen, welche dann mit Protoplasma-Färbungen arbeiteten und dabei die grossen Plasmazellen als von den kleinen Lymphocyten verschiedene Gebilde kennen lehrten, ist in erster Reihe Unna bemüht, die Plasmazellen als histiogene Elemente hinzustellen, während umgekehrt Marschalko in Uebereinstimmung mit der damals herrschenden Richtung dafür plaidirt, dass die (grossen) Plasmazellen aus ausgewanderten (kleinen) Lymphocyten hervorgehen, indem letztere auf dem festen Lande eine Substanz aus diesem in ihren Zellleib aufnehmen, die sie zu Granoplasma verarbeiten.

Wir wollen jetzt, bevor unsere eigenen bezüglichen Untersuchungen einsetzen, diese beiden Lehren hinsichtlich ihres Anspruchs auf Gültigkeit kritisch beleuchten unter Zugrundelegung lediglich des dafür von den Autoren beigebrachten einwandsfreien Thatsachenmaterials, sowie der seitdem hinzugekommenen neuen oder bereits angeführten Momente, dass es außer grossen Plasmazellen auch kleine und außer kleinen auch grosse Lymphocyten giebt, die beide emigrationsunfähig sind.

A. (Marschalko.) Um den Kernpunkt seiner Lehre zu stützen, dass die Plasmazellen von fixen Bindegewebzellen abstammen, musste Unna natürlich zuerst den Nachweis erbringen, dass die Plasmazellen keine Lymphocyten seien. Einen Theil dieser Beweisführung, soweit er sich auf die entzündliche Natur der Plasmazellen bezieht, haben wir bereits oben (s. S. 377) kennen gelernt. Im Wesentlichen aber stützt sich seine indirekte Beweisführung darauf, dass, wie er nachweisen zu können glaubt, die (kleinen) Lymphocyten ein anderes färberisches Verhalten darbieten, als die (grossen) Plasmazellen. Er ist daher von jeher bemüht gewesen, den Beweis für die Behauptung zu erbringen, einmal, dass in dem festen Gefüge des cytogenen (reticulären) Bindegewebes normaler Weise Plasmazellen, d. h. Rundzellen mit färberischer Plasma-Reaction, überhaupt nicht vorkommen, und zweitens, dass die Plasmazellen-ähnlichen, im Circulationsstrom cursirenden farblosen einkernigen Blutzellen ihrerseits im Gegensatz zu jenen, trotz sonstiger morphologischer Ähnlichkeiten, kein Granoplasma führen. Bestände ein Connex zwischen Lymphocyten und Plasmazellen, so sei es eher gerade umgekehrt, als Marschalko meint, nehmlich so, dass die (kleinen) Lymphocyten aus den (grossen)

Plasmazellen hervorgehen, da, wie er beobachtet zu haben glaubt, unter dem Einfluss des Serums das Granoplasma aus den Leibern der grossen Plasmazellen ausgewaschen wird, sodass der überbleibende Rest in der That einem kleinen Lymphocyten zum Verwechseln ähnlich sieht; es könnten also die Lymphocyten zum Theil wenigstens auf regressivem Wege dadurch entstehen, dass Plasmazellen in die Circulation und unter den Einfluss des Serums gelangen.

Wirklich muss man nach Einsicht des Thatsachenmaterials Unna darin Recht geben, dass die grossen Plasmazellen färberisch von kleinen Lymphocyten deutlich unterschieden sind. Indess gegen die diese Behauptung stützenden 2 Punkte in der obigen allgemeineren und erweiterten Fassung, dass Plasmazellen überhaupt von Lymphocytenzellen schlechthin verschieden sind, hat nun Marschalko, wie man zugeben muss, mit gutem Erfolge Front gemacht. Ihm, dem es darauf ankam, die histiogene Abstammung der Plasmazellen zu bestreiten und ihre Lymphocyt-Natur wahrscheinlich zu machen, musste in erster Linie daran gelegen sein, nachzuweisen, dass sich Plasmazellen und Lymphocyten (sowohl der Circulation wie des lymphadenoiden Gewebes) färberisch nicht prinzipiell verschieden, sondern unter Umständen gleich verhalten können; in der That muss der von ihm erbrachte Nachweis als gelungen anerkannt werden, dass nicht nur die Milz der weissen Ratten normaler Weise (was schon Unna selbst zugegeben hatte), „Plasmazellen“ führt, sondern überhaupt sämmtliche normalen lymphoiden Organe.

Weiter ist es ihm gegückt, zu zeigen, dass, wenn man eine Tuberculin-Injection bei einem Kaninchen vornimmt, innerhalb der Gefäße der Milz Zellen anzutreffen sind, die sich morphologisch und tinctoriell vollständig als grosse Plasmazellen<sup>1)</sup> ausweisen, also auch Plasmazellen-Reaction geben, mit anderen Worten, dass das Granoplasma im Blut durch Auslaugung nicht verloren zu gehen braucht. (Das gleiche Beispiel wird von Marschalko auch noch in anderem Sinne als Beweis für die leukocytäre Natur der Plasmazellen in Anspruch genommen: die

<sup>1)</sup> Ueber Tuberkulin-Lymphocytose (E. Grawitz) s. Ehrlich Anämie I Seite 69.

Injection von Bakterien-Protéinen direct in die Blutbahn hat in dieser, ohne vorherige Reizung des festen Bindegewebes, in gleicher Weise sowohl Leukocytose, wie Plasmazellen-Einschwemmung [aus der Milz] hervorgerufen.)

Schliesslich hat Marschalko allerdings mit seiner nicht ganz einwandsfreien Färbemethode gefunden, dass die kleinsten Elemente der Rundzellen-Infiltrationen, die wir nach dem heutigen Standpunkt als Plasmazellen ansprechen müssen, normaler Weise Granoplasma-frei und demnach völlig conform den kleinen Lymphocyten sich verhalten, weshalb er sie damals auch als solche anspricht.

Der Einwand, den gegen den ersten Punkt der Beweisführung Hodara erhob, dass die Plasma- Reaction gebenden Zellen normaler lymphoider Organe nicht Lymphocyten, sondern uninucleäre Leukocyten seien, muss als belanglos gelten. Einmal meint auch er in seiner Abhandlung unter Lymphocyten stets die kleinen Formen s. str., da zu seiner Zeit die Aufmerksamkeit auf die grossen noch nicht gerichtet war; ferner haben wir alle Ursache, anzunehmen, dass die grossen uninucleären Leukocyten nur ein besonderer morphologischer Habitus der grossen Lymphocyten sind, mit denen sie zusammen in eine Zellgattung gehören, ebenso wie wir ja auch Plasmazellen mit excentrischem Kern und solche mit centralem Kern angenommen haben. Hodara sagt von seinen grossen uninucleären Leukocyten (zu denen er im Knochenmark wohl auch die gekörnten Myelocyten hinzugezählt haben mag, da er nur singuläre Methylenblau-Färbung und keine neutralen Farbstoffe angewandt hat), dass sie durch ihren morphologischen Habitus vom Habitus der grossen Lymphocyten verschieden seien. Entweder führen sie einen grossen, mehr oder minder runden, centralen Kern mit relativ schmalem Protoplasma oder, wenn das Protoplasma voluminös sei, sei der Kern fast stets unregelmässig gestaltet. Jedenfalls geht aus seiner ganzen Beschreibung auch sonsther vor, dass seine „Pseudo-Plasmazellen“ keineswegs principiell verschieden von typischen Unna'schen Plasmazellen gewesen sind, sondern dass da Exemplare vorkamen, die sowohl den Lymphocyten, wie richtigen Plasmazellen vollständig glichen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> S. besonders S. 61 seiner Arbeit.

Was den zweiten Punkt anbetrifft, dass Plasmazellen in die Circulation gelangen können (s. oben Pinkus und Herbert), ohne ihr Granoplasma zu verlieren, so hat schon auf Schnitten Nekám im Blute von lymphatischer Leukämie Lymphocyten beschrieben und abgebildet, die ein deutliches Granoplasma führen. Andererseits giebt Unna selbst zu, dass auch schon im Festlande oft bei den kleinsten Plasmazellen pathologischer Weise die Granoplasma-Reaction verloren gehen kann, bezw. Formen vorkommen, bei denen sie nicht zu erzielen ist.

(Ein ganz besonders günstiges Beispiel für das Vorhandensein der Plasmazellen- Reaction im Blute scheinen mir Türk's „Reizungsformen“ zu sein, die ich in letzter Zeit häufig, indess nur im Deckglas-Präparat, zu studiren Gelegenheit hatte. Dieselben kommen, wie die Lymphocyten, als kleinere und grössere Formen vor, und bieten dann hier wie dort einen zwiefachen morphologischen Habitus dar, einmal den des Lymphocyten mit rundem, relativ grossem, centralem Kern und schmalem Zellleib, ferner auch den des uninucleären Leukocyten mit meist excentrischem Kern und relativ breitem Zellleib. Allerdings hier fällt es vernünftiger Weise Niemand ein, diese beiden Typen, wie es leider bei den gewöhnlichen ungranulirten Blutzellen geschieht, besonders zu bezeichnen und die Art, die durch gemeinsame morphologisch-tinctorielle Charaktere des Kerns und Cytoplasma zusammengehalten und bestimmt wird, nach einer rein äusserlichen groben Erscheinungsform in zwei Unterarten zu zerlegen. Bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und Methylenblau-Eosin unterscheiden sich diese atypischen Blutelemente von den gewöhnlichen ungekörnten Zellen des Bluts einmal dadurch, dass ihr Plasma mit dem sauren Farbstoff nicht so zart rosa gefärbt wird, wie das der sonstigen ungekörnten basophilen Blutzellen, sondern gleichsam polychromatophil erscheint, indem auch etwas Kernfarbstoff aufgenommen wird, welches sich besonders am äussersten Rand der Zelle gegenüber dem Kern ablagert; ferner durch die Kernfigur, insofern als ihr Kerngerüst nicht, wie bei Lymphocyten oder Leukocyten, ein mehr oder minder unregelmässiges Netz zeigt, sondern ähnlich wie die Radform der Erythroblasten gestaltet ist. Der Kern steht etwa auf der Mitte zwischen einem Lymphocyten-Kern und einem

Normoblasten-Kern; er zeigt eine centrirtte Radfigur, doch besteht dieselbe nicht aus so regelmässig graden, dünnen, präcis gezeichneten, mit breiten Füsschen auf der Peripherie aufsitzenden Bälkchen, wie bei den Normoblasten, sondern aus einem mehr verschwommenen, wolkigen Chromatin, wie bei den Lymphocyten, welches aber dadurch, dass es von hellen, oxychromatischen Sectoren (Lücken) unterbrochen ist, breite Speichen bildet, immerhin und somit annähernd radiäre Anordnung zeigt. Ehrlich<sup>1)</sup> sagt von ihnen: „sie besitzen ein verschieden mächtiges, in jedem Fall aber mit der Triacid-Lösung ausserordentlich intensiv sattbraun sich färbendes Protoplasma. . . . Möglichstes stellen sie ein früheres Entwickelungs-Stadium der kernhaltigen rothen Blutkörperchen dar, worauf das intensiv färbbare und homogene Protoplasma hinzudeuten scheint.“

Ich stehe nicht an, diese, den Lymphocyten, uninucleären Leukocyten und Erythroblasten so ähnlichen Gebilde, soweit dies auf Grund nur von Deckglas-Präparaten möglich ist, in Beziehung zu den Plasmazellen zu bringen, deren Uebergehen ins Blut wir durch die Befunde von Marschalko bei der Kaninchenmilz, und von Herbert beim Trachom als möglich kennen gelernt haben.

Wenn diese Zellen nach Türk's Untersuchungen häufig gleichzeitig und unter denselben Bedingungen wie die Myelocyten ins Blut überreten, was letztere bei Knochenmarks-Reizung (Myelome, Tumoren-Anämie) zu thun pflegen, so scheinen sie mir ebenfalls aus dem Knochenmark zu stammen; als Plasmazellen des Knochenmarks müssen wir aber aus histologischen Gründen die medullären Osteoblasten bezeichnen, welche den bei granulirender Periostitis entstehenden periostalen Osteoblasten gegenüberstehen.)

Den Kernpunkt seiner Lehre, dass die Plasmazellen nicht aus Bindegewebszellen sondern aus ausgewanderten Lymphocyten hervorgehen, sucht Marschalko nun weiter in positiver Weise durch folgende Beobachtungen sicher zu stellen.

1. Schon 24 Stunden nach einer experimentellen Entzündung tritt eine solche Menge von Plasmazellen auf, dass sie unmöglich aus den relativ wenigen, präformirten fixen Bindegewebszellen

<sup>1)</sup> Anämie I, Seite 53.

direct durch einseitige Hypertrophie, wie Unna dies meint, hervorgegangen sein können.

2. Man findet stets alle möglichen Uebergänge von kleinen Lymphocyten zu grossen Plasmazellen und dann von Plasmazellen zu fixen Bindegewebszellen.

3. Die Localisation und Anordnung dieser Uebergangsreihe ist eine solche, dass die Plasmazellen die Blutgefässe stets derartig concentrisch umgeben, dass die bereits ausgebildeten grossen Plasmazellen am Rand der Infiltrations-Grenze gegen das normale Gewebe hin gelagert sind, die kleinen, noch nicht umgewandelten Lymphocyten aber in nächster Nähe der Blutgefässe angetroffen werden, während sie in den Gefässen selbst stets an der Peripherie des Lumens, in Randstellung liegen, augenscheinlich im Begriff auszuwandern. Es wären also die kleinen Plasmazellen, Unna's Tochterzellen mit schmalem Granoplasma-Rand, nach Marschalko Zwischenformen zwischen Granoplasma-freien kleinen Lymphocyten und ausgebildeten typischen grossen Plasmazellen.

Was den ersten dieser drei Punkte anbetrifft, so scheint er absolut kein gewichtiger Einwand gegen die histiogene Natur der Plasmazellen zu sein, ebenso wenig wie die geringe Zahl von Mitosen innerhalb eines kleinkernigen Infiltrations-Heerdes. Man braucht einfach die Unna'sche Annahme dahin abzuändern, dass eine Plasmazelle nicht durch einfache Hypertrophie direct aus einer Bindegewebszelle hervorgeht, sondern dass sich an die Hypertrophie erst eine Hyperplasie anschliesst, sodass aus einer Bindegewebszelle durch fortgesetzte Theilung eine ganze Brut von Plasmazellen hervorgeht. Gerade hierfür spricht ganz besonders der Befund von Mitosen, den man bei sorgfältigem Suchen stets bei grossen Plasmazellen erheben kann. Von einem totalen Mangel an Mitosen kann garnicht die Rede sein; ihr spärliches Vorkommen kann aber durch einen besonders raschen Ablauf der Karyokinese bei den lebhaften Wucherungs-Vorgängen sehr gut erklärt werden. Uebrigens hat Pinkus einen Fall von Lupus mit reichlichen Mitosen beschrieben, wenn schon er, auf der Lehre Ribbert's fussend, dieselben nicht als Plasmazell-, sondern als Lymphzell-Mitosen deutet.

Bezüglich des zweiten Punkts der Marschalko'schen Beweis-

führung ist der objective Befund durchaus nicht zu bezweifeln, kann aber sehr wohl im umgekehrten Sinne zu Gunsten Unna's gedeutet werden, der ja bekanntlich aus den fixen Bindegewebzellen grosse Plasmazellen hervorgehen lässt, die zu kleinen Tochterzellen werden, welche unter Umständen in die Circulation gerathen können. Ueberhaupt ist es nur durch seine principielle Punkt für Punkt angreifende Opposition, aber aus dem Gedankengang seiner eigenen Lehre heraus logisch keineswegs verständlich, weshalb Marschalko für ein Heranwachsen von kleinen, Granoplasma-losen Lymphocyten zu grossen Plasmazellen eintritt, nachdem er den Beweis zu erbringen bestrebt war, dass bisweilen im Blut, stets aber in den lymphoiden Organen präformirt grosse Plasmazellen vorkommen.

Zum dritten Punkt ist zu bemerken, dass die Localisation der Plasmazellen zu den Gefässen und zu den umgebenden Ge weben, speciell die Anordnung der grossen und kleinen Plasmazellen gegeneinander sich nach Unna keineswegs stets so verhält, wie Marschalko dieses als Regel aufgestellt hat, weshalb somit die daraus durch indirective Generalisation abgeleiteten Consequenzen absolut hinfällig sind.

a) Beim Rhinophym findet man z. B. ausschliesslich grosse typische Plasmazellen, keine Unna'schen Tochterzellen, sodass hier die Uebergangsformen Marschalko's, aus denen die grossen Formen hervorgegangen sein könnten, völlig fehlen.

b) Bei Lues und auch Pseudoleukämie finden wir die Plasmazellen von den Gefässen, aus denen sie ausgewandert sein sollen, durch einen ziemlich beträchtlichen Zwischenraum getrennt. Speciell die Pseudoleukämie, von der wir im weiteren Verlauf noch zu handeln haben, ist auch sonst noch ganz besonders geeignet, gegen Marschalko verwerhet zu werden.

c) Dort, wo die Gefässse unmittelbar von kleinen Rundzellen eingescheidet sind, wie man es ebenfalls oft bei Lues findet, findet man vielfach diese Einscheidung nicht nur an venösen Capillaren, wo allein bisher Emigration beobachtet worden ist, sondern auch an den kleinen Arterien.

d) In Fällen wo grosse und kleine Plasmazellen promiscue vorkommen, findet man, wie z. B. beim figurirten circumscripten Lupus und beim Miliartuberkel, bisweilen eine derartige An-

ordnung, dass ein Heranwachsen von kleinen Tochterzellen zu grossen Mutterzellen ausgeschlossen sein muss. Wäre die Annahme Baumgarten's richtig, dass die Lymphocyten von allen Seiten aus den Gefässen herbeieilen um einen Wall um die histiogenen epithelioiden Zellen und die aus ihnen hervorgehenden tuberkelbacillenhaltigen Riesenzellen zu bilden, so müsste man nach Marschalko erwarten, dass an der äussersten Peripherie die kleinsten Lymphocyten anzutreffen sind, nach dem Centrum zu hingegen die grossen Plasmazellen. Es verhält sich aber gerade umgekehrt; in der äussersten Peripherie, gegen das normale Gewebe hin, findet man die grossen Mutterzellen.

Ein gleiches Verhalten kann man bisweilen auch dort constatiren, wo Plasmazellen circumvasculär angeordnet sind, wie in gewissen Fällen von Lymphosarkom. Hier liegen gerade den Gefäßwänden zunächst die grossen Mutterzellen, und von ihnen aus breitet sich weiter in das Gewebe hinein die Brut der kleinen Tochterzellen aus.

e) Schliesslich musste es auffallen, dass man, im Gegensatz zu den multinucleären Leukocyten, deren Auswanderung aus den Gefässen, da direct unter dem Mikroskop zu beobachten, über allem Zweifel erhaben ist, im Schnitt-Präparate niemals ein Lymphocyt in der Gefäßwand steckend, also im Begriff dieselbe zu verlassen, angetroffen wird.

Auf solche Beweise stützt sich also die von Marschalko consensu omnium proclamirte Lehre von der hämatogenen Entstehung der Plasmazellen in Haut-Entzündungen, welche von Justi hernach (1897) auch für den Tuberkel und tuberculöses Granulations-Gewebe acceptirt wurde, und von Krompecher (1898) sogar noch dahin erweitert und ausgebaut worden ist, dass nicht nur Lymphocyten sondern auch die zu ihnen gehörigen grossen uninucleären Leukocyten, welche ja nach Hodara ebenfalls Plasma-Reaction geben, die Vorstufen der Plasmazellen seien. Krompecher steht also im Prinzip auf dem Standpunkt Arnolds (s. o.) von der hämatogenen Entstehung des Bindegewebes aus ausgewanderten uninucleären Blutleukocyten, und er ist es auch, der mit Enthusiasmus und Emphase sich dahin äussert, dass Marschalko die Lymphocyten-Natur der Plasmazellen durch

seine Arbeit, deren Fundamente wir oben skizzirt und kritisch analysirt haben, „geradezu sicher gestellt hat“.

Tempora mutantur. Im Jahre 1898 erschien der erste Theil der „Anämie“ in Nothnagel's Handbuch aus der Feder Ehrlich's, in dem in genialer Weise ein neues System der Hämatologie construirt wird, aufgebaut auf der scharfen Sonderung von Lymphocyten und Leukocyten, wie von einem rothen Faden durchzogen von der Lehre, dass den Lymphocyten, im Gegensatz zu den Leukocyten, active Locomobilität<sup>1)</sup> also auch Emigrations-Fähigkeit abzusprechen sei.

Das wirkte wie ein Blitz aus heiterem Himmel! Man musste doch im sicheren Fahrwasser der jeweilig herrschenden Richtung bleiben. Und so erschien denn schon im Jahre 1899 aus demselben Laboratorium, in dem Marschalko im Wesentlichen auf Grund der Lagerungs-Verhältnisse zu den Gefässen, zu dem Ergebniss gelangt war, dass die Plasmazellen ausgewanderte und emigrierte Lymphocyten seien, mithin Unna einen groben Irrthum in die Welt gesetzt hätte, eine Arbeit von Pinkus über die leukämischen Haut-Veränderungen, in der von dieser mit so grossem Geschick vertheidigten, wie wir jetzt wohl sagen müssen, Irrlehre Marschalko's mit keinem Worte mehr die Rede ist.

Glücklicherweise war ein Ausweg aus dem Dilemma, zwischen Marschalko oder Unna wählen zu müssen, geschaffen, durch eine schon 1897 publicirte, aber im Wesentlichen erst durch Ehrlich propagirte Hypothese Ribbert's, die man nun mit Begeisterung aufgriff. Mit ihr werden wir uns sogleich zu beschäftigen haben. Marschalko selbst freilich ist consequent bei seinem alten Standpunkt stehen geblieben, den er dann auch 1899 in seinem zusammenstellenden Referat mit genau denselben alten Gründen vertheidigt, ohne das neue Dogma von der Bewegungslosigkeit der Lymphocyten auch nur mit einem Worte zu streifen. Nur ist es ihm eine Genugthuung, dass auch die in-

<sup>1)</sup> Trotzdem man bis jetzt mit Stöhr geglaubt hatte, dass die Speichelkörperchen activ aus den Tonsillen auswandern. Die uninucleären Speichelkörperchen sind nach Ehrlich vielmehr aus den Tonsillen, in die sie erst selbst eingewandert sind, stammende, ursprünglich multinucleäre gekörnte, aber dann degenerativ, entkörnte und secundär uninucleär gewordene Zellen.

zwischen erschienenen Arbeiten von Autoritäten wie Marchand (Justi) und Paltauf seinen Standpunkt theilen, und „deshalb kann die Lymphocyten-Natur der Plasmazellen von nun an als erwiesene Thatsache gelten“<sup>1)</sup>.

B. (Ribbert). Abweichend von der Ansicht Marschalko's, dass die Anhäufungen kleiner Infiltrationszellen aus ausgewanderten Lymphocyten bestehen, steht Ribbert auf dem Standpunkt, dass sie durch Wucherung kleinster präformirter Lymphknötchen hervorgehen. Während Marschalko wesentlich auf Grund der von ihm gefundenen Lagerung zu den Gefässen diese Rundzellen für aus den Gefässen ausgewanderte Lymphocyten hält, erklärt sie Ribbert für extravasculär an Ort und Stelle entstandene Lymphocyten und ihre Anhäufungen somit nicht für Infiltrate, sondern für Hyperplasien.

Marschalko, der mit Plasmafärbung arbeitete, war bestrebt, die grossen Plasmazellen mit den allein normaler Weise im Blut circulirenden kleinen Protoplasma-armen Lymphocyten in Connex zu setzen, und erklärt erstere für modifizierte, umgewandelte Lymphocyten; für Ribbert, der mit Kernfärbungen arbeitete, bei denen die Kerne der kleinzelligen Rundzellen-Anhäufungen alle ziemlich gleiche Grössen haben, lag diese Schwierigkeit nicht vor, und er konnte die bei seiner Färbung durchweg klein erscheinenden Elemente der kleinkernigen Anhäufungen somit ohne Weiteres direct für unveränderte (kleine) Lymphocyten erklären.

Diese Lehre Ribbert's hat bei der Ubiquität des lymphatischen Gewebes viel Bestechendes und wurde allseitig dankbarst begrüsst, insofern, als sie nicht nur gestattete, den kleinen Rundzellen nach wie vor ihre Lymphocyten-Natur zu lassen, sondern auch einen Compromiss bildete mit jenen Anschauungen, die, wegen des auffallenden Mangels an Mitosen in den Rundzell-Anhäufungen, letztere mit ihrem grossen Zell-Reichthum auf ein Erwachen präformirter, vorher unsichtbarer, zahlreicher Schlummer-

<sup>1)</sup> Seitdem haben — traurig für Herrn Prof. v. Marschalko — sowohl Marchand wie Paltauf (Joannovics) in ihren neuesten Arbeiten ihre Ansicht ebenfalls durchaus geändert.

zellen zurückführten. Maassgebend für Ribbert, das „lymphadenoid Granulations-Gewebe“ für hyperplastische, präexistirende Lymphknötchen zu erklären, war besonders ihr feinerer Bau, der fast stets ein regelrechtes Reticulum aufweist. Diese pathologischer Weise wuchernden, kleinsten, präformirten Lymphome sollen in die abführenden Lymphwege eingeschaltet sein, welche entlang den grösseren arteriellen Gefässe und Venen verlaufen. Somit erkläre es sich, dass die Rundzell-Anhäufungen sich meist um solche Arterien und Venen vorfinden, aus welchen wegen ihrer Grösse eine Emigration überhaupt nicht stattfinden könnte. Diese pathologischen Lymphome Ribbert's haben gewissermaassen ihr physiologisches Vorbild in den Malpighi'schen Körperchen der Milzarterien.

Gegen diese Lehre Ribbert's lassen sich aber eine Menge gut begründeter Einwände erheben und sind auch, zum Theil besonders von Borst, erhoben worden, ohne jedoch im unvereinbaren Gegensatz mit ihr zu stehen.

Bedenken erregen könnte z. B. die Annahme, dass auch in gefässlosen Theilen, wie etwa der Cornea, derartige kleinste Lymphknötchen überall vorhanden wären, desgl. in den gefässarmen und zellenarmen Sehnen, die, man mag sie traumatisch durchtrennen wo man will, in jedem einzelnen Punkte ihres Verlaufes bei der einsetzenden Regeneration ein lymphadenoides Granulations-Gewebe produciren können.

Ferner erscheint der bei den entzündlichen Rundzell-Anhäufungen zu beobachtende unregelmässige und allmähliche Uebergang in die Umgebung nicht als stichhaltiger und triftiger Gegengrund gegen ihre Auffassung als Lymphome, da ja auch die von Arnold beschriebenen peribronchialen und perivasculären lymphatischen Apparate der normalen Lunge oft ebenfalls keine scharfe Grenze und regelmässige Peripherie aufzuweisen haben.

Einen weiteren Einwand macht Borst<sup>1)</sup> mit den Worten: „wenn man mit stärkeren Vergrösserungen untersucht, findet man nicht lauter Elemente vom Charakter der (kleinen [Autor]) Lymphocytēn, also mit rundem, dunkel tingirtem Kern und spärlichen, protoplasmatischen Säumen versehene Gebilde, sondern,

<sup>1)</sup> Ergebnisse der allgemeinen Pathologie des Jahres 1897 (1899 S. 508).

ausser gewissen grösseren Unterschieden, kann man auch Zellen mit heller gefärbten, feiner granulirten Kernen von rundlicher und rundlich-ovaler Gestalt constatiren; auch reichlichere Plasma-Anhäufung um solche Kerne wird beobachtet. . . .“

Auch dieser Einwand erscheint mir Ribbert gegenüber hinfällig, wenn man in Erwägung zieht, dass ja auch die normalen Lymphfollikel ausser den kleinen, auch grosse Lymphocytēn und uninucleäre Leukocyten führen, welch letztere nach Hodara, wenn man nicht nur Hämatoxylin, sondern basische Anilinfarben verwendet, grössere Kerne mit breitem Protoplasma-Saum aufweisen. Es ist aber von Wichtigkeit gegenüber Baumgarten, der ja deshalb die kleinzellige Infiltration als aus Lymphocytēn bestehend erklärt, weil sie, wenn sie aus directen Derivaten histiogener Elemente bestehen sollte, Zellformen führen müsste, die erheblich grösser seien, als kleine Lymphkörperchen.

Auch der Umstand, dass man mittels Plasmafärbung, z. B. beim Rhinophym, Ulcus molle oder adenoiden Vegetationen der Schleimhaut, nur diese grösseren Zellen findet, lässt sich zur Noth noch mit der Ribbert'schen Hypothese in Einklang bringen, wenn man in Erwägung zieht, dass in der succulenten Schleimhaut ja auch die normaler Weise in ihr vorkommenden kleinen Lymphocytēn hypertrophisch erscheinen können, oder wenn man bedenkt, dass sich pathologischer Weise auch die Structur des lymphadenoiden Gewebes häufig verwischt; so führen z. B. die nicht vergrösserten Lymphdrüsen bei acuter Lymphämie ausschliesslich grosse Lymphocytēn, während die stark gewucherten Lymphdrüsen bei chronischer Lymphämie fast nur aus kleinen Lymphocytēn zu bestehen scheinen.

Von ausschlaggebender Bedeutung dagegen, um die Ribbert-sche Hypothese von Grund auf zu erschüttern, wenn nicht gar überhaupt als unhaltbar abzulehnen, erscheint mir die bereits oben erwähnte Beobachtung Unna's, dass dort, wo man bei Anwendung von Plasmafärbung grosse und kleine Plasmazellen neben einander findet, die Anordnung dieser Rundzellen oft eine derartige ist, dass sie mit der Structur und Entstehung selbst eines pathologisch veränderten Lymphknotens unmöglich in Beziehung gebracht werden kann. Dies gilt zwar nicht von dem oben citirten Fall von Lymphosarcom, der nur gegen die Aus-

wanderung von kleinen Lymphocyten sprach und bei dem die Rundzellen das Gefäss derart einscheiden, dass der Gefässwand zunächst die grossen Mutterzellen aufsitzen. Auch diese Anordnung um das Gefäss herum würde im Grossen und Ganzen ja durchaus mit der eines normalen Milzfollikels übereinstimmen, der ja ebenfalls die grossen Lymphocyten im Centrum zunächst der Adventitia führt, und somit mit der Theorie Ribbert's von der Präformatin der lymphodenoiden Knötchen bestens harmoniren.

Aber gerade jene anderen Rundzellen-Anhäufungen, auf die Marschalko zur Stütze seiner Ansicht, dass die grossen Plasmazellen Zwischenstufen zwischen kleinen Lymphocyten und fixen Bindegewebszellen seien, so grosses Gewicht legte, sind ausserordentlich geeignet, gegen Ribbert verwendet zu werden. Hier würde nehmlich das Lymphom aus einem Centrum kleiner Tochter-Lymphocyten bestehen müssen, während die grossen Mutter-Lymphocyten an der Peripherie gegen das normale Gewebe hin angeordnet sind, eine Anordnung, welche bei einem Lymphfollikel selbst pathologischer Weise ganz undenkbar ist und sich in keiner Weise mit der Natur und dem Bau eines Lymphknötchens vereinen lässt. So finden wir es u. A. beim circumscripten Lupus und beim nicht vascularisirten Miliar-tuberkel, welch letzterer schon aus diesem Grunde nicht als pathologische Analogie eines normalen oder einfach hyperplastischen Milzfollikels gelten darf.

Aus diesem Grunde werden wir unter Ablehnung der Ribbert'schen Hypothese auch die Gerüstsubstanz des „lymphodenoiden Granulations-Gewebes“ nicht als ein eigentliches cytogenes Reticulum auffassen dürfen, sondern nur als ein rareficiertes, faseriges Bindegewebe, dessen Maschen und Spalten dicht mit Rundzellen durchsetzt sind, „eine Durchsetzung, die durchaus nicht den Eindruck einer organoiden Anlage macht“, ohne aber auch wieder völlig regellosen Charakter zu zeigen. Die Anordnung der Rundzellen ist vielmehr stets eine solche, dass am Orte der Läsion und am Einsatz der Reaction, also in nächster Umgebung des normal bleibenden Gewebes, sich die grossen Rundzellen finden. Je nach der zufälligen Architektonik des betreffenden, gerade befallenen Gewebes und je nach dem zu-

fälligen Einsetzen des Reizes wird die Lagerung dieser grossen Zellen eine centrale oder peripherische sein.

Da wir in den grossen Rundzellen die Vorstufen, in den kleinen Zellen die Tochterzellen zu sehen haben, ist es verständlich, dass ausser gemischtzelligen Anhäufungen sehr wohl solche vorkommen können, die nur aus grossen Mutterzellen bestehen, doch kaum jemals solche, die nur aus kleinen Tochterzellen beständen. Marschalko will solches bei der aseptischen, reactionslosen Einheilung von Fremdkörpern beobachtet haben. Es dürfte sich hier wohl ebenso verhalten, wie mit den von Pinkus beobachteten kleinzelligen „metastatischen Infiltraten“ bei chronischer Leukämie, bei denen er so gut wie gar keine Unna'sche (grosse) Plasmazellen fand. Haben wir daher auch die Hypothese Ribbert's, dass die Rundzellen-Anhäufungen folliculären Charakter hätten und aus Lymphocyten bestehen, ablehnen müssen, so dürfte sie uns doch bei den analogen Verhältnissen zwischen Lymphocyten und Plasmazellen gerade dort, wo sie versagt, im Verein mit anderen Beobachtungen gute Dienste leisten, die wahre Natur der Plasmazellen als histiogenes Elemente aufzudecken.

C. (Unna) Im Gegensatz zu Marschalko, der ein allmähliches Heranwachsen kleiner, aktiv durch die geschlossenen Gefäßwände hindurch ausgewanderter Lymphocyten zu hypertrophischen grossen Plasmazellen annimmt, die ihrerseits dann metaplastisch in fixe Gewebszellen übergehen sollten, lässt Unna seine von fixen Gewebszellen abstammenden grossen Plasmazellen nach Schwund und Abbröckelung des Granoplasma unter gewissen pathologischen Umständen in der Form kleiner Lymphocyten passiv in die offenen Lymphspalten hinein gelangen.

Dass nicht nur aus den normalen lymphoiden Organen, sondern auch aus den pathologischen lymphadenoiden Granulations-Geweben Rundzellen in die Circulation gelangen können, erscheint nach den Beobachtungen von Herbert am Trachom, von Pinkus beim Lupus und der Leukämie sicher gestellt<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Auf eine passive Ausschwemmung histiogener (subpleuraler?) lymphocytoider Plasmazellen wird man demnach wohl auch den „Lymphocyten-Gehalt“ tuberculös pleuritischer Ergüsse beziehen müssen, auf den besonders i. G. zu anderen, multinucleäre Leukocyten führenden, Pleuritiden, französischerseits aufmerksam gemacht wurde.

Andererseits haben die Beobachtungen von Marschalko, sowie die Geschichte der Türk'schen Reizungsformen uns belehrt, dass wenigstens isotonisches Serum nicht ohne Weiteres eine Auslaugung von Granoplasma zu bewirken braucht. Es könnten somit allerdings vielleicht unter ganz gewissen Umständen (anisotonisches Serum) kleine lymphocytoide Zellformen durch degenerative Atrophie aus grossen Plasmazellen hervorgehen; gewöhnlich aber dürften die kleinen aus den grossen Formen nur physiologisch progressiv auf dem Wege der Theilung entstehen.

Andererseits dürften, wenn Zellen des Granulationsgewebes in die isotonische Circulation gerathen, dieselben daselbst nicht, wie Unna meint, sich verändern, sondern in ihrer ursprünglichen Grösse und Form weiter vegetiren, d. h. die grossen Mutterzellen als grosse Granoplasma-reiche Zellformen, die kleinen Tochterzellen als kleine lymphocytoide Elemente, die, wenn Marschalko's Beobachtung richtig ist, bisweilen auch schon normaler Weise auf dem festen Land Granoplasma-frei erscheinen.

#### Ueberblick.

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten gesehen, dass, je nach dem verschiedenen Standpunkt der betreffenden Autoren, alle erdenkbaren Möglichkeiten hinsichtlich der Lymphocyten und Plasmazellen auch behauptet worden sind.

a) Die Granulationszellen (Plasmazellen) sind Lymphocyten (Ribbert, Baumgarten, Lubarsch), oder gehen aus ihnen hervor (Marschalko, Justi) und werden dann zu Bindegewebszellen (Marschalko, Arnold, Krompecher). Es würde also Bindegewebe direct oder indirect aus Lymphocyten entstehen, somit die Plasmazellen hämatogener Natur sein und dem Bindegewebe eine hämatogene Entstehung zu vindiciren sein.

b) Die Lymphocyten gehen theilweise aus Plasmazellen hervor (Unna, Herbert) bzw. stammen ursprünglich von fixen Stromazellen (Klastacyten; Marchand) ab, und auch die Plasmazellen, (Granulationszellen), aus denen secundär Lymphocyten hervorgehen können, sind Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen (Unna, Borst). Hieraus resultirt somit eine histiogene Natur der Plasmazellen, bzw. eine histiogene Abstammung der Blutlymphocyten.

Was speciell die Plasmazellen und Granulationszellen anbetrifft, so haben wir der Reihe nach folgende Anschauungen kennen gelernt:

1. Marschalko vertritt auf Grund von morphologischen Uebergangsbildern den einseitig monistischen Standpunkt, dass die grossen Plasmazellen progressiv aus ausgewanderten kleinen, ihnen morphologisch ähnlichen Lymphocyten hervorgehen, zumal auch in normalen lymphoiden Organen Plasmazellen gefunden werden. Aus diesen Plasmazellen gingen dann secundär, unter Streckung der Form und Schwund des Granoplasma, also durch directe heteroplastische Differenzirung, fixe Bindegewebszellen hervor.

2. Hodara erhebt Widerspruch dagegen, dass in normalen lymphoiden Organen Lymphocytensähnliche Plasmazellen vorkommen; Plasma-Reaction gäben nur die grossen uninucleären Leukocyten.

3. Krompecher erweitert Marschalko's Lehre dahin, dass nicht nur aus kleinen Lymphocyten, sondern auch aus grossen uninucleären Leukocyten Plasmazellen hervorgehen sollen.

4. Unna vertritt einen entgegengesetzten monistischen Standpunkt, indem er die Plasmazellen für Derivate fixer Bindegewebszellen erklärt, hervorgegangen durch eine directe Umgestaltung letzterer mittels einseitiger Hypertrophie des Cytoplasma. Im strengsten Gegensatz zu diesen Plasmazellen hätten die Lymphocyten, weder die des Blutes noch die der Lymphdrüsen, kein färberisch nachweisbares Granoplasma; erst durch degenerativen Schwund dieses Granoplasma könnten die grossen Plasmazellen, wenn dieselben in die Blutbahn gelangen, zu kleinen Lymphocyten werden.

5. Joannovics steht auf dualistischem Standpunkt, indem er die Plasmazellen sowohl aus einkernigen Zellformen des Blutes, wie auch aus Bindegewebs-Elementen hervorgehen lässt.

6. Ribbert erklärt die kleinen Granulationszellen nicht für umgewandelte, ausgewanderte, sondern direct für extravasculäre, präformirte kleine Lymphocyten.

Also: Marschalko: kleine Lymphocyten der lymphoiden Organe, die ursprünglich aus den bindegewebigen Elementen entstammen, gelangen ins Blut, wandern aus, wachsen zu grossen

Plasmazellenformen heran und bilden sich zu Spindelzellen um. Alle (grossen) Plasmazellen sind demnach gewöhnliche, nur etwas durch morphologische Progression modifizierte emigrierte (kleine) Lymphocyten, die sich auch schon in normalen lymphoiden Organen finden und auch im Blut unter Umständen als solche vorkommen können.

Unna: Spindelzellen bilden sich zu Plasmazellen um, die progressiv oder degenerativ zu kleinen Plasmazellen werden. Aus diesen können, wenn sie nicht weiter degenerieren, entweder wieder Spindelzellen werden, oder einen Theil von ihnen gelangt passiv ins Lymphsystem und wird so zu Lymphocyten. Plasmazellen sind demnach nur unter gewissen Reizungen aus Bindegewebszellen entstehende pathologische Bildungen, die von den gewöhnlichen Lymphocyten des Blutes tinctoriell durchaus verschieden sind, demnach auch in den lymphoiden Organen physiologischer Weise nicht vorkommen. Nur wenn sie, was unter Umständen vorkommen kann, in das Blut gelangen, können (große) Plasmazellen in Folge eines Degenerations-Vorganges zu (kleinen) Granoplasma-freien Lymphocyten werden.

---

Unsere kritische Analyse hat nun ergeben, dass wir im Gegensatz zu Unna mit Marschalko annehmen müssen, dass die Färbung allein kein geeignetes Mittel ist, um hämatogene und histiogene Elemente auseinander zu halten, in so fern, als Marschalko einwandsfrei bewiesen hat, dass auch in der Circulation cursirende Zellen Plasma-Reaction aufweisen können; ferner gaben auch Zell-Bestandtheile der normalen lymphoiden Organe Plasma-Reaction, und zwar kommen hier nicht nur, wie Hodara meint, uninucleäre grosse Leukocyten als Pseudo-Plasmazellen, sondern auch ganz typische grosse Plasmazellen vor.

Wenn aber auch Plasmazellen und gewisse grosse Lymphdrüsenzellen sich tinctoriell und morphologisch gleich verhalten, so konnten wir doch Marschalko nicht folgen und die grossen Zellen aus den kleinen ableiten. In den Lymphdrüsen haben wir vielmehr Ursache, die kleinen Zellen mit Flemming aus den grossen durch indirekte Zelltheilung hervorgehen zu lassen; da grosse Lymphocyten in normalem Blute fehlen, kommt die Möglichkeit, grosse Plasmazellen mit ausgewanderten, grossen Lymph-

cyten zu identificiren, überhaupt nicht in Betracht; ein directes Hervorgehen aber der im Granulationsgewebe nie fehlenden grossen Plasmazellen aus kleinen Blutlymphocyten, mussten wir aus den verschiedensten Gründen ablehnen: einmal, weil es grosszelliges Granulations-Gewebe giebt, in dem kleine „Vorstufen“ überhaupt fehlen, dann, weil bisweilen die gegenseitige Lagerung von grossen und kleinen Lymphocyten einem derartigen hypothetischen Ineinanderübergehen geradezu entgegengesetzt ist; ferner, weil die Lagerung dieser Zellen entweder erst in weiter Entfernung von den Gefässen oder überhaupt um grosse Arterien herum sich vorfindet, vor allem aber, weil den Lymphocyten jegliche Locomobilität, also auch chemotaktische Emigrations-Fähigkeit transversal durch die geschlossenen Gefäßwände hindurch, abzuerkennen ist. Die sich in grossen Plasmazellen findenden Mitosen, sprechen vielmehr für ein Hervorgehen der kleinen Zellen aus den grossen.

Ein Uebergang von Plasmazellen in Bindegewebszellen wird von allen Autoren anerkannt.

Ebenso wie das Hervorgehen der Plasmazellen aus Lymphocyten, mussten wir das Identificiren der Granulationszellen mit Lymphocyten, wie dieses Ribbert thut, deshalb als unzulässig erklären, weil das Vorkommen pathologischer Rundzell-Anhäufungen mit einer grosszelligen Peripherie und kleinzelligem Centrum ebenfalls mit der Annahme einer Entstehung aus präformirten Lymphfollikeln unvereinbart scheint.

Es bleibt also nur der umgekehrte Gang der Entwicklung übrig, wie er hauptsächlich von Unna vertreten wird, d. h. wir müssen die Uebergangsbilder Marschalko's und Krompecher's, zum Theil wenigstens, in umgekehrter Weise deuten, wie dies schon in überzeugender Weise von Joannovics gethan wird, die kleinen Tochterzellen aus den grossen Plasmazellen und letztere wiederum von fixen Bindegewebszellen ableiten.

Rücksichtlich des Modus dieser jedesmaligen Zell-Entstehung können wir aber nicht in allen Punkten uns mit Unna einverstanden erklären. Wir glauben nicht, dass eine grosse Plasmazelle aus einer fixen Bindegewebszelle direct durch vermehrte Nahrungs-Aufnahme und Wachsthum hervorgeht, sondern müssen zur Erklärung der heerdförmigen, dichten und grossen Zahl der

Granulationszellen auch im zellarmen Mutterboden (z. B. Sehne), um nicht auf die abgethanen Schlummerzelle Grawitz's zu recurren, auf die Annahme einer sich an die entzündliche Hypertrophie anschliessenden Zellvermehrung und Proliferation zurückgreifen, für welche das, wenn auch meist nur geringfügige Vorkommen von Kerntheilungs-Figuren neben der Annahme einer amitotischen Theilung (Plasmazellen mit 2—4 Kernen) hinreichende Handhabe bietet. Das ja eben ist nach Virchow das Wesen der Granulation, dass durch fortgesetzte Theilung eine reichliche Brut kleiner und kleiner werdender Zellen hervorgeht. Wie wir bei der Umbildung von zellarmem Stromagewebe in zellreiches Fettgewebe, z. B. auch im Knochenmark, ein derartiges intermediäres Granulations-Stadium annehmen müssen, so müssen wir uns auch die zellreiche Granulation selbst als durch Zelltheilung und Vermehrung hervorgegangen erklären.

Ebenso nehmen wir an, dass die kleiner und kleiner werdenden Tochterzellen aus den grossen Mutterzellen normalerweise durch Theilung hervorgehen, und dass daher nur in den allerseltensten Fällen auf jene von Unna urgirte, directe degenerative Granoplasma-Atrophie recurrirt zu werden braucht, da es nach den vorliegenden Untersuchungen (Pinkus, Herbert), zwar als sicher gelten muss, dass aus dem Granulations-Gewebe Zellen in die Circulation gelangen können, Marschalko aber nachgewiesen hat, dass dieselben daselbst keineswegs ihr Granoplasma zu verlieren brauchen. So geben wir Unna allerdings zu, dass Plasmazellen aus pathologischem Granulations-Gewebe unter Umständen Lymphocyten-Function übernehmen können, leugnen aber den von ihm ganz generell dabei angenommenen degenerativen Uebergang grosser Granoplasma-reicher Plasmazellen zu kleinen Granoplasma-armen Lymphocyten als den hierbei üblichen Modus.

Haben wir also auch abgelehnt, dass die Plasmazellen überhaupt Lymphocyten seien, auch dass sie aus ihnen hervorgehen könnten, so müssen wir zugeben, dass ein Theil Granoplasma-haltiger Lymphocyten des Bluts (Nekam) in pathologischen Fällen Plasmazellen gewesen sind; nur aber in den seltensten pathologischen Fällen dürfte es vorkommen, was Unna will, dass kleine Granoplasma-freie Lymphocyten Degenerations-Producte

grosser Plasmazellen sind. Für gewöhnlich werden in den betreffenden Fällen grosse Plasmazellen zu grossen Lymphocytēn und kleine Plasmazellen zu kleinen Lymphocytēn.

Es können also wohl unter Umständen Lymphocytēn Plasmazellen sein, niemals aber können Plasmazellen Lymphocytēn sein oder aus ihnen hervorgehen.

Hierbei ist noch ein Punkt erwähnenswerth. Marschalko lässt die kleinsten Rundzellen des Granulations-Gewebes Granoplasma-frei sein, wie kleine Lymphocytēn es nach Unna sind, und bezeichnet sie deshalb auch als kleine Lymphocytēn, aus denen sich die grossen Plasmazellen durch Nutrition und Wachsthum progressiv bilden. Auf Grund der jetzt gültigen Vorstellungen können wir aber in diesen Gebilden nicht mehr ausgewanderte Lymphocytēn sehen, sondern mussten sie für kleine Plasma-Tochterzellen halten. Diese Gebilde würden dann, wenn Marschalko richtig beobachtet hat, ebenfalls ein Beweis dafür sein, dass Unna's tinctorielle Untersuchung zwischen Plasmazelle und Lymphocytēn nicht ausreicht, wie sie zugleich ein Beweis dafür sind, dass auch Marschalko's morphologische Definition der Plasmazelle zu eng ist. Andererseits würde auch aus dieser Beobachtung hervorgehen, dass Plasmazellen nicht unbedingt erst durch degenerative Granoplasma-Auslaugung zu Lymphocytēn werden können, wenn sie nehmlich ins Blut gelangen, sondern dass sie schon präformirt Granoplasma-frei sein könnten.

Gresse Plasmazellen würden demnach, wenn sie ins normale Blut gelangen, zu grossen Granoplasma-haltigen Gebilden, von denen allerdings erst festzustellen wäre, ob dies dann grosse Lymphocytēn und einkernige Leukocytēn sind oder nicht (vielleicht Reizungsformen). Im anisotonischen Serum könnten sie möglicherweise aber ihr Granoplasma verlieren. Dagegen die kleinen Plasmazellen waren schon präformirt Granoplasma-frei, können ihr Granoplasma demnach nicht im Blut verlieren. Immerhin, da Marschalko nicht mit einwandsfreien Methoden gearbeitet hat, muss nochmals genau untersucht werden, a) ob die re die kleinsten Plasmazellen Granoplasma-frei sind, fernerhin wie sich grosse Lymphocytēn und Leukocytēn innerhalb des Blutgefäßes im Schnittpräparat erhalten, b) ob sie ebenfalls Granop-

plasma-frei sind, wie kleine Lymphocyten, oder Granoplasma führen, wie sie es bekanntlich im lymphoiden Organ thun.

Die von Unna vertretene Identificirung von Lymphocyten und Plasmazellen, bezw. ein Abhängigkeits-Verhältniss in dem Sinne, dass die Plasmazelle der weitere und übergeordnete Begriff ist, ist also möglich, aber nur von untergeordneter und accidenteller, nicht von genereller Bedeutung. Trotz der morphologischen und tinctoriellen Aehnlichkeit zwischen Granulationszellen und Lymphdrüsenzellen dürfen wir für gewöhnlich weder ein Ineinander-Uebergehen im Marschalko'schen Sinne zulassen, da den Lymphocyten Emigrations-Fähigkeit abgeht, noch sie mit Ribbert mit einander identificiren; denn einmal fehlen im Blute grosse Lymphocyten, die im Granulations-Gewebe sich stets finden, ganz abgesehen davon, dass auch sie nicht auswandern können, andererseits spricht der Bau des Granulations-Gewebes nicht für eine allgemein gültige Identificirung seiner Zellen mit Lymph-Follikelzellen. Trotz der Aehnlichkeit also ist sowohl die Construction eines genetischen Connexes, wie eine Identificirung ausgeschlossen. Plasmazellen und Lymphocyten können nur als coordinirte Gebilde gelten.

So weit wir bis jetzt demnach aus rein formal-theoretischen Gründen deduciren können, bleibt als die wahrscheinlichste und best begründete Anschauung über, die Umbildung fixer Bindegewebszellen durch Theilung in grosse Plasmazellen, die Umbildung dieser durch Theilung in kleine Plasmazellen, und die allmähliche Zurückwandlung der letzteren wiederum in Bindegewebszellen. Beherzigt man also, dass bei Anwendung von Plasmafärbung in jedem Granulations-Gewebe stets grössere Rundzellenformen sich nachweisen lassen, die dann erst secundär wieder kleinere Formen hervorbringen können, aber es nicht brauchen, so wird die von Baumgarten bei seinen Kernfärbungen vermisste Lücke ausgefüllt. Einer der wesentlichsten Einwände dieses Forschers gegen die histiogene Abstammung der Granulationszellen beruhte eben darauf, dass er so kleine lymphocytoide Zellformen, wie sie die kleinkernige Infiltration bei Hämatoxylin-Färbung erwarten lässt, als directe Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen nicht anerkennen könne.

Das besonders von Lubarsch betonte Vorkommen von

eosinophilen Zellen im Granulations-Gewebe, besonders dann, wenn auch im Blut die Eosinophilen vermehrt sind, ist kein stichhaltiger Einwand gegen die histiogene Natur der Granulationszellen, da eosinophile Zellen sehr wohl im Gewebe<sup>1)</sup> unter dem gleichen Reiz (aus Plasmazellen)<sup>2)</sup> entstehen können, der eine Vermehrung im Knochenmark und eine vermehrte funktionelle Zufuhr ins Blut hervorgerufen hat (Pappenheim, Dieses Arch., Bd. 164, 1901, S. 90—94).

#### Formulirung unserer Aufgabe.

Wir haben bisher lediglich vom rein kritischen Standpunkte die Gründe betrachtet, welche zu Gunsten der hämatogenen Natur der Plasmazellen ins Feld geführt werden können, und andererseits alles erörtert, was, trotz der wiederholt betonten grossen Aehnlichkeit dieser Gebilde mit Lymphdrüsenzellen, gegen diese Gründe zu Gunsten einer histiogenen Abstammung der Plasmazellen spricht.

Es wäre möglich, dass auf experimentellem Wege gefundene positive Resultate alle unsere Erörterungen wieder gegenstandslos machen. Vorläufig aber sehen wir uns genöthigt, jene Uebergangsbilder zwischen Plasmazellen und fixen Bindegewebszellen, welche nicht nur Unna und Joannovics, sondern auch schon Marschalko und Krompecher gesehen, beschrieben und abgebildet haben, (Spindelzellen mit typischen Plasmzelllagen, Radkernen) und von denen auch wir uns sowohl an eigenen Präparaten, wie an Präparaten der Unna'schen Sammlung überzeugen konnten, z. Th. wenigstens im Sinne eines derartigen Connexes zwischen diesen Zellen zu verwerthen, dass wir den Plasmazellen eine histiogene Abstammung zuerkennen, und dass wir trotz der Aehnlichkeit der Plasmazellen mit Lymphocyten auf Grund unserer theoretischen Erörterungen den Gedanken an eine Identificirung dieser Gebilde oder an Construction eines genetischen Connexes fallen lassen müssen.

Bei dem immerhin bedingten und hypothetischen Werthe jedoch, den lediglich auf indirectem Wege gewonnene Resultate

<sup>1)</sup> Ehrlich: Farben-analytische Untersuchungen s. 13, 17, 20, 25.

<sup>2)</sup> Marschalko: Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. 54, 1900.

haben müssen, beschlossen wir indess, auch in positiver Richtung einen kleinen Beitrag zu dieser Frage beizusteuern.

Zwar wird die definitive Anerkennung der Plasmazellen als histiogener Elemente schwerlich einwandsfrei und unbeanstandet auf lediglich histologischem Wege erfolgen können, da jede Deutung aus Uebergangsbildern, welche doch allein hier in Betracht kommt, stets ihrem Wesen nach eine mehr oder minder willkürliche sein wird. Auch hier wird demnach der endgültige Erfolg wohl nur von der experimentellen Methode zu erwarten sein dürfen.

Eine immerhin sowohl für unsere specielle Frage, als auch aus allgemein theoretischen Gründen dankenswerthe histologische Aufgabe wird es aber sein, nochmals mit neuen, verbesserten Methoden in eingehenderer Weise wie bisher, zu untersuchen, ob die zwischen Lymphocyten und Plasmazellen proklamirte Aehnlichkeit thatsächlich eine so grosse ist, wie allgemein behauptet wird, oder ob sich vielleicht doch tinctorielle oder morphologische Differenzen nachweisen lassen.

Zu dem Zwecke werden wir das morphologisch-tinctorielle Verhalten der Lymphocyten und mononucleären Leukocyten im Schnittpräparate und zwar nicht nur bei ihrem Vorkommen innerhalb des Gefäss-Inhaltes, sondern besonders in ihrem festen Gewebsverbande innerhalb der normalen lymphoiden Organe, einer erneuten Untersuchung zu unterziehen haben, speciell mit Rücksicht auf die mehr und mehr Anspruch auf Beobachtung heischenden grossen Lymphocyten. Es interessirt demnach zu wissen, von welchem morphologischen Habitus die grossen Lymphocyten in den lymphoiden Organen sind, speciell wie sie sich grossen Plasmazellen gegenüber verhalten. Ferner, wie sie sich im Gefässquerschnitt in Bezug auf ihr tinctorielles Verhalten repräsentiren.

Andererseits würde es sich empfehlen, was bisher noch nicht geschehen ist, die Plasmazellen nach den hämatologischen Tinctions-Methoden rücksichtlich der Morphologie ihrer Kerne und dem färberischen Verhalten ihrer Leiber auf dem Deckglase zu untersuchen und auf eventuelle Unterschiede von Lymphocyten hin zu betrachten. Erst wenn dies geschehen, werden wir nicht, wie bisher, irrationaler Weise incommensurable Grössen, d. h.

kleine Lymphocyte und grosse Plasmazellen mit einander zu vergleichen brauchen, sondern einander entsprechende Gebilde.

Wir werden also zusehen müssen, wie sich im Schnittpräparat in den Lymphdrüsen u. s. w., ferner im Blut die grossen Lymphocyten verhalten, von denen als solchen bislang weder Marschalko noch Hodara gesprochen haben, ob vielleicht ein Theil der grossen, Plasma-Reaction gebenden unienucleären Leukocyten (Pseudo-Plasmazellen) Hodara's grosse Lymphocyten sind, und ob diese vielleicht Radkerne besitzen; ob ihr Plasma beim Uebergang in die Gefässe (Lymphämie) verloren geht. Hinsichtlich der kleinen Plasmazellen des Granulationsgewebes interessirt dann noch die Frage, ob auch sie in morphologischer Hinsicht Radkerne habe, und besonders, ob sie stets tinctoriell nachweisbares Granoplasma führen.

Andererseits wäre es ja möglich, dass die im Schnittpräparat allein bei singulärer Färbung bisher untersuchten Lymphocyten-ähnlichen Plasmazellen auf dem Deckglase sich tinctoriell ganz anders verhalten, als Lymphocyten, d. h. dass diese Producte pathologischer Gewebs-Veränderung die für normale Lymphocyten aufgestellten morphologischen Kriterien des Kernes und die tinctoriellen Reactionen des Plasma nicht aufweisen.

Somit spitzt sich also unsere Aufgabe dahin zu, Schnittpräparate der lymphoiden Organe auf das Vorhandensein von Plasmazellen hin von Neuem zu untersuchen, und Deckglas-Abstriche von Plasmazellen führendem Gewebe „auf Lymphocyten“ zu färben.

Folgende Anordnung der Untersuchung wurde inne gehalten, wobei bemerkt sein mag, dass ausschliesslich menschliches Material zur Untersuchung gelangte:

A. Histologische Schnitt-Methode.

1. Gesunde und krankhafte lymphoide Organe.
  2. Controlpräparate vom Granulations-Gewebe.
  3. Rundzellen-Sarcome verschiedener Herkunft.
- B. Hämatogene Deckglas-Methode.
1. Granulations-Gewebe.
  2. Controlpräparate von normalen Lymphdrüsen.
  - 2a. Control-Präparate von lymphatischer Leukämie (Blut).

(3. Frisches Material von Rundzell-Sarcomen war zufällig leider nicht erhältlich.)

Im einzelnen stand Folgendes zur Verfügung:

A. 1. Normale Submaxillär-Drüse vom Erwachsenen; Mesenterialdrüse vom Kinde; normale Milz vom Erwachsenen; rothes Rippenmark vom Kinde.

1a. Lymphadenitis acuta, Mesenterialdrüse von Typhus abdominalis; Enteritis follicularis; Typhusdarm; Angina follicularis; chronische Hypertrophie der Tonsille; Lymphdrüse von acuter Leukämie, von chronischer Lymphämie und lymphatischer Pseudoleukämie.

1b. Milz eines an fieberhaftem Darmkatarrh verstorbenen Kindes; septische Milz und Typhusmilz vom Erwachsenen; Miliar-tuberkel der Milz.

1c. Typhus-Knochenmark; lymphatische Myelome des Knochenmarks; lymphämisches (lymphadenoides) Knochenmark.

(1d. Granulirendes Knochenmark, etwa bei einem zusammen-heilenden Bruch, würde ebenfalls für die vorliegende Untersuchung wünschenswerth gewesen sein, war aber nicht erhältlich.)

2. Normale Wund-Granulationen der Haut; schlaffe Wund-Granulation; tuberculöser Gelenkfungus; Hautlupus; Actinomycosis der Haut; secundäre und tertiäre Syphilis der Haut.

B. 1. Hier standen zur Verfügung nur gute, zur Narbenbildung tendirende trockene Wund-Granulation der Haut; frische, stark eiternde Wund-Granulationen; lupöse Granulationen; Ulcus molle.

Mein Untersuchungs-Material erhielt ich durch die grosse Freundlichkeit der Herren Dr. Unna, Delbano, E. Fränkel, Simmonds und Engel-Reimers in Hamburg, sowie der Herren Professoren O. Israel-Berlin und Nauwerck-Chemnitz, denen allen ich hiermit an dieser Stelle für ihre liebenswürdige Unterstützung nochmals meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

(Fortsetzung folgt.)

---