

XXI.

Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten?

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

Von

Dr. A. Pappenheim.

(Hierzu Taf. XVI.)

II.

Technik und Untersuchungs-Methoden.

A) Deckglas-Präparate. Von dem zur Verfügung stehendem Material wurden Zupf-, Abstrich- und Klatsch-Präparate angefertigt.

Fixirt wurde, um die natürliche chemische Chromatophilie der Substrate nicht zu alteriren, lediglich physikalisch, und zwar trocken, durch Hitze nach Ehrlich-Rubinstein.

Von Färbungen kamen zur Anwendung alle zum Studium der Lymphocyten brauchbaren Methoden.

1. Färbung mit Methylenblau allein oder in Combination mit Eosin (simultan sowie successiv).

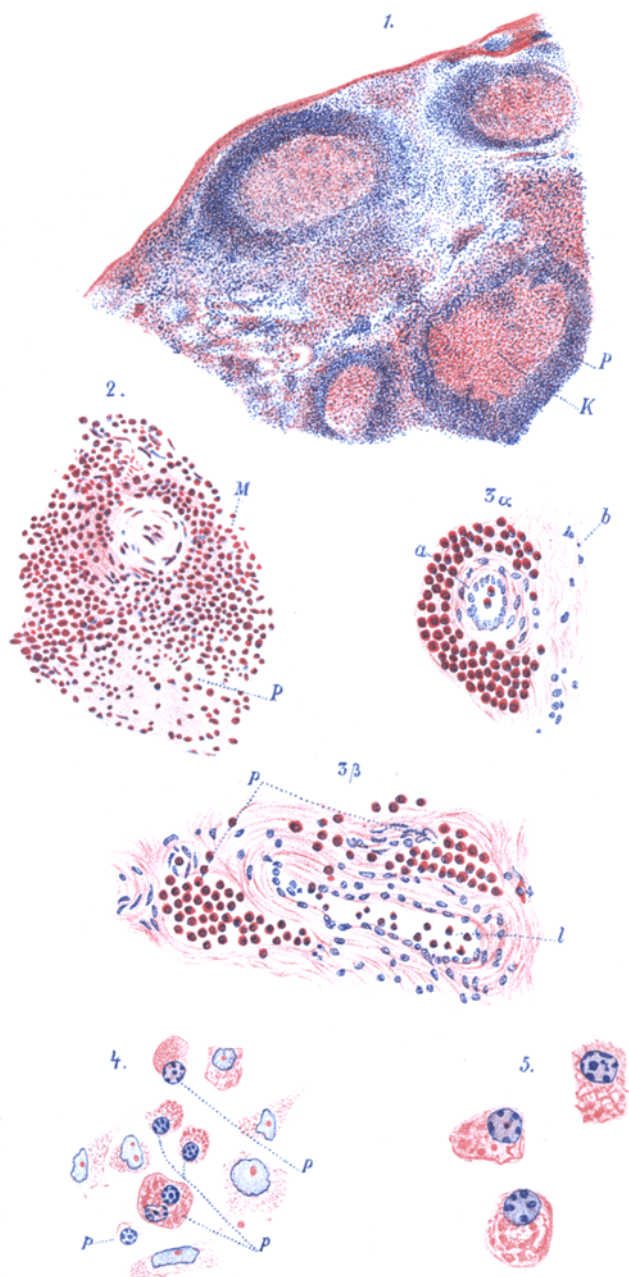
Hierbei erscheint bekanntlich der Kern der Lymphocyten schwach hellblau, ohne deutliche Structur, das schmale, netzig-faserige, stark basophile Plasma dagegen bei Lymphocyten, uninucleären Leukocyten und Uebergangszellen kräftig dunkelblau¹⁾ und ungekört.

2. Hämalaun mit und ohne Zusatz von Eosin färbt den Zelleib nur sehr schwach und diffus, lässt dagegen in den Kernen der kleinen Lymphocyten ein dichtes, knäueliges, dickfädiges und ungleichmässig engmaschiges Netz erkennen, während es bei den grossen Lymphocyten ein feineres, zarteres und etwas deutlicher und regelmässiger angeordnetes Gefüge erkennen lässt.

Im Ganzen färben sich die Kerne der kleinen Lymphocyten äusserst kräftig, die der grossen Lymphocyten und uninucleären Leukocyten dagegen bedeutend matter (Amblychromasie); sowohl bei den grossen, wie bei den kleinen Formen sind ein bis zwei kleine, scharf-runde, ausgesparte (negativ gefärbte) Flecke als Kernkörperchen zu deuten.

3. Der Vollständigkeit halber wurde auch Ehrlich's Triacid (in der Modification von Philipp Aronson) angewandt, obwohl diese für die

¹⁾ Nach Romanowsky-Nocht-Reuter erscheint das Plasma leuchtend blau, der Kern rothviolett, die Nucleolen ebenfalls blau.



übrigen Blutzellen äusserst brauchbare Färbung bekanntlich gerade für Lymphocyten, ebenso wie für Mastzellen herzlich wenig leistet. Die basische Componente dieses Gemisches, das Methylgrün, färbt lediglich Zellkerne und diese auch nur wenig distinct, aber keine sonstigen basophilen Structur-Elemente, also weder Bakterien, noch Mastzellen-Körner, noch Lymphocyten-leiber. Letztere erscheinen von dem sauren S-Rubin als eben sichtbare, homogene Gebilde, matt rosaroth tingirt.¹⁾

4. Ganz hervorragend als Reagenz zur Auffindung und Recognoscirung von Lymphocyten ist die Methylgrün-Pyronin-Methode, eine chemisch elective Doppelfärbung mittelst zweier basischer Anilin-Farbstoffe (A. Pappenheim, dies. Arch., 164, S. 110, 111). Hierbei erscheinen die Kerne der multinucleären ϵ -Leukocyten leuchtend grün (Methylgrün), ihr oxyphiles Zellplasma und ihre neutrophilen Granula ungefärbt; die α -Granulationen erscheinen als ungefärbte Lücken im röthlichen (basophilen) Zelleib. Die γ -Körnclung erscheint schön orangeroth, bezw. scharlachroth (Metachromasie des Pyronin). Die Kerne der uninucleären Lymphocyten und Leukocyten erscheinen in verschiedenen Abstufungen von röthlich-blau bis bläulich-roth (Methylgrün + Pyronin), also matt violett bis lilafarben. Ihre basophilen Zelleiber erscheinen hingegen leuchtend purpurroth (Pyronin).

Es ist klar, dass durch diese Färbung ganz specifisch die Mastzellen-Körner und Lymphocyten-Leiber hervorgehoben werden, und zwar in viel stärkerem Maasse, als es bei der Methylenblau-Färbung der Fall ist, bei der auch noch alle möglichen anderen Bestandtheile dieselbe blaue Farbe annehmen.

Da ich aus Erfahrung weiss, mit welchem, häufig leider nicht unge-rechtfertigten Misstrauen neue färberische Empfehlungen angesehen zu werden pflegen, so habe ich in meinem eigensten Interesse nochmals versucht, ob ich besonders conservativ veranlagten und skeptischen Fach-genossen nicht die Bekanntschaft mit dem Pyronin zu Gunsten anderer, schon eingebürgerter rother Farbstoffe ersparen könnte. Ueberhaupt kommen in Betracht lediglich folgende rothe basische Farbstoffe: Fuchsin, Neutralroth, Safranin, Magdalaroth, die alle bereits in die mikroskopische Technik eingeführt sind, ferner aber noch Chinolinroth, Pyroninroth und Acridinroth. Diesen rothen Farbstoffen ist nun in der That, wie ich mich überzeugt habe, das Vermögen zur Rothfärbung der Lymphocyten-Leiber principiell gemeinsam; unter den eingebürgerten Farbstoffen werden sogar Neutralroth

¹⁾ Ein an Stelle des Methylgrün Methylenblau führendes Triacid hat alle Vortheile des gewöhnlichen Triacids ohne dessen Nachtheile und kann im gewissen Sinne als panoptische Färbung sehr wohl für gewisse Zwecke die Concurrenz mit den Methylenblau-Eosin-Färbungen aushalten, besonders wenn die Lösung Methylenazur-haltig ist. Ueber die principiellen Unterschiede beider s. A. Pappenheim, Grundriss der Farbchemie, S. 181 ff.

und Safranin ebenfalls von den Mastzellen-Körnern, wie vom Schleim, metachromatisch beeinflusst; indessen ist, was für die praktische Brauchbarkeit der Färbung doch allein maassgebend ist, das principiell gleiche Verhalten dieser Farbstoffe im Einzelnen äusserst verschieden quantitativ abgestuft. Je nach seiner chemischen Constitution hat nemlich jeder einzelne dieser Farbstoffe auch seine specifischen Eigenthümlichkeiten; der eine Farbstoff färbt viel zu schwach, der andere färbt zu viel andere Dinge mit u. s. w. Als am ungeeignetsten, weil lediglich alkohol-löslich, mussten Magdala- und Chinolinroth von vornherein ausscheiden.

Gemische von Methylgrün und Fuchsin sind bereits von Ehrlich zur Lymphocyten-Färbung empfohlen worden (Anämie I, S. 29), das Fuchsin färbt aber ausserordentlich viele andere Substanzen auch noch mit und giebt keine Metachromasie für Mastzellen-Körner.

Ich selbst habe die beiden specifischsten Kern-Färbmittel unter den Anilinfarben, das Methylgrün und Safranin in Mischung früher mit gutem Erfolge benutzt (dies. Arch., 145, S. 148), besonders, wo es auf die Structur der Kerne ankam; für unsere Zwecke der Plasma-Färbung liefert aber das Safranin, ebenso wie das Neutralroth, viel zu schwache Färbung. Ueberhaupt verträgt das zu den Rosanilinen gehörige Methylgrün in Gemischen sich nicht so gut mit den beiden erwähnten (ringförmigen) Azinfarbstoffen, wie mit Rosanilinen und verwandten Farbstoffen.

Die für unsere Zwecke besten und brauchbarsten Resultate giebt daher Alles in Allem nach wie vor in der That das Methylgrün in Combination mit dem ebenfalls ringförmigen Pyronin. Diese Zusammensetzung verbindet alle Vorzüge der übrigen Gemische ohne deren Nachtheile. Die Kernfärbung der Lymphocyten ist wie bei der Methylgrün-Safranin-Mischung violett und kann fast mit einer Hämatoxylin-Färbung concurriren. Die Mastzellenkörner sind wie bei den beiden Azinfarbstoffen, im Gegensatz zu Fuchsin, metachromatisch gefärbt. Die Färbung der Lymphocyten-Leiber ist bei diesem Rosanilin-Farbstoff viel kräftiger, als bei den beiden Azinen. Ebenso, wie die ringförmigen Azine (Parachinone), färbt aber dieses ringförmige Rosanilin (Orthochinon), im Gegensatz zu dem offenen Fuchsin, nicht so viele andere Substrate mit, sondern beschränkt sich auf die Lymphocyten-Leiber.

Ich muss also leider schon auf der Verwendung dieses Farbstoffes bestehen. Ein einziger Farbstoff nur kann, nach meiner Erfahrung, die Concurrenz mit dem Pyronin aushalten, ja ist auch ihm in gewisser Beziehung vorzuziehen, das ist das bisher aber auch noch nicht in die Technik eingeführte Acridinroth (Leonhardt).¹⁾ Dieser zwischen den Rosanilinen und Azinen stehende ringförmige Farbstoff führt an Stelle des ringbildenden electronegativen Sauerstoff-Atoms beim Pyronin ein ringbildendes electro-

¹⁾ Pyronin sowohl, wie Acridinroth sind käuflich bei Dr. Grübler & Co., Leipzig.

positives Stickstoff-Atom. Der Farbstoff ist zwar etwas weniger bläulich, als das Pyronin, färbt aber dafür Mastzellenkörner noch stärker metachromatisch.

Man färbt nun das fixirte Deckglas-Präparat mit einer concentrirten wässrigen Lösung des Methylgrün-Pyronin-, bezw. Jodgrün-Acridinroth-Gemisches. Ich stelle mir die nöthige Farblösung jedesmal selbst frisch her, indem ich von den Farbstoffen in Substanz etwa 3—4 Theile (Feder-messerspitzen) Methylgrün und 1—2 Theile Pyronin auf ein Reagenzröhrchen gebe und etwa bis zu einem Viertel der Höhe (2—3 Finger breit) Aqua dest. auffülle. Die Lösung muss eben deutlich blau erscheinen. Bringt man einen Tropfen hiervon auf Fliesspapier, so tritt sofort physikalische Dissociation des Gemisches ein (Capillar-Analyse), indem der stärker und schneller diffundirende grüne Farbstoff eine leuchtende, rein grüne Peripherie um das dunkle, violettrothe Centrum des Fleckes bildet.

Ergebnisse der Deckglas-Methode.

Die instructivsten Resultate erhielten wir unstreitig vom Ulcus molle, ferner bei trocknen, gefässarmen Wund-Granulationen. Beim Ulcus molle kamen zwei Wege der Untersuchung zur Anwendung.

Wie Schnitt-Präparate ergeben (s. u.), bestehen die infiltrirten Ränder des Geschwüres ausschliesslich aus schön ausgebildeten grossen Plasmazellen in reichlichster Anhäufung, während das eitrige Exsudat im Krater des Geschwüres überwiegend aus multinucleären Eiterzellen besteht, deren Strom sich bis zu den Gefässen der Tiefe verfolgen lässt. Die wenigen in ihm befindlichen, deutlich als solche erkennbaren Lymphocyten (Plasmazellen) lassen auf Schnitt-Präparaten ihre Herkunft aus den Geschwür-Rändern, aus denen sie von dem vorbeifiessenden Exudat-Strom mit fortgerissen werden, durch ihre locale Anordnung innerhalb des Stromes deutlich erkennen; auch fehlen sie in den Blutgefässen.

Es wurde nun eitrige Exudat vom Patienten selbst direct in der üblichen Weise auf das Deckglas gebracht und daselbst vertheilt.

Die zweite Methode war die, dass ein extirpirtes Ulcus in toto mit der granulirenden Schnittfläche auf einem Deckglase abgeklatst wurde; alsdann durfte man auch hier in der Peripherie des Abklatsches nur Plasmazellen erwarten, während im Centrum der Befund von viel Eiterzellen und wenig Plasmazellen in Aussicht stand.

Wir fanden nun Folgendes:

a) In allen Präparaten fand sich eine beträchtliche Anzahl von Lymphocyten, sowohl der kleinen, wie auch ganz besonders der grossen Form, d. h. von Zellen, die alle jene für Lymphocyten charakteristischen morphologischen und tinctoriellen Reactionen aufweisen (relativ grosser, runder Kern, schmales, granulationsloses, aber faseriges Cytoplasma; stärkere Basophilie des Cytoplasmas als des Kernes, vor Allem aber charakteristische Erythrophilie des Cytoplasmas bei Methylgrün-Pyronin-Färbung).

b) In allen Fällen fanden sich neben diesen kleinen und grossen Lymphocyten Zellen von dem gleichen tinctoriellen Verhalten, aber einem derartigen morphologischen Habitus, dass wir sie als grosse uninucleäre Leukocyten ansprechen müssen. Auch Uebergangszellen mit eingebuchtetem Kern kamen häufig vor, dagegen niemals ungekörnte basophile multinucleäre Zellgebilde.

c) Nicht so selten fanden sich kleine lymphocytoide Formen, die vom typischen Lymphocyten-Habitus abweichen der Art, dass man sie als kleine uninucleäre Leukocyten bezeichnen könnte. Es sind dieses Zellen mit relativ breitem granulationslosen basophilen Zellleibe und kleinerem, äusserst stark färbbarem excentrischem Kern, wie sie im Blut zu den grössten Seltenheiten gehören. Diese Gebilde haben ganz die Paternoster-Erbsegestalt junger, eben aus der Mitose hervorgegangener pyknotischer Normoblasten, nur dass sie Hb-frei sind. Wie sollten auch kernhaltige Blutzellen im Granulationsgewebe sich vorfinden? Diese Gebilde als Pseudolymphocyten zu bezeichnen, wie L. Michaelis und Wolff wollen, halte ich nicht für correct; als Pseudolymphocyten bezeichnet Ehrlich kleine gekörnte Zellen vom Habitus typischer Lymphocyten (centraler Kern, schmaler Zellrand); es erscheint daher auch nicht angängig, sie als degenerative Derivate multinucleärer neutrophiler Leukocyten anzusehen, der Art, dass sich ein Stück Kern nebst etwas Plasma selbständig abschnürt (Ehrlich) und die Granulation dann verloren geht (Michaelis). Erstens nemlich ist der Zellleib der ϵ -Leukocyten oxyphil und zweitens fehlen überhaupt in diesen unseren Fällen oft multinucleäre Leukocyten völlig. Herr Impfarzt

Dr. Paschen in Hamburg hat mir in liebenswürdigster Weise prachtvolle Schnittpreparate von Vaccinepusteln demonstriert, wie ja auch Ehrlich zuerst die aus multinucleären Leukocyten entstandenen Pseudolymphocyten bei Pocken gesehen hat (Anämie I S. 49—52). Weder konnte ich alle dort gesehenen vielkernigen Gebilde als degenerierte multinucleäre Leukocyten anerkennen, noch waren die kleinen uninucleären Gebilde mit meinen kleinen lymphocytoiden Zellen identisch. (Vergl. auch Pappenheim, dieses Archiv 164, 1901, S. 111 Anm. 3.)

d) In allen Präparaten, mit Ausnahme des Schanker-Eiters, fanden sich neben den Lymphocyten und uninucleären Leukocyten kleinere und grössere Spindelzellen, die das gleiche tinctorielle und structurelle Verhalten, wie die erwähnten beiden ersteren Zellformen, aufwiesen.

e) In allen Präparaten, mit Ausnahme derer vom Ulcus molle, fanden sich grössere und kleinere, stets einkernige, bisweilen polymorphkernige, niemals aber multinucleäre Mastzellen. Bisweilen fanden sich gewisse Zwischenformen von uninucleären Lymphocyten oder Leukocyten zu Mastzellen, ganz ähnlich, wie man sie bisweilen bei Leukämie antrifft; es sind dies entweder grössere, schmalleibige Lymphocyten mit spärlicher Granulation, bezw. grosse uninucleäre Leukocyten, deren breiter Zellleib sich diffus metachromatisch färbt.

Von den gewöhnlichen Mastzellen des Blutes waren die erwähnten Zellformen, abgesehen von ihrer ausschliesslichen Einkernigkeit, noch dadurch unterschieden, dass sie einmal fast durchweg viel grösser und voluminöser, als die multinucleären entsprechenden Formen des Blutes erschienen, sowie ferner eine bedeutend reichlichere, weniger grobkörnige, feinere und in ihrer Form gleichmässigere Körnelung aufwiesen (ähnlich, wie dies Myelocyten im Gegensatz zu Leukocyten thun).

Die geschilderten Befunde sind kaum anders zu erklären, als dass wir es hier mit Plasmazellen zu thun haben.

Hierfür sprechen u. A. beim Ulcus molle ihre räumliche Anordnung und die Ergebnisse der Schnittfärbung, bei den Wundgranulationen ihr gleichzeitiges und durch Uebergangs-Bilder verknüpftcs Vorkommen mit Spindelzellen. Wir stehen also auch hier auf demselben Standpunkt, den wir bereits in einer früheren

Arbeit: „Ueber das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Ürethral-Secret“ eingenommen haben (s. Dieses Arch. Bd. 164, 1901, S. 108, 113, 118). Wir wissen aus den Ergebnissen der Schnittfärbung, dass im betreffenden Gewebe Plasmazellen in reichlichster Zahl mit Sicherheit vorhanden sind. Im Abklatsch-Präparat lassen sich aber andere Rundzellen, wie die besagten uninucleären Formen nicht finden, die man, anstatt dieser, für Plasmazellen hätte ansprechen können. (Ueber die Beweisführung, dass die Plasmazellen des Schnittpräparates keine Lymphocyten sein können, s. u.).

Mithin folgt hieraus, dass die Plasmazellen sich morphologisch und tinctoriell, wenigstens im Princip, völlig wie Lymphocyten verhalten, und, speciell mit Rücksicht auf die Methylgrün-Pyronin-Färbung, Lymphocyten-Reaction geben.

Die einzige, m. E. aber nicht principielle Abweichung von wirklichen Lymphocyten und den übrigen hämatogenen Zellformen besteht vielleicht darin, dass bei all' den erwähnten grossen Granulationszellen, grossen Lymphocyten, uninucleären Leukocyten mit rundem und polymorphem Kern, Mastzellen u. s. w., das Kerngerüst bei Hämatoxylin-Färbung, vielfach eine eigenthümliche, feingittrige Beschaffenheit, eine Art feinsten chagrinartiger Körnung aufweist. Die gleiche Beschaffenheit habe ich gelegentlich früherer Studien an den Kernen von Odontoblasten der Zahnpulpa auf Deckglas-Abstrichen beobachtet, so dass es wohl möglich ist, dass dieselbe noch vielen anderen bindegewebigen Elementen zukommt und somit ein Zeichen der bindegewebigen Natur dieser Elemente ist. (Ueber die Abweichung der kleinen lymphocytoiden Gebilde von typischen Blutlymphocyten s. o. sub c.)

B. Schnitt-Präparate. a) In erster Linie wurde selbstredend die Unna'sche Plasmazellen-Methode angewandt: Alkohol-Fixation, Celloidin-Einbettung, polychromes Methylenblau, Glycerin-Aether-Mischung.

Ich bin durchaus ebenfalls der Ansicht, dass genannte Methode keineswegs etwas Specifisches vorstellt, in dem Sinne, dass es etwa nur allein mit ihr gelänge, Plasmazellen zur Darstellung zu bringen. Ich bin durchaus der Ansicht von Jadassohn und Marschalko, dass dieses auch auf andere Weise gelingt, was übrigens Unna selbst bereits vorher, wie seine

zusammen mit Speck veröffentlichten Zusammenstellungen beweisen, ausdrücklich hervorgehoben hat. So kann man mit Anilinöl-Alkohol, ja selbst mit Phenolaceton positive Resultate erzielen. Indess nicht alle Differenzierungsmittel leisten bekanntlich Gleichwerthiges. Man findet die Plasmazellen, wenn man sie erst einmal kennt, auch bei der Unna'schen Anilin-Xylol-Entfärbung, welche weniger Granoplasma, als besonders das Spongioplasma schön zur Darstellung bringt; aber fraglos erscheinen sie bei der Glycerin-Aether-Methode quantitativ am allerschönsten und deutlichsten, ganz abgesehen davon, dass dieselbe alle anderen Methoden an Handlichkeit übertrifft.

Sicherlich kann man, wovon ich mich selbst überzeugt habe, Plasmazellen auch bei Sublimat-Fixation darstellen, auch kann man statt des polychromen Methylenblau andere basische Farbstoffe, wie Thionin und Toluidinblau, auch Indoinblau und Indazinblau verwenden. Fraglos aber hat die Unna'sche Methode zur schnellen und bequemen Auffindung und Darstellung von Plasmazellen vor allen anderen Verfahren ihre unbestrittenen Vorzüge.

Es verhält sich mit dieser Färbung ähnlich, wie mit der Nissl'schen Ganglienzellen-Methode. Nissl selbst hat für sein Verfahren ganz bestimmte Vorschriften gegeben, aber wie u. A. E. Heymann¹⁾ unter meiner Leitung gezeigt hat, geht es schliesslich auch bei anderer Fixation, Einbettung und Färbung. Ja selbst auch andere Differenzierungsmittel sind in letzterer Zeit hierbei mit Erfolg benutzt worden. Besonders interessant ist es, dass jüngst Luithlen und Sorgo die Unna'sche Plasmazellen-Methode auch auf Ganglienzellen angewandt und vorzügliche Resultate erhalten haben. Es entspricht dies der Voraussetzung, dass die Nissl-Lenkossek'schen Tigroidschollen dem Granoplasma der von Marschalko sogenannten Krümelzellen analoge Bildungen sind, aber keine Granulationen im Ehrlich'schen Sinne vorstellen, besonders nichts mit den basophilen Granulationen der Mastzellen zu thun haben, die sich ja auch bei der erwähnten polychromen Methylenblau-Methode, sowie gegenüber der Rosin-schen Triacid- und Neutralroth-Methode, ganz anders verhalten. Es ist diesen Autoren offenbar entgangen, dass Unna schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen hat, dass die Nissl'schen Körperchen nichts Anderes sind, als das Granoplasma der Ganglienzellen. Nachdem er bereits 1894 in seiner Arbeit über Mucin-artige Bestandtheile der Neurofibrome und des Central-Nervensystems (Monatshefte für praktische Dermatologie Bd. 18) anhangsweise zur Färbung des Granoplasma der Ganglienzellen 12 Methoden angegeben, sprach er im Anschluss an einen Vortrag von Frömmer „über die Bestandtheile der Nervenzelle“ im Hamburger biologischen Verein am 17. Januar 1899 ausführlicher über die Identität des Granoplasma mit den Nissl'schen Körperchen und des Spongioplasmas

¹⁾ E. Heymann, Dieses Archiv, Bd. 152, 1898.

mit der netzförmigen Structur der Ganglienzellen und empfahl den Neurologen das Studium der normalen Wund-Granulationen mittelst der dermatologischerseits gebräuchlichen Färbemethoden (s. Ref. in der Münchener med. Wochenschrift Jan. 1899). Zur Darstellung dieser Dinge also empfiehlt sich Alkohol-Fixation, alkalisches Methylenblau (basischer Farbstoff) und Differenzirung in Anilinöl-Alkohol oder Glycerin-Aether.

Wenn nun auch andere Methoden zum Ziel führen, so dürfte es m. E. die wissenschaftliche Usance erfordern, dass, wenn man die Resultate eines Autors nachprüft, man verpflichtet ist, in erster Linie sich an die vom Autor gegebenen Vorschriften zu halten. Kommt man dann zu anderen Resultaten wie der Autor — *à la bonheur!* — fängt man aber gleich, wie gewisse Nacharbeiter Unna's gethan haben, mit Modificationen an und kommt dann zu anderen Resultaten, so ist zum mindesten eine Discussion durch ihre eigene Schuld ausserordentlich erschwert.

Ich selbst unterschätze und verkenne keineswegs den nutzbringenden Werth der Modificationen; nur durch Modificationen kann der wahre Werth einer empfohlenen Methode festgestellt, ihre angeblich nothwendigen Einzelheiten eventuell reducirt und ihr Princip verstanden werden; ja, für gewisse Zwecke, die der betreffende Autor der Methode noch nicht im Auge gehabt hat, kommt man überhaupt nur mit Modificationen zum Ziel. Wer aber lediglich seinen Lebenszweck in der Ausklügelung von Modificationen sieht, der stellt sich doch wohl selbst das Zeugniß eines inferioren Geistes zweiter Ordnung aus.

b) Da möglicherweise Unterschiede in der Structur der Kerne zwischen Plasmazellen und Lymphocyten vorliegen konnten, war es Vorbedingung, möglichst präzise Kernfärbungen vorzunehmen. Demnach wurden Hämatoxylin-Präparate angefertigt, da, wie ich wiederholt betont habe, das Hämatoxylin in dieser Hinsicht alle anderen Kernfärbemittel weitaus übertragt. Weder Methylgrün, noch Vesuvín, noch Safranin, Methylenblau und Thionin, die alle in ihrer Art sehr gute Kernfärbemittel sind und, je nach dem bestimmten Zweck, ihre eigenen unersetzbaren Vorzüge aufweisen, können, wo es sich um die präziseste Darstellung der Kernstructur handelt, mit den Alaun-Hämatoxylin concurriren, welches selbst dem Alauncarmin wegen seiner dunkleren Nuance überlegen ist.

c) An dritter Stelle wurden die für Schnitt-Präparate lymphoider Organe und zum Studium der Wanderzellen empfohlenen Modificationen des Ehrlich'schen Triacids verwendet (Biondi-Heidenhain, Rosin, Bergonzini). Diese Färbungen ergaben ganz interessante Control-Präparate für die gleich zu schildernde folgende Methode, leisten aber für unsern eigentlichen Zweck nur wenig. Mastzellenkörner sind nicht darstellbar, das Cytoplasma der basophilen Lymphocyten, sowie der Plasmazellen wird mit dem sauren Säurefuchsin wenig schön und ungleichmässig gefärbt, und selbst die Kernfärbung, deren blosse Nuance nach Marschalko wichtige Unterschiede zwischen (bläulichgrünen) leukocyten Elementen,

wie den Lymphocyten, und fixen histiogenen Zellen (roth-violett) angeben soll, fällt viel zu inconstant aus, um verlässliche Schlüsse ziehen zu lassen.

d) Schliesslich habe ich auch versucht, die elective Methylgrün-Pyronin-Methode auf Schnitt-Präparate anzuwenden, ob sich vielleicht zwischen Lymphdrüsen- und Plasmazellen irgend welche wesentliche Unterschiede ergäben. Dieses war aber leichter gedacht, als gethan, da das Pyronin bei der Entwässerung des Präparates durch Alkohol völlig ausgezogen wird¹⁾. Diese geringe Alkohol-Beständigkeit der Färbung scheint allen rothen Farbbasen in höherem oder geringerem Grade gemeinsam zu sein, im Gegensatz zu den blauen Thiazinen Methylenblau und Thionin; wenigstens gelang es nicht, das Pyronin mit befriedigendem Erfolge durch Fuchsin, Neutralroth, Safranin oder Acridinroth zu ersetzen.

Da es sich nun bei der specifischen Lymphocyten-Doppelfärbung um eine elective Reaction handelt, so kam eine physikalische Successiv-Färbung gar nicht in Betracht. Es sollte ja nicht auf alle Fälle unbedingt eine Grünroth-Färbung irgend wie erzwungen werden, sondern ich wollte auch im Schnitt die gleiche chemische Reaction erhalten, wie im Deckglas-Präparat, was entsprechend den besonderen Bedingungen der Schnittmethode nicht ohne Weiteres zu erzielen war. Es handelt sich hier vielmehr darum, diese Reaction, falls sie wirklich eingetreten war, auch festzuhalten und so dem mikroskopirenden Auge zugänglich zu machen.

Im Einzelnen stellte es sich heraus, dass der im Farbgemisch gefärbte Schnitt im Wasser zuerst überschüssiges Methylgrün abgibt; beginnt er dann Pyronin abzugeben und bringt man ihn alsbald in Glycerin-Aether, so giebt er hier in erster Linie noch weiter Methylgrün ab. Kommt er schliesslich aber in Alkohol, so geht fast mit einem Schlage sofort alles Pyronin fort, während Methylgrün noch restirt. Auch wenn man den Glycerin-Aether überspringt, ist das Ergebniss ganz das gleiche.

Zwei Wege waren demnach denkbar: entweder weniger eingreifende mildere Differenzierungs- und Entwässerungs-Mittel, oder die Erhöhung der Resistenz gegen das übliche Entfärbungs- und Entwässerungs-Mittel, also den Alkohol. Dr. Unna rieth zu dem ersteren Weg; er schlug vor, etwa sämtliche Manipulationen der Färbung und Entfärbung, wie bei Gram-Weigert, auf dem Objectträger vorzunehmen, und als milde, der Färbung folgende Differenzierungs- und Entwässerungs-Mittel seine combinirten Salz Aniline zu versuchen, die ja stellenweise zugleich auch nachträglich beizend wirken. Der Erfolg war leider absolut negativ.

Ich beschritt deshalb den zweiten Weg, d. h. den der Beizen-Färbung. Die uneigentlichen Beizen, welche für basische Farbstoffe in Betracht kommen konnten, gaben keine Resultate. In erster Linie ist hier zu nennen die Alkalisierung der Farbstoffe mittels Kalilauge, Lith. carbonic., Borax

¹⁾ Franz Müller, Dieses Archiv Bd. 164, S. 470.

oder Seife. Das Pyronin wurde dadurch nicht Alkohol-fester gemacht, ob-
schon es in verstärkter Intensität gefärbt hatte.

Auch die Lösung der Farbstoffe in Anilinwasser machte ihre Färbung
nicht Alkohol-fest und auch die Combination von Alkalien oder alkalischen
Salzen mit Anilinwasser, welche zur Schwebefällung führt, konnte kein
befriedigendes Resultat geben.

Es musste deshalb zu den eigentlichen Beizungen geschritten
werden.

Der Färbung vorangehende Beizung verursacht bekanntlich Inversion,
d. h. giebt ein der substantiven Färbung reciprokes Resultat; basische
Kernfärbemittel werden durch die allein in Betracht kommende saure Beize,
durch die natürlich die chemische Chromatophilie des Substrates alterirt
wird, zu Protoplasma-Färbern; das vorher oxyphile Protoplasma ist durch
die saure Beize basophil geworden.

In unserm Falle haben wir es lediglich mit basophilen Substanzen
verschiedener Art zu thun, mit Kernen und basophilem Protoplasma. Es
ist klar, dass demnach vorangehende Beizung mit sauren Beizen ausge-
schlossen sein muss, da ja zu solchen nur oxyphile Substrate Affinität
haben. Würde man aber basische Beizen anwenden, so könnte man nach-
her keine basischen Farbstoffe verwerthen, sondern allein saure. Dies ist
ausgeschlossen, da es ja in unserem Fall darauf ankam, eine Lymphocyten-
Reaction mit Methylgrün-Pyronin zu erzielen. Daher erklärt es sich auch,
dass nach Unna¹⁾ vorhergehende Gerbung jede gute Granoplasma-Färbung
hindert.

Es konnte daher lediglich nur die nachträgliche Farbstoff-
Fixation in Betracht kommen, durch welche das erzielte substantive
Färbungs-Resultat auf dem nativen Substrat fixirt wird, ohne dass seine
präformirte chemische Chromatophilie alterirt worden wäre.

Da es sich für uns um basische Farbstoffe handelt, mussten saure
Beizmittel zur Anwendung gelangen. Hier hatten wir die Wahl unter
sauren Farbstoffen, Pikrinsäure, sauren Baumwoll-Salzfärbemitteln, (Primulin,
Chrysamin u. s. w.), ferner anorganischen Säuren, wie Chromsäure, Molyb-
dänsäure, dem Metalloid Jod (Jod-Kali) und der organischen Gallusgerb-
säure.

Als brauchbar, bezw. der Nutzbarmachung zugänglich, erwies sich nach
meinen Versuchen lediglich das Tannin in äusserst verdünnter wässe-
riger Lösung (3 Tropfen einer etwa 30 pCt.igen alten, braunen Tannin-
Lösung auf ein Uhrschälchen Wasser). Von allen angewandten und oben
genannten Beizen machte lediglich die Gerbsäure die Färbung wirklich
Alkohol-fest. Indess waren die so erzielten Resultate doch practisch noch
wenig brauchbar und litten unter allen möglichen Mängeln. Verwandte
man das Tannin nur in etwas zu concentrirter Lösung, so schrumpften die

¹⁾ Berl. kl. Wochenschrift 1892.

Präparate ungeheuer; liess man sie in der dünnen Lösung etwas zu lange, so war das Pyronin überhaupt nicht mehr zu entfernen, auch nicht, wenn man Glycerin-Aether vor dem Alkohol einschaltete, m. a. W.; es trat gar keine Differenzirung ein. Stahlnadeln waren bei den Manipulationen selbstverständlich ganz ausgeschlossen. Aber auch sonst erhält man bei dem Tannin-Verfahren leicht störende Niederschläge, und das Präparat bekommt, namentlich in seinen grün gefärbten Theilen, einen hässlich stumpfen, kalten und todtten Ton.

Fast all' den erwähnten Mängeln wurde mit einem Male abgeholfen, als ich, nach längerem Herumprobiren, endlich auf den Gedanken kam, statt des Tannins in wässriger Lösung den Tannin-Alkohol zu benutzen, d. h. das Tannin in Substanz in absolutem Alkohol zu lösen (3 bis 4 Federmesser-Spitzchen auf $\frac{1}{4}$ Reagenzglas).

Jetzt trat stets mit Leichtigkeit eine Differenzirung ein, das Pyronin wurde aus allen unerwünschten Theilen ausgezogen und haftete nur noch an jenen Substraten, zu denen es eine besondere chemische Affinität besass. Das Bild war klar und durchsichtig, das Präparat nicht geschrumpft, die Niederschläge auf ein Minimum reducirt. Das Resultat trat constant und ohne jede Launenhaftigkeit ein, wie man es von einer brauchbaren Methode verlangen muss, welche ja kein Kunststück eines Farbkünstlers sein soll, sondern sich in jeder Hand bewähren muss.

Die nachträgliche Tannin-Einwirkung hat somit eine doppelte Function erfüllt. Nach der einen Richtung hin hat sie als Säure den basischen Farbstoff aus jenen Substraten entfernt, auf denen er nur locker gebunden war, wo also nur geringe Basophilie (Acidität) vorhanden gewesen, nach der anderen Richtung ihn als saure Beize auf den Orten seiner Prädilection befestigt. Das Methylgrün, das ja nur in den Kernen chemisch haftet, wird demnach vom Tannin überhaupt nicht alterirt, wohl aber das Pyronin, welches bei der Schnittfärbung, ausser an den Lymphocyten-Leibern, zu denen es auf dem Deckglase eine besondere Affinität offenbart, auch noch an anderen Substraten haftet; aus letzteren aber wird es bei der Differenzirung wieder entfernt, auf den Lymphocyten-Leibern hingegen noch stärker fixirt.

Da es uns nun darauf ankommt, nicht sowohl Lymphocyten im Schnitt darzustellen, als vielmehr die Lymphocyten-Färbungen auf Plasmazellen anzuwenden, so konnte man der genannten Methode den Einwand machen, dass sie den Glycerin-Aether, dieses „specifische und classische“ Differenzierungsmittel der Plasmazellen-Darstellung umgeht. Um diesem Einwand zu begegnen, schaltete ich den Glycerin-Aether nach der Tannin-Behandlung ein, fand aber, dass derselbe absolut keinen Einfluss auszuüben mehr im Stande war. Vor der Tannin-Behandlung angewendet, entzieht er leicht zu viel Farbstoff; haben wir es doch nicht mit Farbstoffen von so hoher Tinctionskraft, wie bei den Thiazinen (Methylenblau), zu thun. Immerhin kann man ja, wenn man darauf Gewicht legt, den Glycerin-Aether nach

dem Tannin oder, mit Vorsicht, auch vor dem Tannin anwenden; die Resultate werden dadurch aber jedenfalls nicht geändert, und diese Interpolation erweist sich mithin hier als überflüssig.

Ich bin auf die Entstehung dieser Färbemethode, an der eigentlich wohl nur die Lösung des Tannins in Alkohol neu sein dürfte, deshalb etwas ausführlich eingegangen, damit ich Leuten, die sich beflissen fühlen, wieder irgend ein Modificationöchen zu ersinnen, die Arbeit etwas erleichtere und sie nicht nochmals Dinge zu versuchen brauchen, die ich schon probirt und verworfen habe. Die mir nöthig erscheinenden Modificationen habe ich bereits selbst vorgenommen; denn auch der Tannin-Alkohol lieferte zwar stets constante, nicht immer aber auch völlig Niederschlag-freie und absolut schöne Resultate. Ich versuchte deshalb einerseits den Alkohol, andererseits das Tannin durch verwandte Stoffe zu ersetzen.

Formol, Aceton und Formol-Aceton bewährten sich nicht als Lösungsmittel des Tannins, ebenso wenig Phenol, und so blieb ich beim Alkohol.

Statt der Gerbsäure versuchte ich die ihr verwandten Reducentien Pyrogallol, Brenzkatechin, Resorcin und Hydrochinon. Von diesen gab nicht nur weitaus die besten, sondern überhaupt auch allen Anforderungen genügende Resultate das Resorcin, in zweiter Linie das Hydrochinon, welche somit dem Tannin als überlegen sich erwiesen. Weniger gut und dem Tannin gleichwerthig fand ich Brenzkatechin und Pyrogallussäure. Das Resorcin, welches schon von Weigert bei der Färbung der *Elastica* als Beizmittel für Fuchsin, und, in Weigert's Laboratorium von Boeck in wässriger Lösung für Fadenpilze der Haut mit Erfolg verwendet worden ist, ist ganz besonders aus dem Grunde für unseren Zweck geeignet, weil, wie ich nachträglich ganz zufällig fand, dasselbe in spirituöser Lösung schon früher von Speck und Unna¹⁾ an Stelle des Glycols und des Glycerin-Aethers als fast gleichwerthiges Differenzirungsmittel zur Darstellung der Plasmazellen empfohlen worden war. Für unsere Zwecke aber differenzirt es nicht nur, sondern fixirt auch.

Die Ueberlegenheit des Resorcins und Hydrochinons über das Brenzkatechin, Pyrogallol und die Gerbsäure zeigt, dass hier nicht so die Zahl, als vielmehr die Stellung der Hydroxylgruppen das wesentliche Moment ist.

Da ich mit dem Resorcin völlig und in jeder Beziehung auskam, so bleibe ich bei meinen Versuchen hier stehen. Sicherlich werden sich noch andere brauchbare Stoffe an Stelle des Resorcins finden lassen. Wie mir Herr Dr. Unna neuerdings mittheilt, lässt sich die Methode noch dahin vereinfachen, dass man die Beize (des Resorcins) gleich dem Farbgemisch zusetzt; ja schliesslich liesse sich das Resorcin durch das einfache Phenol ersetzen.

¹⁾ Monatshefte Bd. 13, 1891, S. 368.

Anhangsweise sei noch bemerkt, dass sich auch hier von den übrigen rothen basischen Farbstoffen lediglich allein das Acridinroth als dem Pyronin ebenbürtig erwiesen hat.

Wir haben somit eine auch für Schnittpräparate zu verwendende chemisch-elective Doppelfärbung, bei der die Reaction in gleicher Weise sich vollzieht und zu Tage tritt, wie auf dem Deckglase.

Im Einzelnen gestaltete sich das Methylgrün-Pyronin-Resorcin-Verfahren, etwas abweichend von der Deckglas-Färbung, folgendermaassen¹⁾:

1. Färbung 2—5 Minuten in einer nur mässig concentrirten wässerigen Farblösung, die jedesmal der Art extemporirt wird, dass man 1—2 Theile (Federmesser-Spitzchen) Methylgrün und 2—4 Theile Pyronin (Acridinroth) in ein Reagenzglas giebt, und dann mit Aqua dest. bis zur Hälfte auffüllt: die Lösung muss deutlich röthlich-violett erscheinen.

2. Kurzes Abspülen im Wasser.

3. Differenziren in Resorcin-(Hydrochinon)-Alkohol bis keine rothe Farbe mehr abgegeben wird. Die Lösung enthält auf $\frac{1}{4}$ Reagenzglas absoluten Alkohols 2—3 kleine Spatelspitzchen Resorcin.

4. Kurzes Einbringen in Alkohol absolut, (bezw. Alkohol-Aether) zur Entfernung der letzten Reste Wassers (eventl. auch des Celloidins).

5. Aetherisches Oel.

6. Balsam.

a) Wenn wir nun diese Methylgrün-Pyronin-Resorcin-Methode bei lymphoidem Gewebe anwenden, so fallen schon bei schwächster Vergrösserung diejenigen Stellen, an denen die Lymphocyten-Reaction positiv ausgefallen ist, durch ihre leuchtend rothe Farbe auf. Am geeignetsten zur Recognoscirung einzelner Parenchymzellen erweisen sich naturgemäss diejenigen Organe, die die geringste Anzahl von Leukocyten-Gruppen führen, also die Lymphfollikel, die Lymphdrüsen und Tonsillen. Hier findet man, dass merkwürdiger Weise nur die Centren der Lymphknoten in der leuchtend purpurrothen Farbe hervorstechen, während ihre Peripherie mehr oder minder röthlich-violett bis bläulich-grün erscheint. Je nach dem jeweiligen physiologischen und pathologischen Zustand ist dieses rothe Centrum stärker oder geringer entwickelt im Verhältniss zur bläulichen Peripherie; unter besonderen Umständen kann es sogar bis auf ein Minimum (von 2—3 Zellen) reducirt sein.

Wir werden also nicht fehl gehen, die Elemente jener roth gebliebenen Stellen als Keim-Centrums-Zellen oder grosse Lymphocyten anzusprechen.

Die gleichen Verhältnisse finden wir nun auch in der Milz, bezw. den Malpighi'schen Körperchen derselben wieder, sowie ferner auch im Knochenmark.

¹⁾ S. A. Pappenheim, Eine neue chemisch-elective Doppelfärbung für Plasmazellen (vorläufige Mittheilung). Monatshefte für practische Dermatologie 1901.

Bei stärkeren Vergrösserungen können wir erkennen, dass bei unserer Färbung die meisten Kerne, besonders die der grösseren Zellformen, röthlich-violett (Methylgrün $\leftarrow +$ Pyronin) erscheinen. Allein die kleineren Zellen scheinen mehr oder minder bläulich-grüne Kerne (Methylgrün $+ \rightarrow$ Pyronin) zu führen.

In den Lymphdrüsen haben nun die grossen Zellen mit leuchtend roth gefärbtem Plasma bläulich-rothe Kerne, die zum Theil gross und rund, zum Theil etwas eingebuchtet, zum Theil aber auch relativ klein, ovalär und vielfach excentrisch gelagert sind.

Auch die kleinen, grünlich-blauen Kerne der Peripherie erscheinen nicht sämmtlich vollständig rund, sondern vielfach auch etwas mehr oder minder unregelmässig.

In der Milz und ihren Follikeln liegen die Verhältnisse genau so, wie in den Follikeln der Lymphdrüsen. In der Pulpa gleichen die Zellen hinsichtlich der Grösse und Form ihrer Leiber und ihrer Kerne durchaus denen der Follikel-Keimcentren; auch die Färbung der Kerne (violett bis blauschwarz) ist die gleiche. Dagegen hat der Zelleib nicht jene charakteristische Rothfärbung angenommen, sondern erscheint mehr oder minder diffus matt-gelblich.

Im Knochenmark finden wir im Grossen und Ganzen die gleichen Verhältnisse wieder, wie in der Milz, nur treten hier noch in besonders grosser Zahl kleinere Zellen mit grünlich-blauen bis grau-grünen Kernen hinzu; die eine deutliche multinucleäre Kernfigur aufweisen. Eine genaue Analyse der den grossen Pulpazellen ähnlichen Elemente und ihre Rubricirung in die verschiedenen Formen von grossen lymphoiden oder gekörnten Myelocyten ist bei dieser lediglich basischen Färbung nicht möglich.

Bei Oel-Immersion findet man nun:

1. Dass auch die kleinen, mehr oder minder runden und einfach gestalteten blau-grünen Kerne der Follikel-Peripherie vielfach doch noch einen meist ganz schmalen, gerade eben sichtbaren, meist nur mattrosa, viel seltener einen leuchtend roth gefärbten Leibessaum erkennen lassen; mithin, dass diese kleinen Lymphocyten ebenfalls eine, wenn auch nur schwach angedeutete Pyronin-Reaction aufweisen.

2. In der Milz und dem Knochenmark lassen dagegen die blau-grün gefärbten multinucleären Kerne entweder (gewöhnlich) gar keine gefärbte Leibessubstanz erkennen, oder sie führen orange-gelb gefärbte Körnelung (Mastzellen).

Im Speciellen verhalten sich nun in cytologischer Hinsicht die basophilen Lymphocyten folgendermaassen:

Die kleinen typischen Lymphocyten lassen, wie schon hervorgehoben, ein deutlich gefärbtes Granoplasma oft nicht erkennen; bei den allerkleinsten Formen scheint es sogar völlig zu fehlen. Ihr Kern ist mehr oder minder bläschenförmig mit deutlichem, meist rundem,

bisweilen leicht unregelmässigem Kern-Contur und lässt im Innern wenige, unregelmässig verteilte Chromatin-Körnchen erkennen.

Die grossen Keimcentrums-Zellen, die sämtlich charakteristische Rothfärbung besitzen oder angenommen haben, lassen auch sämtlich ein scholliges Granoplasma¹⁾ im Sinne Unna's erkennen. Häufig ist der Zelleib nur schmal und umgiebt dann einen grossen, centralen, runden bis ovalen, oder auch etwas eingebuchteten Kern; meistens jedoch ist er voluminös und um einen relativ kleinen, rundlichen, centralen Kern gleichmässig, oder einem excentrisch gelagerten runden oder ovalen Kern mehr einseitig angeordnet. Wir sehen also auch hier, dass die grossen Lymphocyten und grossen uninucleären Leukocyten eine gemeinsame Gruppe, eine untrennbare genealogische Einheit, bilden. Uebrigens geben die gleiche färberische Reaction, wie die eben genannten Zellformen, auch die Myeloplaxen und Osteoklasten, welche sämtlich durch Zwischenformen mit den grossen, einkernigen, lymphoiden Parenchymzellen verbunden scheinen.

Was die feinere Kernstructur dieser grösseren Zellformen anbetrifft, so kann man hier häufig Kerntheilungs-Formen wahrnehmen. Oft erscheint das Kerngerüst stark verklumpt, ein anderes Mal wiederum bläschenförmig, fast ohne Inhalt. Speciell bei jenen ovalären Formen mit excentrischen ovoiden Kernen findet man ein deutlich ausgesprochenes Kerngerüst, in welchem 4—8 Chromatinbälkchen ziemlich regelmässig in radiärer Anordnung von einem roth gefärbten Centrum (Nucleolus) ausstrahlen und in centrifugaler Richtung nach der Peripherie hinlaufen, wo ihre sich verbreiternden Enden zusammenstossend eine Kern-Membran markiren (Radkerne).

Diese letzteren Zellen erscheinen also morphologisch, wie vorstehende Beschreibung zeigt, völlig gleich den grossen, typischen Plasmazellen; ja häufig zeigen sie auch deutlich einen circumnucleären, helleren, halbmondförmigen Hof.

Diese Zellen sind, wie erwähnt, je nach dem functionellen oder anatomischen Zustand des betreffenden hämatopoetischen Organes mehr oder minder zahlreich, finden sich aber stets auch in völlig normalen Organen, und auch Unna hat die ihm von mir vorgelegten Präparate grosser Lymphocyten als eine vorzügliche Darstellung von „Plasmazellen“ anerkannt.²⁾ Es ist klar, dass sie besonders dann, wenn sie sehr gering an

¹⁾ Es würde sich lohnen, diese Färbung auch auf Ganglienzellen anzuwenden.

²⁾ Pinkus (Anämie III, S. 18, 26, 64) schildert die Structur der Lymphocyten in Schnittpräparaten der Art, dass man die aufgezählten Kriterien ebensowohl für Plasmazellen in Anspruch nehmen kann. Er spricht dort davon, dass die Kernstructur aus 2—3 im Centrum des Kerns liegenden und 5—10 am Rande herum gruppierten Chromatin-

Zahl sind, bei der singulären Methylenblau-Färbung äusserst schwer oder gar nicht aufzufinden sind, so dass diese „Plasmazellen“ Hodara entgehen konnten, der ja bekanntlich nur Pseudo-Plasmazellen, d. h. uninucleäre Leukoocyten aufzufinden im Stande war.

Gerade das scheint nemlich ein wesentlicher Vorzug unserer Doppelfärbung vor der singulären Methylenblau-Färbung zu sein, dass sie auch in einem Gewebe, welches reich an Zellen mannigfachster Art ist, das Vorhandensein auch von noch so wenig granoplasmatischen Zellen mit Sicherheit constatiren lässt. Gerade weil diese Methode ihrer Natur nach electiv wirkt, ist man nicht genöthigt, wie bei der Methylenblau-Färbung, bei der auch sonstiges Protoplasma in der gleichen Farbe mit tingirt ist, beim Suchen auf die morphologische Structur des Cytoplasma zu achten; alles übrige Cytoplasma ist hier entweder gar nicht gefärbt, oder es ist gefärbt; dann aber nicht, wie beim Methylenblau, nur schwächer (nicht basophil) oder stärker (basophil), sondern qualitativ und chemisch verschieden, mattgelb (nicht basophil) oder mehr oder minder roth (basophil).

Diese durch die Nuance abgegrenzten rothen Zellen heben sich derartig aus der Umgebung ab, dass man sie gar nicht zu suchen braucht, sondern das Auge fast unwillkürlich die macula lutea darauf einstellt.

β) Die gleichen Vorzüge machen sich nun auch bei der Anwendung unserer Methode auf Granulationsgewebe geltend. Auch hier stellt es sich heraus, dass lediglich die grossen, Granoplasma-reichen Plasmazellen deutliche Lymphocyten-Reaction abgeben, d. h. runde, violette Kerne mit charakteristischer Structur und rothem, centralem Nucleolus in ovalem, voluminösem, leuchtend roth gefärbtem Zellleib führen. Die gleiche Reaction geben ferner die Langhans'schen Riesenzellen.

Roth gefärbt erscheint allerdings auch das faserige und voluminöse Spongioplasma der fixen Bindegewebszellen, doch ist ihr Kern gewöhnlich diffus rein hellblau oder hellgrün ohne eigentliches Gerüstwerk, in dem sich lediglich ein bis zwei oder drei leuchtend rothe Kernkörperchen abheben. Fusiforme Zellen mit typischen Plasmazellkernen, die sich recht häufig finden, sind wegen ihrer abweichenden äusseren Zellform nicht als Plasmazellen, sondern als Zwischenformen von oder zu Spindelzellen aufzufassen.

massen besteht; dass die Protoplasma-Structur zuweilen mehr körnig ist, zuweilen eine Art unregelmässig wabiger Structur erkennen lässt, die sich in besonders deutlichen Exemplaren als lockeres zartfaseriges Netzwerk darstellt. Dieses lockere Wabenwerk lässt kurze Ausläufer unregelmässig fetzig in die Umgebung ausstrahlen, bezw. der Zellleib löst sich am Rande sternförmig auf. (Vgl. hierzu die Beschreibung der Plasmazellen im Schnitt und der Lymphocyten im Deckglas in Theil I dieser Arbeit [dieses Archiv, 165, 1901, S. 393, 394].)

Die multinucleären Leukocyten bestehen scheinbar lediglich aus graugrünen Kernen ohne gefärbten Zellleib.

Ein nur mattröthes Cytoplasma führen erstens die grossen un-nucleären Leukocyten innerhalb der Blutgefässe, zweitens die kleinen Lymphocyten innerhalb der Blutgefässe, sowie die kleinen Plasma-Tochterzellen des Granulationsgewebes, doch fehlt dasselbe auch hier bei beiden auch häufig ganz.

Im Gegensatz zu den grossen Plasmazellen führen die kleinen Tochterzellen also einmal sehr schmales, oft nur matt gefärbtes, bisweilen gar nicht vorhandenes Granoplasma, andererseits aber auch meist bläschenförmige Kerne, ohne deutliches charakteristisches Kerngerüst, welches höchstens hier und da vereinzelte Chromatinkörnchen enthält. Wir müssen demnach annehmen, dass bei der fortgesetzten Theilung der Mutterzellen die deutliche Kernstructur der letzteren nicht mehr zur völligen Ausbildung kommt, sondern auf einer unvollkommenen Stufe stehen bleibt. Es sind somit die kleinen Plasma-Tochterzellen von typischen kleinen Lymphkörperchen sowohl der Circulation wie der lymphoiden Organe principiell nicht zu unterscheiden. Wir haben also gleiche Erscheinungsform bei Zellen verschiedener Bedeutung; sind doch, wie wir annehmen müssen, die kleinen Lymphocyten gerade weiter und höher entwickelte Formen, als die grossen Lymphocyten, bei denen das Kerngerüst während und durch die Theilung eine höhere Differenzirung durch chromatische Metakinese erlangt.

Die Itio in partes des grün-rothen Farbgemisches bleibt aus bei den Elementen der Rundzell-Sarcome, sowie der Mykosis fungoides. Hier erscheinen Kerne und Zellleiber gleichmässig matt-violett, die Zellleiber ohne Granoplasma, die Kerne von ganz anderer Structur, wie die Plasmazellen, die sich in der Umgebung dieser Geschwülste constant finden, und die somit möglicher Weise die Ausgangsform der entarteten Rundzellen bilden, möglicher Weise aber auch in keinem Connex zu ihnen stehen, sondern den reactiven Rundzellwall des gesunden Gewebes um die heterogene Gewebs-Formation darstellen. Allein die Elemente der sogenannten Lymphosarcome geben typische Lymphocyten-Reaction und sind demnach als Lymphocyten, bzw. Plasmazellen anzusprechen.

Schliesslich sei noch erwähnt werden, dass die Schanckerbacillen bei unserer Färbung ebenso wie bei der Nicolle'schen gefärbt bleiben.

Resultate der Schnitt-Färbung.

a) Rücksichtlich der verschiedenen Granulome ist ganz allgemein nur das zu sagen, dass dieselben sämmtlich stets grosse Plasmazellen führen, nur dass diese oft ausserordentlich spärlich sind und dann nur mit der Methylgrün-Pyronin-Resorcin-Methode aufgefunden werden können. Auch Mitosen derselben

sind selten, aber bei einigem Suchen stets auffindbar. Viele Granulome dagegen, wie z. B. das Ulcus molle, bestehen wiederum nur aus grossen Plasmazellen.

Wie das gegenseitige Zahlen-Verhältniss zwischen grossen und kleinen Granulationszellen schwankt, so schwankt auch die Art ihrer gegenseitigen localen Anordnung sowie ihre Anordnung zu den Gefässen je nach dem betreffenden Krankheits-Process, für den diese Anordnung specifisch zu sein scheint. Gewöhnlich pflegen die grossen Plasmazellen sich an der Grenze gegen das umgebende „normale“, d. h. reagirende Gewebe hin und demnach vielfach ebenso, wie die Mastzellen, an der Grenze der Gefässwände zu finden.

Stets lassen sich Spindelzellen mit Radkernen nachweisen, wie dieses ja auch schon Joannovics und Krompecher beschrieben und abgebildet haben. Durch ihre Anordnung und ihr Lagerungsverhalten zu den runden Plasmazellen wird jeder vorurteilsfreie Beobachter gezwungen, nicht nur einen Uebergang der Plasmazellen zu Spindelzellen anzunehmen, wie besonders bei vernarbenden Granulationen, bei atrophischer Leber-Cirrhose, bei tertiärer Syphilis der Leber und in jenen Fällen lymphatischer Leukämie, die mit starker Gefäss-Verdickung einhergehen, sondern auch eine Entstehung von Plasmazellen zuzulassen.

Bilder, die in zwangloser Weise für eine unzweideutige Herkunft der Plasmazellen aus dem Gefässinhalt hätten verwerthet werden können, wurden vollständig vermisst, die Anordnung der Plasmazellen zu den Gefässen und speciell der grossen Formen zu den kleinen verhielt sich vielmehr stets so, wie sie Unna geschildert und für seine Ansicht wohl in überzeugender Weise hat verwerthen können, und wie wir es im Theil I d. A. referirt haben, wo wir die Ansichten Marschalko's und Ribbert's von der Natur des Rundzellgewebes ablehnen mussten.

Besonders beim Ulcus molle liess sich constataren, dass die Zonen der peripherischen, äusserst starken Plasmazellen-Ansammlung und die des centralen multinucleären Leukocyten-Stromes deutlich getrennt waren, wensschon hier und da einige wenige

Plasmazellen den multinucleären Wanderzellen beige- gemengt schienen, was sich durch passives Mitfortgerissenwerden leicht erklären lässt. Im Uebrigen umgaben lediglich grosse Plasmazellen unmittelbar die Gefässe und constituirten die Wände auch der Arterien, während im Gefässlumen nur hie und da kleine Granoplasma-freie Lymphocyten anzutreffen waren.

Dass sich Plasmazellen nicht nur bei chronischen interstiellen Entzündungen oder chronischen Granulations-Geschwülsten finden, beweist ihr Vorkommen in den infiltrirten Rändern des Ulcus molle.

In cytologischer Hinsicht ist zu bemerken, dass die Mastzellen sich hier, wo sie vorkommen, und sie fehlen fast nie, stets einkernig verhalten. Beim Hindurchkriechen durch die Gewebsspalten kann dieser eine Kern zwar ebenso, wie die ganze Zelle, polymorphe Form annehmen, doch findet sich nie eine runde Zelle mit typischer multinucleärer Kernfigur.

Recht häufig findet man, worauf auch schon Krompecher hingewiesen hat, typische grosse Plasmazellen mit typischer Radkernfigur, die in ihrem ovoiden Zelleib statt des Granoplasma eine deutliche Mastzellen-Körnung führen und als Uebergangsformen von Plasmazellen zu Mastzellen aufzufassen sind.

Die kleinsten Plasma-Tochterzellen eines Granuloms führen meist weder typische Radkerne, noch deutlich nachweisbares Granoplasma; sie gleichen völlig kleinen Lymphocyten, und dieses auch schon in solchen ganz normalen Granulomen, bei denen von besonders starker Lymph-Durchströmung nicht die Rede sein kann. Das Granoplasma kann hier nicht auf degenerativem Wege verloren gegangen sein, sondern nur auf dem Wege der fortgesetzten Theilung.

Die Elemente der Rundzellen-Sarcome verhalten sich nicht wie Plasmazellen.

b) In allen normalen lymphoiden Organen sind typische grosse Plasmazellen mit Granoplasma - Reaction nachzuweisen, d. h. Zellen, die typische Plasmazellen - Verhältnisse in morphologischer und tinctorieller Hinsicht aufweisen und die wir nach ihrem sonstigen Verhalten als theilungsreife

Keimcentrums-Zellen oder grosse Lymphocyten bezeichnen müssen. Das einzige, was diese Zellen von den entsprechenden grossen Granulationszellen unterscheidet, ist vielleicht der Umstand, dass auch bei Methylenblau-Färbung sich ihr Plasma nicht immer ganz so stark färbt, wie bei jenen, und dass die Bläschenform der Kerne etwas häufiger zu sein scheint, als die Radform. Dies ist aber nur ein gradueller Unterschied. Es finden sich stets auch ganz typisch gestaltete Formen. Die kleinen Lymphocyten führen dazu vielfach kein eigentliches Granoplasma.

In pathologisch veränderten Lymphdrüsen verschiebt sich das gegenseitige Zahlenverhältniss der grossen und kleinen Lymphocyten derart, dass die Lymphknoten z. B. bei acuter Lymphämie nur aus grossen Lymphocyten, in gewissen Fällen von chronischer Lymphämie fast nur aus kleinen Lymphocyten zu bestehen scheinen. Bei der chronischen Hypertrophie der Mandeln sind in gleicher Weise die Keimcentren und die Peripherie der Follikel in Hyperplasie begriffen.

Es ist klar, dass bei der fast absoluten Gleichheit von Lymphocyten und Plasmazellen dort, wo beide neben einander vorkommen, es direct unmöglich ist, eine bestimmte Zelle in die eine oder die andere Gattung zu rubriciren. Ein solches ist z. B. der Fall bei der chronisch interstitiellen Granulation innerhalb der Lymphdrüsen; ferner bei der extrafolliculären Schwellung der Peyer'schen Plâques beim Typhus, in gewissem Sinne auch beim Lymphosarcom und den sogen. Metastasen bei lymphatischer Pseudo-Leukämie.

Bei gewissen Fällen von lymphatischer Leukämie und den chronisch indurirten fibrösen Lymphdrüsen tertiärer Lues sind demnach auch Uebergänge zwischen kleinen Lymphocyten zu stromatischen Spindelzellen auffindbar.

Wie im embryonalen oder leukämischen Knochenmark Uebergangsformen zwischen grossen Lymphocyten und Myelocyten mit Mastzellen-Körnung jederzeit aufzufinden sind, so sind unter gewissen pathologischen Umständen, wie z. B. in typhösen Lymphdrüsen, auch innerhalb des Parenchyms grosse plasmazellähnliche Lymphocyten nachweisbar, welche an Stelle von Granoplasma in ihrem voluminösen, ovoiden Zelleib eine deutliche

Mastzellen-Körnung führen. Diese parenchymatischen, sessilen, runden Mastzellen vom Typus grosser Lymphocyten müssen demnach von den stromatischen wandernden Mastzellen der Septen, Trabekel und Kapsel unterschieden werden.

Die kleinen Lymphocyten der Blutbahn verhalten sich principiell wie die kleinen, reifen Lymphocyten der Lymphknoten. Die grossen, grosskernigen, uninucleären, ungekörnnten Leukocyten der Blutbahn führen deutlich färbbares Cytoplasma, wenn schon oft von etwas matterer Nuance, als im festen Drüsengewebs-Verband. Grosse Lymphocyten waren innerhalb der Blutbahn in unseren Leukämie-Präparaten leider nicht mit wünschenswerther Sicherheit zu constatiren.

Resumé der entsprechenden Ergebnisse bei hämatologischer und histologischer Untersuchung.

1. Unsere Deckglas-Präparate haben ergeben, dass sich grosse und kleine Plasmazellen auf dem Deckglase tinctoriell und morphologisch im Wesentlichen völlig ebenso verhalten, wie entsprechend grosse und kleine Lymphocyten.

2. Die Schnitt-Präparate haben gezeigt, dass sich die Lymphocyten essentiell völlig isomorph und isochromatophil verhalten, wie Plasmazellen, und zwar entsprechen die grossen Lymphocyten in jeder Weise den grossen Plasmazellen, die kleinen Lymphocyten den kleinen Plasmazellen. Während aber die grossen Lymphocyten ausgesprochene Granoplasma-Reaction geben, wie die grossen Plasmazellen, sind die kleinsten Plasma-Tochterzellen, im Gegensatz zu den grossen Mutterzellen, auch normaler Weise oft frei von Granoplasma und verhalten sich in Folge dessen nicht nur morphologisch, sondern auch tinctoriell wie kleine Lymphocyten.¹⁾

In beiden Fällen haben wir Ursache, die kleinen Formen durch Theilung aus den grossen abzuleiten; während aber der

¹⁾ Da auf dem Deckglase beide, sowohl kleine Lymphocyten, wie kleine Plasmazellen positive, basophile Granoplasma-Reaction geben, muss der Mangel im Schnitt-Präparat auf die vorbehandelte Fixation zu beziehen sein, nicht aber als degeneratives, natürliches Geschehniss. Auffallend ist dabei aber doch, dass im Schnitt die kleinen Lymphocyten der lymphocytopoëtischen Organe nur vielfach Granoplasma-frei sind, während sie es in der Blutbahn stets zu sein scheinen.

kleine Lymphocyt anscheinend höher differenziert ist, wie der grosse, gewissermaassen die reifere und vollendetere und weniger variablere Form des Lymphocyten darstellt, dürfte die kleine Plasma-Tochterzelle als ein unvollkommenes, noch weniger ausgebildetes Indifferenz-Stadium zu betrachten sein.

3. Unwesentlich scheinen mir die geschilderten Unterschiede zwischen Türks Reizungsformen und grossen Lymphocyten, sowie zwischen den kleinen lymphocytoiden uninucleären Granulationszellen und kleinen Lymphocyten zu sein, sowie ferner der Umstand, dass quantitativ in Granulomen eine grössere Zahl ganz typischer Plasmazellen vorkommt als in Lymphomen, bei denen Zellen mit schwächer färbbarem Granoplasma und Bläschenkernen an Zahl überwiegen.

4. In Schnitt- und Deckglas-Präparaten kann man Uebergangsbilder von grossen Plasmazellen, bezw. Lymphocyten zu Mastzellen nachweisen.

Was nun die geringen Differenzen zwischen mir und Unna hinsichtlich der kleinen Plasmazellen betrifft, so fallen dieselben bei der grundsätzlichen Uebereinstimmung zwischen uns beiden hinsichtlich der Genese der Plasmazellen überhaupt, kaum ins Gewicht.

Unna hat von vorn herein die Möglichkeit ins Auge gefasst, dass die Plasma-Tochterzellen aus den Plasmazellen durch Theilung entstehen, und er ist in allen seinen Publicationen auf diesen Punkt wenigstens anmerkungsweise zurückgekommen. Aber die thatsächlich vorhandene Seltenheit der Mitosen und die Schwierigkeit, den wenigen in Mitose begriffenen Zellen anzusehen, ob sie Plasmazellen sind, bewog ihn, sich nach dieser Richtung sehr zurückhaltend auszusprechen und daneben andere Wege nicht bloss zuzulassen, sondern als die hauptsächlichsten zu betrachten, auf denen aus Plasmazellen Plasma-Tochterzellen werden, nemlich 1. den der Granoplasma-Atrophie und 2. den der amitotischen Theilung. Wie ich aus mündlicher Unterredung weiss, behauptet Unna auch heute noch, dass die Mehrzahl der kleinen Plasmazellen der Granulome der Haut atrophische grosse Plasmazellen seien und stützt diese Behauptung durch den Nachweis atrophischer Protoplasma-Reste an kleinen Plasmazellen der Cutis im Gegensatz zu dem Mangel solcher

Reste an den kleinen Lymphocyten in den bluterfüllten Cutisgefässen derselben Schnitte. Ich habe dem gegenüber mich nicht davon überzeugen können, dass sich alle Plasma-Tochterzellen in Bezug auf Protoplasma principiell anders verhalten, wie die kleinen, noch nicht in die Blutbahn gelangten Lymphocyten der lymphoiden Organe und stimme in dieser Beziehung Marschalko bei, stütze mich dabei jedoch der Hauptsache nach nur auf meine Pyronin-Methylgrün-Methode und die Methylenblau-Glycerinaether-Methode, während Unna seine Anschauung unter Anderem auch mittels der Methylenblau-Anilin-Alaun-Methode gewonnen hat. Ein weiterer geringerer Differenzpunkt zwischen mir und Unna wird der, dass ich nicht — wie Unna — glaube, dass das Granoplasma bei im Blut circulirenden Zellen unbedingt verloren gehen muss, wenschon dies bei anisotonischen Formen öfters der Fall sein wird. Ich stütze mich hierbei vornehmlich auf das Verhalten der grossen mononucleären basophilen Leukocyten im Schnitt, sowie auf das Verhalten der Lymphocyten auf dem Deckglas.

Auch unsere eigenen Untersuchungen haben demnach ergeben, dass Marschalko im Recht ist gegenüber Unna, wenn er behauptet, dass es mittels Färbung nicht möglich ist, Plasmazellen von Lymphocyten, histiogene Elemente von Zellen des Blutes überall mit Sicherheit zu unterscheiden. Wir müssen nemlich Marschalko gegenüber Hodara zustimmen, dass die lymphoiden Organe unter normalen Verhältnissen „Plasmazellen“ führen; wir können aber Unna nicht beistimmen, dass dieses Granoplasma verloren gehen muss, wenn die granoplasmatischen Zellen aus dem Granulom, bezw. den lymphoiden Organen in die isotonisches Serum haltige Circulation gerathen, wie wenigstens das Verhalten der grossen uninucleären Leukocyten zeigt.¹⁾ Andererseits sehen wir uns genöthigt, im Gegensatz zu Unna zu behaupten, dass wenigstens die kleinsten Rundzellen eines Granuloms auch normaler Weise Granoplasma-frei sind, so dass man ebenfalls nicht anzunehmen nöthig hat, dass erst eine degenerative Auslaugung durch Lymphe nöthig ist, um diesen

¹⁾ Ueber das Verhalten der grössen Lymphocyten im Blut geben unsere Schnittpräparate leider nicht genügenden Aufschluss.

kleinen Zellen, wenn sie in die Circulation gerathen, Lymphocyten-Charakter zu verleihen. Diese kleinsten Rundzellen sind also eigentlich weder im morphologischen Sinne Marschalko's (Kernform u. s. w.), noch im tinctoriellen Sinne Unna's (Granoplasma) „Plasmazellen“, da sie sich ja in jeder Hinsicht wie kleine Lymphocyten verhalten. Nichtsdestoweniger bilden sie mit den grossen Plasmazellen eine genealogische Einheit, da sie normaler Weise durch Theilung aus ihnen hervorgehen und stets zusammen mit ihnen vorkommen. Trotzdem müssen wir aber sagen, dass weder das Vorkommen grosser Plasmazellen in normalen lymphoiden Organen, noch der Gehalt an Granoplasma bei im Blute cursirenden Zellen, noch das Fehlen von Granoplasma bei kleinsten Granulationszellen hinreichend Beweise sind für die Annahme einer leukocyitären Natur der Plasmazellen.

Rückblick.

Halten wir nun die Ergebnisse der kritischen Analyse (Theil I) zusammen mit denen unserer mikroskopischen Untersuchungen, so zeigt sich, dass erstere in allen Punkten durch letztere bestätigt worden sind.

Die ganze Streitfrage dreht sich, wie erörtert, um die Natur und Herkunft der Plasmazellen, ob sie histiogene Gebilde oder ob sie Lymphocyten seien, bzw. in genetischem Connex zu diesen ständen.

Hier dürfte es nun zweckmässig sein, den Begriff des Lymphocyten noch etwas näher dahin zu präcisiren, dass wir jedesmal hinzufügen, ob die betreffenden ungranulirten einkernigen Elemente der Blutcirculation, oder die extravasalen Gebilde der Lymphfollikel und des lymphatischen Gewebes gemeint sind.

Weshalb Beziehungen zwischen den Rundzellen eines pathologischen Granuloms und denen eines normalen präformirten Lymphoms nicht bestehen können (Ribbert), haben wir in Theil I erörtert. Wir müssen annehmen, dass beide coordinirte Bildungen sind, in denen, wie die gefundenen Mitosen lehren, die kleinen Rundzellen in progressiver Metamorphose durch Theilung aus grossen Mutterzellen

hervorgehen. Hiernach ergibt sich für das pathologische Granulom der wichtige Hinweis, dass stets dort der Ausgang der reactiven Reizung des umgebenden normalen Gewebes gegen das Punctum laesionis ist, wo die grossen Mutterzellen gefunden werden.

Besteht letztere Voraussetzung zu Recht, so ist auch schon ein Theil der Frage nach den Beziehungen zwischen extravasculären Rundzellen und Blutlymphocyten entschieden; die Hypothesen Marschalko's von der progressiven directen Umwandlung kleiner Blutlymphocyten zu grossen Plasmazellen und Unna's von der degenerativen Umwandlung grosser Plasmazellen direct zu kleinen Blutlymphocyten sind abzulehnen. Beziehungen zwischen kleinen Plasmazellen und grossen Blutlymphocyten sind bisher nie aufgestellt worden, da ein simultanes Vorkommen von nur aus kleinen Tochterzellen bestehenden Granulomen und einer nur grosszelligen Lymphocytose bisher wohl kaum constatirt sein dürfte.

Es könnten also überhaupt nur einander äquivalente Gebilde, grosse Plasmazellen und grosse Blutlymphocyten, kleine Plasmazellen und kleine Blutlymphocyten mit einander in Beziehung gesetzt werden.

Trotz der morphologischen und tinctoriellen Gleichheit der entsprechenden Formen ist aber die Construction eines absolut nothwendigen genetischen Connexes ebenso unmöglich, wie unnöthig.

Die eine Behauptung, Plasmazellen entstünden aus Blutlymphocyten, seien hämatogene lymphocytäre Gebilde, ist deshalb absolut unmöglich, weil grosse Lymphocyten in der Blutbahn jederzeit in Menge vorhanden sein müssten, um das Vorkommen der auf dem Lande befindlichen grossen Plasmazellen zu erklären, aus denen dann sekundär erst die kleinen Plasmazellen hervorgehen könnten¹⁾. Dies ist bekanntlich nicht der Fall! Aus den kleinen Lymphocyten des normalen Blutes könnten aber nur zuerst kleine, später durch Wachsthum grosse Plasmazellen

¹⁾ Auch die wenigen grossen mononucleären Leukocyten des normalen Blutes können keineswegs für die massenhaften grossen Plasmazellen mit Lymphocytenhabitus eines entzündlichen Granuloms verantwortlich gemacht werden.

hervorgehen, was wieder unserer Voraussetzung von der Herkunft der kleinen Plasmazellen aus grossen nicht entspricht. Hierzu kommt thatsächlich noch obendrein, dass Lymphocyten überhaupt Emigrations-unfähig¹⁾ sind.

Ebenso wenig also, wie Jemand behaupten könnte, dass die Elemente des Malpighi'schen Körperchens einer Milzarterie aus ausgewanderten Blutlymphocyten bestehen, ebenso wenig kann dieses für die analogen Verhältnisse eines Lymphosarcoms oder Tuberkels in Betracht kommen.

Anzunehmen dagegen ist die entgegengesetzte Behauptung, nach der Blutlymphocyten von Lymphomen und Granulomen geliefert werden.

Erstere stossen stets unter normalen Verhältnissen nur kleine Lymphocyten als solche in die offenen Lymphbahnen ab, von wo sie als solche unverändert in das Blut gelangen. Unter besonderen pathologischen Verhältnissen können auch die Granulome an der Blutmischung participiren und dann sogar, ebenso wie unter entsprechenden Verhältnissen die lymphatischen Apparate, grosse Mutterzellen abstossen, welche ebenfalls unverändert als solche (Reizungsformen) in das Blut gerathen.

Somit kommen wir zu dem Resultat, dass Plasmazellen und Lymphocyten zwar einander isomorphe und isochromatophile Gebilde sind, aber keineswegs eine genealogische Einheit bilden. Ist es doch nichts weiter, wie eine gewohnheitsmässige und leicht begreifliche Eigenthümlichkeit des menschlichen Geistes, ähnliche oder gleich scheinende Dinge sofort mit einander in genetischen Connex zu setzen, ohne dass für diese Bethätigung in der Natur der Dinge jedesmal ein genügender und ausreichender Grund vorliegt.

Niemandem wird es beispielsweise wohl beifallen zu behaupten, dass etwa von zwei einander sich ähnelnden Geschwistern oder Vettern der eine aus dem andern hervorgegangen sei, oder dass ein Negerkind deshalb identisch mit einem Europäerkinde sei, weil es auch von weisser Hautfarbe ist.

¹⁾ Die jüngste Beobachtung von Hirschfeld, dass Lymphocyten locomotionsfähig sind, hat für die Frage ihrer Emigrationsfähigkeit keineswegs entschieden.

Unsere Untersuchungen, die sich zwar weniger mit der Herkunft der Plasmazellen selbst, als vielmehr nur mittelbar mit dieser, nemlich mit ihren Beziehungen zu den Lymphkörperchen befasst haben, haben naturgemäss einen autoptischen, handgreiflichen Beleg für die histiogene Abstammung der Plasmazelle nicht erbringen können. Immerhin haben sie gezeigt, dass gegen die lymphocytär-hämatogene Natur der Plasmazellen einfach Alles spricht, während der Annahme einer histiogenen Abstammung eigentlich nichts im Wege steht; sind doch, was Baumgarten bei seinen Hämatoxylin-Kernfärbungen entgangen sein dürfte, die typischen Plasmazellen viel grösser als die banalen Lymphocyten und erfüllen sie somit B.'s Anforderungen an die Grösse bindegewebiger Elemente. Ebenso wenig zwingt das zahlreiche Vorkommen der Granulationszellen zur Annahme einer hämatogenen Abstammung, sondern es ist durch die Annahme einer fortgesetzten mitotischen Proliferation („Granulation“) durchaus zu erklären.

Alle diese Punkte dürften mithin, im Verein mit den Befunden über die locale Anordnung der Plasmazellen, im Verein ferner mit den gefundenen fusiformen Uebergangszellen geeignet sein, eine histiogene Entstehung der Plasmazellen mehr als wahrscheinlich zu machen.

Es besteht demnach also wohl ein Connex zwischen spindeligen Bindegewebszellen und rundlichen histiogenen Plasmazellen, aber kein Connex zwischen rundlichen histiogenen Plasmazellen und rundlichen hämatogenen Lymphocyten trotz der verschiedensten Analogieen zwischen diesen letzteren.

Somit ergibt sich für mich als die einzig mögliche Annahme, dass zwei völlig parallele Entwicklungsreihen existiren, die im Bindegewebe zur Bildung grosser und kleiner Plasmazellen, in den lymphoiden Organen zur Bildung grosser und kleiner Lymphocyten führen, so dass man bei der wahrscheinlich bestehenden Universalität dieser Zellen-Entwicklung in allen Organen die Lymphocyten auch die „normalen Plasmazellen der lymphoiden (reticulären) Organe“ nennen, bezw. die Plasmazellen als „pathologisch neugebildete Lymphocyten des (fibrillären) Bindegewebes“ bezeichnen könnte. Mit anderen Worten, die Plasmazellen sind nicht gewöhnliche Lymphocyten, sondern Gebilde *sui generis*.

Auch hier hat demnach das Pathologische, wie so oft, eine embryonale Analogie in der embryonalen Lymphocytenbildung seitens histiogener Klastocyten.

Ueber die sich hieraus ergebenden Consequenzen soll im folgenden Abschnitt sogleich verhandelt werden.

Schlussfolgerungen.

Wir sind aus den erörterten Gründen zu der Ueberzeugung gekommen, dass Plasmazellen und Lymphocyten zwar einander isomorph und isochromatisch sind, aber sowohl ihrer Herkunft wie ihrer Bedeutung und ihrem Schicksal nach verschiedene Bildungen vorstellen.

Wir müssen uns begnügen, diese Thatsache einstweilen als gegeben hinzunehmen und können sie allenfalls uns zu erklären versuchen.

Die Plasmazellen stehen zu den Lymphocyten nur in einem gewebs-phylogenetischen Abhängigkeits-Verhältniss, etwa wie die geschwänzte Kaulquabbe eines Anuren zu einem ausgewachsenen, geschlechtsreifen Urodelen.

Die durch Theilung aus einer bindegewebigen autochtonen Spindelzelle entstehenden jungen (rundlich-ovalen) Rundzellen nehmen den Habitus der niedersten mesenchymatischen Leukocytenform, den des ungranulirten basophilen Lymphocyten an.

Die lymphocytären Parenchymzellen des cytogenen Bindegewebes verharren dauernd auf ihrem quasi embryonalen, indifferenten Rundzellen-Stadium, während die anaplastischen Abkömmlinge sonstiger bindegewebiger Spindelzellen, d. h. die Plasmazellen, sich wieder zu Spindelzellen zurückverwandeln können. Die Lymphocyten sind gewissermaassen die normalen Plasmazellen des reticulären Gewebes und dazu bestimmt, stationär ihre indifferente Rundzellenform zu bewahren; allenfalls können sie sich durch Veränderung der Kernform und des chemischen Charakters ihres Cytoplasma in andere leukocytäre Rundzelltypen umgestalten¹⁾. Die Plasmazellen, pathologischer

¹⁾ Dieses gilt natürlich nur für die grossen Lymphocyten unter embryonalen oder pathologischen Bedingungen. Diese Zellen sind noch nicht differenzirte, aber differenzirungsfähige Gebilde (Lymphoidzellen L. Michaelis), während die kleinen Lymphocyten sich invariabel verhalten.

Weise sich bildende lymphocytoide Abkömmlinge (Reizungszellen) von Stromazellen des fibrillären u. s. w. Bindegewebes, bewahren aber ihre indifferente Rundzellen-Natur nur temporär und suchen sich gemäss der ihnen innewohnenden Tendenz thunlichst wieder in die höher differenzierte Spindelform zurück zu verwandeln („Bildungszellen“). Je nach den besonderen pathologischen Verhältnissen ist dies natürlich nicht stets so gut, wie z. B. bei der Bildung von Narbengewebe, möglich, sondern oft gehen vorher die Plasmazellen unter mannigfachsten Degenerationen zu Grunde.

Immerhin bildet sich dort, wo es überhaupt entsteht, Bindegewebe nur unter Wahrung der Continuität der Generationen, d. h. durch Vermittlung histiogener Plasmazellen. Somit sind die Plasmazellen nicht nur für die Haut, sondern überhaupt pathologische Gebilde mit embryonaler Analogie.

Unter Ablehnung der Ribbert'schen Hypothese müssten wir nun ferner annehmen, dass die Granulation der fixen Bindegewebszellen, d. h. die Production von Plasmazellen, unter Umständen unter denselben plastischen Reizen erfolgt, wie die Vermehrung der präformirten, ihnen phylogenetisch verwandten Lymphocyten. Hierfür könnte als Beispiel gelten die Coincidenz von adenoiden Vegetationen mit Tonsillar-Hypertrophie, von Tuberkel-Bildung mit scrofulösen Drüsen, ferner die folliculäre und extra-folliculäre markige Schwellung der Follikel des Typhus-Darms, also eine quantitative Hyperplasie präformirter Lymphome und qualitative Neoplasie neuen „lymphatischen“ Gewebes, vor Allem aber das Verhalten bei lymphatischer Leukämie, wie es dort durch die analogen Veränderungen der Lymphdrüsen und das Auftreten der „Metastasen“ in die Erscheinung tritt¹⁾. Dass Plasmazellen und Lymphocyten möglicherweise den gleichen functionellen Reizungen unterlegen sind, dafür könnte allenfalls die Wirkung (passive Lymphocytose) der Tuberkulin-Injec-

¹⁾ Wie hier Vermehrung von Lymphocyten in Lymphdrüsen und Blut und Neubildung histiogener lymphocytoider Elemente Coeffecte Einer Ursache sind, so auch bei Asthma die eosinophile multinucleäre Leukocytose des Blutes und Knochenmarks und die uninucleäre Eosinophilie des Gewebes.

tion sprechen, vielleicht auch der Umstand, dass in gleicher Weise Lymphdrüsen, Lymphome und Granulationsgewebe durch Jod-Therapie zur Atrophie und Resorption gebracht werden.

Ebenso wie es bei der morphologischen Gleichheit zwischen Plasmazellen und Lymphocyten praktisch unmöglich ist, beide Zellformen auf Grund ihrer äusseren Erscheinungsform stets mit Sicherheit zu unterscheiden, so würde es daher auch bei gewissen chronischen Reizungen der Schleimhäute einstweilen oft rein von der Willkür abhängen, ob man hier gewisse sich findende Rundzell-Anhäufungen (Granulose, Conjunctivitis follicularis u.s.w.) als Hyperplasien präformirter Lymphfollikel oder als neoplastische Granulome deuten will, so lange nicht das normale Vorkommen lymphatischen Gewebes daselbst absolut bewiesen, bezw. die Anordnung der Rundzellen für oder gegen eine organoide Anlage zu verwerthen ist.

Diese soeben entwickelte Auffassung steht völlig im Einklang mit den neuesten Ansichten von Marchand und Borst über das Wesen der Entzündung und hält als solche die Mitte zwischen einer einseitig histiogenen und einer einseitig hämatogenen Richtung.

Nach der Lehre Marschand's beruht nemlich das Wesen der Entzündungs-Erscheinung auf einem dualistischen Process, an dem sowohl hämatogene, wie histiogene Elemente participiren.

Bei Beginn der Entzündung gehen die ersten Erscheinungen an den Gefässen des gereizten Gewebes vor sich und bestehen in einer Emigration farbloser Blutkörperchen, welche, soweit sich dies bisher nachweisen liess, ausschliesslich multinucleär und gekörnt sind.

Im weiteren Verlauf der Entzündung, oft schon sehr bald, setzt die Reaction des Gewebes selbst ein, indem es sich an den Erscheinungen durch Production einkerniger Rundzellen theilnimmt. Der eine Kern dieser histiogenen Bildungszellen kann bei den wandernden Formen derselben oft polymorphe Gestalt annehmen; typische Multinuclearität kommt hingegen nie vor. Eine multinucleäre Kernfigur dürfte somit nur bei Zellen hämatogener Abkunft anzutreffen sein¹⁾.

¹⁾ Umgekehrt spricht natürlich Uninuclearität nicht etwa für histiogene Abstammung, wie denn hämatogene Zellen keineswegs multinucleär sein müssen.

Bei den uninucleären Elementen hat man diejenigen hämatogener Abkunft von denen histiogener Bedeutung zu unterscheiden. Der äusseren Form nach ist dieses nicht möglich. So weit hämatogene Formen dabei in Betracht kommen, scheiden hier von vornherein die gekörnten Myelocyten, desgleichen die grossen Lymphocyten naturgemäss aus, da sie unter gewöhnlichen Verhältnissen im Blute fehlen. Es restiren also nur noch die ungekörnten grossen blasskernigen Leukocyten und die kleinen Lymphocyten. Den Letzteren wird mit Bestimmtheit Emigrationsfähigkeit abgesprochen, und bei ersteren scheint das Auswanderungsvermögen im höchsten Grade fraglich zu sein. Es können sich also mit Sicherheit von hämatischen Elementen nur multinucleäre gekörnte Formen bei der Bildung der Entzündungs-Producte betheiligen, denen aus früher erörterten Gründen die Fähigkeit zur Production fixen Bindegewebes abzuerkennen ist.

So weit sich in entzündlichen Zell-Producten demnach uninucleäre Zellen finden, müssen sie in überwiegender Weise wohl als histiogene Elemente gedeutet werden. Wir müssen auch hier unterscheiden, einmal die gekörnten myelocytoiden Mastzellen und die Eosinophilen, welche wanderungsfähig sind, ferner die ungekörnten basophilen, bläschenkernigen, leukocytoiden Wanderzellen, und die grossen und kleinen ungekörnten, voraussichtlich wanderungsunfähigen Plasmazellen, denen sämmtlich die Fähigkeit zur Bildung fixer, spindliger, gekörnter oder ungekörnter Bindegewebszellen inne wohnt.

Es könnten in der entzündlichen Zell-Anhäufung ausser diesen genannten histiogenen Elementen möglicherweise daneben noch vorhanden sein uninucleäre ungekörnte basophile Leukocyten, (Arnold, Krompecher) und ausgewanderte gekörnte multinucleäre Leukocyten, die secundär sich wieder in uninucleäre gekörnte Formen zurückverwandelt haben²⁾. Da die multinucleäre Kernfigur bei hämatischen Elementen lediglich ein Ausdruck der physiologischen Reife, nicht eines zufälligen Wanderungs-Zustandes ist, so könnte die Rückverwandlung in den uninucleären Zustand nur durch katabiotisches Senium oder durch degenerative Quellung erklärt werden; einer weiteren Pro-

²⁾ Diese myelocytoiden Elemente müssten gekörnt sein und oxyphiles Plasma führen.

gression zu fixen Spindelzellen dürften derartige Elemente aber kaum fähig sein.

Der dualistische Standpunkt Arnolds, der Spindelzellen sowohl aus uninucleären histiogenen Wanderzellen, wie aus präformirt uninucleären oder secundär uninucleären Leukocyten hervorgehen lässt, dürfte daher vor der Hand nur wenig Wahrscheinlichkeit, mindestens geringere Bedeutung für sich beanspruchen können¹⁾.

Je nach der Natur des betreffenden krankhaften Reizes und nach der Specificität des betreffenden pathologischen Processes, sind die Entzündungs-Erscheinungen ja allerdings rein grösserlich verschieden erscheinend. Auch bei der zelligen Entzündung kann man eine acute Eiterung, eine chronische Eiterung (Hirn-Abscess, Leber-Abscess, Empyem, Actinomycoze u. s. w.), eine mit eiteriger Exsudation einhergehende Granulation, und eine rein productive chronische interstitielle Entzündung (Leber-Cirrhose) unterscheiden.

Reizungen von geringerer Intensität (blande, mechanisch wirkende Fremdkörper) scheinen also wohl mehr zur bindegewebigen Organisation (Einheilung) zu incliniren, während stark giftige, chemisch wirkende Noxen mehr acute, foudroyante Eiterungen produciren. Trotzdem lässt sich eine scharfe essentielle Trennung zwischen den beiden Hauptarten der acuten und chronischen Entzündung effectiv doch nicht ziehen, wie wir besonders deutlich an dem Beispiel des Uleus molle haben demonstrieren können, wo es gleich zu Beginn der Erscheinungen zu äusserst starker Production von histiogenen Plasmazellen kommt. Die Action des Gefäss-Inhalts und des „umgebenden“ Gewebes gehen Hand in Hand, nur prävalirt graduell, je nach der Natur des Processes, bald die eine, bald die andere.

Wenn man die neuesten Arbeiten über das Wesen der Entzündung vergleicht mit den jüngsten Ergebnissen und Anschauungen der Hygieine über das Wesen der Immunität und die Herkunft der Immunkörper, oder auch jenes schöne Werk von Martius über die Pathogenese innerer Krankheiten mit heranzieht, in dem endlich auch wieder der Causa interna zu

¹⁾ Vergleiche hierzu Coën, Ziegler's Beitr. Bd. II 1886. — Engmann, Monatshefte f. pr. Dermatol. Bd. XVII 1893.

ihrem gebührenden Recht in der Medicin verholffen wird, so will es uns scheinen, als ob alle diese Symptome auf den verschiedensten Gebieten der Wissenschaft ankündigen, dass nun, nach langer Verdunklung durch die trübe Wolke humoralistischer Irrlehren und Modekrankheiten, wie sie durch unbegründete Verallgemeinerungen und missverstandene Auslegungen der Entdeckungen Cohnheim's und Koch's in's Leben gerufen wurden, endlich wieder Virchow und der cellulare Gedanke siegreich und allgewaltig sein Haupt erhebt.

III.

Anhang.

A) Epikritische Beobachtungen über die Natur der Reizungsformen Türk's, bezw. über das Vorkommen von Plasmazellen im Blut.

Im Verlauf der obenstehenden Abhandlungen haben wir wiederholt darauf hingewiesen, dass wir auf Grund der Beobachtungen von Pinkus, Herbert und Unna annehmen müssen, dass in der That Rundzellen aus kleinkernigem Granulations-Gewebe unter Umständen in die Circulation gerathen können.¹⁾ Auf Grund der Experimente Marschalko's über Tuberculin-Injection und der Beobachtung Nékám's über Lymphodermie sind wir im Gegensatz zu Unna zu der Ueberzeugung gelangt, dass bei dieser Einschwemmung in die Circulation etwa vorhandenes Granoplasma nicht absolut verloren zu gehen braucht.

Nun fanden wir weiter im Gegensatz zu Unna, dass den kleinsten Granulationszellen Granoplasma häufig von vornherein abgeht, so dass sie schon auf dem festen Lande völlig den üblichen typischen kleinen Lymphkörperchen morphologisch und tinctoriell gleich sind. Einem unter pathologischen Umständen im Blute cursirenden kleinen Lymphocyten

¹⁾ Ich möchte bei dieser Gelegenheit auch an eine Beobachtung R. Rieder's erinnern (Arch. f. kl. Chirurgie, LV, Heft 4). Dieser fand, dass bei Syphilis Rundzellen-Infiltrate die Venenwände durchbrechen und in das Gefässlumen hineinwachsen, so dass das Gefäss völlig in das Geschwulstgewebe mit hineinbezogen wird und in ihm aufgeht. Nur Reste von elastischem Gewebe kennzeichnen hier die ehemalige Natur und Herkunft. R. meint, dass hierbei die Gefässwände selbst durch activ entzündliche Vorgänge mitbetheiligt seien, dass also Endo-, Meso- und Periphletitis vorliegt. Auch hier müssten die Rundzellen im Blut nachweislich sein.

ist es demnach nicht ohne Weiteres anzusehen, ob er einem lymphoiden Organ oder neugebildetem Granulations-Gewebe entsprossen ist.

Die Annahme Unna's, dass eine grosse Plasmazelle auf degenerativem Wege durch Atrophie des Granoplasma, wenn sie in die Circulation geräth, zu einem kleinen Lymphkörperchen wird, hatten wir abgelehnt; wir nahmen vielmehr auf Grund der obigen Darlegungen an, dass unter Umständen eine grosse Plasmazelle unverändert als solche in der Circulation sich finden liesse.

Da unsere Untersuchungen nun weiter ergeben haben, dass im festen Gewebsgefüge grosse Plasmazellen und grosse Lymphocyten morphologisch und tinctoriell sich principiell gleich verhalten, so würde daraus folgen, dass eine grosse Plasmazelle in der Circulation in gleicher Weise als grosser Lymphocyt imponirt, wie eine Plasma-Tochterzelle als kleiner Lymphocyt.

Leider haben wir aus unserem geringfügigen Material von lymphatischer Leukämie keinen definitiven Aufschluss darüber erlangen können, wie sich grosse Lymphocyten im Querschnitt eines Blutgefässes darstellen. In den dichten Zell-Anhäufungen daselbst waren vielmehr nur kleine Lymphocyten als solche mit Sicherheit zu recognosciren, und diese waren überwiegend frei von Granoplasma, ebenso wie viele kleinste Plasma-Tochterzellen im Granulom. So weit grössere protoplasmatische Zellen zur Beobachtung kamen, waren diese meist grosse uninucleäre Leukocyten und Uebergangszellen; diese hatten ein zwar schwach, aber deutlich färbbares, basophiles Granoplasma.

Aber eine andere Ueberlegung ist es, die Anlass zu Bedenken giebt, grosse Plasmazellen und grosse Lymphocyten ohne Weiteres zu identificiren, bezw. für morphologisch und tinctoriell absolut gleichwerthig bis in's Detail zu erachten.

Ein solcher Zweifel erhebt sich nemlich dann, wenn man, wie wir es gethan haben, voraussetzt, dass Türk's Reizungsformen mit dem stark färbbaren Protoplasma und ihren Radkernen grosse Plasmazellen des granulirenden Knochenmarks seien, sind doch diese Zellformen trotz ihrer grossen principiellen Aehnlichkeit mit Lymphocyten bei genauerem Zusehen fast immer in Einzelheiten von Lymphocyten unterscheidbar, und zwar ihre grösseren Formen von grossen Lymphocyten und grossen uninucleären Leukocyten, ihre kleinsten Formen von kleinen Lymphocyten.

Von den tinctoriellen Verhältnissen ihres Protoplasma, von ihrer äusseren Form und Grösse, von der morphologischen Structur ihrer Kerne haben wir früher bereits das Bekannte mitgetheilt. Wir haben bemerkt, dass sie einerseits mit Lymphocyten, andererseits mit Erythroblasten gemeinsame Berührungspunkte haben, und wir haben deshalb die vorläufige Meinung geäussert, dass wir in ihnen vielleicht möglicher Weise myelogene Osteoblasten, also Rundzellen histiogener Abkunft, zu sehen haben. Eine definitive Entscheidung in dieser Hinsicht können allerdings erst weitere

eingehendere Untersuchungen bringen, für die namentlich das Verhalten des Knochenmarks bei Osteomalacie maassgebend sein dürfte.

Aus anderen Gründen waren wir nehmlich zu der Auffassung gelangt, in der Radfigur der Kerne den Ausdruck einer höheren Differenzirung im Gegensatz zu der im Ganzen mehr unregelmässigen und bläschenförmigen Structur der hämatogenen Lymphocyten- und Leukocyten-Kerne zu erblicken.

Sind nun auch Radkerne und Bläschenkerne nicht diametral conträre Bildungen, sondern durch chromatokinetische Uebergänge mit einander verknüpft, wie wir es z. B. bei den Vorstufen der Normoblasten, den Megaloblasten und grossen Lymphocyten finden, und sind auch ferner nicht die Radkerne für Plasmazellen specifisch, da sie sich ja andeutungsweise schon bei grossen Lymphocyten finden, so scheint doch das häufigere Vorkommen der Radkerne bei Plasmazellen, das häufigere Vorkommen der Bläschenkerne bei Lymphocyten darauf hin zu deuten, dass wir in den Zellen des fibrillären Bindegewebes, bezw. ihren Derivaten, den histiogenen Plasmazellen, höher differencirte Elemente zu sehen haben, als in den runden Parenchymzellen des lymphoiden Gewebes, also den Derivaten der Reticulumzellen.

Da wir auf Grund anderweitiger früherer Untersuchungen zu der Ueberzeugung gelangt sind, dass die Hb-führenden Erythroblasten post-embryonal von den normalen lymphoiden Parenchymzellen der lymphoiden Organe, also des Knochenmarks, gebildet werden, so müssen wir die Annahme Ehrlich's, dass die Türk'schen Reizungsformen Vorstufen der Erythroblasten seien, trotz ähnlicher Kern- und Protoplasma-Verhältnisse, ablehnen. Wir sehen in ihnen vielmehr eine den Erythroblasten analog hohe und entsprechende Differenzirungsform einer anderen Gewebsart. Die aus embryonalen Zeiten stammenden runden Abkömmlinge des reticulären Gewebes, die ihre übernommene Form durch Generationen vererbt und constant bewahrt haben, nehmen unter besonderen plastischen Reizen epigenetisch eine höhere Differenzirungsform an, wenn sie sich zu Erythroblasten umbilden, so zwar, dass jede einzelne betroffene grosse Lymphzelle des Knochenmarkes sich zu einem Megaloblasten umgestaltet. Im Gegensatz dazu produciren die an und für sich schon höher differenzirten Spindenzellen, etwa des fibrillären Bindegewebes, post-embryonal unter besonderen pathologischen Umständen anaplastisch Rundzellen, die entsprechend ihrer Abstammung von vornhereln schon höher differenzirte Kerne führen.

Diese Art der Plasmazellen, etwa die der periostalen oder der ihnen conformen medullären Osteoblasten, steht also als solche ihren äusseren Eigenschaften nach zwischen der Art der Lymphocyten und der Art der Erythroblasten; es sind Hb-freie Derivate eines ziemlich hoch differenzirten Gewebes, die Erythroblasten dagegen sind Entwicklungsformen einer sehr wenig entwickelten Zellart. Der einzelne Osteoblast dagegen ist keine morphologische Zwischenform der Entwicklung zwischen dem

einzelnen Hb-freien, sehr wenig differenzirten Lymphocyten und dem hoch differenzirten Erythroblasten-Individuum.

Als Beispiel dafür, dass eine Neubildung von Plasmazellen oft unter denselben pathologischen Reizen erfolgt, wie eine Vermehrung von Lymphocyten, haben wir bereits die lymphatische Leukämie angeführt; besonderes Interesse beanspruchen jene Fälle, bei denen es, wie die concomittirende Osteoporose oder Osteosklerose zeigt, gleichzeitig auch zu einer lebhafteren Bethätigung der Osteoblasten kommt.

Die hohe genealogische Verwandtschaft zwischen Plasmazellen und Lymphocyten wird, abgesehen von der im Ganzen gleichen morphologischen Erscheinungsform, auch durch gleiche functionelle Potenzen illustriert. Die Dinge liegen hier zwischen Plasmazellen und Lymphocyten ganz ähnlich, wie zwischen Lymphocyten der Lymphknoten und Lymphocyten des Knochenmarkes. Letztere erhalten erst nach Anlage des Knochenmarkes, welche ziemlich spät erfolgt, die Fähigkeit zur Hb-Production; während zugleich damit diese nennliche Fähigkeit bei den Lymphocyten der Milz (und Lymphdrüsen) einschläft, um nur unter pathologischen Verhältnissen (myeloide Umwandlung) wieder zu erwachen. Bevor nun aber die Lymphocyten der Lymphdrüsen Blutfarbstoff fabriciren konnten, d. h. bevor Lymphdrüsen überhaupt angelegt sind, produciren Blutfarbstoff, wie die Untersuchungen von Marchand und Saxer gelehrt haben, Bindegewebszellen, wie Endothelien der Blutinseln, bezw. die Abkömmlinge der Klastocyten, die primären Wanderzellen und die aus ihnen entstehende Brut der lymphocytoiden Elemente. Diese Fähigkeit geht den Bindegewebszellen mit Anlage der lymphoiden Apparate verloren, welche letztere somit trotz der weniger hohen morphologischen Differenzirung als functionell höher specificirt bewerthet werden müssen.

Ganz im Anfang also, wie die embryonale Hb-Bildung in spindelförmigen Endothelien niederer Vertebraten zeigt, wird der Blutfarbstoff direct in den Bindegewebszellen selbst producirt. Beim embryonalen Säuger geschieht dieses Anfangs in rundlichen Derivaten von Bindegewebszellen (Plasmazellen), primären Wanderzellen, post-embryonal beim Säuger in den eigenst dazu differenzirten lymphoiden Parenchymzellen des Knochenmarkes.

Dass wir in den kleinen Lymphocyten mit völlig unregelmässigem Kern die höchsten Ausbildungsformen der Lymphocyten-Species zu erblicken haben, der entsprechend dann auch metaplastische Fähigkeiten abgehen, im Gegensatz zu den äusserst variablen, anpassungs- und umwandlungsfähigen grossen Lymphocyten mit ihrer oft schon beginnenden Chromatin-Centrirung der Kerne, haben wir bereits schon früher hervorgehoben; dasselbst betonten wir zugleich, dass wir umgekehrt gerade in den grossen Plasmazellen mit deutlich ausgebildetem Kernrad, die höher ausgebildete Form, in der bläschenkernigen Tochterzelle dagegen nur ein unentwickeltes indifferentes Embryonal-Stadium zu sehen haben.

Bemerkt sei schliesslich nur noch, dass möglicher Weise die Osteoblasten des Knochenmarkes ebenso zur Riesenzell-Bildung veranlagt sein könnten, wie die Lymphocyten und Plasmazellen. Während nemlich aus den grossen Lymphocyten des Knochenmarkes normaler Weise die Myeloplaxen hervorgehen dürften, aus den grossen Plasmazellen des collagenen Bindegewebes aber pathologischer Weise Langhans'sche Fremdkörper-Riesenzellen u. s. w., dürften möglicher Weise die Osteoklasten auf die Osteoblasten des Knochenmarkes, bezw. der periosteoblastischen Cambium-Schicht zurückzuführen sein.

Die für die Mammalier geltenden, so eben erörterten Beziehungen zwischen Lymphocyten, Plasmazellen und Erythroblasten fordern nun einen Vergleich geradezu heraus mit den analogen Verhältnissen niederer Vertebraten und involviren somit eine Kritik jener bekannten Lehre Löwit's. Dieser unterscheidet bekanntlich farblose Spindelzellen mit Lymphocyten-Kern (Leukoblasten) von farblosen Spindelzellen mit Erythrocyten-Kern (Erythroblasten), und sieht in der verschiedenen Kernstructur das Kriterium zweier total verschiedener, durch keine Uebergänge verbundener Zellarten.

Diese Trennung würde nach unseren Darlegungen richtig sein, wenn, was noch erst festgestellt werden müsste, seine Leukoblasten den Lymphocyten, seine farblosen Erythroblasten den Plasmazellen homolog und äquivalent wären, welche letzteren dann aber wieder, als Zellart sui generis, nicht Vorstufen rother Blutzellen sein könnten. Müssen wir aber in seinen Erythroblasten farblose Vorstufen rother Blutzellen erblicken im Sinne Neumann's, dann können wir die principielle Scheidung Löwit's nicht anerkennen, sondern müssen seine Erythroblasten und Leukoblasten lediglich als verschiedene, morphologisch zusammengehörige, individuelle Erscheinungsformen innerhalb einer einzigen Zellart ansehen; sie würden beide nur als verschieden ausgebildete grosse Lymphocyten zu deuten sein, und der farblose Erythroblast wäre die Entwicklungs-, Uebergangs- oder Zwischenform, die directe Mutterzelle der rothen kernhaltigen Blutzelle.

B. Die Mastzellen, ihre Herkunft und ihr Ursprung.

Unsere Anschauungen bezüglich der Bedeutung der eosinophilen Zellen haben wir bereits in früheren Arbeiten niedergelegt (Dies. Arch. Bd. 151, 1898, Bd. 158, 1899, Bd. 160, 1900, S. 318, Bd. 164, 1901, S. 90—94). Um unseren Standpunkt hinsichtlich dieser Zellen nochmals ganz kurz zu skizziren, so war es der, dass beim Säuger post-embryonal eosinophile Zellen im Wesentlichen, ebenso wie Hb-haltige Blutzellen, im Knochenmark, und zwar ebenfalls aus grossen Lymphocyten desselben gebildet werden. Für diese Abkunft aus basophilen Zellen spricht, ebenso wie die Polychromatophilie bei den Erythroblasten, bei den Eosinophilen der Umstand, dass bei den uninucleären α -Markzellen die α -Granula in basophiler Grundsubstanz eingebettet erscheinen, welche erst bei der

Umbildung in multinucleäre α -Leukocyten verloren geht. Eine post-embryonale Entstehung multinucleärer α -Leukocyten etwa aus multinucleären ϵ -Leukocyten haben wir in Abrede gestellt. Ganz ebenso leitet Hirschfeld die pseudo-eosinophilen Zellen des Meerschweinchens von den grosskernigen ungekörnten Markzellen mit den blass gefärbten Kernen ab.

In der Milz und der Lymphdrüse ist die post-embryonale Bildung von eosinophilen Zellen normalerweise viel unbedeutender, als sie beim Embryo gewesen war, oder postembryonal unter pathologischen Umständen in die Erscheinung treten kann¹⁾ (myeloide Umwandlung bei Leukämie, ferner malignes Lymphom u. s. w.).

Wie die Lymphocyten des Knochenmarks sich absolut ebenso verhalten, wie die der Milz, und auch die Erythroblasten des Knochenmarks absolut wie die der Milz, so sind auch die einkernigen α -„Myelocyten“ des Knochenmarks völlig isomorph den α -„Myelocyten“ der Milz (Splenocyten, gekörnte grosse Pseudo-Lymphocyten); überhaupt spricht auch sonst manches dafür, dass die Substanz der eosinophilen Körnelung etwas dem Blutfarbstoff Verwandtes vorstellt.

Im Gegensatz zu diesen eosinophilen Blutzellen des lymphoiden Gewebes nehmen wir auch beim Säuger ein wenigstens pathologisches Vorkommen von histiogenen eosinophilen einkernigen Wanderzellen an, welches bei niederen Thieren auch schon in der Norm nicht unbeträchtlich sein dürfte²⁾. Nur scheinen diese histiogenen Wanderzellen stets lediglich ein- oder polymorphkernig, nie multinucleär zu sein. Sie sind also als myelocytoide Gebilde zu bezeichnen.

Ganz analoge, wenn auch im gewissen Sinne gegensätzliche Beziehungen herrschen bei den Mastzellen. Ihre Haupt-Bildungsstelle ist auch post-embryonal beim Säuger das Bindegewebe, wo sie sich stets auch schon physiologischer Weise vorfinden, indess kommen sie auch in lymphoiden Organen vor, so in sehr beträchtlicher Menge in der Milz niederer Vertebraten (Frosch)³⁾. Ehrlich⁴⁾ betont ihr Vorkommen im menschlichen Knochenmark. Wie die pseudo-eosinophilen Zellen des Meerschweinchens zu trennen sind von den eigentlichen Eosinophilen, so muss man auch von den ächten, basophil gekörnten Mastzellen gewisse „Pseudo-Mastzellen“ trennen, die sich ebenfalls beim Meerschweinchen finden. Es sind dies amphophil granulirte Zellen, deren Körner sowohl in sauren, wie in basischen Farbstoffen tingibel sind, und die, weil sie aus dem sauren Triglycerin-Farbgemisch gerade Indulin bevorzugen, als indulinophile β -Granulationen bezeichnet werden. Diese unentwickelte oxyphile

¹⁾ Bei niederen Wirbelthieren, z. B. Vögeln, bildet die Milz post-embryonal die Haupt-Bildungsstelle der Eosinophilen.

²⁾ Ehrlich, Farben-analytische Untersuchungen S. 13, 17, 20, 35.

³⁾ Derselbe, S. 12 u. 39.

⁴⁾ Ehrlich, Anämie Bd. 1, S. 110 u. 111.

Körnung ist recht gut in basischen Farbstoffen färbbar, und hier hat im Knochenmark bereits früher Hirschfeld¹⁾ ihre Entstehung auf die basophilen, ungekörnten, lymphoiden, bläschenkernigen, grossen Knochenmarkzellen bezogen.

Ganz analoge Uebergangsformen, wie sie Hirschfeld für die indulinophilen Pseudo-Mastzellen beschreibt und abbildet, konnte ich für ächte Mastzellen bei gewissen Fällen von myeloider Leukämie auf Deckglas-Präparaten des Blutes constatiren; es waren dieses grosse schmaleibige Lymphocyten oder grosskernige uninucleäre Zellen mit grossen, leicht eingebuchteten Kernen, die im Zelleib spärliche, unregelmässige, aber deutliche, grobe Mastzellen-Körnung führten. Etwas reichlicher und noch gröber pflegt die γ -Körnung bei den bedeutend kleineren multinucleären Leukocytenformen aufzutreten, wie denn ja auch die Körnung der α -Leukocyten bedeutend gröber ist, als die der α -Myelocyten.

Ueber die Chromatophilie der protoplasmatischen Grundsubstanz habe ich bei Anilin-Färbung (Toluidinblau-Eosin) auf dem Deckglase ganz Sicheres nicht feststellen können; daher kann ich bis jetzt auch nichts darüber aussagen, ob sich das höckerige basophile Plasma (Granoplasma?) der Lymphocyten selbst chemisch in die basophile, aber metachromatische Mastzellen-Körnung umwandelt, oder ob diese Körnung paraplasmatisch zwischen eine spongioplastische Grundsubstanz sich einbettet. Bei Hämatoxylin-Präparaten, bei denen die Körnung nur durch negative Färbung zu erkennen ist, die Kernstructur dagegen bei weitem deutlicher und präziser darstellbar ist, als bei Anilin-Färbung, erschien die letztere völlig conform der der übrigen einkernigen Myelocyten und multinucleären Leukocyten. Eine Umbildung indess von polynucleären Mastzellen in andere multinucleäre, etwa neutrophile Zellen, ist auch nicht embryonal, geschweige post-embryonal denkbar; ja selbst ein Uebergang uninucleärer Mastzellen in uninucleäre, sonst irgendwie gekörnte Myelocyten findet nicht statt. Wohl sind alle Leukocytenformen Glieder Einer Familie, doch nicht in der Weise, dass ein Glied aus dem anderen ohne Weiteres direct hervorgeht; die gekörnten (uninucleären) Zellen sind vielmehr coordinirte Glieder, die in gleicher Weise direct von einer Stamm-Mutterzelle, dem ungekörnten Grossen Lymphocyten, zu embryonalen Zeiten oder unter pathologischen Umständen (Leukämie u. s. w.) hervorgebracht werden, zu anderen gekörnten Zellen aber demnach nur in einem mittelbaren Verwandtschafts-Verhältniss stehen.

Im Gegensatz zu den farblosen Blutzellen mit γ -Körnung findet man in Gewebsschnitten nur ein- oder polymorphkernige (myelocytoide) Wander-Mastzellen. Bei der specifischen Mastzellfärbung nach Ehrlich (Dahlia-Essigsäure) wird im Gegensatz zu den basophilen Körnern der Kern entfärbt, bezw. nicht gefärbt. Bei Glycerin-Entfärbung diffundirt die Körner-Färbung in den Kern hinein, der dann diffus röthlich erscheint. Bei

¹⁾ Hirschfeld, Dieses Archiv, Bd. 153.

der electiven Doppelfärbung nach Unna (polychromes Methylenblau-Glycerin-Aether) erscheint der Kern neben der roth tingirten Körnung in blauer Farbe, aber wie gewöhnlich bei Anilinfärbung meist wenig deutlich structurirt. Dagegen präsentirt sich der Kern in seinem Gerüstwerk bei der Doppelfärbung Westphal-Morgenroth (Alauncarmin-Cresylechtviolett R. extra) meist recht deutlich.

Was nun unsere eigenen Untersuchungen, die in vorstehender Abhandlung bereits kurz erwähnt sind, hinsichtlich der Mastzellen ergeben haben, so war es kurz dieses:

Sowohl unsere Deckglas-Präparate, wie auch die Schnittpräparate vom Granulations-Gewebe machten uns einen Uebergang von grossen lymphocytoiden Plasmazellen zu Mastzellen wahrscheinlich. Auf dem Deckglase präsentirten sich diese Uebergangsbilder in derselben Weise, wie jene oben erwähnten Blutzellen bei myeloider Leukämie. Was die fertigen Mastzellen anbetrifft, so fehlten indess hier multinucleäre Leukocyten-Formen; die Zellen waren vielmehr hier einkernig, nur zeigen die ausgebildeten im Gegensatz zu den sich erst bildenden „pseudo-lymphocytoiden“ Formen ein mächtiges, mit reichlicher Körnung versehenes Protoplasma. Schon die Reichlichkeit dieser Körnung steht im Gegensatz zu der fast stets spärlichen Körnung der Blut-Mastzellen. Dazu kommt, dass diese Körnung hier, ebenso wie im Schnitt, sich äusserst gleichmässig über die Zelle vertheilt und viel feiner ist als die grobe Mastzellen-Körnung der myelogenen Blutzellen, wobei das einzelne Korn mehr rundlich, niemals stäbchenförmig, wie bei den entsprechenden Zellen des Blutes, erscheint.

Der Kern stellt sich hinsichtlich seiner Structur völlig wie ein Bindegewebskern dar, d. h. bei Hämatoxylin ähnlich fein gegittert, bezw. chagrinirt, wie ein Odontoblasten-Kern.

In Schnittpräparaten konnten wir die gleichen Uebergangsformen von grossen Plasmazellen zu Mastzellen finden, wie sie Krompecher beschrieben und abgebildet hat, d. h. es fanden sich Zellen vom typischen Habitus der grossen Plasmazellen Marschalko's, von ovalärer Gestalt mit excentrischem Radkern, deren Zellleib sich entweder diffus oder metachromatisch färbte oder bereits eine deutliche, feine, metachromatische Mastzellen-Körnung aufwies¹⁾.

Solche grossen, runden, sessilen Mastzellen von Plasmazell-Figuration findet man nun auch in Schnitten lymphoider Organe; schön ausgebildet und besonders reichlich fand ich sie in typhösen Lymphdrüsen, wo sie sich neben den die Kapsel und die Trabekel durchwandernden, ungleichmässig figurirten Mastzellen innerhalb des Parenchyms selbst zusammen mit den übrigen grossen Keimcentrums-Zellen vorfinden.

¹⁾ Völlig entsprechende Uebergangsbilder zu „eosinophilen Plasmazellen“ hat Marschalko beim Rhinosklerom beschrieben (Arch. f. Dermatol. und Syphilis, Bd. 54, 1900).

Hieraus scheint eine zweifache Vermehrung der Mastzellen abgeleitet werden zu müssen: nemlich eine isogene, durch Theilung präformirter Mastzellen, und eine heteroplastische, durch Neubildung aus ungekörnten basophilen Elementen. Dieses gilt sowohl für das lymphoide Gewebe, wie für die sonstigen Binde-substanzen.

In den lymphoiden Organen entstehen beim Säuger embryonal und pathologischer Weise (Leukämie, Thyphus), bei niederen Thieren wohl auch post-embryonal, neue Mastzellen aus grossen Lymphocyten; daneben vermehren sich physiologischer Weise im post-embryonalen Leben die einmal gebildeten Mastzellen durch Theilung.

Im Bindegewebe des Säugers sind normalerweise freie, wandernde Mastzellen jeder Zeit vorhanden, welche wohl s. Z. sich von fixen ungekörnten, vielleicht auch basophil gekörnten Spindelzellen herleiteten. Diese dürften sich durch Theilung vermehren. Daneben können unter pathologischen Umständen auch grosse lymphoide Plasmazellen eines Granulations-Gewebes als pathologische Plasmazellen mit Mastzellen-Körnung auftreten.

Ueber die Bedeutung der Körnung wäre kurz noch Folgendes zu sagen: Eosinophile Zellen findet man auf tinctoriellem Wege in Schnittpräparaten, z. B. des Pemphigus, oft ganz besonders reichlich dort angehäuft, wo auch die Grundsubstanz des Gewebes in diffuser Weise die gleiche Färbung angenommen hat, wie die α -Körnung der Zellen. Ebenso findet man, z. B. in der Darm-Schleimhaut, dass sehr häufig dort, wo sich Mastzellen in Menge finden, die Grundsubstanz des Gewebes in gleicher Weise, nur diffus, metachromatisch gefärbt ist, wie die γ -Körnerhaufen, welche, gleichsam wie Schneckenschleim, den Weg bezeichnen, den die Wanderzelle gekrochen ist. Dies alles scheint für eine ektogene Aufnahme von Stoff aus der Umgebung zu sprechen, den eine ungekörnte Zelle dann metabolisch in ihrem Innern zu Körnern verarbeitet, um diese dann wieder an die Umgebung in fertiger Form zu secerniren. Die morphologische Erscheinungsform der gekörnten Zelle würde demnach für einen erworbenen specifischen Functionszustand sprechen, der als solcher weiter vererbt werden kann und dabei constant seine Natur bewahrt, (nicht in andere Körnung übergeht). Welcher Natur der Mastzellenstoff ist, steht noch nicht ganz fest; jedoch scheinen die mikrochemischen Reactionen, besonders die Färbung mit Mucicarmin und den rothen Anilin-Farbbasen, mit Muchämatein und den blau-violetten Farb-Basen dafür zu sprechen, dass er, ähnlich wie das mucicoide Metalbumin der Ovarialcysten, eine dem Mucin mindestens sehr nahestehende Substanz ist, von der jedoch gewisse degenerative Umbildungs-Producte des Kerns und Protoplasma (schleimige Degeneration u. s. w.) zu trennen sind.

Auch über die Natur des metachromatischen Färbungs-Vorganges selbst herrscht noch keine Klarheit; besonders schwierig erscheint die Erklärung des Färbvorganges bei polychromem Methylenblau, der neuerdings auf

Methylen-Azur (L. Michaelis) zurückgeführt wird. Die Analogie mit Toluidinblau und besonders mit den rothen basischen Farbstoffen macht es indess vielleicht nicht unwahrscheinlich, dass hier nicht eine chemische Farbsalz-Bildung vorliegt, sondern dass die Metachromasie des Schleims, des Malaria-Chromatins u.s.w. so zu erklären ist, dass dabei die Carbinol-Base als solche, deren Nuance vom Farbsalz abweicht, physikalisch gebunden wird, (Safraninsalz: roth, Safraninbase: gelb). Das alkalisch gemachte Methylenblau enthielte dann neben dem blauen Salz ein freies, rothes Reductions-Product. Bei der Säure-Aechtheit dieser Färbung vermag selbst eine nachträgliche Behandlung mit Säure weder die Färbung selbst, noch ihre Nuance zu zerstören.

Wir sind somit etwa zu folgenden Resultaten gekommen:

Sämmtliche lymphoide Organe der Säuger unterscheiden sich morphologisch principiell nicht, sondern nur quantitativ durch das Mischungsverhältniss ihrer Parenchymzellen, welches der Ausdruck einer verschiedenen functionellen Differenzirung ist. Qualitativ aber kommen alle Leukocyten-Formen in allen lymphoiden Organen vor, nur prävaliren die gekörnten Formen in Knochenmark, die ungekörnten in der Milz und den Lymphdrüsen. Alle die hämatogenen Leukocyten-Formen bilden somit in ihrer Gesamtheit einen histogenetischen Gattungsbegriff, indem sämmtliche lymphoide Organe als eine Gewebsart, eben als reticuläres Gewebe zusammengefasst werden müssen.

Diesen hämatogenen Rundzellen stehen die histiogenen Rundzellen gegenüber; leukocytoide Elemente, die als isomorphe Analoga der hämatogenen Elemente anzusehen sind und sich im Wesentlichen nur durch ihr verschiedenes Schicksal und weiteres Entwicklungs-Vermögen von jenen anderen unterscheiden. Solche isomorphen Aequivalente unter den histiogenen Zellen haben sowohl die ungekörnten, wie die gekörnten Leukocyten, Formen. Lediglich für die neutrophil gekörnten Leukocyten ist bisher eine entsprechend gekörnte, histiogene Analogie noch nicht aufgefunden worden, was aber möglicherweise seine Ursache in der Mangelhaftigkeit der früheren Untersuchungs-Methoden hatte; die hämatogenen Leukocyten wurden nemlich auf dem Deckglase gefärbt, die histiogenen Wanderzellen dagegen überwiegend nur im Schnittpräparat studirt, woselbst es früher, vor Einführung der Benda'schen Formol-Chromsäure-Methode, noch nicht gelang, z-Granula zu conserviren.

Wir hätten nun folgendes System (S. 468 u. 469).

Sowohl bei den hämatogenen, wie bei den histiogenen Formen, die schematisch aufnachstehender Tabelle aufgeführt sind, haben wir in den Grossen ungekörnten, basophilen Zellformen, den grossen Lymphocyten und Plasmazellen die variabelste und umwandlungsfähigste, also die niedrigst entwickelte Zellstufe zu erblicken. Wiesich im Knochenmark der grosse basophile Lymphocyt entweder zum Myeloplaxen oder zum Myelocyt umbildet,

welch' letzterer sich seinerseits dann erst allmählich wiederzum multinucleären Leukocyten mit dunkel färbbarem Kerne umgestaltet, oder wie er eine Brut kleiner Lymphocyten producirt, — ganz ebenso ist es auch bei der histiogenen grossen Plasmazelle der Fall; auch sie kann entweder eine Brut von Tochter-Plasmazellen durch Granulation erzeugen, oder sich zu Riesenzellen oder gekörnten Rundzellen umbilden, welche dann ihrerseits gekörnte Spindelzellformen zu bilden vermögen. Eine solche körnige Metaplasie von Plasmazellen, etwa zu eosinophilen Plasmazellen, erfolgt oft unter den nämlichen Reizen, welche auch an den hämatogenen Elementen der lymphoiden Organe eine vermehrte Production von eosinophilen Zellen in's Leben rufen (Asthma bronchiale).

C) Die Lehre von der lymphatischen Leukämie und Pseudo-Leukämie, sowie deren Metastasen (s. Pappenheim, Zeitschrift für klin. Medic., 39).

Mit Ehrlich pflegt man bis heute die Leukämie nach dem Blutbefund einzutheilen in eine gemischtzellig-medulläre Form, bei der atypischer Weise gekörnte Myelocyten im Blute auftreten, und in eine einseitig lymphatische Form, bei der die kleinen Lymphocyten des normalen Blutes vermehrt sind und atypischer Weise auch grosse Lymphocyten vorkommen.

Von der chemotaktischen Theorie ausgehend, welche active Locomobilität nur den verschiedenen Leukocyten-Formen zuerkennt, den Lymphocyten aber abspricht, trennt Ehrlich auf das Strengste das Gewebs-Parenchym der Lymphdrüsen und Milz einerseits von dem des Knochenmarks andererseits; nur in dem letzteren würden Leukocyten gebildet, der Milz ist jede Betheiligung an cellulärer Blutbildung abzusprechen, die Lymphdrüsen dagegen lieferten den Lymphocyten-Bestand des Blutes. Entsprechend sei eine myelogene Form der Leukämie, bei der primär das Knochenmark betheiligt ist, von einer lymphatischen Form der Leukämie zu unterscheiden, bei der die Lymphdrüsen das primär erkrankte Organ sind. Bei der ersteren komme das Symptom der Myelocythaemie durch active Einwanderung der gekörnten Knochenmarks-Elemente sagittal in die Blutbahn hinein zu Stande; das Symptom der Lymphocythaemie beruhe dagegen auf passiver Ausschwemmung von Lymphdrüsenzellen. Erstere sei also eine active functionelle Leukocytose, die sich von den übrigen Leukocyten nur dadurch unterscheidet, dass verschiedene Zellformen gleichzeitig daran theilnehmen; letztere unterscheide sich von der gewöhnlichen Lymphocytose dadurch, dass neben den kleinen Lymphocyten auch die grossen betheiligt sind, und dass ihr Charakter nicht temporär, sondern progressiv ist. Die Ansicht, dass die gemischtzellige Leukämie eine functionelle active Leukocytosen-Bildung darstelle, stützt Ehrlich durch die Ueberlegung, dass „bei der Myelämie ausser den Myelocyten auch die multinucleären Leukocyten, deren active Einwanderung ausser Zweifel steht, enorm vermehrt sind. Wollte man dem gegenüber die uninucleären (gekörnten [Autor])

System der farb-

Hämatogene leukocytäre Formen

Ungeköörnte baso-

mit matt färb- barem Kern	Grosse Lymphocyten	Grosse uninucleäre Leukocyten	Sog. Uebergangszellen des normalen Blutes
	mit grossem rundem Kern und schmalem Rand	mit grossem, meist ex- centrischem, ovoidem Bläschenkern und voluminösem Rand	mit polymorphem Kern und breitem Rand
mit dunkel färb- barem Kern	Kleine Lymphocyten	Kleine uninucleäre Leukocyten des Blutes	Rieder'sche Zellen
	mit relativ grossem Kern und schmalem Rand	mit kleinem, centralem oder excentrischem Kern und relativ breitem Rand	mit ausgesprochener multinucleärer Kern- figur

Geköörnte

mit matt färb- barem Kern	α , γ , ϵ -Myelocyten	α , γ , ϵ -Myelocyten	α , γ , ϵ -Myelocyten
	mit grossem rundem Kern und schmalem Rand (grosse geköörnte Pseudo-Lymphocyten)	mit relativ kleinem ovoidem Kern und breitem Rand	mit mehr oder minder eingebuchtetem Kern
mit dunkel färb- barem Kern	Kleine α , γ , ϵ -Pseudo- Lymphocyten	Kleine geköörnte α , γ , ϵ - Zellen	Multinucleäre α , γ , ϵ - Leukocyten
	mit relativ grossem Kern und schmalem Rand	mit rundem Kern und relativ breitem Rand	

losen Rundzellen.

Histiogene leukocytoide Formen.

phile Zellen

Grosse primäre Wanderzellen Saxer's mit grossem rundem Kern und relativ schmalem Rand	Grosse Plasmazellen mit excentrischem rundem Kern und voluminösem Zelleib	Leukocytoide Wanderzellen mit polymorpher Kernfigur
Plasma-Tochterzellen mit relativ grossem centralem Kern	Plasma-Tochterzellen mit relativ kleinem Kern	Plasma-Tochterzellen mit leicht unregelmässigem Kern-Contour

Zellformen

Grosse einkernige α - u. γ -Wanderzellen mit grossem Kern und schmalem Rand	Grosse einkernige α - u. γ -Wanderzellen mit kleinem Kern und breitem Rand (gekörnte Plasmazellen)	Grosse einkernige α - u. γ -Zellen mit polymorpher Kernfigur (wandernde Formen)
Kleine gekörnte Tochterformen mit relativ grossem, rundem Kern	Kleine gekörnte Tochterformen mit relativ kleinem, centralem oder excentrischem Kern	Kleine gekörnte Tochterformen mit leicht eingebuchtetem Kern

Zellen (d. i. Myelocyten [Autor]) als eingeschwemmt ansehen, so würde man damit auf die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukämischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen.“¹⁾

Hiergegen habe ich in früheren Abhandlungen geltend gemacht:

1. Dass ebenso, wie Leukocyten-Formen in Milz und Knochenmark vorkommen können, umgekehrt Lymphocyten einen regelmässigen Bestandtheil des Knochenmarks bilden.

2. Dass jede Leukämie, auch die sogenannte lymphatische, als unmittelbare Ursache eine Veränderung des Knochenmarkes voraussetzt, mithin als myelogen bezeichnet werden müsse.

3. Dass das Wesen des myelämischen Krankheits-Processes nicht in einer functionellen Veränderung des Knochenmarkes gesucht werden dürfte, sondern, wie besonders die analogen Vorgänge bei der lymphatischen Leukämie lehren, auch bei der gemischtzelligen Leukämie auf einer Art von Geschwulstbildung beruhen müsse, wobei das normale rothe Knochenmark mit seinen verschiedenen Leukocyten-Formen hyperplasirt; bricht es dann in das gelbe Fettmark ein, so bringt es daselbst die sogenannte pyoide Beschaffenheit des Markes hervor; bei immer weiter gehender Wucherung quillt und wächst es aber gewissermaassen in die Blutbahn hinein; es kommt zur Myelämie. Hierfür spricht besonders, dass das leukämische Blutbild stets dieselbe Beschaffenheit aufweist, wie das Knochenmark, also auch neben Myelocyten kleine und grosse Lymphocyten führt. Dieser letzte Punkt spricht besonders gegen die Deutung Ehrlich's der Myelämie als Leukocyctosen-Bildung, da ja den Lymphocyten nach seiner Lehre Locomobilität abgesprochen werden muss und somit, um die „Einheitlichkeit“ der leukämischen Blutbildung zu wahren, nur ein passives Hineingepresstwerden des hyperplastischen Knochenmarkes in die Blutbahn angenommen werden kann.

Dieser eben entwickelte Ideengang hat zu meiner Genugthuung nunmehr auch in dem so eben erschienenen III. Theil der Anämie von Pinkus Eingang gefunden. Es werden hier nicht mehr wie früher die Organe Lymphdrüsen und Knochenmark in Gegensatz gebracht, sondern, unter Würdigung des Umstandes, dass Lymphocyten sich auch im Knochenmark finden, nur noch specifisches lymphatisches Gewebe von specifisch myeloidem Gewebe unterschieden. Dementsprechend bildet auch der Lymphocyt nicht mehr, wie früher bei Ehrlich, einen eingeengten histogenetischen Begriff im Sinne einer specifischen Parenchymzelle der Lymphdrüsen, sondern nur, wie ich stets betont habe, einen morphologischen Begriff, bezw. einen histogenetischen Begriff im weiteren Sinne, gleichbedeutend mit Parenchymzelle des lymphatischen Gewebes, wobei bemerkt wird, dass solches lymphatische Gewebe nicht nur in den Lymphdrüsen, sondern (in Follikelform) in allen hämatopoetischen Organen u. s. w. sich finden kann.

¹⁾ Ehrlich, Anämie I, S. 129.

Entsprechend wird der Ausdruck „myelogene Leukämie“ fallen gelassen und der lymphatischen Leukämie, bei der es zur Wucherung von lymphatischem Gewebe kommt, sei es in Lymphdrüsen, sei es im Knochenmark, eine „myeloide“ Leukämie entgegenstellt, bei der es zur Wucherung von spezifischem und eigentlichem Myeloid-Gewebe kommt. Leider fehlt dem Kapitel über myeloide Leukämie (Lazarus) ein Abschnitt über die Pathogenese dieses Krankheits-Processes. Durch das Kapitel der lymphatischen Leukämie zieht sich indess wie ein rother Faden die Anschauung, dass diese Krankheit als ein der Geschwulstbildung analoger Vorgang aufgefasst werden müsse, bei dem es zur Wucherung von lymphoidem Gewebe und Abstossung der vermehrten Lymphocyten in das Blut hinein kommt. Dieses kann ebenso wohl (nach Pinkus) bei den Lymphdrüsen, wie auch beim Knochenmark der Fall sein, und auf S. 66 und 75 wird direct dieses Ueberquellen über den Markcanal hinaus, bezw. das Abtropfen und die Desquamation aus dem Knochenmark in die Blutbahn hinein erörtert.

Besonders die Analogien, die zwischen lymphatischer Leukämie und Pseudo-Leukämie bestehen, lehren, wie sehr die Leukämie ein Recht hat, ihrem Wesen nach als Geschwulstbildung aufgefasst zu werden, so dass auch das Symptom der Blut-Veränderung nicht auf heteronomer functioneller Reizung eines im Uebrigen morphologisch normal gebliebenen Gewebes beruht, sondern auf eine Heterotopie von hyperplasirtem Gewebe zurückgeführt werden muss.

Wir stehen demnach mit Neumann nach wie vor auf dem Standpunkt, dass jede Leukämie, auch die lymphatische, auf hyperplastischer Erkrankung des Knochenmarks beruht, und dass das leukämische Blutbild sowohl bei Myelämie, wie bei Lymphämie eine Hyperplasis des Knochenmarkes zur unmittelbaren Voraussetzung hat. Bei der Myelämie handelt es sich um Hyperplasis des unveränderten rothen Markes, bei Lymphämie dagegen um Hyperplasis des lymphadenoid degenerirten Markes. Auch dieses Mark ist, wie das embryonale und splenoide Mark der Spongiosa, roth, unterscheidet sich aber von diesem und vom anämischen Mark dadurch, dass es fast vollständig aus lymphatischem Gewebe, d. h. aus Lymphocyten besteht. (Vgl. A. Pappenheim, Zeitschrift f. klin. Medic., XLIII, 1901.)

Wir nehmen an, dass der normale, 22 pCt. aller farblosen Blutzellen betragende Bedarf des Blutes an Lymphocyten von den Lymphdrüsen geliefert wird; befällt nun der specifisch hyperplastische Reiz die Lymphdrüsen, bezw. das lymphoide Gewebe der Milz, so entsteht lymphatische (lienale) Pseudo-Leukämie. Hier kommt es nur, da ja die dehnbare Kapsel der Lymphdrüsen und der Milz nachgiebt und mitwächst, zu einer relativen und mässigen Lymphocythämie. Greift der specifische Krankheits-Process aber auch auf das Knochenmark über, so kommt es zuvörderst zu einer Substitution des Myeloid-Gewebes durch Proliferation der lymph-

tischen Theile des Knochenmark-Gewebes. Da aber hier die starre Kapsel des Knochenmarkes nicht in demselben Maasse nachgeben kann, wie bei Lymphdrüsen und Milz, so wuchert das nunmehr völlig lymphadenoide Knochenmark in die Blutbahn hinein, wodurch alsdann eine äusserst lebhafte Lymphocythämie (ächte Lymphämie) bewerkstelligt wird.

Die Vermehrung von Lymphocyten im Blut setzt also lediglich eine Wucherung von lymphatischem Gewebe voraus; damit aber eine wirkliche und eigentliche absolute Lymphämie zu Stande kommt, muss das lymphoide Gewebe, speciell des Knochenmarkes, in Wucherung gerathen. Wirkliche Lymphämie mit Vergrösserung der Lymphdrüsen, aber normalem Knochenmark ist mit Sicherheit und einwandsfrei nicht festgestellt, wohl aber Lymphämie mit Knochenmarks-Veränderung ohne Betheiligung der Lymphdrüsen¹⁾.

Die Lymphdrüsen-Vergrösserungen bei wirklicher lymphatischer Leukämie (Lymphämie) können demnach sowohl prodromal, wie deuteropathisch sein, in keinem Fall bilden sie Ursache und Wesen des lymphämischen Processes, der vielmehr stets eine directe Ursache in der Hyperplasie des lymphadenoiden Knochenmark-Gewebes hat. Im ersteren Fall, wo Lymphombildung der Lymphämie vorausgeht, haben wir es mit einem Uebergang von lymphatischer Pseudo-Leukämie in lymphatische Leukämie zu thun; im letzteren Fall aber um secundäre Metastasen bei lymphatischer Leukämie.

Die Lymphdrüsen-Vergrösserung ist also stets nur ein begleitendes Moment, wensschon sie sich häufiger findet, als die primäre und alleinige Erkrankung des Knochenmarks.

Im Gegensatz zur Lymphocyten-Leukämie (lymphadenoiden Myelämie) sind die fast stets vorhandenen Milztumoren und die seltenen Drüsenumoren bei der Myelocythämie (einfachen Myelämie) nur als secundäre myeloide Metastasen aufzufassen, wie die histologische Untersuchung ergibt. Primäre vorangehende, einfach hyperplastische Lymphome und Splenome könnten ihrer specifischen Gewebsart nach das Blut nur in lymphocythämischem Sinne verändern (Pseudo-Lymphämie) und, wenn sie auf das Knochenmark übergreifen, letzteres gemäss ihrer eigenen specifischen Natur nur zu einer lymphadenoiden Degeneration bringen, welche alsdann lediglich zur Lymphämie führen könnte.

Von dem Uebergang von Pseudo-Lymphämie in Lymphämie, bzw. von den diese Erscheinungen verursachenden Drüsen- und Milz-Schwellungen zur Knochenmarks-Hyperplasie kann man sich folgende Vorstellungen machen: Es dürfte nemlich nicht das gesammte Gewebe des Knochenmarks auf einmal in Wucherung gerathen, sondern dieselbe scheint multiloculär an verschiedenen Stellen, gemäss der heerdförmigen Anordnung des lymphatischen Gewebes daselbst, einzusetzen. Hierdurch entsteht nicht simultan eine diffuse Hyperplasis des Knochenmarks in toto, sondern

¹⁾ s. a. Dennig, Münch. med. Wochenschr., 1900, S. 1297, 1900, S. 140.

dadurch, dass einzelne Lymphocyten an verschiedenen Stellen in Proliferation gerathen, entstehen multiple, circumscripte, hyperplastische Lymphome im Mark (sogenannte lymphatische Myelome). Erst wenn diese „Myelome“ diffus werden, sich ausbreiten und confluiren, wodurch also das gesammte Mark allmählich durch lymphadenoides Gewebe substituiert wird, kommt es zu allgemeiner Myelomatosis des lymphatischen Markes, d. i. zu Lymphämie. Für diese Hypothese spricht das Vorkommen des Bence-Jones'schen Körpers auch bei Lymphämie¹⁾, eine Ausscheidung, die für gewöhnlich nur bei Myelomen zur Beobachtung kommt.

Die erwähnten „Myelome“, die also nicht aus specifischem Myeloid-Gewebe bestehen, verursachen nun ihrerseits durch Ausschaltung einer grossen Menge Markgewebes eine ziemlich hochgradige (myelophthisische) Anämie, verbunden häufig mit einer secundären, multinucleären, anämischen Leukocytose, sowie einer uninucleären Myelocytose als Ausdruck der Reaction des umgebenden, morphologisch noch intacten, aber functionell gereizten Markes. Es liegt also bei diesem aleukämischen Zwischenstadium ein Zustand vor, den man im Gegensatz zur einfachen, nur mit geringer Lymphocythämie einhergehenden lymphatischen Pseudo-Leukämie²⁾ zweckmässig mit Jaksch und Strümpell klinisch als „Anämia lymphatica“, bzw. bei bestehender primärer Milzschwellung als „Anämia splenica“ zu bezeichnen hat.

Wir haben hervorgehoben, dass die Drüsen- und Milztumoren bei lymphatischer Leukämie unter Umständen als secundär zu deuten sind, m. a. W. dass die Hyperplasis des lymphatischen Knochenmarks-Apparates das Primäre, also auch eine Zeit lang das Alleinige sein kann (Lymphämie ohne Lymphdrüsen-Schwellung). Geht nun auch in diesem Falle der diffusen lymphadenoiden Myelomatosis ein Podromal-Stadium multipler lymphatischer Myelome voraus, die ja auch nur mässige Lymphocythämie verursachen könnten, dann hätten wir einen Zustand von Geschwulstbildung im Knochenmark ohne ausgesprochene Lymphämie, den wir entsprechend der Lymphombildung ohne Leukämie, also der Pseudo-Leukämia lymphatica, anatomisch gewissermaassen als „medulläre Pseudo-Leukämie“ (von Baumgarten) bezeichnen könnten. Es wäre das als Vorstadium dem Wesen nach der gleiche Zustand, den wir soeben als Intermediär-Stadium zwischen lymphatischen

¹⁾ Vgl. S. Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med., LXVIII, 1900.

²⁾ Da „Leukämie“ die Blut-Veränderung bezeichnet, so ist die klinische Bezeichnung „lienale Pseudo-Leukämie“ fallen zu lassen; pathogenetisch, bzw. hämatologisch giebt es nur eine lymphatische Pseudo-Leukämie, eventuell mit Milztumor; ja auch die sogenannte myelogene Pseudo-Leukämie (s. u.) macht lymphatische Blutmischung, so dass man überhaupt nur von Pseudo-Leukämie schlechthin zu reden braucht, die im Gegensatz stets nur zur lymphatischen, nie zur myeloiden Leukämie steht.

tischer Pseudo-Leukämie und lymphatischer Leukämie kennen gelernt haben, und der die Anämia lymphatica verursacht. Wie die klinisch sogenannte liennale Pseudo-Leukämie in hämatologische Lymphämie übergeht, so muss dies ihrem Wesen nach auch die pathologisch-anatomisch sogenannte myelogene Pseudo-Leukämie thun; ist sie doch überhaupt stets der directe Vorläufer einer jeden lymphatischen Leukämie. Jedenfalls giebt es keine Leukämie ohne Knochenmarks-Veränderung, wohl aber Knochenmarks-Veränderung ohne Leukämie.

Solche Uebergänge von primär medullärer Pseudo-Leukämie (Anämia myelophthisica) in lymphatische Leukämie sind verschiedentlich von Waldstein¹⁾, neuerdings auch von Kőrmöczy, sowie von Geissler-Japha²⁾ beschrieben und dann fälschlich als Uebergänge von kryptogenetischer (hämophtischer) perniciöser Anämie in lymphatische Leukämie gedeutet worden.

Strauss und Rohnstein³⁾ erklären diesen Uebergang dadurch, dass die lymphatische Leukämie nur ein functionell fortgeschrittenes Entwicklungs-Stadium der perniciösen Anämie sei, deren Wesen in einer primären Störung der Blutfarbstoff-Production liege. Wenn keine reifen Normoblasten mehr gebildet werden könnten, käme es zur Ueberproduction von unreifen Megaloblasten (perniciöse Anämie). Ist die Erythroblasten-Production, d. i. die Umbildung von Lymphocyten zu Erythroblasten aber völlig gelähmt, so käme es zur lymphatischen Leukämie, d. h. zu einer Ueberproduction von nur farblosen Vorstufen rother Blutzellen, i. e. grosser Lymphocyten, die das gesammte Knochenmark in lymphadenoide Degeneration versetzt.

Wir können uns, wie gesagt, dieser Anschauung vorläufig noch nicht anschliessen, sondern erklären das anämische Vorstadium einer Lymphämie durch myelophthisische multiple Lymphom-Bildung im Knochenmark (Lymphadenia ossium Nothnagel), und halten diese hämophtische perniciöse Anämie und die Leukämie für ihrem Wesen nach ganz verschiedene Processe (dort gestörte Regeneration, hier primäre Geschwulstbildung).

Aus allen unseren Darlegungen ging nun wohl so viel hervor, dass wir die lymphatische Pseudo-Leukämie und die lymphatische Leukämie nur als verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben geschwulstartigen Krankheits-Processes auffassen, die auch in ihren Symptomen, nemlich dem Blutbilde, nur quantitativ unterschieden sind. Befällt der zur Geschwulstbildung führende Reiz irgendwo sonst im Körper lymphatisches Gewebe, so entsteht Pseudo-Leukämie mit mässiger Lymphocythämie; greift er auf das Knochenmark über, so entsteht lymphatische Leukämie und Lymphämie.

¹⁾ Dieses Archiv, 91, 1883.

²⁾ Jahrbuch für Kinderheilkunde, 52, Supplement-Band 1900.

³⁾ Die Blut-Zusammensetzung bei den verschiedenen Anämien, 1901.

Im Gegensatz zu diesem chronisch-lymphatischen Krankheits-Process, und ihrem Wesen nach wohl auch völlig von ihr zu trennen, dürfte die acute (lymphatische)¹⁾ Leukämie nicht als eine Geschwulstbildung im eigentlichen Sinne aufzufassen sein, sondern eher als eine infectiöse Granulations-Geschwulst-Bildung, bei der auch die Lymphocytose, wie bei allen Infections-Krankheiten, einen mehr functionellen Charakter trägt. Mit der chronischen lymphatischen Leukämie hat sie demnach nur das Symptom einer ächten Lymphocythämie auch in quantitativer Hinsicht gemeinsam. Im Uebrigen spricht Alles dafür, dass wir es bei ihr mit einer peracuten, fieberhaften Infections-Krankheit zu thun haben, bei der die foudroyante Ausfuhr von Lymphocyten in das Blut relativ so viel stärker, als ihr Ersatz und Nachschub ist, dass es oft gar nicht zu einer wahrnehmbaren Vergrösserung der Lymphdrüsen u. s. w. kommen kann. Während die Lymphome bei lymphatischer Leukämie fast ausschliesslich aus neugebildeten kleinen Lymphocyten bestehen, sind letztere bei acuter Leukämie alle schon in die Circulation abgeführt, so dass die nicht vergrösserten Lymphdrüsen ausschliesslich aus vermehrten, in starker Proliferation befindlichen grossen Keimcentrums-Zellen bestehen.

Wie bekannt, ist der geschwulstartige Process bei Pseudo-Leukämie vielfach zu gewissen Sarcom-Bildungen in Beziehung gebracht worden, speciell zu den rundzelligen Formen. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung, ausser einem von Lücke und einem von Strauss beobachteten Falle, ein Fall Palma's, bei dem es sich um Thymus-Sarcom mit lymphatischem Blutbefund gehandelt hat.

Die gewöhnlichen eigentlichen Rundzellen-Sarcome, zu denen auch die Mycosis fungoides gehört, sind nun aber nach unseren eigenen mitgetheilten Untersuchungen auf Grund des verschiedenen Zellcharakters als eine Abart für sich schärfstens von denjenigen Geschwulst-Bildungen abzutrennen, die man als Lymphosarcome bezeichnet, und deren Elemente Lymphocyten-Charakter tragen. Nur letztere sind der lymphatischen Leukämie verwandt; erstere machen keine Lymphocyten-Vermehrung oder sogar relative Lymphopenie.

Ein Lymphom ist nun eine Geschwulst aus lymphatischem Gewebe (Lymphdrüsen-Gewebe). Als einfache hyperplastische Lymphome wären einmal Vergrösserungen einzelner Lymphfollikel in der Milz oder im Darm zu bezeichnen, oder auch einfache Vergrösserungen einer totalen Lymphdrüse. Früher sprach man auch von heteroplastischen Lymphomen, z. B. im Knochenmark oder in der Lunge. Da aber fast überall dort meist präformirtes Lymphdrüsen-Gewebe nachgewiesen ist, dürften auch diese alle nur als hyperplastische Lymphome bezeichnet werden.

Lymphosarcom ist eine sich sarcomatös geberdende, also atypisch wuchernde, aus Lymphocyten bestehende Geschwulst-Bildung der Lymph-

¹⁾ Es giebt keine acute myeloide Leukämie.

drüsen, welche in sarcomatöser Weise secundäre Metastasen bildet; hierher gehören ihrem Wesen nach die chronische lymphatische Pseudo-Leukämie und Leukämie. Im Gegensatz dazu bezeichnet man als Sarcom der Lymphdrüsen ein primäres, vielleicht vom Stroma ausgehendes, oder secundär metastatisch sich daselbst etablirendes Spindelzell-Sarcom in einer Lymphdrüse.

Wir müssen nun zwei Formen dieser Lymphosarcome, bzw. lymphatischen Pseudo-Leukämie unterscheiden:

a) Das maligne Lymphom (Hodkin). Es ist diejenige Erkrankung, die man früher schlechthin als Pseudo-Leukämie bezeichnet hat, und die man im Auge zu haben pflegt, wenn man die pseudo-leukämischen Processe mit bösartiger Geschwulst-Bildung in Parallele bringt. Ihrem Wesen nach dürfte diese Krankheitsform von der eigentlichen und mit Recht als Pseudo-Leukämie zu bezeichnenden Trousseau'schen Form insofern zu trennen sein, da sie kaum je auf das Knochenmark übergreift, somit nicht in Leukämie übergeht, sondern vielmehr einen lymphosarcomatösen Process darstellt, der nur zur relativen secundären Lymphocythämie führt. Gerade wegen der fehlenden grösseren Lymphocyten-Vermehrung wurde diese Drüsen-Geschwulst früher, im Gegensatz zur lymphämischen, als Pseudo-Leukämie bezeichnet. Das maligne Hodkin'sche Lymphosarcom besteht in einer localen excessiven Wucherung einer Lymphdrüsen-Gruppe, welche, von einer Drüse ausgehend, schrankenlos auf die Nachbarschaft übergreift und derartige Verwachsungen bewirkt, dass die Grenzen der einzelnen Drüsen verwischt werden und sie so in den Packeten nicht mehr abgrenzbar sind.

b) Die Adenie (Trousseau) besteht in multipler genereller Lymphomatosis, bei der es an den verschiedensten Stellen des Körpers zur Hyperplasie der Lymphdrüsen kommt, die aber stets einzeln abgrenzbar bleiben. Dieser Krankheits-Process verläuft stets mit stärkerer Lymphocythämie, und er ist es, der bei seinem Uebergang auf das Knochenmark lymphatische Leukämie im Gefolge hat.

Das wesentlichste Interesse in dieser Frage beanspruchen nun die Metastasen, die wir bei leukämischen und pseudo-leukämischen Processen beobachten können, und die wohl in erster Linie für den geschwulstartigen Charakter dieser Krankheits-Processe sprechen dürften.

1. Bei myeloider Leukämie nahmen wir stets eine primäre Erkrankung des Knochenmarkes an, bei der die concomittirenden Drüsen- und Milztumoren als secundäre Metastasen-Bildung aufzufassen sind, welche denn auch bei histologischer Untersuchung stets eine myeloide Metaplasie erkennen lassen. Metastasen in anderen Organen kommen bei dieser Krankheitsform wohl kaum jemals vor. Es würde daher nichts hindern, hier anzunehmen, dass es sich um auf dem Wege der Blutbahn verschlepptes Knochenmarkgewebe handelt, welches in der Milz u. s. w. passiv deponirt, daselbst durch Retention einen spodogenen Tumor erzeugt oder wahrscheinlicher daselbst nach seiner Verpflanzung, statt unterzugehen

(verminderter Untergang), vielmehr activ in Wucherung geräth und so durch vermehrte Neubildung die Milz u. s. w. zur Schwellung bringt. Aber auch dieser zweiten Annahme können wir uns nicht anschliessen, da die Analogie der lymphatischen Leukämie dies verbietet.

2. Bei der lymphatischen Leukämie kommt es, wenn dieselbe sich nicht mittelbar an lymphatische Pseudo-Leukämie, sondern unmittelbar an primäre Myelome des Knochenmarks anschliesst, somit also in jeder Hinsicht primär myelogen ist, bisweilen zu secundären Metastasen in Milz und Lymphdrüsen. Diese könnten dann ebenso als Verschleppungs-Metastasen gedeutet werden, wie die soeben sub 1 besprochenen secundären Metastasen bei Myelocyten-Leukämie. Es giebt aber bei lymphatischer Leukämie auch Metastasen in anderen, nicht lymphoiden Organen, (wie in der Leber, in der Haut u. s. w.), welche nicht in einer offenen Communication mit der Blutbahn stehen, wie die Milz.

Um die Einheitlichkeit der Metastasen-Bildung zu wahren, müsste man dann annehmen, dass entsprechend auch diese letzterwähnten Metastasen in der Haut u. s. w. auf das in der Blutbahn cursirende Material zu beziehen sind, d. h. auf einer Auswanderung der im Blute stark vermehrten Lymphocyten beruhen quer durch die geschlossenen Gefässwände hindurch. Gegen diese Annahme sprechen indess zwei Gründe; einmal fehlt den Lymphocyten das Emigrations-Vermögen, und zweitens finden sich ganz die gleichen Metastasen auch bei Pseudo-Leukämie, bei der keine solche in die Augen springende Lymphocyten-Vermehrung zu dem Gedanken der Metastasen-Bildung verleiten könnte. Die Zusammengehörigkeit des leukämischen und pseudo-leukämischen Processes nöthigen uns in Folge dessen als allgemeine Erklärung der Metastasen-Bildung diejenige zu acceptiren, die als die allein zulässige bei der Pseudo-Leukämie erscheint.

3. Die in der Haut u. s. w. auftretenden Metastasen bei Pseudo-Leukämie könnten, selbst wenn den Lymphocyten Emigrations-Fähigkeit zukäme, schon deshalb nicht ohne Zwang auf eine Auswanderung dieser Zellen aus dem Blute zurückgeführt werden, weil dieselben in dieser Krankheit im Blute oft kaum in nennenswerther Zahl vermehrt sind und daher eine erhebliche Zufuhr zu den loca minoris resistentiae gar nicht stattfindet.

Pinkus findet einen Ausweg aus dieser Schwierigkeit darin, dass er sich auf den Boden der Ribbert'schen Hypothese stellt und die Metastasen als Hyperplasien präformirter Lymphome (Lymphknötchen) auffasst. Bestärkt wurde er in dieser Annahme besonders dadurch, dass bei chronischer Lymphämie die Metastasen das gleiche histologische Bild darbieten, wie die erkrankten Lymphdrüsen, also lediglich aus kleinen Rundzellen bestanden. In den Lymphdrüsen wurden grosse Lymphocyten fast gänzlich vermisst, in den Metastasen fanden sich Unna'sche Plasmazellen (scil. grosse) nur in äusserst geringer Anzahl¹⁾.

¹⁾ Es wäre interessant zu wissen, ob die Metastasen bei acuter Lymphämie entsprechend nur aus grossen Unna'schen Plasmazellen bestehen.

Aber gerade diese letztere Beobachtung giebt uns den Fingerzeig für die einzige noch mögliche Erklärung, nachdem wir aus anderen Gründen die Ribbert'sche Hypothese haben fallen lassen müssen.

In Uebereinstimmung mit Pinkus erklären allerdings auch wir die Metastasen nicht als hämatogene, auf dem Wege der Blutbahn deportirte Zelldépôts, als passive Infiltrate, sondern als active, extravasculär im Gewebe entstandene Formationen. Da wir bei Pseudo-Lymphämie die zuführenden Blutgefässe relativ arm an Lymphocyten, die abführenden Lymphbahnen dagegen vollgepfropft mit diesen Elementen finden, so fassen wir auch bei Lymphämie, die ihrem Wesen nach mit Pseudo-Lymphämie zusammengehörig ist, die Metastasen nicht als Folge, sondern als Ursache der Lymphocyten-Vermehrung im Blute auf. Wie aus den Lymphdrüsen und dem Knochenmark, so können auch aus den Metastasen Rundzellen in die Circulation gerathen. Nun könnte man daran denken, dass die Metastasen durch Verschleppung in dem rückläufigen Lymphstrom zu Stande kämen, etwa wie es beim Carcinom der Fall ist im Gegensatz zu den sich durch die Blutbahn ausbreitenden Sarcomen. Indessen spricht alles mit grösster Wahrscheinlichkeit dafür, dass es sich nicht um eigentliche Metastasen im substantiellen Sinne handelt, sondern nur um Folge-Erscheinungen eines Wachsthums-Reizes, der seinerseits metastatisch von Lymphdrüsen, Knochenmark und sonstigen hämatopoëtischen Organen auf andere Organe, wie Haut, Leber u. s. w. überspringt. Die hier sich findenden Rundzell-Geschwülstchen wären dann also den Hyperplasien der Lymphdrüsen-Follikel und des lymphatischen Knochenmark-Gewebes coordinirt. Ganz entsprechend verhält es sich, wenn der Reiz von einem lymphoiden Organ auf das andere überspringt, also etwa eine Pseudo-Leukämia lymphatica in Anämia lymphatica, oder eine primäre lymphatische Myelomatosis in Lymphämie übergeht. Auch hier geräth successiv das präformirte, lymphatische Gewebe in Wucherung.

Im Gegensatz zu Pinkus erklären wir im Einzelnen dann aber diese coordinirten „metastatischen“ Geschwulst-Bildungen in nicht lymphoiden Organen, wie der Haut u. s. w. nicht für hyperplastische Lymphome, sondern für heteroplastische, d. h. histiogene Neoplasmen, für Granulome, bzw. mit Unna, für Plasmome nicht entzündlicher Natur.

Solche Fälle von lymphatischer Leukämie bei denen es im Knochenmark nicht zu Osteoporose, sondern umgekehrt zu Osteosklerose kommt, sprechen dann nicht gegen den geschwulstartigen Charakter dieses Krankheits-Processes, bzw. sind nicht im Sinne einer Atrophie des Knochenmarks zu deuten, sondern sind nur geeignet, für eine Mitbetheiligung der den grossen Lymphocyten Reiz-verwandten histiogenen Plasmazellen, auch des Knochenmarks, also der Osteoblasten (und Reizungsformen Türk's) zu zeugen.

Ueberträgt man nun diese Anschauung, so ergiebt sich, dass auch die myeloide metastatische Vergrösserung der Milz u. s. w. bei Myelocyten-

Leukämie im Sinne einer myeloiden Metaplasie und activen Wucherung des myeloid transformirten Organes zu deuten ist, in dem die basophilen grossen Lymphocyten derselben sich zu gekörnten Myelocyten umgewandelt haben. Der Milztumor ist dann also kein einfach hyperplastischer, bei dem die Follikel oder das spezifische Pulpagewebe proliferirten, sondern ein heteroplastisch-myelomatöser, d. h. ein metaplastischer.

Die Nomenclatur betreffend hätten wir schliesslich folgende Bezeichnungen:

1. ältere klinisch-anatomische:
 - a) lineale Leukämie (Leukocyten-Vermehrung bei Milztumor);
 - β) lymphatische Leukämie (Leukocyten-Vermehrung bei Drüsenschwellung).
 - γ) myelogene Leukämie (Leukocyten-Vermehrung ohne Drüsen- und Milztumor mit Knochenschmerz; Litten).
 - α¹) lienale Pseudo-Leukämie (Milztumor ohne Leukocyten-Vermehrung);
 - β¹) lymphatische Pseudo-Leukämie, malignes Lymphom (Hodkin) (Drüsentumor ohne wesentliche Leukocyten-Vermehrung);
 - γ¹) myelogene Pseudo-Leukämie (Baumgarten), Lymphadenia ossium (Nothnagel), multiple Myelomatosis (Knochenmarks-Tumoren ohne Leukocyten-Vermehrung).
2. ältere hämatologische:
 - a) myelogene Leukämie (Myelocyten-Auftreten im Blut, gewöhnlich mit (secundärem) Milztumor vergesellschaftet);
 - β) (chronische) lymphatische Leukämie (starke Lymphocyten-Vermehrung mit meist primären Drüsen-Tumoren combinirt);
 - β¹) lymphatische Pseudo-Leukämie, Lymphsarcom, Adenie, multiple Lymphomatosis, (Milzdrüsen- oder Knochenmarks-Tumoren mit geringer Lymphocyten-Vermehrung);
 - β²) acute Leukämie (starke Lymphocyten-Vermehrung, oft ohne Drüsen-Tumoren).
3. neuere hämatologische:
 - a) myeloide Leukämie, diffuse Myelomatosis, Myelämie, Myelocythämie, Myelocyten-Leukämie. [Eventuelle Milz- und Drüsen-Tumoren sind stets secundär und dann heteroplastischer Natur (myeloid metaplasirt)];
 - β) lymphoide Leukämie, lymphadenoide Myelämie, Lymphämie, starke Lymphocythämie; Lymphocyten-Leukämie. (Eventuelle Milz- und Drüsen-Tumoren sind antecedent oder deuteroplastisch, aber stets einfach hyperplastisch);
 - β¹) Pseudo-Leukämie, Pseudo-Lymphämie, geringe Lymphocythämie; die stets vorhandenen Lymphome (Splenome, circumscripte lymphatische Myelome) sind z. Th. stets primär;
 - β) acute Lymphämie. Knochenmark und Drüsen makroskopisch nicht verändert, mikroskopisch lymphoide Metaplasie des Marks, grosszellige Keimcentrums-Vergrösserung der Follikel.

Thesen.

Ich resumire die einzelnen, in vorstehender Arbeit kritisch oder durch directe Untersuchung gewonnenen Feststellungen in folgenden Sätzen:

1. Die Methylgrün-Pyronin-Resorcin-Methode (Jodgrün-Acridinroth - Hydrochinon) ist ein für Schnittpräparate geeignetes, electives Reagenz zur Recognoscierung von Lymphocyten und Plasmazellen.

2. Alle Rundzellen des granulirenden Bindegewebes sind als Plasmazellen zu bezeichnen, selbst, wenn sie nicht den morphologischen Typ und die Kernformation, welche Marschalko verlangt, aufweisen und auch die Unna'sche Plasma-Tinction vermissen lassen, wie es bei den kleinsten Plasma-Tochterzellen nemlich schon normaler Weise die Regel ist. Zu dem Begriff der Plasmazellen gehören also auch diese kleinsten und am wenigsten ausgebildeten Formen. Plasmazellen ist demnach nur eine andere Bezeichnung für Granulationszellen. Beide Begriffe sind gleichwerthig; der Begriff der kleinzelligen Infiltrationszellen ist fallen zu lassen.

3. In normalen lymphoiden Organen sind es die grossen basophilen, ungekörnten Lymphocyten, welche sich chemisch und morphologisch wie typische Plasmazellen (Marschalko, Unna) verhalten. Ihr Granoplasma bewahren sie auch beim Uebergang in die Circulation. Aus ihnen entstehen durch progressive Metamorphose die kleinen typischen Lymphocyten. Zu dem Begriff der Lymphocyten gehören also nicht nur die reifen, kleinen, sondern auch die unreifen (Grawitz), grossen lymphoiden (L. Michaelis) Formen.

4. Plasmazellen und Lymphocyten sind isomorphe und isochromatische Gebilde. Es entsprechen aber nur die grossen Plasmazellen den grossen Lymphocyten, die kleinen Lymphocyten den kleinen Plasmazellen; nur erstere haben normaler Weise Granoplasma und Radkerne, letztere Bläschenkerne ohne Granoplasma.

5. Grosse Plasmazellen gehen weder aus kleinen (ausgewanderten) Lymphocyten hervor, noch kleine Lymphocyten aus grossen Plasmazellen. Auch die entsprechenden Formen sind nicht ihrem Wesen nach identisch, sondern nur gewebsgenea-

logisch verwandt. Es sind im Uebrigen coordinirte Gebilde verschiedener Herkunft und verschiedenen Schicksals. Grosse und Kleine Plasmazellen müssen als lymphocytoide Gebilde von histiogener Abkunft aufgefasst werden, gewissermaassen als anaplastische, entdifferenzierte Embryonalformen fixer Spindelzellen, welche im Stande sind, sich auch wieder zu Spindelzellen zurückzudifferenzieren. Die Lymphocyten sind dagegen als dauernd indifferente Parenchymzellen des reticulären Gewebes aufzufassen. Ein granulirtes Bindegewebe besteht aber nicht aus Lymphocyten, sondern aus Plasmazellen. Somit sind die Plasmazellen pathologische Bildungen *sui generis* nicht nur der Haut, sondern des Bindegewebes überhaupt; allenfalls können sie, ihrem Wesen nach, auch bei der physiologischen Regeneration sich finden.

7. Ebenso, wie die Lymphocyten, haben auch alle übrigen Leukocyten-Formen in den Wanderzellen histiogener Abkunft, leukocytoide Analogien aufzuweisen. Die gekörnten Leukocyten entstehen in uninucleärer Form aus den grossen Lymphocyten, die gekörnten histiogenen Wanderzellen aus grossen Plasmazellen.

9. Auch die Metastasen bei Leukämie sind nicht als durch die Blutbahn deportirte passive Infiltrate, sondern als local entstandene Neoplasmen (Granulome, Plasmome) aufzufassen. Plasmazellen entstehen also auch bei Geschwulstbildungen, bei denen Lymphocyten vermehrt gebildet werden. Zwischen physiologischer Regeneration, chronisch granulirender Entzündung, chronischer Infektionsgeschwulst und eigentlicher Geschwulst-Bildung kann ein continuirlicher Uebergang bestehen. Neubildung von Plasmazellen und Lymphocyten-Vermehrung unterliegen oftgleichen Reizen, ebenso wie Neubildung eosinophiler Gewebszellen und Vermehrung hämatogener Eosinophilen (Asthma).

10. Acute und chronische Entzündung sind nicht scharf zu trennende Begriffe. Bei der Entzündung reagiren die multinucleären gekörnten Leukocyten des Bluts durch Emigration, das gereizte Gewebe durch Production uninucleärer Plasmazellen.

11. Plasmazellen können passiv in offene Lymphspalten gerathen, wobei die grossen Formen ihr Granoplasma nicht zu verlieren brauchen. Möglichenfalls sind Türk's Reizungsformen grosse Plasmazellen des granulirenden Knochenmarks (medulläre Osteoblasten).

Literatur.

- Ehrlich-Lazarus: Die Anämie Bd. 1, Wien, v. Alfred Hölder, 1898.
- Ehrlich-Pinkus Die Anämie, Bd. 3 (lymphatische Leukämie, Pseudo-Leukämie) 1901.
- Flemming: Studien über Regeneration der Gewebe, speciell Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 24.
- Stöhr: Ueber Mandeln und Balgdrüsen. Dieses Archiv, Bd. 97.
- Unna: Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894.
- Ueber Plasmazellen, insbesondere beim Lupus. Monatshefte für pract. Dermatologie, Bd. 12, 1891.
- Ueber die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwülste der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankheiten. Berliner klin. Wochenschr., No. 49, 1892.
- Gegenbemerkungen. Berliner klin. Wochenschr., No. 9, 1893.
- Ueber Plasmazellen. Antikritisches und Methodologisches. Monatshefte für pr. Dermatologie, Bd. 20, 1895.
- Speck u. Unna: Zur Kenntniss der Waldeyer'schen Plasmazellen und Ehrlich'schen Mastzellen. Monatshefte für pract. Dermatologie, Bd. 13, 1891.
- v. Marschalko: Ueber die sogenannten Plasmazellen. Ein Beitrag zur Kenntniss der entzündlichen Infiltrationszellen. Arch. f. Dermatol. und Syphilis, Bd. 30, 1895.
- Derselbe: Zur Plasmazellen-Frage. Centralblatt für allgem. Pathologie, Bd 10, 1899.
- Krompecher: Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. Ziegler's Beiträge, Bd. 24, 1898.
- Justi: Ueber die Unna'schen Plasmazellen in normalen und tuberculösen Granulationen. Dieses Archiv, Bd. 150, 1897.
- Joannovicz: Ueber das Vorkommen, die Bedeutung und die Herkunft der Unna'schen Plasmazellen bei verschiedenen pathol. Processen. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 20, 1899.
- Herbert: The young Plasmacell or Lymphocyte in chronic inflammation. Journal of Pathology and Bacteriol. 1900.
- Harris: Histology and microchemic reaction of some cells to anilin dyes: 1. Identity of the plasmacells and osteoblasts. Fibrous tissue a secretion of the plasma. 2. Mastcell elaborates mucine of connectiv tissues. Philadelphia Medic. Journal 1900.
- Hodara: Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normaler-weise Plasmazellen vor? (Deutsch:) Monatshefte f. pract. Dermatol., Bd. 22, 1896.
- Neisser: Zur Discussion über Plasmazellen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis, Bd. 31, 1895.

- Jadassohn: Demonstration zu Unna's Plasmazellen und von eosinophilen Zellen im Lupus und anderen Geweben. *Ergänzungsheft des Arch. f. Dermatologie u. Syphilis*, 1892.
- Derselbe: Bemerkungen zu Unna's Arbeit über seine Plasmazellen. *Berl. klin. Wochenschr.*, No. 9, 1893.
- Pappenheim: Plasmazellen und Lymphocyten in genetischer und morphologisch-tinctorieller Hinsicht. *Monatshefte f. prakt. Dermatologie*, XXXIII, 1901.
- Rubinstein: Ueber die Veränderungen des Knochenmarks bei Leukocytose, *Zeitschr. f. klin. Medicin*, XLII, 1901.
- Naegeli: Ueber rothes Knochenmark und Myeloblasten. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1900, No. 18.
- R. Pfeiffer-Kassel: Zur Morphologie und Genese der weissen Blutkörper. *Zeitschr. f. prakt. Aerzte*, 1899, No. 20.
- E. Schwarz: Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarks. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1901, No. 42.
- Michaelis L. u. Wolff A.: Die Lymphocyten, ein Beitrag zur Frage nach ihrer Specificität. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1901, No. 38.
- A. Wolff: Gibt es eine active Lymphocytose? *Deutsche Aerzte-Ztg.*, 1901, Heft 18.
- Derselbe: Untersuchungen über Pleura-Ergüsse. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1901, No. 34.
- Derselbe: Transsudate u. Exsudate, ihre Morphologie und Unterscheidung. *Zeitschr. f. klin. Medicin*, XLII, 1901.
- Taylor, Alonzo Englebert: *Studies in Leukämia. Contributions from the William Pepper Laboratory of Clinical Medicine. University of Pennsylvania* 1900.
- Heuck: Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut-, bezw. Knochenmarks-Befund. *Dieses Archiv*, Bd. 78, 1879.
- Troje: Ueber Leukämie und Pseudo-Leukämie. *Deutsche med. Wochenschrift* 1892, S. 360.
- Palma: Fall von Thymus-Sarcom mit lymphatischem Blutbefund. *Deutsche med. Wochenschr.*, Bd. 28, 1892.
- Strauss: Sarcomatose und lymphatische Leukämie. *Charité Annalen* 1898, S. 354.
- Walz: Ueber die Beziehungen der lymphatischen Leukämie („Lymphocyten-Leukämie“) zum Knochenmark und zum reticulären Gewebe. *Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Tübingen* II, 1899.
- Arning: Pseudo-Leukämie mit multiplen Haut-, Schleimhaut- und Muskel-Tumoren. *Ergänzungsheft des Arch. f. Dermatologie u. Syphilis* 1892. S. a. Joseph, *Deutsche med. Wochenschr.* 1891.
- Nékám: Ueber die leukämischen Erkrankungen der Haut. *Monatshefte für pract. Dermatologie* 1899.
- Wassermann: Lymphämie und Hautkrankheiten. *Dermatologische Zeitschrift* I, 1894.

- Pinkus: Ueber die Haut-Veränderungen bei lymphatischer Leukämie und Pseudo-Leukämie. Archiv für Dermatol. u. Syphilis, Bd. 50, 1899.
- v. Jaksch: Multiple Periost-Affection u. an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Prager med. Wochenschrift 1901, No. 1 u. 2.
- v. Baumgarten: Experimentelle und pathologische Untersuchungen über Tuberculose. Zeitschrift f. klin. Medicin, Bd. 9 u. 10. (Lymphdrüsen, Bd. 9, S. 245 ff. Milz, Bd. 10, S. 41 ff. Knochenmark, Bd. 10, S. 44 ff.
- Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. Berliner klin. Wochenschrift 1900, No. 39 u. 40.
- Ueber die Herkunft der in Entzündungsheerden auftretenden Lymphkörperchen-artigen Elemente. Centralbl. f. allgem. Pathol. I 1890.
- Myelogene Pseudo-Leukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. Arbeiten a. d. Gebiete d. pathol. Anat. und Bakteriologie. II.
- Ribbert: Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beiträge, Bd. 4, 1889.
- Derselbe: Beiträge zur Entzündung. Dieses Archiv, Bd. 150, 1897.
- Paltauf: Entzündliche Neubildung. Ergebnisse der allgem. pathologischen Morphol. und Physiol. (Lubarsch-Ostertag) 1895.
- Borst: Chronische Entzündung und patholog. Organisation. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse des Jahrgangs 1897 (1899). S. a. Berichte über Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Würzburg. 2. Folge, Bd. 32, No. 2, 1898.
- Else von der Leyen: Ueber Plasmazellen in pathologisch veränderten Geweben. Inaug.-Dissert. Halle 1901. (S. 24: „In zwei Präparaten hypertrophischer Lymphdrüsen waren in den Keimcentren reichlich Zellen, die in Structur und Tinction den Plasmazellen völlig glichen“).

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI.

Färbung: Methylgrün-Pyronin, Resorcin-Alkohol.

- Fig. 1. Schnitt durch eine Tonsille. Vergrößerung: Zeiss, apochr. Objectiv 16, Compensations-Ocular 4. K = Keimcentrum grosser (wegen ihres Plasmas rothgefärbter) Lymphocyten. P = Peripherie reifer kleiner (wegen des Plasma-Mangels nur durch blaue Kernfärbung dargestellter) Lymphocyten.
- Fig. 2. Schnitt durch einen Malpighi'schen Follikel der Milz. Vergrößerung: Zeiss, Apochr. 4, Compens. 4. M = Der Adventitia einer Pinselarterie aufsitzender Follikel. P = Milzpulpa.
- Fig. 3. Schnitte aus Granulations-Gewebe. Vergrößerung: Zeiss, Apochr. 4, Compens. 4. α) Plasmazellen-Anhäufung in der Scheide einer quer getroffenen kl. Arterie, a) Plasmom, b) nicht infiltrirtes Gewebe; β) längs getroffenes Gefäß mit Umgebung, p) Plasmazellen-Anhäufung, l) Gefässinhalt mit multinucleären Leukocyten.

- Fig. 4. Einzelne aus Granulationsgewebe stammende Zellen. Vergrößerung: Zeiss, Apochr. Immersion 3, Compens.-Ocular 6. P = Grosse Plasmazellen. p = kl. Plasmatochterzellen. Der nicht bezeichnete Rest sind spindlige u. s. w. fixe Stromazellen mit reticulärem Spongionplasma, Fibroblasten u. s. w.
- Fig. 5. Vereinzelte, aus Granulations-Gewebe stammende, Grosse Plasmazellen mit deutlichem Granoplasma.

XXII.

Die Veränderungen der weichen Hirnhaut bei acuten Infections-Krankheiten.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Sawada aus Japan.

Die Erklärung der häufigen schweren cerebralen und meningealen Symptome bei acuten Infections-Krankheiten kann aus der umfangreichen Literatur nicht ohne Weiteres beantwortet werden. Der extreme Standpunkt fordert natürlich für alle Störungen eine anatomische Veränderung. Mit dem Aufsuchen einer solchen haben sich bereits viele Autoren beschäftigt und sie entweder in der Gehirnsubstanz selbst oder in den Häuten des Gehirns gesucht. Andererseits wird aber behauptet, dass jeder Störung eine constante anatomische Basis nicht entspreche. Am häufigsten ist in dieser Beziehung das Gehirn Typhus-Kranker untersucht worden.

Der Befund in den Meningen derjenigen Individuen, die während des Verlaufs der acuten Infections-Krankheiten schwere meningeale Erscheinungen dargeboten hatten, ist sehr mannigfaltig; eitrige Meningitis wurde zwar nicht selten constatirt, andererseits aber liegen viele Fälle vor, deren Untersuchung nur Hyperaemie oder einen oedematösen Zustand mit oder ohne Trübung der Meningen ergab. Es kommen auch solche Fälle vor,