

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. X.

- Fig. 1. Stelle aus dem Ineinandergreifen beider Tumoren, oberflächlich Adeno-Carcinom, in der Tiefe Cancroid. Gezeichnet unter Verschieben bei Leitz 3, Ocul. 1.
- Fig. 2. Plattenepithel-Zapfen in einem Drüsenschlauch. Gezeichnet bei Leitz 7, Ocul. 1.
- Fig. 3. Partie aus einer Cyliinderepithel-Zotte mit Cancroid, das an einer Stelle bis an die Oberfläche reicht. Gezeichnet bei Leitz 7, Oc. 1.
- Fig. 4. Stelle aus den tieferen Schichten der Gallenblasen-Wand mit Adeno-Carcinom und Cancroid. Gezeichnet bei Leitz 7, Ocul. 1.
- Fig. 5. Schräger Querschnitt durch eine Zotte mit mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel. Gezeichnet bei Leitz 5, Ocul. 1.

### Literatur.

1. Lubarsch: Die Metaplasie-Frage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arbeiten aus der Pathologisch-anatom. Abtheilung des kgl. hygien. Instituts zu Posen. 1901.
2. Eichholz: Experimentelle Untersuchungen über Epithel-Metaplasie. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 65, Heft 4. 1902.
3. Virchow, Ueber Metaplasie. Dieses Archiv, Bd. 97.
4. O. Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 5. Auflage. Jena 1896.
5. Deetz: Vier weitere Fälle von Plattenepithel-Krebs der Gallenblase. Dieses Archiv, Bd. 164.
6. Nehr Korn: Plattenepithel-Krebs der Gallenblase mit verhornenden Lymphdrüsen-Metastasen. Dieses Archiv, Bd. 154.
7. Emanuel: Drüsenkrebs und Hornkrebs im Uteruskörper. Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 46, Heft 3.
8. Pollack: Arbeiten aus der Pathologisch-anatomischen Abtheilung des kgl. hygien. Instituts zu Posen. 1901.

---

## XVIII.

### Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellen-Frage.

Dazu ein Anhang:

### Die Histogenese des Tuberkels betreffend.

Von

Dr. A. Pappenheim, Hamburg.

---

Meine Abhandlung über Plasmazellen in diesem Archiv 165/166 gipfelt in folgenden Leitsätzen:

1. Die in normalen lymphoiden Organen zu findenden typischen (grossen) Plasmazellen (von Marschalko) sind zu deuten als grosse Lymphocyten und als, mit diesen direct cyto-genetisch zusammengehörige<sup>1)</sup>, grosse uninucleäre Leukocyten (Pseudo-Plasmazellen, Hodara), d. h. als Keimcentrums-Zellen im Sinne Flemming's. In Uebereinstimmung damit finden sich auch in allen Formen reticulären Gewebes derartige granulationslose basophile Mutterzellen (Hämatogonien) leukocytischer Elemente, also nicht nur in Lymphknoten und Milz, sondern auch im Knochenmark.

2. Auf Grund der Untersuchungen Flemming's ist anzunehmen, dass in den lymphoiden Organen nicht die kleinen, peripherisch gelagerten Lymphocyten zu den grossen, central gelagerten Zellen heranwachsen, sondern, dass vielmehr umgekehrt die grossen, oft in Mitose anzutreffenden Keimcentrums-Zellen durch centrifugale Proliferation sich zu kleinen Lymphocyten differenzieren.

3. Die grossen Keimcentrums - Zellen lymphoider Organe sind morphologisch und tinctoriell völlig gleich den grossen Plasmazellen granulirenden Bindegewebes, und zwar sind die grossen Lymphocyten homolog den jungen Plasma-Mutterzellen (grosse Formen mit relativ grossem, rundem Kern und schmalem Rand), die grossen uninucleären Leukocyten (Pseudo-Plasmazellen Hodara's) den typischen, gereiften grossen Plasmazellen Unna-Marschalko's mit excentrischem Kern und voluminösem Zellenleib.

4. Es ist demnach kein Grund vorhanden, im pathologischen Granulations-Gewebe bei chronischer Entzündung oder Regeneration die (grossen) Plasmazellen aus (kleinen) Lymphocyten herangewachsen zu erklären, zumal letztere auch garnicht emigrationsfähig sein sollen; wenigstens hat bisher Niemand an ihnen Emigration beobachtet, was doch bei multinucleären  $\alpha$ - und  $\beta$ -Leukocyten so leicht ist<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Vergl. Michaelis und Wolff über Granula in Lymphocyten; dieses Archiv 167, 1902, sowie Aschheim, Arch. f. m. Anat. Bd. 60, 1902, S. 320.

<sup>2)</sup> Nach H. Hirschfeld und A. Wolff zeigen Lymphocyten sehr langsame Locomotion, noch langsamere als Leukocyten; auch scheinen

Man muss vielmehr per analogiam schliessen, dass auch in pathologischen Granulomen die kleinen lymphocytoiden Gebilde ebenso durch Zelltheilung aus den grossen, oft in Mitose anzutreffenden Mutterformen hervorgehen, wie in normalen Lymphomen, mithin als Plasma-Tochterzellen gedeutet werden müssen. Also auch hier hat das Pathologische sein physiologisches Analogon. (Aus demselben Grunde hatten wir s. Z. die Lehre von C. S. Engel refusirt, der zwar beim Embryo die Normoblasten durch Theilung aus Megaloblasten hervorgehen lässt, bei der perniciösen Anaemie aber annimmt, dass sie durch Hyperthrophie zu Megaloblasten heranwachsen. (Vgl. Pappenheim, Ztschr. f. kl. Medicin 43 1901.)

5. Somit kam ich zu dem Ergebniss, dass Plasmazellen die pathologischen Aequivalente von Lymphzellen, d. h. pathologischer Weise „neugebildete Lymphocyten“ des granulirenden Bindegewebes sind, bezw., dass Lymphocyten als „normale Plasmazellen“ des reticulären Gewebes zu gelten haben. Trotz aller Analogien sind eben Plasmazellen keine präformirten Lymphocyten<sup>1)</sup>. Plasmazellen und Lymphocyten sind isomorphe und isochromatische, aber heterogenetische Elemente. Ebenso wenig, wie für gewöhnlich Lymphocyten Plasmazellen, d. h. neugebildete Granulationszellen sind, ebenso wenig dürfen die Plasmazellen trotz aller sonstigen Uebereinstimmung als Lymphdrüsen-Elemente angesprochen werden. Während letztere, speciell die grossen Flemming'schen Mutterformen, ihren ersten Ursprung von irgend welchen fixen Stromazellen des adenoiden Gewebes nehmen, (Reticulumzellen: von Baumgarten, Endothelien: Ribbert), sind die grossen Unna'schen Plasmazellen als histiogene Derivate des fibrillären Gewebes anzusehen und als Abkömmlinge

die anderen chemotaktischen Reizen zu folgen, wie diese, indessen dürfte das spätere Auftreten der einkernigen Lymphocyten bei mehr chronisch werdenden Entzündungen (Kostenitsch und Wulkow) doch auf andere Weise zu erklären sein. Locomotion ist keine Emigration.

- <sup>1)</sup> Grosse Lymphocyten giebt es nur in Keimcentren der hämatopoetischen Organe; sie fehlen im normalen Blut. Lymphocyten können so wie so nicht emigriren, geschweige denn durch Arterienwände hindurch. In Granulomen findet man aber grosse Plasma-Mutterzellen vor Allem um Arterien herum angeordnet.

von Perithelien (Unna) oder adventitiellen Klastomocyten (Marchand), vielleicht auch von Capillar-Endothelien (Borst) zu deuten. (Saxer leitet die grossen Lymphocyten von primären mesenchymatischen Wanderzellen des Embryo ab, von Recklinghausen deutet die Plasmazellen im Omentum als dauernd embryonale Zellen des Bindegewebes.)

5a. Man hätte nun der Ansicht sein können, dass, wenn schon im lymphadenoiden Granulations-Gewebe die kleinen, lymphocytoiden Zellformen aus den grossen hervorgehen, doch ein Granulom kein pathologisches Neoplasma vorstelle, es sich eben nicht um ad hoc neugebildete histiogene Elemente handle, sondern dass bloss eine quantitative Vermehrung praeformirter Lymphocyten, d. h. eine einfache Hyperplasie primärer Lymph-Follikel vorläge (Ribbert).

Von besonders actuellem Interesse ist bekanntlich diese Frage jetzt in der Augen-Heilkunde, wo das Ergebniss der Fehde der Dualisten und Unitarier über die essentielle Gleichartigkeit oder Verschiedenartigkeit von Conjunctivitis follicularis und Trachom (wie wir gleich sehen werden, ohne Noth) von der Stichhaltigkeit dieser Ribbert'schen Hypothese abhängig gemacht wird.

Während die Dualisten (Saemisch, Schweigger, Fuchs) Follicular-Katarrh und Granulose für zwei klinisch und ätiologisch völlig verschiedene Arten von Körnerkrankheiten halten, halten die Unitarier mit von Hippel Granulose und Follicularis bloss für verschiedene graduelle Entwicklungsstadien eines pathologischen Processes; sie leiten diesen (wie mir scheinen will, falschen) Schluss aus den Feststellungen der normalen Anatomie ab, die das Vorhandensein von Lymph-Follikeln in der normalen Conjunctiva entweder überhaupt (Waldeyer, Stieda) oder wenigstens als etwas Constantes (Henle, Merkel) in Abrede stellt, insofern, als zwar bei älteren Individuen, deren Conjunctiva schon physiologischer Weise allen möglichen latenten Reizen ausgesetzt sei, Follikel bisweilen constatirt werden könnten, bei der frühesten Jugend dies aber niemals der Fall sei.

Mir will es scheinen, als ob dieser Schluss, den die Unitarier ziehen, nicht zulässig ist. Selbst wenn nemlich in der That die normale, gewissermaassen jungfräuliche und nicht gereizte Conjunctiva frei von lymphoidem Gewebe ist, so könnten doch Granulose und Follicularis sehr wohl zwei ätiologisch und klinisch ebenso verschiedene pathologische Processe sein, wie etwa Tuberculose und Lues, die ja beide zu der gleichen pathologischen Gruppe der infectiösen Granulations-Geschwülste gehören. Führt aber die normale Conjunctiva Lymphome, so könnten dieselben Lymphome doch von zwei verschiedenen Krankheits-Erregern infectirt und afficirt werden. Der Dualismus der Aetiologie hat nicht zur Voraussetzung auch einen Dualismus der pathologischen Anatomie. Der klinisch-ätiologische Dualismus dürfte durchaus gerechtfertigt erscheinen, obwohl die Anatomie die Ribbert-

sche Hypothese für diesen Fall als unzulässig abgewiesen hat, ist also von der Stichhaltigkeit derselben völlig unabhängig.

Sicher giebt es eine grosse Zahl von Rundzellen-Anhäufungen in gewissen Schleimhäuten, bei denen der Entscheid der Frage, ob einfache Hyperplasie oder Neoplasma, unmöglich ist.

Entschiedener für Neubildungen und daher überhaupt principiell gegen Ribbert spricht aber der Befund solcher Rundzellen-Anhäufungen, bei denen die mikroskopisch-histologische Analyse eine centripetale Proliferation kleiner, lymphocytoider Tochterzellen, ausgehend also von peripherischen grossen Mutterzellen, ergibt, wie solches bei vielen infectiösen Granulations-Geschwülsten der Fall ist. So findet man z. B. bei der tuberculösen Neubildung, dem Tuberkel und circumscribten Lupus-Knötchen, die grossen Mutterzellen an der Grenze gegen das umgebende „normale“, bezw. in Reaction versetzte Gewebe (Gefässwände) angehäuft, während doch im Gegensatz dazu ein Malpighi'sches Milzkörperchen um die Adventitia einer central gelegenen Pinsel-Arterie so angeordnet ist, dass die Proliferation der kleinen Lymphocyten von den perithelialen Mutterzellen des Keimcentrums ausgeht und in centrifugaler Richtung verläuft.

Ferner schien es mir gegen die Ribbert'sche Hypothese zu sprechen, welche doch solche kleinsten „schlummernden“ Lymphome überall im Verlaufe des ubiquitären Gefässapparates supponirt, dass auch in gefässloser Cornea bei ad libitum gesetzten Traumen überall ein solches rundzelliges, „lymphadenoides“ Granulations-Gewebe auftreten kann. Ausserdem haben die schönen experimentellen Untersuchungen an diesem Object von Schieck<sup>1)</sup> unter Arnold's Leitung gezeigt, dass bei Beobachtung der einzelnen Phasen der tuberculösen Entzündung die kleinen lymphoiden Rundzellen nicht von vornherein sogleich in loco da sind und sich, wie bei einem Lymphom, in centrifugaler Richtung ausdehnen, sondern dass sie sich allemal von der Peripherie her gegen den Locus laesionis hin herbewegen (durch chemotaktische Attraction a fronte), bezw. von der Peripherie her gegen ihn hin vorgeschoben werden (durch Vis a tergo).

6. Auf Grund der Feststellungen Marchand's, dass die Abkömmlinge gewisser Bindegewebszellen in Form und tinctoriellem Verhalten durchaus gewisse farblose Blutzellen (uninucleäre Leukocyten und Lymphocyten) imitiren, erklärte ich die Unna'schen Plasmazellen für solche histiogene leukocytoide Zellformen und kam schliesslich zu dem Ergebniss, dass alle hämatogenen, farblosen Zellformen ja selbst die Riesenzellen, Analoga unter den bindegewebigen Rundzellen besitzen. Wie hier der ungekörnte grosse Lymphocyt, so ist dort die grosse Plasmazelle die Ur-

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge, XX, 1896.

form; aus dieser entstehen, je nach den einwirkenden Bedingungen, die Riesenzellen, sowie die übrigen morphologisch und functionell differenten gekörnten Leukocyten und leukocytoiden Wanderzellen.

Diese im Wesentlichen auf Marchand gestützte Anschauung, dass die Unna'schen Plasmazellen histogener Abkunft sind, findet eine Stütze in den Befunden von Joannovics. Obwohl dieser Autor die Plasmazellen zum Theil aus ausgewanderten Blutzellen ableitet, muss er doch (pag. 182 und 184) auch die Entstehung typischer Plasmazellen von nachweislichen Bindegewebs-Elementen anerkennen. Meistens seien diese histogenen, im Plasma gefärbten Rundzellen allerdings von zusammen mit ihnen vorkommenden<sup>1)</sup> hämatogenen Plasmazellen zu unterscheiden, bisweilen sei dies aber absolut nicht möglich.

Nachdem also auch Joannovicz zugeben musste, dass typische Plasmazellen sehr wohl histogene Gebilde sein können, erübrigt es nur noch, zu beweisen, dass sie keine leukocytären Elemente sein können, um die Lehre, dass sie nur bindegewebiger Abkunft sein müssen, hinreichend zu fundiren.

Diese von mir in kurzen Zügen entworfenen Darlegungen können bei der eminenten Complicirtheit dieser Dinge mannigfaltigen, besonders aus der Nomenclatur entspringenden Missdeutungen ausgesetzt sein, weshalb ich, um eine möglichst baldige Verständigung herbeizuführen, jetzt hier, vor Inangriffnahme neuer Arbeiten, die verschiedenen Begriffe nochmals im Einzelnen genau präcisiren und erläutern möchte.

Besonders erheischt der Begriff der Plasmazellen eine bedeutende Erweiterung gegen bisher. Bei diesen histogenen Gebilden sind die einzelnen Zelltypen, soweit sie in kleinen Be-

<sup>1)</sup> Vergl. hierzu die Arbeit von Almkvist: Beiträge zur Kenntniss der Plasmazelle, insbesondere beim Lupus. Archiv f. Dermat. und Syphilis. 58, 1901. Dass histogene und hämatogene Plasmazellen nie neben einander vorkämen, hat sich als unbegründet herausgestellt, da A., wie ihm Unna nachgewiesen hat (Monatsschr. für praktische Dermatologie 34, 1902), unbewusst zum Theil mit unsauberer Methode gearbeitet hat, insofern, als er „hämatogene“ Plasmazellen immer nur in geerbten Präparaten finden konnte.

sonderheiten der äusseren Kern - Morphologie (relative Kerngrösse) und in chromatischem Verhalten des Zelleibes differiren, in ihrem cytologischen Werte noch genauer abzuschätzen; zugleich ist der Begriff der Plasmazelle auch über die typische Plasmazelle v. Marschalko's hinaus eben auf diese individuellen Abweichungen hin auszudehnen.

Andererseits wird zugegeben werden müssen, dass ungranulierten, basophilen Rundzellen der Name „Lymphocyt“, der theoretisch nur entsprechenden, aus lymphoiden Organen stammenden Parenchymzellen zukommt, in praxi doch auch für alle derartigen im Blute cursirenden Elemente reservirt werden müssen, da diesen, wenn sie im Blut kreisen, ihre organogenetische Abkunft nicht anzusehen ist, und somit die Definition nur auf die morphologisch-tinctoriellen Punkte reducirt erscheint.

Eine ganz besondere Würdigung verdient schliesslich noch eine inzwischen erschienene letzte Arbeit über Plasmazellen von Enderlen und Justi<sup>1)</sup>, die auf ein umfangreiches und äusserst sorgfältig beobachtetes Untersuchungs-Material sich stützt und dabei, was man von keiner der früheren Arbeiten sagen kann, auch methodologisch als absolut einwandfrei gelten muss.

#### A. Die Lymphocyten.

Man wird sich daran gewöhnen müssen, mit diesem Begriff einen ganz bestimmt umschriebenen Vorstellungsinhalt zu verbinden. In den Arbeiten der älteren Epoche, namentlich den pathologisch-anatomischen, wurden die entzündlichen Rundzellen noch nicht so scharf, wie es die moderne Hämatocytologie verlangt, nach Morphologie und tinctoriellem Verhalten in Lymphocyten und Leukocyten geschieden: es wurden vielmehr sämtliche ein- und gelappt-kernigen Elemente, soweit sie morphologisch und tinctoriell mit den bekannten farblosen Zellen des Blutes übereinstimmten, schlecht hin als „Leukocyten“ oder „leukocytäre Gebilde“ bezeichnet, und, da bei einem Theil dieser Blutleukocyten, namentlich den gelappt-kernigen neutrophilen Zellen Emigrations-Vermögen nachgewiesenermaassen feststeht, alle derartigen Gebilde, wo auch

<sup>1)</sup> Enderlen und Justi: „Beiträge zur Kenntniss der Unna'schen Plasmazellen“, (dtsh. Ztschr. f. Chirurgie 62, 1902.)

immer sie in Entzündungs-Producten vorkommen, insgesamt als hämatogene Exsudatzellen aufgefasst. So werden z. B. noch in der letzten Arbeit über Cornea-Tuberculose von Schieck auch die kleinen einkernigen Rundzellen des Tuberkels schlecht hin als „Leukocyten“ bezeichnet.<sup>1)</sup>

Im ersten Theil seiner Anämie (1898) trennt Ehrlich die Leukocyten oder Knochenmarks-Zellen, (die nach ihm wieder in  $\alpha$ ,  $\gamma$  und  $\epsilon$  Myelocyten,  $\alpha$ ,  $\gamma$  und  $\epsilon$  Leukocyten und grosse ungekörnte uninucleäre Leukocyten zerfallen), ab von den Lymphdrüsenzellen oder Lymphocyten, die er in zwei Unterabtheilungen, die grossen und kleinen Lymphocyten, zerlegt. Unter Leukocyten im weiteren Sinne hatte man nunmehr also nicht blos die vier farblosen Zellformen der normalen Säftecirculation (multinucleäre  $\alpha$  und  $\epsilon$  Leukocyten, grosse uninucleäre ungekörnte Leukocyten, kleine Lymphocyten) zu verstehen, sondern es musste nun auch mit den sonstigen farblosen Parenchymzellen der hämatopoetischen oder lymphoiden Organe gerechnet werden, die nur unter gewissen pathologischen Umständen in's Blut gelangen können.

Leukocyten im weiteren Sinne bedeutete nun nicht mehr blos farblose Blutzellen, sondern überhaupt Parenchymzellen des adenoiden oder reticulären Gewebes.

Leukocyten im engeren histogenetischen Sinne bedeutete Knochenmarks-Zellen schlechtweg, wobei aber doch noch nicht jede Zelle des Knochenmarks ein Leukocyt auch im morphologischen Sinne war. Unter den Zellen des Knochenmarks sind nemlich ganz bestimmte, für das Mark besonders charakteristische, einkernige gekörnte Zellen zu beachten, die als eigentliche „Markzellen“ oder Myelocyten bezeichnet werden, und die nur bei krankhaften Vorgängen, myeloider Leukämie etc. in's Blut gelangen. Diese sind nach Ehrlich Vorstufen der eigentlichen gelappt-kernigen Leukocyten im engsten Sinne.

Einkernige gekörnte Markzellen oder Myelocyten und gelappt-kernige gekörnte Leukocyten zusammen bilden die Gruppe der Knochenmarkszellen oder Leukocyten im histogeneti-

<sup>1)</sup> Umgekehrt spricht Amann in seiner mikroskopisch-gynäkologischen Diagnostik bei der Endometritis (S. 24, 25) immer nur von „Lymphocyten“.



schen Sinne. Diesen steht gegenüber die Gruppe der Lymphocyten oder Lymphdrüsenzellen (auch in Thymus und Milz), worunter einkernige, und zwar rundkernige Gebilde mit relativ grossem Kern und schmalem, stark basophilem, ungekörntem Zellrand zu verstehen sind. Hierzu gehören einmal die banalen kleinen Lymphkörperchen des normalen Blutes, und ferner ihre Vorstufen, die grossen Lymphocyten oder Keimcentrums-Zellen, die nur unter pathologischen Umständen, wie bei Lymphämie etc., in's Blut gelangen. Wie die Myelocyten die Mutterzellen der Knochenmarks-Elemente sind (Myelogonien Benda's), so sind die grossen Lymphocyten die Mutterzellen der typischen kleinen Lymphocyten. (Lymphogonien Benda's).

Leukocyten im histogenetischen Sinne plus Lymphocyten im histogenetischen Sinne bilden zusammen die Gesamtgruppe aller Leukocyten oder hämatogenen Rundzellen, worunter also nicht nur die normaler oder pathologischer Weise im Blut cursirenden Elemente zu verstehen sind, sondern auch alle farblosen Parenchymzellen, die aus normalen oder pathologisch veränderten hämatopoetischen Organen unter normalen oder pathologischen Bedingungen in's Blut gelangen können.

Dieser Lehre Ehrlich's habe ich noch in einem kleinen, aber principiell wesentlichen Punkte ein Amendement hinzugefügt. (Virch. Archiv 159, 160.)

Ich fand nemlich, dass grosse, ungekörnte, uninucleäre Leukocyten nicht nur im Knochenmark, sondern auch in Milz und Lymphdrüsen gebildet werden; ferner, dass Zellen mit allen morphologisch-tinctoriellen Kriterien grosser Lymphocyten nicht nur in Lymphdrüsen und Milz, sondern auch im Knochenmark entstehen. Ich konnte nachweisen, dass im Knochenmark die eigentlichen einkernigen Markzellen, sowohl die eosinophilen, als auch die neutrophilen, normaler Weise von diesen grossen Lymphocyten des Knochenmarks ihren Ursprung nehmen, und dass auch in Milz und Lymphdrüsen pathologischer Weise bei der myeloiden Umwandlung die grossen Keimcentrums-Zellen dieser Organe einer körnigen Metamorphose anheim fallen. Das Knochenmark führt demnach nicht nur Leukocyten, sondern auch Lymphocyten.

Leukocyten und Lymphocyten können demnach nicht mehr

als histogenetische Begriffe gelten, mit denen man die Vorstellung an die Herkunft aus einem bestimmten lymphoiden Organ verbinden darf.

Myelocyten und grosse Lymphocyten sind also weiter keine coordinirten Gebilde, sondern der letztere, der grosse Lymphocyt, ist die Urform (Hämatogonie), von der alle Leukocyten-Typen sich direct oder indirect herleiten.<sup>1)</sup> Die verschiedenen Formen der lymphoiden Organe sind nicht mehr principiell, sondern nur quantitativ durch die numerischen Mischungsverhältnisse ihrer Elemente verschieden. Die ungekörnten Lymphocyten sind bei allen Thierclassen absolut gleich, während die gekörnten Leukocyten-Formen in Einzelheiten differiren. (Vgl. Meinertz, Dieses Archiv, Bd. 168, 1902.)

Indem der Begriff der Leukocyten im engeren histogenetischen Sinne Ehrlich's (lediglich als Knochenmarkszelle) fällt, ist auch die Bezeichnung jenes bestimmten morphologischen Typs mit einem grossen, bläschenförmigen, oft excentrischem Kern in einem relativ sehr voluminösen, basophilen, ungekörnten Zelleib als „grosser uninucleärer Leukocyt“ eigentlich unzumuthbar. Wie der Myelocyt mit relativ kleinem oder gebuchtetem Kern nur ein cytogenetisches Fortbildungs-Stadium der einkernigen gekörnten Zelle mit relativ grossem, rundem Kern und schmalen Rand ist,<sup>2)</sup> so sind dieses auch die grossen uninucleären Leukocyten und sogenannten Uebergangszellen hinsichtlich der grossen Lymphocyten.<sup>3)</sup> Die grossen bläs-

<sup>1)</sup> Der multinucleäre Leukocyt stammt also in der That vom Lymphocyt ab, aber nicht vom kleinen und nicht direct (Uskoff, Benda), sondern vom grossen und indirect mittelst des grossen, gekörnten Myelocyten (vergl. auch Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr., 1900; Rubinstein, Zeitschr. f. kl. Med., XLII, 1901; E. Schwarz, W. med. kl. Wochenschr., 1901; Hirschfeld, dieses Arch., Bd. 153. Ferner: Leube-Arneth, Dtsch. Archiv f. klin. Med., LXIX, 1901, in deren Fall alle Uebergänge vom grossen ungekörnten, einkernigen Elementen zu Myelocyten sich finden, dagegen Uebergänge amblychromatischer Elemente, ungekörnter, sowie gekörnter, zu trachychromatischen polynucleären Leukocyten vermisst wurden.

<sup>2)</sup> Grosser gekörnter Pseudolymphocyt (Pappenheim). Vgl. L. Michaelis, Ztschr. f. kl. Medicin Bd. XLV. Ueber einen der Gruppe der Leukämie-artigen Erkrankungen zugehörigen Fall.

<sup>3)</sup> Vgl. L. Michaelis und A. Wolff dieses Archiv 167, Jg. 1902.

chenkernigen, uninucleären Leukocyten gehören demnach mit den grossen Lymphocyten in eine gemeinsame cytogenetische Entwicklungsreihe; sie sind weiter nichts, als zwei verschiedene morphologische Typen Einer Zellart, ebenso, wie wir das oben bei den gekörnten Zellen von Myelocyt und Leukocyt im engeren Sinne gesehen haben.

Ich unterscheide demnach nur noch zwei grosse Hauptgruppen der Leukocyten im weiteren Sinne, die gekörnten Zellen oder Granulocyten (Leukocyten im engeren Zellart-Sinne) und die ungekörnten basophilen Zellen oder Lymphocyten.

Erstere zerfallen je nach der Art der Granulation in eosinophile Zellen, Mastzellen und Specialzellen (neutrophile und amphophile [indulinophile, pseudo-eosinophile Zellen, Pseudomastzellen], deren jede die morphologischen Typen des einkernigen Myelocyten und des uninucleären Leukocyten s. str. (Leukocyten im engeren Zelltyp-Sinn) in sich begreift. Zu den Lymphocyten im weiteren Sinne gehören dagegen die Typen des grossen Lymphocyten, des grossen ungekörnten Leukocyten und des kleinen Lymphocyten.

Worauf ich hinaus wollte, ist also, dass Lymphocyten und Leukocyten nicht Begriffe von Zelltypen im eingengten histogenetischen Sinne sind, den Ehrlich urgirte (Lymphdrüsenzellen und Knochenmarkszellen), sondern vielmehr nur noch tinctoriell-morphologische Zellarts-Begriffe ohne histogenetischen Index, hergeleitet von dem Verhalten der Zelleiber (ungekörnt, gekörnt), die durch weitere Prädicate, hergeleitet vom morphologischen Verhalten des Kerns, näher zu präcisiren und zu morphologischen Zelltyps-Begriffen einzuengen sind. (Grosser Lymphocyt, uninucleärer Leukocyt, multinucleärer Leukocyt).

Leukocyten und Lymphocyten zusammen, also Leukocyten im weiteren Sinne, sind nur insofern mit histogenetischem Beigeschmack versehen, als man darunter Rundzellen des gesamten blutbildenden Apparates überhaupt, i. e. des gesamten Lymphoidgewebes zu verstehen hat, ohne dass im Einzelnen die Namen „Lymphocyt“ oder „Leukocyt“ mit dem Begriff eines bestimmten Blut bildenden Organes irgendwie verbunden wären.

Diese Leukocyten im weiteren Sinne umfassen also dem-

nach die zwei Arten der Lymphocyten und Leukocyten im engeren Sinne, und stehen als leukocytaire Elemente (Marchand) im Gegensatz zu den ihnen morphologisch und tinctoriell gleichen histiogenen leukocytoiden Zellen.

Fassen wir das Ergebniss der eben entwickelten Darlegungen jetzt noch einmal kurz für die uns hier allein interessirenden Lymphocyten zusammen.

Hiernach sind Lymphocyten leukocytaire Gebilde<sup>1)</sup>, d. h. farblose Rundzellen, die rücksichtlich ihrer Histogenese aus allen Formen reticulären Gewebes herkommen können, aus Solitär-follikeln, Plâques, Tonsillen, Lymphdrüsen, Thymus, Milz und auch aus dem Knochenmark; rücksichtlich der Morphologie und des tinctoriellen Verhaltens ihres Cytoplasmas ist von ihnen zu verlangen, dass sie basophil und ungekörn't sind. Zu ihnen gehören nicht nur die Formen vom Habitus der typischen kleinen Lymphzellen des normalen Blutes, die die ältere Pathologie als „Lymphocyten“ schlechtweg bezeichnete, sondern auch die ihnen conformen, nur grösseren, Grossen Lymphocyten oder unreifen Keimcentrums-Zellen, sowie die grossen uninucleären Leukocyten und „Uebergangszellen“ Ehrlich's.

In cytogenetischer Hinsicht entstehen aus der Urform des Grossen Lymphcyten direct durch Alterung (Kern-Umformung und Wachsthum des Leibes) die grossen uninucleären Leukocyten und Uebergangszellen, durch differenzirende Zelltheilung aber die kleinen Lymphocyten.

Der Name „Lymphocyt“ allein besagt demnach noch nichts Näheres. Er kann den Artbegriff der einkernigen, ungekörn'ten Zellen schlechtweg, er kann auch den Zelltyp der in früherer Aera allein so genannten kleinen Lymphzellen bezeichnen. Eine Arbeit, die auf dem Standpunkt der modernen

<sup>1)</sup> Von den Rundzellen des Blutes haben also der Theorie nach nur die aus dem lymphatischen Apparat stammenden Rundzellen mit den hier erwähnten morphologischen tinctoriellen Kriterien Anspruch auf die Bezeichnung „Lymphocyten“, doch kann man, wenn die Zellen im Blut kreisen, ihnen ihre lymphoide oder histiogene Abkunft nicht ansehen. Auch Plasmazellen können nemlich ins Blut gelangen. Für im Blut kreisende Zellen würde demnach der Name „Lymphocyt“ lediglich einen morphologisch-tinctoriellen Artbegriff bedeuten ohne histogenetische Färbung.

hämatologischen Pathologie stehen will, muss diesen Begriff durch Beiworte demnach noch näher präcisiren.

v. Marschalko in seiner bekannten Plasmazellen-Arbeit, sowie auch Justi in seiner ersten Arbeit operirten nur mit dem Wort „Lymphocyt“ schlechtweg. Die späteren Nacharbeiter, Schottländer<sup>1)</sup>, Hodara, Krompecher, Joannovics, Enderlen und Justi, unterscheiden schon schärfer zwischen den bei normalem Blut allein in Betracht kommenden kleinen Lymphocyten und grossen einkernigen Leukocyten.

Im normalen Blut kommen nämlich von den drei genannten Lymphocyten-Typen Grosse Lymphocyten angeblich nicht vor, sondern nur grosse uninucleäre Leukocyten und Uebergangszellen (die nur 2—4 pCt. aller farblosen Blutzellen bilden), sowie kleine Lymphocyten (die 22—25 pCt. bilden).

Hinsichtlich der Basophilie der Zelleiber ist noch zu erwähnen, dass bei den beiden Typen der grossen und kleinen schmalleibigen Lymphocyten diese Basophilie der Zelleiber im Verhältniss zum Kern stärker ist, bei dem Typ der grossen, breitleibigen Leukocyten aber schwächer. Bei Ersteren besteht also eine besonders hochgradige Chromophilie der Zelleiber.

## B. Die Plasmazellen.

Mit „Plasmazelle“ bezeichnete Anfangs Waldeyer solche Zellen bindegewebiger Abkunft, die im Gegensatz zu dem Ranvier'schen Schema der gewöhnlichen, plasmaarmen, fixen Bindegewebs-Zelle ein deutlich ausgeprägtes Zellplasma führen; hierher rechnete er die grossen Zellen in der Substanz des Hodens, gewisse Zellen der Steiss- und Carotisdrüse, des Corpus luteum, der Decidua, peritheliale Elemente der Hirnhäute u. s. w. Im Omentum und der Pleura junger Kaninchen fand v. Recklinghausen ebenfalls hierher gehörige Gebilde, die er als embryonale Zellen des Bindegewebes deutete, welche dauernd in ihrem Jugendzustand verbleiben sollten.

Da auch die meisten histogenen Mastzellen Ehrlich's einen voluminösen Plasmaleib besitzen, so wurde auch die Gruppe der Mastzellen überhaupt insgesamt der schmalleibigen<sup>2)</sup> hierher gerechnet.

<sup>1)</sup> Die Eierstock-Tuberkulose, Jena 1897.

<sup>2)</sup> Im Gegensatz zu den bindegewebigen Mastzellen mit Bläschenkern

Unna sonderte von den basophil gekörnten Mastzellen die Plasmazellen *κατ' ἐξοχήν* ab, als welche er pathologische Gebilde bindegewebiger Herkunft,<sup>1)</sup> anfänglich nur der Cutis, später überhaupt des granulirenden Bindegewebes bezeichnete, deren ungekörntes Plasma eine besondere tinctorielle Reaction, eine hochgradige Chromophilie zu basischen Farbstoffen aufwies.

v. Marschalko studirte diese Unna'schen Zellen des Granulations-Gewebes dann auch in morphologischer Hinsicht näher, und da die grosse Mehrzahl derselben einen auffälligen und charakteristischen Habitus zeigte, hielt er diesen für den Begriff der Plasmazelle integrierend, und bezeichnete nur die Zellen des lymphoiden Gewebes oder des Granulations-Gewebes als „Plasmazellen“, die in typischer Weise einen excentrischen Radkern in einem rundlichen voluminösen, basophilen, auf der äussersten Peripherie besonders an chromophilem Granoplasma reichen Zelleib führten.

Seine unmittelbaren Nacharbeiter, Krompecher und Justi, folgten dieser seiner mehr morphologischen Definition. Krompecher legte dabei besonderen Werth auf die Kernstructur und spricht infolge dessen auch dort, wo er einen entsprechen-

hat man neuerdings auch leukocytaire Mastzellen kennen gelernt, d. h. Leukocyten-Formen mit Leukocyten-Kern und Mastzellen-Körnung; nicht alle bindegewebigen und leukocytären Mastzellen haben aber einen voluminösen Zelleib. Vgl. L. Michaelis, München, Med. Wochenschr. 1902 No. 6.

- <sup>1)</sup> Der Befund von „Plasmazellen“ in normalem Lymphoidgewebe ist gegen Unna nicht mehr zu verwerthen, da wir ja heute mit der Anschauung rechnen müssen, dass, neben Rund- und Wanderzellen des gereizten granulirenden Bindegewebes, normaler Weise ihnen völlig analoge Elemente als Parenchymzellen des normalen reticulären Gewebes vorkommen. Dagegen beschrieb Schottländer vereinzelte typische Plasmazellen im normalen Lig. latum, Joannovicz im interacinösen Zwischengewebe der Zungendrüsen. Da wir aus anderen Gründen mit der Ribbert'schen Hypothese präformirter Lymphome nicht mehr rechnen können, muss man bei diesen Befunden daran denken, dass die stets und überall vorhandene physiologische Gewebs-Regeneration zumeist unter dem Bilde der Granulation und chronischen Entzündung verläuft, bzw. dass diese Gewebe unter dem Einfluss eines latenten chronischen Reizungszustandes stehen.

den Kern fand, von spindelförmigen Plasmazellen, sowie von Plasma-Mastzellen; dieses sind Plasmazellen mit Mastzellkörnung, bezw. typisch gekörnte Mastzellen, deren sonstiger morphologischer Habitus quoad Kern und Form des Zelleibes der der typischen Plasmazelle ist. Hiermit wurden also diese „Plasma-Mastzellen“ aus der Gruppe der übrigen  $\gamma$  Granulationen führenden Bindegewebs-Zellen, die ja zum Theil einen sehr dürrtigen oder länglichen Zelleib um einen bläschenförmigen Kern besitzen, herausgehoben und der Gruppe der Plasmazellen angenähert.

Hinsichtlich der Herkunft der so charakterisirten Plasmazellen nahmen alle nach Unna genannten Autoren, im Gegensatz zu Unna, im Princip die gleiche hämatogene Abstammung aus eingewanderten, farblosen, also ursprünglich im lymphoiden Gewebe erzeugten, Blutzellen an. Nur im Einzelnen bestehen geringe Differenzen.

v. Marschalkò lässt nur die kleinen, banalen Lymphocyten auswandern, die sich dann im Gewebe progressiv zu typischen grossen Plasmazellen umwandeln sollen. Er bekennt sich somit zu der von v. Baumgarten vertretenen Lehre, dass die kleinen Rundzellen der kleinzelligen „Infiltrationen“ ausgewanderte Blutlymphocyten sind; die grösseren Zellen sind aus jenen hervorgegangene Plasmazellen.

Ihm folgt Justi, der diese Hypertrophie und Umbildung zu grossen Plasmazellen direct auf Aufnahme, Aufspeicherung und Verarbeitung einer hypothetischen Substanz bezieht.

Schottlander und ebenso Krompecher lassen aber auch die grossen ungekörnten, uninucleären<sup>1)</sup> Blutleukocyten an der Bildung der Plasmazellen participiren. Sie lassen sich indess nicht näher darüber aus, ob auch aus den kleinen Lymphocyten schliesslich dieselben grossen Plasmazellen

<sup>1)</sup> Da die Plasmazellen des Granulations-Gewebes sämmtlich rundkernig sind, allenfalls bisweilen mehrere derartige runde „Radkerne“ besitzen, wird eine Umwandlung aus uninucleären polymorphkernigen, basophilen „Uebergangszellen“ nur schwer zu behaupten sein, ein Punkt, der ebenfalls sehr gegen die hämatogene Abstammung der Plasmazellen zu verwerthen ist, da man doch annehmen müsste, dass dort, wo uninucleäre, basophile, ungekörnte, rundkernige Leukocyten auswandern, auch uninucleäre basophile, ungekörnte, gelapptkernige Leukocyten die Gefässe verlassen würden.

hervorgehen sollen, wie aus den grossen Leukocyten, ob also die aus den kleinen Lymphocyten direct hervorgehenden kleinen chromophilen Plasmazellen, wie v. Marschalko und Justi meinen, Vorstufen der grossen sind, oder ob die grossen Plasmazellen sich nur aus den grossen basophilen Leukocyten bilden, die aus den kleinen Lymphocyten hervorgehenden kleinen Plasmazellen aber dauernd auf der Stufe solcher kleiner chromophiler, vom „Typus“ abweichender Gebilde mit centralem Kern und wenig ausgeprägtem Zelleib verharren.

Seine spindelförmigen Plasmazellen erklärt Krompecher für progressive Fortbildungs-Formen zu fixen Bindegewebszellen; über die Bedeutung der Plasmamastzellen drückt er sich nicht näher aus, lässt es also offen, ob man sie als durch Theilung (Granulation) entstandene Jugendformen etwaiger fixer spindelig (histiogener) Mastzellen ansehen soll, oder soeben aus ungekörnten (also hämatogenen) Plasmazellen sich neu bildende Zellen. Diesen seinen progressiven Weiterbildungs-Formen der „normalen“ Plasmazellen lässt er die degenerativen Umbildungs-Formen der „pathologischen“ Plasmazellen, deren Cystoplasma nemlich degenerative Veränderung aufweist, gegenüberstehen.

Die letzten Bearbeiter der Plasmazellen-Frage sind Joannovics, Almkvist und Enderlen und Justi.

Joannovics inaugurierte dabei eine ganz neue Epoche, indem er zuerst es wieder wagte, die seit v. Marschalko zum Axiom gewordene hämatogene Abstammung der Plasmazellen zu erschüttern und wenigstens für eine theilweise Entstehung dieser Gebilde aus Bindegewebszellen einzutreten. Während er hinsichtlich ihrer Entstehung aus leukocyitären Elementen im Einzelnen sich an die schon mehr detaillirte Anschauung Schottländer's und Krompecher's anschliesst, schreibt er am Schluss seiner Arbeit S. 190: „Unsere Untersuchungen führen also zu dem Ergebniss, das „Plasmazellen“ sowohl aus jungen Bindegewebszellen als auch aus Lymphocyten und uninnucleären Leukocyten entstehen.“<sup>1)</sup> Besonders auf S. 181 und 182 beschreibt er Bindegewebszellen (Fig. 4 seiner Tafel) mit excentrischem Kern, der derartige wandständige Chromatin-

<sup>1)</sup> Vgl. auch von Marschalko: Archiv f. Dermat. und Syphilis Heft 54, 1900 „Die Plasmazellen im Rhinosklerom-Gewebe“. Nachtrag S. 226 ff.



Körner führt, dass sie völlig das Bild von Plasmazellen darbieten. S. 184 betont er, dass die von Bindegewebszellen abstammenden, „im Plasma gefärbten“ Zellen nicht immer deutlich und klar von hämatogenen Plasmazellen zu unterscheiden sind, zumal wenn beide zusammen dicht nebeneinander in ein und demselben Gewebe sich finden, „wobei eine Differenzirung der beiden Arten geradezu unmöglich wird.“

Es kann also nach Joannovicz die nehmliche Form derselben typischen Plasmazelle sowohl von Bindegewebszellen, als auch von farblosen Blutzellen geliefert werden.

Wie Schottländer und Krompecher, weicht im Uebrigen auch er darin etwas von dem Dogma der morphologischen Definition v. Marschalko's ab, dass auch er, wie seine Abbildungen zeigen, kleinere chromophile Zellen mit mehr centralem Kern und schmalerem Rand als echte „Plasmazellen“ gelten lässt, während, wie wir sahen, v. Marschalko in ihnen nur Zwischenformen oder Uebergangszellen zu typischen grossen Zellen sehen will.

Auch Almkvist unterscheidet histiogene Plasmazellen neben lymphocytären und führt für die Herkunft ersterer aus Bindegewebszellen gute Gründe an. (Fig. 101 und 107—110). Seine lymphocytären Plasmazellen haben sich indess als Kunstproducte, als gegerbte histiogene Plasmazellen herausgestellt.<sup>1)</sup>

Enderlen und Justi vollends bezeichnen, in Anlehnung an v. Marschalko nur solche Zellen als „Plasmazellen“, die neben einem excentrischen Kern mit plumpem Chromatingerüst einen dunkel färbbaren zusammengeballten Protoplasma-Saum führen. (S. 125 und 129). Zwar können auch ihre „Plasmazellen“ in der Grösse erheblich schwanken, doch legen sie, als zur Bezeichnung „Plasmazellen“ berechtigt, vornehmlichen Werth auf das Vorhandensein einer ausgesprochenen und charakteristischen tinctoriellen Chromophilie des Zelleibes. Zellen, die noch kein deutlich grobscholliges Granoplasma, sondern nur einen schmalen, peripherischen, chromophilen Körnchensaum führen, sind noch keine fertigen Plasmazellen,

<sup>1)</sup> Unna: Die Almkvist'schen Plasmazellen, Monatsschrift f. pr. Dermatologie, XXXIV. 1902. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 19. Biol. Verein Hamburg.

sondern nur „Uebergangsformen“, „Vorstufen“ von solchen.<sup>1)</sup> Umgekehrt sollen, im Gegensatz zu den eigentlichen hämatogenen „Plasmazellen“ mit Radkern, die jungen, runden, histiogenen Bildungszellen (Fibroblasten) einen hellen, grossen Bläschenkern mit Nucleolus führen, sowie gewöhnlich ein feinvacuoläres oder, seltener, den basischen Farbstoff mehr gleichmässig diffus aufnehmendes Protoplasma. (Spongioplasma.)

Indem sie also den Begriff der Plasmazelle eng fassen, anerkennen sie weder die Pseudo-Plasmazelle Hodara's (basophile, aber achromophile uninucleäre Leukocyten), noch geben sie zu, dass alle Zellen, deren Protoplasma tiefblaue Tinction annimmt, ohne nähere Würdigung der sonstigen morphologischen Merkmale als „Plasmazellen“ bezeichnet werden.

Trotzdem sehen sie sich genöthigt, Jadassohn darin zu widersprechen, dass man Plasmazellen stets mit voller Sicherheit als solche identificiren könne. Bei Sublimat-Fixation und Hämatoxylin-Färbung sei dieses nicht der Fall.

Bezüglich der Abstammung ihrer so charakterisirten Plasmazellen machen Enderlen und Justi lediglich, wie ihre unmittelbaren Vorgänger, kleine emigrierte Lymphocyten und grosse uninucleäre Leukocyten verantwortlich, und zwar, wie dies seiner Zeit Justi schon in seiner ersten Arbeit that, durch Aufnahme und Verarbeitung einer chromophilen Substanz in den Zellleib nach der Auswanderung, eine Annahme, die sie durch (auch abgebildete) „Zwischenformen“ zu erhärten suchen.

Trotzdem müssen sie, wie Joannovicz, zugestehen, (S. 112: 17 Tage alte Incision am Oberschenkel), dass selbst bei geeigneter Fixation und Färbung „die Entscheidung, ob Granulationszelle oder Plasmazelle nicht immer mit Sicherheit vorzunehmen“ ist . . . . . und dass auch bei Alcohol-Präparaten (von Actinomyose, S. 123) Schwierigkeiten vorhanden sind, welche nicht gestatten, mit Sicherheit alle perivascularären Rundzellen im Einzelnen den jungen, „im Plasma gefärbten“ Bindegewebszellen oder hämatogenen Plasmazellen

<sup>1)</sup> Während v. Marschalkò also „Zwischenformen“ zwischen kleinen Lymphocyten und grossen Plasmazellen annimmt, nehmen E. und J. „Uebergänge“ an zwischen achromophilen Leukocyten-Formen und chromophilen Plasmazellen.

zuzurechnen, „da der Kern nach seiner Chromatin-Anordnung in der Mitte zwischen beiden Kernformen zu stehen scheint, und das Protoplasma auch in sicheren Plasmazellen (Fig. 4) die Zusammenballung vermissen lässt.“

Schliesslich schreiben sie auf S. 119: „Wir müssen zugeben, dass sich manchmal Adventitial-Zellen finden, welche eine sehr weitgehende Aehnlichkeit mit Plasmazellen besitzen. Ob man hieraus auf Uebergänge schliessen darf, wagen wir nicht zu entscheiden.“

---

Aus obigen Darlegungen geht wohl mit Evidenz hervor, dass weder die rein tinctorielle Definition Unna's, noch die morphologische v. Marschalko's allein ausreicht, den Begriff der Plasmazelle vollständig zu fixiren und nach allen Seiten hin abzugrenzen. Bevor aber nicht der morphologische Begriff klar bestimmt ist, dürfte es müssig sein, über die Herkunft dieser Gebilde zu discutiren, da ja, wie wir gesehen haben, die verschiedenen Forscher keineswegs stets die gleichen Dinge im Auge hatten.

Unna legte bekanntlich den Hauptwerth auf die Granoplasma-Reaction und nannte alle Zellen des Granulations-Gewebes „Plasmazellen“, die diese Reaction aufweisen.

v. Marschalkò sonderte von diesen Zellen diejenigen ab und nannte sie Plasmazellen, die einen rundlich ovalen Leib und charakteristisch geformten excentrischen Kern aufweisen; wo auch immer solche Zellen sich finden, also auch im normalen Lymphoidgewebe, nannte er sie Plasmazellen.

Krompecher fügte zu diesen „normalen“ Plasmazellen v. Marschalkò's noch die „pathologische“ Plasmazelle mit secundär degenerirtem Cytoplasma, sowie die spindelförmigen u. s. w. „Uebergangs-Plasmazellen“ hinzu.

Joannovics stellte den lymphocytären Plasmazellen von Marschalkò's den übrig bleibenden Rest der Unna'schen Plasmazellen als histogene Plasmazellen, beziehungsweise im Plasma gefärbte Bindegewebszellen gegenüber.

Enderlen und Justi endlich unterscheiden neben fertigen typischen Plasmazellen noch unfertige Plasmazellen, die Vor-

stufen der Plasmazellen, welche bei sonstiger morphologischer Gleichheit der Zell- und Kern-Figuration ein noch nicht völlig ausgebildetes Granoplasma besitzen.

Durch Enderlen und Justi einerseits und Krompecher andererseits ist also der Begriff der lymphocytären Plasmazelle v. Marschalkò's nach zwei Seiten hin erweitert worden, indem sowohl die nächsten Vorstufen derselben, als auch die secundären Weiterentwicklungs-Formen ebenfalls in schwer abzugrenzender Weise unter den Plasmazellen-Begriff rubricirt werden.

Während von Marschalkò ebensoviel Werth auf die tinctorielle Plasma-Reaction wie auf die Morphologie des Kerns legte, legte Krompecher den Hauptwerth auf die Kern-Morphologie, Enderlen und Justi den Hauptwerth auf das charakteristisch sich färbende Granoplasma. Somit wären 3 bzw. 4 Haupttypen von Plasmazellen zu unterscheiden:

1. Grössere und kleinere Rundzellen mit centralem oder excentrischem leukocytärem Kern und mehr oder minder ausgebildetem Granoplasma: Vorstufen der Plasmazellen [Enderlen und Justi].

2. Rundliche grosse Zellen mit excentrischem Radkern und ausgebildetem Granoplasma: typische Plasmazellen [v. Marschalkò].

3. Mehr oder minder grosse Rundzellen mit centralem oder excentrischem Radkern, aber verändertem oder fehlendem Granoplasma: Degenerirte Plasmazellen [Krompecher].

4. Spindelige Zellen mit deutlichem Radkern, bei fehlendem oder vorhandenem Granoplasma: Uebergangszellen zu fixen Stromazellen [Krompecher].

Zu diesen genannten, von den meisten Forschern als hämatogen gedeuteten Typen fügt schliesslich Johannovics runde und spindelige oder verästelte Zellen mit Nucleolus führendem Bläschenkern, aber chromophilem Cytoplasma als histiogene Plasmazellen hinzu, sodass der Begriff der ursprünglichen Jnna'schen Plasmazelle in mehrere morphologische Typen oder Unterabtheilungen von „Plasmazellen“ aufgelöst und zerlegt erscheint.

Es dürfte somit klar sein, dass die Definition v. Marschalkó's so eng gefasst ist, dass sie keineswegs alle, dem genealogischen Artbegriff der Plasmazellen zugehörigen Einzelformen umgreift.

Für gewöhnlich verstehen die Autoren unter „Plasmazelle“ *καίλατ' εἰσόχην* immer nur die typische v. Marschalkó'sche Zelle und discutiren über ihre leukocytaire oder bindegewebige Abkunft. Da gewisse unmittelbare Vorstufen der Entwicklung dieser Zellen ihrem Aeusseren, nach — wie Enderlen und Justi durch ihre Uebergangs-Form mit Körnchensaum bewiesen haben —, farblosen Blutzellen gleichen, so steht für die grosse Menge der Forscher die leukocytaire Natur der Plasmazellen fest, trotz der von Joannovics und Almkvist beigebrachten Uebergangs-Formen aus Bindegewebszellen.

Und doch unterliegt es gar keinem Zweifel, dass dieser v. Marschalkó'sche Zelltypus keineswegs der Repräsentant einer ganzen Zellart ist, sondern dass die grossen Zellen mit Radkern nur ein bestimmtes Stadium einer cytologischen Entwicklungsreihe vorstellen, während das Auftreten von chromophilem Granoplasma, wo auch immer es sei (in Zellen mit Leukocytenkern, mit Radkern, mit Bläschenkern), nur der Ausdruck eines bestimmten individuellen Functionszustandes ist.

Bester Beweis dafür, dass dieses chromophile Granoplasma nicht der Ausdruck eines Zellart-Charakters, sondern lediglich eines Functions-Zustandes ist, wäre wohl der Umstand, dass es sich nicht vererbt, wie es doch die tingiblen Zelleibs-Kriterien der gekörnten Leukocyten-Formen, also die ächten Granulationen der  $\alpha$ ,  $\gamma$  u. s. w. Zellen, thun. Schon während der Theilung an Plasmazellen nehmlich wird das Farbstoff-gierige Granoplasma aufgebraucht, geht ihm verloren und ist färberisch nicht mehr nachweisbar; auch junge, aus der Theilung hervorgehende Tochter-Plasmazellen sind granoplasmafrei. Bei gekörnten Zellformen persistirt aber die Körnung auch während und nach der Theilung.

Da also nicht nur degenerirte, sondern auch bei der progressiven Zell-Entwicklung sich theilende Plasmazellen granoplasmafrei sind, ist es klar, dass das Vorhandensein des chromo-

philen Granoplasmas kein integrierender Bestandtheil dieser Zellart sein kann.

Sicher ist es interessant und von höchster Wichtigkeit, zu wissen, wie und unter welchen Umständen dieser chromophile Zustand des Zelleibes erworben wird, m. a. W., wo und wann typische „Plasmazellen“ auftreten und gebildet werden<sup>1)</sup>. Die in allgemein pathologischer Hinsicht aber vornehmste Frage nach der Herkunft der Plasmazellen kann sich unmöglich nur mit der Feststellung der unmittelbaren Herkunft und Entstehung dieser wenigen granoplasmatischen Zellindividuen begnügen, sondern hat die Natur der gesamten Zellart, von der diese chromophilen Individuen bloss ein kleiner, wenn auch hervorstechender Bestandteil sind, in genetischer Beziehung aufzuklären: kurz, es ist auch ein ganz besonderes Augenmerk auf die gewebsgenealogische Zugehörigkeit und Bedeutung der leukocytenähnlichen, ungekörnten basophilen, aber nicht ausgesprochen chromophilen, unmittelbaren „Vorstufen“ von Enderlen und Justi zu richten.

Ob man den Namen „Plasmazelle“ nur für die wenigen chromophilen Zellen reserviren will, oder ob man die ganze ungekörnte basophile Zellart, zu der diese Gebilde gehören, so bezeichnet, ist Geschmackssache, bezw. muss auf dem Wege des Uebereinkommens geregelt werden. Es sei indess hier nochmals daran erinnert, dass wir bei den leukocyitären Zellen des Blutes und des lymphoiden Gewebes alle basophilen, ungekörnten Zellen, sowohl die grossen und kleinen chromophilen Lymphocyten (s. o.), also auch die schwächer basophilen grossen Leukocyten, in die eine Zellart der Lymphocyten eingereiht haben. Ich möchte vorschlagen, alle die oben aufgezählten Zellformen, die entweder tinctorielle Plasma-Reaction geben oder einen charakteristischen Radkern führen, als „Plasmazellen“ zu bezeichnen, mit Ausnahme der höher differencirten Weiterentwicklungs-Formen, nemlich der Radkern führenden, ungekörnten Spindelzellen und der rundlichen, eosinophilen und

<sup>1)</sup> Desgl. fehlt es immer noch an Beobachtungen über die jeweiligen Bedingungen der Metaplasie der ungranulirten Rundzellen zu gekörnten Zellformen oder zu Riesenzellen.

Mast-Zellen mit Radkern. Es wären demnach „Plasmazellen“ sämtliche ein- oder auch mehr- und wirklich vielkernigen (aber nicht polymorphkernigen und multinucleären) rundlich-ovalären Gebilde des Granulations-Gewebes, deren einzelne Individuen in cyto-genetischem Connex zu einander stehen, eine durch Uebergangsformen zu demonstrierende Entwicklungsreihe bilden.

Hierher gehören:

a) Achromophile granoplasmafreie Gebilde vom Aussehen grosser Lymphocyten, grosser Leukocyten (Pseudo-Plasmazellen von Hodara) und kleiner Lymphocyten.

b) vom Habitus grosser Lymphocyten, grosser Leukocyten, kleiner Lymphocyten mit schmalerem oder breiterem chromophilen Granoplasma-Saum im Cytoplasma (unfertige Plasmazellen von Enderlen und Justi).

c) grössere und kleinere Zellen mit centralem oder excentrischem „Radkern“ und ausgesprochenem massigen Granoplasma im Zellleib. (Fertige Plasmazellen von v. Marschalkò.)

d) grössere und kleinere Gebilde mit centralem oder excentrischem „Radkern“ ohne Granoplasma. (Pathologische Plasmazellen Krompechers.)

e) mehr oder weniger rundliche Zellen mit Nucleolus führendem Bläschenkern und chromophilem Zellleib. (Histiogene Plasmazellen von Joannovics.)

Alle diese Zellformen bilden m. E. zusammen eine Zellart, die man füglich mit einem gemeinsamen Namen belegen sollte. Der Name „Plasmazelle“ war bisher, genau genommen, nicht ganz correct, da er ja ursprünglich eigentlich nicht irgendwelche im granulirenden Bindegewebe vorkommende Zellen bezeichnen sollte, sondern im Bindegewebe entstandene Elemente, aber von den sich mit dieser Frage beschäftigenden Autoren auch Zellen im normalen Lymphoidgewebe, sowie Zellen angeblich hämatogener Abkunft zugestanden wurde. . . Nach diesem Präcedenzfall darf man wohl schon das Recht beanspruchen, auch rundliche schmalleibige Zellformen ohne besonders entwickeltes Cytoplasma und Granoplasma als „Plasmazellen“ zu bezeichnen, wodurch allerdings die „Plasmazelle“ zu

einem Sammelbegriff geworden ist, der, wie Paltauf mit Recht hervorgehoben hat, das Erbe der „Rundzelle“ im granulirenden Bindegewebe angetreten hat.

Wir treten nunmehr in die Erörterung der Frage ein, ob die im granulirenden Bindegewebe sich findenden Rundzellen einschliesslich der typischen Plasmazellen (mit Ausschluss natürlich der multinucleären), histiogener Abkunft oder leukocytärer Natur, d. h. aus autochthonen Bindegewebs-Elementen entstanden oder emigriert sind, wobei wir die Ribbert'sche Hypothese: sie seien autochthone, extravasal entstandene ächte<sup>1)</sup> Lymphoidgewebs-Lymphocyten, nach unseren früheren Ausführungen hier wohl übergehen können.

<sup>1)</sup> Als pseudo-eosinophile Zellen bezeichnet Ehrlich gekörnte Blut-Leukocyten, deren „Specialgranula“ das tinctorielle Verhalten echter  $\alpha$ -Granula vortäuschen. Sie finden sich normalerweise beim Kaninchen und entsprechen hier den  $\epsilon$ -Zellen des Menschen. Pseudo-eosinophil verhalten sich pathologisch Weise die neutrophilen Zellen des Menschen im Trippersecret (Janowski). Im Gegensatz dazu sind die amphophilen oder indulinophilen Zellen unreife oder degenerierte Eosinophile. Da sie auch (dunkle) basische Farbstoffe aufnehmen (Arnold), so können diese cyanophilen Gebilde füglich auch als Pseudo-Mastzellen bezeichnet werden. Diese Pseudo-Leukocyten sind also gekörnte Zellen, deren tinctorielles Verhalten von der Norm abweicht.

Als „kleine“ Pseudo-Lymphocyten hingegen bezeichnet Ehrlich nicht Lymphocyten, deren tinctorielles Verhalten des Zelleibs abweicht, also nicht der ungekörnten basophilen Zellart, sondern Zellen vom ursprünglichen morphologischen Habitus der kleinen Lymphocyten mit relativ grossem runden Kern und schmalen Rand, die aber abweichender Weise gekörnt sind. Diese Pseudo-Lymphocyten sind also eigentlich Granulocyten. Entsprechend könnte man auch Myelocyten mit schmalen Leib als „Grosse“ Pseudo-Lymphocyten bezeichnen, doch ist der Name überhaupt überflüssig. Ehrlich hält den kleinen Pseudo-Lymphocyten für degenerative Weiterentwicklungs-Formen polynucleärer Leukocyten; ich halte sie für physiologische Vorstufen derselben. Im Gegensatz zu diesen Pseudo-Lymphocyten sind lymphocytoide Elemente Zellen vom morphologisch-tinctoriellen Verhalten der Lymphocyten-Art aber von histioider Abstammung.

Als Pseudo-Plasmazellen bezeichnet Hodara cytoplasmareiche Zellen lymphoider Organe, die sich ähnlich verhalten wie die Plasmazellen des Granulations-Gewebes. Es sind grosse uninucleäre Leukocyten.



Wir sahen, dass selbst die neuesten Bearbeiter der Frage, Enderlen und Justi, ebenso wie Joannovics, zugeben mussten, dass typische Plasmazellen des Granulations-Gewebes aus Bindegewebszellen hervorgehen können. Es erübrigt nur, den Beweis zu erbringen, dass sie sowohl als auch ihre leukocytenähnlichen Vorstufen in Wahrheit niemals ächte Leukocyten sind, sondern stets nur Zellen histiogener Abkunft sein müssen.

#### A. Die Gründe für die leukocytäre Natur der Plasmazellen.

Für die uns hier beschäftigende Frage kommen natürlich nur in Betracht die im granulirenden Bindegewebe auftretenden Rundzellen.

Dass leukocytäre Zellen in den chromophilen Zustand gerathen können, d. h. morphologisch als „Plasmazellen“ imponiren können, soll keineswegs bestritten sein. Schon in der Norm findet man bekanntlich im Keimcentrum von Lymphknötchen derartige „lymphatische Plasmazellen“, d. h. Elemente vom typischem Plasmazell-Habitus, neben Hodaras Pseudoplasma-Zellen; unter pathologischen Umständen vollends (acute Lymphämie, Tonsillar-Hypertrophie, Typhus-Milz) bestehen die hyperplastischen Keimcentren ausschliesslich aus derartigen grossen „Plasmazellen“. Auch sonst treten sie in lymphatischen Geweben bei Reizungszuständen neben den präformirten Lymphocyten auf, obwohl es in solchen Fällen (Osteomyelitis, Osteomalacie, granulirende Endostitis [endogene Osteoporose] Lymphdrüsen-Tuberkel u. s. w.) noch garnicht feststeht, ob hier, sowie in den oben aufgezählten Fällen), die sich findenden Plasmazellen aus präformirten Lymphocyten oder nicht vielmehr aus granulirenden Reticulum-, Kapsel oder Trabekel-Zellen hervorgegangen sind. Weil aber im lymphoiden Gewebe Lymphocyten in den chromophilen Zustand gerathen können, ist dieses doch noch kein Beweis, dass die chromophilen Zellen des granulirenden Bindegewebes ebenfalls Lymphocyten sein müssen. Das gleiche morphologische Aussehen bedingt noch keineswegs nothwendiger Weise die gleiche Genese. Zellen heterogener Natur können vielmehr durchaus das gleiche morphologische Verhalten zeigen.

1. In der That stützt sich die Beweisführung derer, die für die leukocytäre Natur der Plasmazellen eintreten, in allererster

Linie auf die morphologische und tinctorielle Gleichheit dieser Gebilde mit entsprechenden leukocyitären Formen. So sind die grossen Plasmazellen mit centralem oder excentrischem Kern Analoga der grossen Lymphocyten und Leukocyten; die kleinen Plasma-Tochterzellen homologe Aequivalente der kleinen Lymphocyten.

Wäre dieser Schluss aber richtig, so könnte man eine ganz gleiche Beweisführung gerade auch für die histiogene Natur der Plasmazellen geltend machen. Bis vor Kurzem nehmlich huldigte man allgemein der Ansicht, dass die Mastzellen lediglich histiogener Abkunft sind. Nun haben wir gesehen, dass auch unter den Mastzellen Elemente vorkommen vom morphologischen Habitus typischer grosser Plasmazellen (ovoider Zelleib, excentrischer Radkern; Krompechers Plasma-Mastzellen,  $\gamma$  Plasmazellen), sodass, wenn man nicht voreingenommen sein wollte und um jeden Preis die lymphocytäre Natur der Plasmazellen zu halten wünschte, man doch billiger Weise sich diesen Thatsachen unterwerfen müsste, statt in der Deutung der Befunde trotz alledem immer und immer wieder eine Beugung der Wahrheit zu versuchen.

Allerdings hat sich nun, wie die neuesten Untersuchungen<sup>1)</sup> gezeigt, herausgestellt, dass für die Mastzellen der einseitig unitarische Standpunkt ihrer histiogenen Natur nicht mehr aufrecht zu halten ist, da sich ergeben hat, dass sie auch im Knochenmark u. s. w. gebildet werden. Mastzellen sind also nicht mehr, wie früher, entweder nur histiogene Elemente, die ins Blut gelangen können, oder, wie andere meinten, nur emigrierte Leukocyten, sondern es giebt histiogene und hämatogene Mastzellen.

Ganz derselbe Standpunkt ist meiner Meinung nach auch in der Plasmazellenfrage anzunehmen. Auch hier hat man m. E. neben den ächten Lymphocyten ihnen isomorphe und isochromatische, ungranulirte, basophile Rundzellen bindegewebiger Abkunft anzuerkennen; hat doch Marchand die Bildung von derartigen „leukocytoiden“ Zellen aus sicheren Bindegewebszellen der Gefässwände, den sogenannten Klastocyten, durch eine

<sup>1)</sup> Bestätigt von L. Michaelis: „Ueber Mastzellen.“ Münch. medic. Wochenschr. 1902. No. 6.

ganze Reihe von Untersuchungen nachgewiesen. Zu diesen leukocytoiden Gebilden rechnet Marchand auch die Plasmazellen.

In den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft IV (Hamburg 1901) S. 130 sagt er in seinem Vortrage „Ueber Klastocyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes“ folgendes: „Auf Grund meiner Beobachtungen glaube ich, dass wir nicht umhin können, gewisse indifferente Zellformen anzunehmen, die von früh an im Bindegewebe auftreten und besonders dem Verlauf der Gefässe folgen, von wo sie sich weiter verbreiten; diese Zellen haben die Fähigkeit, bereits normal, aber besonders bei entzündlichen Processen, sowie bei Geschwulst-Bildungen verschiedener Art, Zellen zu liefern, die im hohen Grade phagocytisch sind und durch weitere Umbildung leukocytoide und lymphoide Zellen hervorbringen, die sich functionell verschieden ausbilden können. Wahrscheinlich gehören dazu die Mastzellen, Plasmazellen, die lymphoiden Zellen der kleinzelligen Infiltration und andere.“

Diese extravasal entstandenen lymphocytoiden Plasmazellen können aber ihrerseits, wie Herbert, Pinkus, Marchand beobachtet haben, ebenso in die Gefässbahn gelangen, wie das in den blutbereitenden Organen schon normaler Weise gewöhnlich der Fall ist, und dort selbst wohl auch wie echte Blut-Leukocyten functioniren; ja, es ist nicht unmöglich, dass diese aus dem Bindegewebe stammenden Elemente sogar secundär in die blutbereitenden Organe gelangen und in der Milz u. s. w. aufgefiltert und retinirt werden können.

Hier in der Circulation freilich kann man diesen Gebilden ihre Genese nicht ansehen, und somit kann für die Blutbahn die Bezeichnung „Lymphocyt“ nur als ein morphologischer Begriff ohne genetischen Index gelten; den Blut-Lymphocyten ist demnach eine dyogene Entstehung zu vindiciren, bezw. sie sind, theoretisch genau genommen, mit den eigentlichen lymphocytären Parenchymzellen des reticulären Gewebes ohne Weiteres nicht völlig identisch, da sie ein weiterer Begriff sind, der auch die „histiogenen Lymphocyten“ in sich schliesst.

2. In zweiter Linie wird für die hämatogene Natur der Granulationszellen ihr Vorkommen in der Umgebung von Gefässen geltend gemacht.

Alle diese Bilder sind indess, selbst dort, wo es sich um entzündliche Vorgänge handelt, ohne Zwang auch anders zu deuten, zumal bisher noch nie eine Emigration von Lymphocyten direct beobachtet ist, was doch bei multinucleären Leukocyten so leicht fällt, und auch im mikroskopischen Schnittpräparat noch niemals ein in der Gefässwand steckender Lymphocyt zur Anschauung gebracht werden konnte, was ebenfalls bei Leukocyten häufig genug vorkommt.<sup>1)</sup>

Die in der Umgebung von Gefässen aufgehäuften Rundzellen können aber sehr wohl nach Marchand von granulirenden Gefässwandzellen selbst geliefert worden sein.

3. Es ist gelungen, innerhalb der Rundzell-Anhäufungen, z. B. bei infectiösen Granulomen, Fibrin mikrochemisch nachzuweisen.<sup>2)</sup>

Hier gilt in erster Linie Orth's Kritik<sup>3)</sup>, dass das Fibrin „ein inconstanter und nebensächlicher Bestandtheil“ ist. Es giebt Lymphoid-Tuberkel ohne Fibrin und Epithelioid-Tuberkel mit Fibrin. Unna hat gefunden, dass, wenn man trockenes Lupusgewebe, in dem sich kein Fibrin nachweisen lässt, sondern nur Lymphoidzellen, durch Quetschen reizt oder eine Tuberkulin-Injection vornimmt und dann untersucht, mau dann, neben neuerdings secundär zugewanderten multinucleären Zellen, auch serofibrinöse Exsudation findet.<sup>4)</sup>

4. Auch die Massenhaftigkeit der Rundzell-Ansammlungen schon in relativ kurzer Zeit nach Einsetzen der betreffenden

1) Aber selbst, wo solches einmal vorkommen sollte, könnte es entweder im umgekehrten Sinne für eine Immigration in Anspruch genommen werden, oder für eine Entstehung aus den Bindegewebszellen der Gefässwand. Keinesfalls ist ein solcher Befund ohne Weiteres eindeutig im hämatogenen Sinne zu verwerthen.

2) S. v. Baumgarten: Verhandlung. d. Deutschen Patholog. Gesellsch., Hamburg 1901, Bd. 4, S. 18 u. 19.

3) Ibidem, S. 37.

4) Natürlich kann umgekehrt ein Tuberkel auch in präformirtem Fibrin entstehen, z. B. bei Pleuritis fibrinosa, wo er sich dann im fibrinösen Exsudat über der Pleura etablirt. Der Vorgang ist aber hier der gleiche wie bei der Organisation der Thromben durch histiogene Wanderzellen der Gefäss-Intima; ebenso sind bei Enderarteriitis die in der Gefässwand sich findenden Plasmazellen als gewucherte Gefässzellen aufzufassen.

Reize hat man früher, als bei mangelhafterer Technik Mitosen nicht gefunden hatte, am besten mit der hämatogenen Natur der Zellen erklären zu können glaubt. Nach Analogie der Eiterbildung durch multinucleäre Leukocyten sollten also aus den Gefässen des in Reaction versetzten, umgebenden Gewebes die Lymphocyten emigriren, wobei dann das primär lädirte Gewebe passiv mit diesen Zell-Ablagerungen infiltrirt werden sollte.

Seit man jedoch in den Granulationszellen Mitosen aufgefunden hat, erklärt sich die Massenhaftigkeit der Rundzell-Anhäufungen mindestens ebenso gut auch durch diese, d. h. durch Proliferation der *Cellulae loci*.

Zwar hat Flemming auch bei multinucleären Leukocyten Mitosen nachgewiesen, was also von der Gegenseite als nicht unbedingt für locale Entstehung sprechend verwerthet werden könnte. Diese Mitosen sind aber von Flemming nur an zur Emigration fähigen, aber nicht an emigrierten Leukocyten des Eiters gezeigt worden, wo sie sich in degenerativem Zustand befinden. Wenn nun allerdings auch nur den einkernigen, nicht den multinucleären Entzündungszellen gewebbildende Fähigkeit zugesprochen wird, so spricht mindestens der Befund von Mitosen hierbei, im Verein mit der Massenhaftigkeit der Gebilde, keineswegs unbedingt für die hämatogene Abstammung dieser Elemente, zumal sie ja im Blut bei Weitem nicht einen so grossen Procentsatz der farblosen Zellen bilden, wie die multinucleären Leukocyten.

5. Weiter bestehen auch die sogenannten „Metastasen“ bei lymphatischer Leukämie, bei der das Blut mit Lymphocyten überladen ist, aus kleinen, lymphocytenähnlichen Zellen. Es lag nahe, dieselben aus dem Gefässinhalt abzuleiten und für den Fall, dass den Lymphocyten kein actives Emigrations-Vermögen zukäme, ihr extravasales Vorhandensein auf die hämorrhagische Diathese dieser Krankheit zu beziehen, also ihr Auftreten im Gewebe *dia rhexin* zu erklären, obwohl dabei unerklärt bleiben würde, weshalb in diesen „Metastasen“ keine rothen Blutkörperchen zu finden sind.

Nun dürfte aber die Einheitlichkeit des Krankheits-Processes bei lymphatischer Leukämie und Pseudo-Leukämie so gut wie

erwiesen sein; da bei der letzteren Erkrankung indess die gleichen „Metastasen“ vorkommen, ohne dass die Lymphocyten im Gefäss-Inhalt vermehrt sind, so dürften also auch hieraus keine Stütze für die hämatogene Natur dieser Rundzellen hergeleitet werden können. Umgekehrt sind vielmehr die bei lymphatischer Leukämie vermehrten, im Blut kreisenden Lymphocyten, z. Th. wenigstens als histiogene Lymphocyten, (s. o.) herstammend aus besagten „Metastasen“, zu deuten und die Metastasen selbst als Neoplasmen (Granulome) anzusehen.

6. Man fand schliesslich bei malignem Lymphom und anderen Erkrankungen, dass, wenn eine Eosinophilie des Blutes vorlag, auch in den lymphomatösen „Metastasen“ eosinophile Zellen vorhanden waren und erklärte deshalb die Zellen dieser „Metastasen“ als hämatogen und extravasirt.

Hiergegen kann mit gutem Recht eingewendet werden, dass die eosinophilen Zellen, besonders wenn sie einkernig sind, sehr wohl local aus den dortigen Lymphocyten-ähnlichen, ungekörnnten Gebilden durch Metaplasie hervorgegangen sein können, so dass die Eosinophilie des Blutes, bezw. des Knochenmarks, und die Eosinophilie der Lymphome und „Metastasen“ sehr wohl als Coeffecte einer Ursache angesehen werden dürften.

## B. Die Gründe gegen die histiogene Natur der Plasmazellen.

1. Sie stützen sich im Wesentlichen auf Schlussfolgerungen, gezogen aus den Beobachtungen der zeitlichen Verhältnisse bei Experimental-Untersuchungen und schrittweise verfolgtem Entzündungs-Verlauf.

Hier kann die Kritik nur soviel sagen, dass dieser wichtigste und ausschlaggebende Weg in der vorliegenden Frage bisher leider total resultatlos verlaufen ist. Zwar ist das Endergebniss in beiden diesbezüglichen Arbeiten das gleiche, nemlich ein Verdict der histiogenen Plasmazelle zu Gunsten des Blutlymphocyten. Die Thatfachen indess, die zu dieser Deutung und Schlussfolgerung Veranlassung gegeben, stehen derartig in conträrem Widerspruch zu einander, dass man nun immer mehr zu der Ueberzeugung gedrängt wird, dass die betreffenden

Thatsachen lediglich unrichtig ausgelegt sind und dementsprechend umgedeutet werden müssen.

So ist Jannovics bei seinen umfangreichen diesbezüglichen Untersuchungen deshalb zu einem antihistiogenen Schluss gekommen, weil er angeblich Plasmazellen schon viel früher fand als Reactions-Veränderungen und Proliferations-Erscheinungen u. s. w. im umgebenden Gewebe (S. 184).

Umgekehrt sprechen sich Enderlen und Justi im antihistiogenen Sinne aus, weil sie, im Gegensatz zu Joannovics, Plasmazellen erst lange nach dem Einsetzen der Wucherungsvorgänge an den Bindegewebszellen auftreten sahen (S. 131), beziehungsweise weil „ein vollkommen ausgebildeter und ausgedehnter Wall von jugendlichem Bindegewebe um den Degenerations-Heerd zu Stande gekommen ist, bevor Plasmazellen nachzuweisen sind.“ (S. 99).

Der Befund von Enderlen und Justi ist das Ergebniss von Beobachtungen, die mit grosser Präcision ad hoc direct zur Nachprüfung der Angaben von Joannovics angestellt worden sind, also durchaus Anspruch auf Beachtung verdienen. Er steht auch gut im Einklang mit den Angaben von Kostenitsch und Wulkow, nur dass diese Autoren das vierte Stadium des Entzündungs-Processes, der Leukocytose mononucléaire doch noch vor völlig abgeschlossenem Ablauf des dritten Stadiums, der Gewebs-Reaction einsetzen sahen.

Zur Würdigung der Enderlen-Justi'schen Angaben muss man sich nun aber erinnern, dass diese Autoren unter „Plasmazellen“ nur einen bestimmt progressiven Entwicklungszustand uninucleärer Leukocyten-Formen verstanden wissen wollen, ohne letztere selbst mit einzubegreifen; somit ist es wohl verständlich, dass in der That fertige Plasmazellen, gebildet aus solchen Leukocytenformen, erst zur Wahrnehmung gelangten, wenn ein anderer Theil dieser Leukocyten-Formen schon in Fibroblasten übergegangen war. Ferner wäre daran zu denken, ob nicht bei entzündlichen Processen eine mehrseitige Granulations- und Bindegewebs-Bildung u. U. statthaben könnte, ausgehend von verschiedenen Richtungen her, also etwa vom locus lésionis und ausserdem von der umgebenden Peripherie. Gewisse Be-

obachtungen könnten m. E. sehr wohl in einem derartigen Sinne gedeutet werden, worüber weiter unten.

Unter Berücksichtigung dieser Momente spricht also die Beobachtung von Enderlen und Justi keineswegs eindeutig gegen die histiogene Natur der Plasmazellen, da ja die Frage absolut offen geblieben ist, woher ihre Vorstufen, die achromophilen „uninucleären basophilen Leukocyten“ stammen. Wenn also auch u. U. „Plasmazellen“ nach Abschluss der Bindegewebs-Proliferation auftreten sollten, so können sehr wohl ihre „achromophilen“ Vorstufen einerseits bei dieser Bindegewebs-Proliferation entstanden sein, oder man könnte daran denken, dass sie von einem anderen noch nachträglich in Reaction versetzten Gewebe geliefert worden sind.

2. Was den Einwand betrifft, dass die karyokinetischen Figuren der Plasmazellen ganz andere sind, als die der proliferierenden Bindegewebszellen, so lässt sich hiergegen sagen, dass auch hier die Dinge nicht so einfach liegen, wie man gemeinhin anzunehmen geneigt ist. Ebenso, wie die Granulationszellen keineswegs immer wieder zu Fibroblasten und fixen Spindelzellen werden müssen, ebenso ist auch die Bildung von runden, leukocytoiden Granulationszellen nur eine facultative.

Es ist sehr wohl möglich und spricht absolut nicht unbedingt gegen die histiogene Abstammung der entzündlichen Rundzellen, dass Bindegewebszellen unter gewissen Bedingungen sich homoplastisch direct, unter Umgehung des indifferenten intermediären Rundzellen-Stadiums, wieder zu spindeligen Bindegewebszellen theilen können, bzw. dass nur eine bestimmte Art von Bindegewebszellen im Stande ist, bei der Proliferation junge indifferente Rundzellen zu liefern. Bei der einfachen (auch bei Hyperplasis sich findenden) Theilung direct wieder zu Spindelzellen treten andere Theilungs-Figuren auf, als bei der fortgesetzten Proliferation (Granulation), bei der sich indifferente Rundzellen vermehren.

#### C. Gründe gegen die hämatogene Exsudatzellen-Natur der Plasmazellen.

1. Die Ansicht von v. Marschalkó ist die, dass (gr.) Plasmazellen aus ausgewanderten (kl.) Lymphocyten durch



Wachsthum und progressive Umwandlung hervorgehen, weil er Fälle beobachtet hat, bei denen in der unmittelbaren Umgebung der Gefässe kleine, lymphocytenähnliche Zellen sich fanden, während weiter in das umgebende Gewebe hinein typische grosse Plasmazellen vorgeschoben waren.

Selbst wenn die Frage des Emigrations-Vermögens der Lymphocyten überhaupt unberücksichtigt bleibt, lässt sich gegen diese Ansicht einwenden, dass die localen Anordnungs-Verhältnisse gar nicht stets immer so liegen, wie bei den Fällen, aus denen v. Marschalkó diese seine Doctrin abgeleitet hat.

Ganz abgesehen davon, dass unter gewissen Umständen, wo diese kleinen Rundzellen nicht direct um geschlossene Gefässe, sondern oft nur an offenen Saftspalten angeordnet sind, diese Anordnung ebenso gut im umgekehrten Sinne v. Marschalkó's für eine Entstehung dieser kleinen Zellen aus den entfernteren grossen Mutterzellen und für eine Hineinwanderung in besagte Lymphseen zu deuten ist, so kommen doch auch Fälle vor, — wie bei Leukämie, Pseudolenkämie, malignem Lymphom, Rundzellen-Sarcom, Peritheliom, ja auch bei Lues etc. —, wo man gerade unmittelbar um die Gefässe herum grosse Plasmazellen findet, und erst peripherisch von hier sich weiter in das Gewebe hinein vertheilend, kleine lymphocytenförmige Rundzellen antrifft.

Eine solche Anordnung würde aber viel eher im Sinne Ribbert's sprechen, wenn wir dessen Lehre nicht gerade wegen der von v. Marschalkó thatsächlich beobachteten Anordnung hätten ablehnen müssen, als im Sinne v. Marschalkó's.

In anderen Fällen, wie beim Rhinophym und beim Ulcus molle, werden von vornherein die postulirten kleinen lymphocytenförmigen „Uebergangsformen“ zu grossen Plasmazellen überhaupt völlig vermisst. Das ganze Plasmom besteht von Anfang an nur aus grossen Plasmazellen, die auch hier oft den Gefässen unmittelbar aufsitzen.

2. Die Emigrations-Theorie von v. Baumgarten theilen aber modificirt weiter auch Enderlen und Justi. Ebenso wie Krompecher und Joannovics haben sie die v. Marschalkó'schen Angaben dahin erweitert, dass man eine Entstehung von „Plasmazellen“ nicht nur aus kleinen Lymphocyten-Formen, sondern auch aus grossen uninucleären Zellen anzunehmen hat. Bei ihren

Beobachtungen fanden diese Forscher unmittelbar nach Einsetzen der Entzündungs-Erscheinungen in der nächsten Umgebung der Gefässe ungranulierte basophile, aber achromophile, grössere und kleinere Zellen. Da sie typische Plasmazellen erst in späteren Stadien und in weiterer Entfernung von den Gefässen fanden, so schlossen sie aus diesem Befund, dass die letzteren aus den ersteren erst mit der Zeit allmählich durch eine Art Hypertrophie, d. h. Substanz-Aufnahme, hervorgegangen seien, den chromophilen Zustand also erst erworben hätten. Sie stützen diese Ansicht ganz besonders darauf, dass sie „Zwischenformen“ nachweisen konnten in Form leukocytenartiger Zellen, deren achromophiles Cytoplasma an der äussersten Peripherie, gegenüber dem excentrischen Kern, bereits einen schmalen Granoplasma-Saum führt.<sup>1)</sup> Wie dieser Umbildungs-Process im Einzelnen sich sich zutragen soll, geben sie nicht an. Man wird aber wohl annehmen dürfen, dass aus den grossen Leukocyten-Formen die grossen Plasmazellen hervorgehen, während aus den kleinen Lymphocyten sich kleine chromophile Zellen (v. Marschalkó's Uebergangs-Formen) bilden würden. Die in der unmittelbaren Umgebung der Gefässe anzutreffenden achromophilen Leukocyten-Formen erklären nun aber auch sie direct für emigriert, ohne dafür einen andern zwingenden Beweis als die Nähe der Gefässe beibringen zu können.

Was das Emigrations-Vermögen der grossen Leukocyten betrifft, aus denen ja, nach ihrer etwaigen Emigration, die kleinen Lymphocyten durch Mitose gebildet sein könnten, so ist eine grosse Zahl von Forschern geneigt, ihnen ein solches zuzusprechen. Aber selbst diese noch keineswegs unbestrittene Annahme reicht nicht völlig zur Erklärung der Thatfachen aus. Erklärt sie zwar einigermaassen die Entstehung der grossen, typischen Plasmazellen mit breitem Plasma-Rand und excentrischem Kern, sowie

<sup>1)</sup> Wenn man ohne successive zeitliche Beobachtungen anzustellen, diese progressiven „Zwischenformen“ als solche einfach finden würde, könnte man auf den Gedanken kommen, sie mit Unna als degenerative Uebergangs-Formen von gesunden, fertigen Plasmazellen zu ausgeaugten, dem Säftestrom verfallenen zu deuten. Die präzisen Angaben von Enderlen und Justi aber, dass sie zeitlich vor den fertigen Plasmazellen auftreten, sprechen im entgegengesetzten Sinne.

der kleinen lymphocytoiden Gebilde, so erklärt sie ohne Zwang noch nicht das Auftreten des dritten Typus von Rundzellen im Granulations-Gewebe, nemlich die sogenannten Unna'schen Tochterzellen, d. h. grösserer Zellen mit relativ grossem Kern, aber nur sehr schmalem Rand, die also den Habitus Grosser Lymphocyten darbieten. Grosse Lymphocyten sind aber allen Angaben zufolge im normalen Blute des Erwachsenen nicht vorhanden, können dementsprechend also auch nicht emigrieren. In gewissen Fällen von Lupus erythematosus und Mycosis fungoides erklärt Unna sie durch degenerative Plasmorrhaxis aus den typischen Plasmazellen entstanden, weil man bei diesen Processen frei im Gewebe und den Saftspalten abgebröckelte Granoplasma-Schmelze findet. Man findet sie aber auch in Fällen von gewöhnlichem Lupus, wo von einer derartigen secundären Granoplasma-Degeneration nicht die Rede sein kann. Die Analogie mit den zellbiologischen Vorgängen im Lymphoidgewebe spricht vielmehr dafür, diese Unna'schen Plasma-Tochterzellen für gewöhnlich als Vorstufen der Zellen von leukocytischem Habitus zu erklären, also der grossen Plasmazellen mit breitem Cytoplasma und excentrischem Kern.

Für diesen Fall aber, dass der grosse Lymphocyt selbst Urform des grossen Leukocyten und des kleinen Lymphocyten, m. a. W. sämtlicher achromophiler Vorstufen chromophiler Plasmazellen ist, können diese „Vorstufen“ Enderlen-Justi's nicht emigriert sein. Abgesehen davon, dass grosse Lymphocyten im Blute überhaupt fehlen und kleinen Lymphocyten Emigrations-Vermögen von gewissen Seiten völlig abgesprochen wird, spricht schliesslich aber auch noch bei den grossen Leukocyten selbst, sogar wenn Emigration bei ihnen möglich wäre, ihr geringes numerisches Verhalten im Blute nicht gerade sehr dafür, die massenhafte Zahl typischer, grosser Plasmazellen in grosszelligen Plasmomem (Rhinophym, Ulc. molle) auf Emigration dieser Zellen zurückzuführen; im normalen Blute nemlich beträgt die Zahl der grossen einkernigen Leukocyten und „Uebergangszellen“ nicht mehr als 2—4 pCt. aller farblosen Blutzellen, wobei noch besonders zu beachten ist, dass „Plasmazellen“ mit polymorphem „Uebergangskern“ ebenfalls bisher niemals beobachtet sind, was doch der Fall sein müsste, wenn alle diese Zellen aus dem Blute stammten.

3. Die Thatsache, dass ein rundzelliges Granulations-Gewebe später accidentell durch secundäre Leukocyten-Einwanderung in dasselbe vereitern kann, würde an und für sich ebenso wenig gegen die hämatogene Natur der primär vorhandenen lymphoiden Rundzellen sprechen, wie die Beobachtung von Kostenitsch und Wulkow, dass zuerst unmittelbar nach Einwirkung der reizenden Noxe multinucleäre Leukocyten auswandern, und erst später, beim Chronischwerden des Reizes jene lymphoiden uninucleären, eigentlichen Granulationszellen auftreten. Man könnte ja einfach annehmen, dass die beiden verschiedenen Zellarten verschiedenen chemotaktischen Reizen folgen, die zu verschiedenen Zeiten eines Entzündungs-Processes in Kraft treten. Wir wissen ja, dass im Verlaufe eines durch den Tuberkel-Bacillus hervorgerufenen Krankheits-Processes ausser der Bildung rundzelligen Granulations-Gewebes auch commune Eiterung auftreten kann, die gar nicht einmal auf irgendwelchen secundären Reizungen seitens anderer „Eiterbakterien“ zu beruhen braucht, sondern u. U. direct als Ausfluss des Tuberkel-Bacillen-Virus angesehen werden muss. Diese Ansammlung multinucleärer Leukocyten ist in allen Fällen unbestritten als Reaction des Gefäss-Inhalts anzusehen. Die Frage ist nur, welcher Natur die lymphoiden Granulations-Zellen sind, die das Tuberkel-Knötchen und das tuberculöse Granulationsgewebe zusammensetzen, die die „Lymphocytose bei der Tuberculin-Injection“ bilden und die uninucleären „Exsudatzellen“ bei der tuberculösen Entzündung seröser Häute.

Gegen die hämatogene Natur besagter lymphoider Granulationszellen scheinen mir nun ganz besonders solche Beobachtungen zu sprechen, bei denen gleichzeitig nebeneinander, kurz nach dem Einsetzen des entzündlichen Agens, multinucleäre und uninucleäre Zellen beobachtet werden.

Im Schnitt-Präparat z. B. von Ulcus molle kann man direct sehen, wie der den Geschwulst-Eiter bildende Exsudations-Strom der multinucleären Leukocyten aus den Gefässen in der Tiefe des Geschwüres hervorbricht ohne jede Beimengung uninucleärer Zellen, während uninucleäre „Plasma-Zellen“ nur in den infiltrirten Rändern des Geschwüres, und zwar in grossen Mengen zu finden sind, und sich dem geschwürigen Secret nur dort in

geringer Menge beimischen, wo sie von dem vorbeiziehenden Exsudatstrom erfasst und aus ihrem Gewebsverband herausgerissen werden.

4. Gegen die hämatogene Entstehung der lymphoiden Rundzellen des Granulations-Gewebes und gegen ihre Deutung als Exsudatzellen könnte weiter geltend gemacht werden ihr Vorkommen auch bei nicht exsudativen, überhaupt nicht entzündlichen Processen. So findet man sie z. B. bei der Atrophie der senilen Haut. Ihr Vorkommen unter ganz „normalen“ Umständen, z. B. im Ligamentum latum (Schottländer) und im interacinösen Lungengewebe (Joannovics), könnte allenfalls auf präformirte schlummernde Ribbert'sche Lymphome bezogen werden, die unter latenten chronischen Reizzuständen zur Entwicklung gekommen sind. Aber auch hier spricht ihr relativ vereinzelter Vorkommen jedenfalls nicht zu Gunsten einer hämatogenen Massen-Auswanderung aus dem Gefäss-Inhalt.

5. Ausserordentlich spricht gegen die Exsudatzellen-Natur der Plasmazellen sowie ihrer Vorstufen der leukocytenähnlichen Rundzellen, ihr Vorkommen bei echten, nicht infectiösen Geschwülsten.

Bei den kleinzelligen Rundzell-Sarcomen mit äusserst excessiver Zellvermehrung, wie dem Lymphosarcom, dem malignem Lymphom, der Pseudo-Leukämie, der Leukämie, der Mycosis fungoides, findet man überwiegend kleine lymphoide Rundzellen, dagegen nur wenige, aber immerhin doch vorhandene typische grosse Plasmazellen.<sup>1)</sup> Dass diese Gebilde keineswegs aus dem Gefäss-Inhalt stammen müssen, wie immer noch angenommen wird, lehrt wohl am besten jene Rundzellsarcom-Form bei der sie nachgewiesenermaassen von den fixen Zellen der Gefässwände

<sup>1)</sup> Bei den nicht lympho-sarcomatösen Rundzell-Sarcomen findet man innerhalb der Geschwulst überhaupt keine Plasmazellen; solche finden sich hier nur in dem umgebenden Rundzellenwall. Hier stehen diese Plasmazellen mit den Sarcom-Rundzellen nicht in genetischem Connex, wie solches bei den Lymphosarcomen der Fall ist, deren Elemente aus lymphoiden Zellen bestehen, während die Rundzellsarcomelemente-Bildungen sui generis sind. Die peripherischen Plasmazellen der Sarcome sind vielmehr, wie auch beim Carcinom und Teratom als „Reizungszellen“ des umgebenden Gewebes zu deuten.

geliefert werden, nemlich das Peritheliom, welches davon ja gerade seinen Namen hat (s. Enderlen und Justi, Seite 126).

Auch ein weiteres Factum scheint mir geeignet, in diesem Sinne verwertet zu werden. Es ist dieses das Verhalten der Riesenzellen. Es sind Fälle von Myelämie ähnlichen Erkrankungen beschrieben worden, bei denen Myeloplaxen (Osteoklasten) im Blute kreisten.<sup>1)</sup> Dieselben Riesenzellen fanden sich nun auch in den „Metastasen“ innerhalb der Milz und Lymphdrüsen. Im Gegensatz zur Lymphämie macht ja nun allerdings die Myelämie gewöhnlich keine „Metastasen“ in nicht hämatopoetischen Organen. Dagegen existiren der Pseudo-Lymphämie und den Lymphosarcomen verwandte sarcomatoide Erkrankungen (Riesenzellsarcome, Epuliden), bei denen auch in den extravasalen „Metastasen“ Riesenzellen vorkommen. Wie in den infectiösen Granulations-Geschwülsten von jeher angenommen wurde, dass die dortigen Riesenzellen in loco, also wie in den lymphoiden Organen, aus endothelioiden grossen Lymphoidzellen sich bilden, so dürfte wohl auch in den betreffenden sarcoiden Geschwülsten das Auftreten der Riesenzellen als ein locales gedeutet werden müssen, zumal sie ja bei dieser Art Erkrankung (im Gegensatz zu den Lymphocyten des malignen Lymphomes) im Blut fehlen.<sup>2)</sup>

6. Sehr schwer sind mit der Emigrations-Theorie auch solche Beobachtungen zu vereinigen, bei denen die Rundzellen-Anhäufung gleich von vornherein nicht unmittelbar um die Gefässe herum sich findet, sondern, wie in gewissen Fällen von Lues, Leukämie und Pseudo-Leukämie, erst in gewisser Entfernung von den Gefässen anhebt, sodass hier jegliche Belege für Auswanderung vermisst werden.

7. Dass die lymphocytenähnlichen Rundzellen eines gereizten Gewebes ihrer Natur nach etwas von Lymphocyten Verschiedenes

<sup>1)</sup> L. Michaelis: Ein Fall von riesenzelliger Degeneration der blutbildenden Organe: XIX. Congress f. i. Medicin. — E. Schwarz: Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellen-Embole und allgemeiner Osteosklerose. Ztschr. f. Heilkunde. XXII, 1901.

<sup>2)</sup> Vgl. G. Friedländer, Arch. f. kl. Chirurgie. LXVII, 1902. „Sarcome, Riesenzellen-Sarcome und Plasmazellen.“ — Ferner E. Delbanco, Monatshefte f. pr. Dermatol. XXXI, 1900. Ein im Subcutangewebe gelagertes Riesenzellen-Sarcom etc. Dasselbst Literatur.

sind, scheint mir aus solchen Fällen hervorzugehen, wo sich zeigen lässt, dass die sich findenden typischen „Plasmazellen“ nicht lymphatischer Natur sein können, wie etwa an den Lymphom-Follikeln bei Tonsillar-Hypertrophie, bei acuter Leukämie und bei Typhusmilz. (Malpighische Körperchen.)

So habe ich in Uebereinstimmung mit Joannovics (S. 170) gefunden, dass bei der medullären Schwellung der Darmfollikel bei Typhus typische „Plasmazellen“ nicht innerhalb präformirten Lymphoidgewebes, selbst nicht im Keimcentrum desselben auftreten, sondern nur in der Umgebung, d. h. also im geschwollenen extrafolliculären submucösen Bindegewebe.

In Analogie hiermit sind die bei klein- und grosszelligen<sup>1)</sup> grauen und rothen Myelomen<sup>2)</sup> (Lymphomen, Splenomen im Knochenmark) nie innerhalb dieser lymphatischen Marktheile, sondern stets nur in der Peripherie derselben auftretenden typischen „Plasmazellen“ nicht als zu dem Lymphom gehörig, von ihm gebildet, aufzufassen, sondern als von dem umgebenden Myeloid-Gewebe geliefert zu betrachten, gewissermaassen als Ausdruck der Reaction des Reticulum gegen den nicht hierher gehörigen Gewebsbestandtheil.

8. Am schwerwiegendsten gegen die hämatogene Natur der entzündlichen u. s. w. einkernigen Rundzellen dürfte indess wohl die Thatsache sprechen, dass selbst da, wo ihre sonstige locale Anordnung auch in gut mit der Emigrations-Theorie harmonisirender Weise um die Gefässe herum Statt hat, doch diese Anhäufung ausserordentlich oft sich gerade dort findet, wo eine Emigration nachgewiesenermaassen niemals stattfinden kann, nemlich in der Umgebung von Arterien. Ebenso wenig, wie man die Zellen eines Malpigi'schen Milzkörperchens als aus der Pinselarterie ausgewandert auffasst, ebenso wenig sollte man doch auch im Granulationsgewebe diese Zellen als Exsudatzellen betrachten.

<sup>1)</sup> Vgl. MacCallum: A Case of Multiple Myeloma: Journal of experimental Medicine, VI, 1901, sowie Bender, Deutsche Ztschr. f. Chir., Bd. 43, 1902.

<sup>2)</sup> Als Geschwülste aus Knochenmark-Gewebe könnten eher gewisse Formen Riesenzellen führender periostaler Epuliden bezeichnet werden. Vgl. auch E. Albrecht, Münchener med. Wochenschrift, 1902, S. 1136, der ein heterotopes Myelom (Endotheliom) der Dura beschreibt.

Dazu kommt, dass man noch niemals einen Lymphocyten bei seiner hypothetischen Durchwanderung einer Arterienwand hat constatiren können.

Nur bei einem Krankheits-Process, den man von jeher auf Proliferation der Gefässwandzellen bezogen hat, bei der Endarteriitis, findet man in der Intima circumscripse eingekapselte Heerde typischer grosser Plasmazellen, aber ohne jeden nachweisbaren Verkehr oder Zusammenhang mit dem hiervon völlig abgeschlossenen Inhalt des Arterien-Lumens oder der Vasa vasorum.

Gerade, wenn man Gelegenheit hat, die frühesten Stadien des Auftretens von Rundzellen bei productiven Entzündungs-Processen zu beobachten, z. B. in der äussersten Peripherie eines Rhinosklerom-Heerdes, findet man leicht mittelgrosse Arterien, die noch nicht völlig von fertigen grossen Plasmazellen eingescheldet sind, wo die Adventitia also noch nicht völlig durch dicht aneinander gelagerte grosse Rundzellen substituiert ist. Dort kann man sehr schön sehen, wie statt einer Emigration die gesammte Gefässwand aufgelockert, quasi ödematös erscheint, die Perithelzellen sind vergrössert, gequollen und stark auseinandergedrängt durch das zwischen ihnen befindliche gequollene Gewebe, und an einzelnen Stellen solcher Gefässwand findet man alsdann neben hypertrophischen Adventitia-Zellen eine deutliche Proliferation, eine Brut kleiner, lymphocytenartiger Rundzellen.

Es ist klar, dass wir es hier mit einem periarteriitischen granulirenden Process zu thun haben, und es ist anzunehmen, dass die in den älteren Rhinosklerom-Partien die Arterien einschelenden fertigen, grossen Plasmazellen aus diesen achromophilen lymphoiden Rundzellen hervorgehen, in der Weise, wie dies Enderlen und Justi angenommen haben.

Mit dieser Auffassung der periarteriellen Rundzellen als histiogener Granulations-Producte steht in Uebereinstimmung, dass man, wie solches auch Borst angegeben hat, bei gewissen Fällen von kleinzelligen Lymphosarkomen, in den Metastasen der Pseudo-Leukämie, ja sogar in fibrös werdenden Gummata, später die Plasmazellen-Mäntel der kleineren Arterien in der Breite



ihrer concentrischen Zellreihen verringert und dafür unmittelbar über der Media einen Ring jungen, neugebildeten, fibrösen Gewebes mit mehreren Reihen dicht an einander gelagerter hyperplastischer, spindel- und stäbchenförmiger Zellen findet, deren manche noch einen typischen Plasmazellen-Kern führen. (Krompecher.)

D. Gründe, die direct für eine histiogene Abstammung der kleinkernigen Rundzellen im Sinne Marchand's und Unna's sprechen.

Hier könnte man auf jene bereits öfters erwähnten „Zwischenformen“ von Bindegewebszellen zu Plasmazellen verweisen, die in übereinstimmender Weise von Schottländer, Joannovics, Almkvist, sowie Enderlen und Justi gesehen und beschrieben worden sind.

Es sind dies, im Gegensatz zu den spindeligen „Uebergangsformen“ Krompecher's von Plasmazellen zu Bindegewebszellen, mehr oder weniger rundliche Gebilde, die nach ihrem Vorkommen, ihrer geweblichen Anordnung und ihrem zellmorphologischen Habitus zweifellos im cytogenetischen Connex mit jungen Bildungszellen bindegewebiger Natur (Fibroblasten, Osteoblasten etc.) stehen, und welche neben ihrem Bläschenkern mit Nucleolus ein stark chromophiles Zellplasma führen.

Weiter wäre hier vielleicht die Thatsache geltend zu machen, dass auch Enderlen und Justi bei ihren, nach Marchand'scher Methode vorgenommenen Einheilungs-Versuchen typische Plasmazellen angetroffen haben (S. 99), die in diesen Fällen, wie Marchand dargethan hat, ja nur von fixen Gewebszellen abstammen können.

### Resumé.

Auf Grund der indirecten und directen Beweisführung über die Natur der Plasmazellen dürfte sich die Waage erheblich zu Gunsten einer histiogenen Abstammung dieser Gebilde sowie der kleinen Rundzellen überhaupt neigen, wenigstens was ihr Vorkommen beider „chronischen“ interstitiellen Entzündung, bei infectiösen Granulations-Geschwülsten sowie gewissen echten lymphosarkomatösen Geschwülsten anlangt.

Die kleinen lymphocytenähnlichen „Infiltrationszellen“ (Exsudatzellen) des Granulationsgewebes wären demnach keine mit dem Blut verschleppten Lymphocyten oder Lymphocyten-Abkömmlinge, sondern histiogene lymphocytoide „Granulationszellen“ (Bildungszellen), hervorgegangen aus einer activen Granulation (Virchow) der fixen Zellen des Bindegewebes.

Ob hierbei sämtliche Zellen bindegewebiger Abkunft, z. B. auch Cornea-Zellen, in gleicher Weise reagiren können, oder nur Gefäßzellen, Endothelien und Perithelien, oder aber selbst nur die aus der Embryonalzeit übernommenen und in Reserve gehaltenen „schlummernden“ circumvasculären Klastocyten (Angioblasten) in Betracht kommen, bleibt abzuwarten. Jedenfalls wird man damit rechnen müssen, dass im Verlaufe chronischer Granulations-Processes (Tuberculose etc.) auch gewisse einkernige Zellen im Secrete des Follikular-Katarrhs mancher Schleimhäute oder in „Exsudaten“ seröser Höhlen als histiogene Elemente anzusprechen sind.

Nach alledem wären also die Unna'schen Plasmazellen in der That weiter Nichts, als indifferente Jugendformen mesenchymatischer Zellen, wie dies seiner Zeit schon v. Recklinghausen ausgesprochen hat. Versteht man unter „Lymphocyt“ einen morphologisch-tinctoriellen Zellartsbegriff ohne histiogenetischen Index, dann lässt sich nur in der Form ein Compromiss mit der Baumgarten-Marschalkó'schen Ansicht zu Wege bringen, dass diese „Plasmazellen“ allerdings in gewissem Sinne „Lymphocyten“ sind,<sup>1)</sup> bzw. aus solchen entstehen, aber nicht normale, hämatogene Lymphocyten der blutbereitenden Organe, sondern neugebildete histioide Lymphocyten oder lymphocytoide Elemente des Bindegewebes (Marchand).

Allgemein pathologisch würde man sich die Pathogenese der sogenannten chronischen interstitiellen Entzündung des Bindegewebes so vorzustellen haben, dass nicht mit dem Gefäß-Inhalt passiv transportirte Blutlymphocyten aus den Gefäßen des reagirenden Gewebes, durch chemotaktischen Reiz angelockt, activ auswandern und in das lädirte Gewebe hinein-

<sup>1)</sup> Vergl. die jüngste Aeusserrung über Plasmazellen von Schlesinger: *Physiol. Gesellschaft Berlin* 16 V. 02 (Dtsch. Med. Wochenschr. 1902 No. 22 V. B. S. 166).

wandern, sondern dass fixe Zellen des reagirenden Gewebes selbst oder seiner Gefäßwände durch nutritiv-plastische Reizung zur Granulation angeregt werden und ihre indifferenten lymphocytoiden Derivate durch den Wachstumsdruck in das lädirte Gewebe passiv hineingepresst werden.

Auch Enderlen und Justi betonen (S. 127 und 128): „dass eine Abhängigkeit der infiltrirenden Zellen von der Nachbarschaft der Gefäße besteht, . . .“ „dieses Verhalten würde . . . mit den neuerdings von Marchand mitgetheilten Beobachtungen im Einklang stehen, nach welchen die Möglichkeit besteht, dass die Lymphocyten-Anhäufungen von adventitiellen Zellen producirt werden.“

Nach dieser Anschauung wäre jedes Granulationsgewebe nicht ein hyperplastisches, präformirtes Lymphoidgewebe (Ribbert), sondern ein neoplastisches Lymphoidgewebe. Unter besonderen Umständen kann ein solches neugebildetes Lymphoidgewebe, dessen Reticulum als rareficirtes Collagen aufgefasst werden muss (Unna), ebenso wie Lymphdrüsen und Milz eine myeloide Metaplasie erleiden durch Production granulirter myelocytoider Elemente und Riesenzellen (Myeloplaxen). Hierher gehören gewisse Fälle von sarkomähnlichen Erkrankungen, in deren „Metastasen“ man einkernige gekörnte Myelocyten (Eosinophile) oder auch Riesenzellen findet. Als solche „Myeloplaxome“ (Nélaton) sind gewisse periostale Epuliden aufzufassen. Wie aus Granulomen, pseudolymphämischen und lymphämischen Metastasen „Lymphocyten“ in das Blut gelangen können, so können aus diesen „Myelomen“ sehr wohl „Myelocyten“ in die Blutbahn übertreten. Zu letzter Kategorie möchte ich den bekannten Fall von Jaksch<sup>1)</sup> rechnen, der wohl auf granulirender ossificirender Periostitis beruhte. Dass in solchen „Myelomen“ des Bindegewebes multinucleäre Leukocyten und sogar Erythroblasten gebildet werden können, wie es auch im neugebildeten Bindegewebs-Knochen selbst bei Greisen (E. Neumann) der Fall ist, zeigt der oben citirte Fall von Albrecht.

<sup>1)</sup> v. Jaksch, Multiple Periost-Affection und an myelogene Leukämie erinnernder Blutbefund. Prgr. Medic. Wochenschr. 1901, Ztschr. f. Heilkunde XXII.

Wir wenden uns jetzt zu der schwierigen Frage, wie wir uns im Speciellen die zellgenerativen Beziehungen der oben aufgezählten Rundzellen-Typen zu einander vorzustellen haben.

Beginnen wir mit der Weiterentwicklung der reifen, fertigen Plasmazelle.

Wir fanden, dass dieselbe erstens auf mannigfache Weise degeneriren kann.

Ferner kann sie sich progressiv heteroplastisch zur gekörnten eosinophilen Plasmazelle, bezw. Plasma-Mastzelle mit Radkern differenziren.

Nach Krompecher kann sie sich weiter zur ungekörnten Spindelzelle mit Radkern umgestalten, wobei also auch hier die Ausbildung des Zelleibes der des Zellkerns vorangeht.

Schliesslich kann sie durch fortgesetzte Theilung in Plasma-Tochterzellen übergehen, soweit sie nicht durch einfache Theilung Plasma-Mutterzellen ihrer Art gebildet hat.

Was den Begriff der „Tochter-Plasmazellen“ anbelangt, so verstehe ich darunter einen anderen Typus, wie Unna. Unna versteht unter den so bezeichneten Zellen Gebilde mit Kernen von der Grösse der Plasma-Mutterzellen, aber mit äusserst schmalen Granoplasma-Saum; er lässt sie aus fertigen Plasma-Mutterzellen auf degenerativem Wege durch Abbröcklung von Granoplasma hervorgehen.

Ich bezeichne dagegen, in Anlehnung an die analogen Vorgänge der Leukocyto-Genese, mit Plasma-Tochterzellen viel kleinere Gebilde mit auch viel kleinerem Kern, die man früher im Granulations-Gewebe als kleine Lymphocyten angesprochen hat, und aus denen v. Marschalko die fertigen grossen Plasmazellen durch Umwandlung ableitete.

Was die Unna'schen Tochterzellen anbelangt, so will ich keineswegs leugnen, dass sie u. U. so entstehen können, wie Unna dieses urgirt. In solchen Fällen aber, wo von einer degenerativen Granorrhesis nicht die Rede sein kann, wie also z. B. beim diffusen, schnell wachsenden Lupus, sehe ich mich, ebenfalls in Anlehnung an die analogen Verhältnisse der Leukocyto-Genese, genöthigt, diesen Zelltyp nicht für eine degenerative Weiterentwicklungs-Form, sondern für eine physiologische Vorstufe der fertigen grossen Plasmazelle zu erklären, die bei dem

schnellen Wachsthum nicht Zeit zur Reifung findet. Ich bezeichne demnach diese Zellform vom Typus des grossen Lymphocyten als junge, unreife Plasma-Mutterzelle.

Somit hätten wir bis jetzt 3 Typen chromophiler Plasmazellen zu unterscheiden: 1. Die junge Plasma-Mutterzelle (Typus grosser Lymphocyten). 2. Die reife Plasma-Mutterzelle (Typus grosser Leukocyten). 3. Tochter-Plasmazelle (Typus kleiner Lymphocyten).

Es gäbe mithin 2 Formen junger Plasmazellen: einmal die eben sich aus Bindegewebszellen heteroplastisch bildenden unreifen Mutterzellen und ferner die homoplastisch neugebildeten unfertigen Tochterzellen. Erstere sind proterogenetische, letztere hysterogenetische, junge Bildungen.

Gehen wir weiter auf den Entstehungsmodus und die Vorstufen der Plasmazellen ein, so wissen wir durch die vortrefflichen Untersuchungen von Enderlen und Justi, dass die chromophilen Plasmazellen sich aus achromophilen, leukocytoiden Zellformen bilden.

Combiniren wir demnach die Enderlen-Justi'schen Ausführungen mit unseren diesbezüglichen Ueberlegungen, so würden wir folgenden Modus der Rundzell-Entwicklung proclamiren müssen:

1. Unter einem bestimmten, nutritiv-formativen Reiz entsteht aus einer prädestinirten und geeigneten Bindegewebszelle eine Rundzelle vom Typus eines grossen Lymphocyten.

2. Dieselbe entwickelt sich durch Verbreiterung ihres Cytoplasmas und relativer Verkleinerung des Kerns zu einer blaskernigen Zelle vom Habitus des grossen einkernigen Leukocyten.

3. Aus den oben genannten zwei Zellformen geht durch fortgesetzte Proliferation eine Brut kleiner cytoplasmaarmer Zellen mit dunkel färbbarem Kern vom Habitus kleiner Lymphocyten hervor.

1a, 2a, 3a. Jeder der aufgezählten 3 Zelltypen kann einzeln für sich durch Granoplasma-Bildung in die entsprechende chromophile Plasma-Zellform übergehen, wie dies Enderlen und Justi dargethan haben; indessen ist es keineswegs aus-

geschlossen, dass aus 1 erst 2 und dann 2a entsteht, oder dass aus 1 erst 1a und aus 1a alsdann erst 2a hervorgeht.

Hinsichtlich der Bildung der kleinen lymphocytoiden Tochterzellen wissen wir ja, dass bei der Mitose chromophiler Mutterzellen das Granoplasma verloren geht. Es ist also wahrscheinlich, dass der Zell-Typus 3 sowohl durch Mitose von 1 und 2, als auch durch Mitose von 1a und 2a gebildet wird, und dass somit der Zell-Typus 3a nicht durch Mitose aus 1a und 2a hervorgeht, sondern durch Granoplasma-Bildung aus 3.

Selbstverständlich brauchen nicht alle die aufgezählten Typen überall stets sämtlich im granulirenden Bindegewebe gebildet zu werden. Je nach der Art des betreffenden Krankheits-Prozesses werden bald nur diese, bald nur jene Formen in die Erscheinung treten, bald mehr grosszellige, bald vielleicht auch nur achromophile Formen gebildet werden. Es wird Aufgabe der weiteren Forschung sein, die diesem Verhalten zu Grunde liegende Gesetzmässigkeit festzustellen.

Bei der Entstehungs-Geschichte der Plasmazellen haben wir uns zum Schluss noch über jene mehrfach erwähnten „Zwischenformen“ von Bindegewebszellen zu Plasmazellen auszulassen, die übereinstimmender Weise von Joannovics, Enderlen-Justi und Almquist beobachtet worden sind.

Die genannten Autoren beschreiben die jungen Fibroblasten als Zellen mit Bläschenkern, Nucleolus und einem stark chromophilen Cytoplasma. Letzteres soll zwar nicht die grobkrümelige Beschaffenheit der Plasmazellen aufweisen, sondern mehr feinvacuoläres Spongionplasma führen, welches sich bisweilen gleichmässig diffus färbt; zwischen diesen Formen jedoch und typischen Plasmazellen kommen alle Uebergangsstufen vor, sodass man also wird annehmen müssen, dass in der That typische „Plasmazellen“ nicht nur aus leukocytoiden Zellformen, sondern auch aus jungen Fibroblasten hervorgehen können.

Zur Erklärung dieses Phänomens könnte man vielleicht eine zwiefache Bildung von Plasmazellen verantwortlich machen, so zwar, dass entweder bei dem gewöhnlichen Modus erst eine achromophile Rundzelle mit Radkern gebildet wird, die secundär chromophil wird, oder, dass gleich direct das

Plasma der Bindegewebszelle chromophil wird und erst nachträglich der Bläschen-Kern durch Metakinese zum Radkern wird.

Nicht unmöglich wäre es auch, dass die verschiedenen Modi der Plasmazellen-Bildung verschiedenen Bindegewebszellen zukämen, indem etwa die gewöhnlichen fixen Stroma- und Reticulum-Zellen u. s. w. im „Plasma gefärbte“ Rundzellen producirt, während die verschiedenen Zellen der Gefässwandungen (Lymph- und Blutcapillar-Endothelien, adventitielle Perithelien, Klastocyten, Angioblasten) die eigentlichen leukocytoiden Granulationszellen bilden.

Hiermit würde gut harmoniren, dass von verschiedener Seite, so auch von Arnold, des Oefteren auf das endotheliale Aussehen der grosskernigen leukocytoiden Rundzellen aufmerksam gemacht worden ist, ein Punkt, der auch von Wichtigkeit für die Frage der Riesenzellen Bildung sein dürfte, deren Entstehung von manchen Forschern auf Endothelien, von anderen auf ungekörnte einkernige Leukocyten-Formen zurückgeführt wird<sup>1)</sup>.

Nach alledem würden wir also 2 Arten von Plasmazellen und zwar von histiogenen Plasma-Zellen, bezw. eine dyogene Entstehung der histiogenen Plasmazellen anzunehmen haben.

Im Einklang damit würde stehen, dass Joannovics sowie Enderlen und Justi typische fertige „Plasmazellen“ dort nicht fanden, wo starke Bindegewebs-Proliferation und Bildung fibrösen Narbengewebes bereits stattgefunden hatte, während gerade Almkvist an solchen Stellen im „Plasma gefärbte“ Bildungszellen reichlich fand. Umgekehrt könnten hiernach achromophile unfertige „Plasmazellen“ gerade dort auftreten, wo eine wesentliche Bindegewebs-Vermehrung gar nicht einmal statt hat.

Auch hier haben weitere Untersuchungen im Einzelnen festzustellen, ob und wie weit diese Vermutung richtig ist, wann bei der Bindegewebs-Proliferation überhaupt indifferente Rundzellen gebildet werden, wann im „Plasma gefärbte“ Fibroblasten

<sup>1)</sup> In dem mehrfach citirten Fall von Albrecht müssen die grossen Lymphocyten (und indirect also auch die Erythroblasten) von den Endotheliomzellen abstammen.

auftreten, und wann direct aus der Spindelzelle ohne indifferentes Intermediär-Stadium wieder eine Spindelzelle hervorgeht. (Fortgesetzte Granulation, einfache Hyperplasie?)

Das Ergebniss unserer Untersuchungen wäre somit dieses, dass die beiden einseitigen Theorien, die sich an die Namen von Baumgarten's und Ribbert's knüpfen, nicht gut aufrecht zu erhalten sind, weil stets objective Befunde beigebracht werden können, welche immer nur für eine und zugleich gegen die andere dieser zwei diametral conträren Theorien sprechen. Keine dieser beiden Theorien umfasst alle vorkommenden Fälle; jede ist immer nur von einem Theil der Fälle abstrahirt; mit anderen Worten: es finden sich Rundzell-Anordnungen, die, wenn sie schon für die „Emigrations-Theorie“ zu verwerthen sind, entschieden gegen die „Lymphom-Theorie“ sprechen, und umgekehrt wieder in anderen Fällen Zell-Anordnungen, die zwar mit der Lymphom-Theorie zu vereinbaren sind, nimmer aber mit der Emigrations-Theorie.

Dass aber für den nämlichen Process der Bindegewebs-Granulation beide Möglichkeiten in Betracht kommen sollten, in gewissen Fällen Hyperplasie präformirten Lymphadenoid-Gewebes, in anderen Fällen Emigration hämatogener Lymphocyten, m. a. W., dass die Rundzellen des nehmlichen Granulations-Gewebes von Fall zu Fall anders erklärt werden sollten, dieses anzunehmen, liegt kein zwingender Grund vor, solange eine dritte „Granulations - Theorie“ (Virchow, Marchand, Unna) beide scheinbar einander widersprechenden Befunde zwanglos von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus betrachten und deuten lässt.

Fanden wir eine Anordnung von Rundzellen um Gefässe herum (Arterien) in organoider Architectonik angeordnet, dass der Adventitia zunächst sich grosse Zellen befinden, peripherisch daranschliessend sich aber kleine Rundzellen in das umgebende Gewebe hinein erstrecken, so spricht ein derartiger Befund allerdings für Ribbert, aber gegen die Emigrations-Theorie. Umgekehrt spricht eine mehr regellos diffuse Anordnung, bei der den Gefässen zunächst sich kleine Zellen finden und erst



in weiterer Entfernung, an der Grenze gegen das „gesunde“ Gewebe hin, grosse Plasmazellen gefunden werden, zwar für die Emigrations-Theorie, aber sehr entschieden gegen Ribbert.

Alles erklärt sich aber bestens durch die Theorie von der histiogenen Abstammung der Rundzellen, oder besser „Reizungszellen“, nach der die grossen Zell-Formen die Mutter-Zellen und Vorstufen der kleinen sind.

Die Frage, welches die älteren, welches die späteren Zell-Formen sind, ist nemlich keine müssige oder gleichgültige, auch wenn man schon gewillt ist, die ganze Zellart als histiogene gelten zu lassen; sie ist vielmehr für die Pathogenese der chronischen entzündlichen Veränderungen von höchster Wichtigkeit. Dort nemlich, wo man die erst erstandene proterogenetische Generation findet, dort hat man auch den Ausgangspunkt des Granulations-Processes, den Angriffspunkt des Krankheitsreizes zu suchen. Wir sind der Ansicht, was wir auch oben im Einzelnen berührt haben, dass die grossen Zellformen als „Metroblasten“ aufzufassen sind. Je nachdem, wie wir dieselben also im Gewebe angeordnet vorfinden, werden wir annehmen müssen, dass in dem einen Falle die Proliferation von den Gefässzellen (Endothelien der Lymph- und Blut-Capillaren, Adventitia-Zellen der grösseren Gefässe etc.) im anderen Falle von den sonstigen fixen Bindegewebszellen ihren Ursprung nimmt.

Somit spielen also auch bei der chronischen granulirenden Entzündung die Gefässe eine wichtige Rolle, nur dass hier weniger der Inhalt der functionell gereizten Gefässe, als vielmehr die Zellen der in formative Reizung versetzten Gefässwände in Betracht kommen.

Gegen die vorgetragene Lehre, dass die grossen Zellen die Mutter-Formen der kleinen, und nicht umgekehrt, die kleinen die Vorstufen der grossen sind, könnten aus der bisher vorliegenden Literatur solche Befunde geltend gemacht werden, die bei Untersuchung eines bestimmten Granulations-Stadiums nicht nebeneinander grosse Plasmazellen und kleine Lymphocyten finden lassen, sondern angeblich nur kleine Lymphocyten, sodass die postulirten Mutterzellen fehlen würden.

Dieser Einwand ist insofern nicht stichhaltig, als die früheren Untersucher noch nicht mit einer so sensiblen Methode arbeiteten, wie es die grün-rothe Combinations-Färbung anscheinend zu werden verspricht, die nemlich Plasmazellen auch selbst in geringster Menge dem Auge sichtbar macht.

Andererseits wäre das Vorhandensein echter chromophiler „Plasmazellen“ nach unseren obigen Ausführungen ja keineswegs unbedingt erforderlich für die Genese der kleinen Rundzellen; das Vorkommen grosser, leukocytoider Pseudo-Plasmazellen, sowie junger Mutterzellen vom Habitus grosser Lymphocyten würde zur Erklärung schon völlig ausreichend sein.

Aber selbst, wenn thatsächlich bei gewissen Erkrankungen, wie Lymphosarkom, Pseudo-Lymphämie und chronischer Lymphämie, auch selbst diese achromophilen grossen Formen u. U. vermisst werden sollten, so wäre auch dieses noch kein vollgiltiger Grund gegen unsere Anschauung. Es bestehen nemlich auch beim malignen Lymphom die Lymphdrüsen nach den bisher vorliegenden Untersuchungen (Pincus) angeblich nur aus kleinen Lymphocyten. Von diesen leugnet aber Niemand, dass sie ursprünglich aus grossen Keimcentrums-Zellen hervorgegangen sind. Hier muss man sich einfach vorstellen, dass bei der fortgesetzten und überstürzten Proliferation der schnellwachsenden sarcomatösen Geschwulst-Bildung die grossen Bildungszellen (Metroblasten) bei der Bildung der kleinen Tochterzellen völlig aufgebraucht worden sind. Ganz dieselbe Ueberlegung würde aber auch für die leukämischen Metastasen in Betracht kommen.

Die Forscher aber, die bisher systematisch das zeitliche Nacheinander des ganzen Granulations-Verlaufes in allen seinen einzelnen Stadien exact untersucht haben, namentlich Enderlen und Justi, geben ausdrücklich an, dass sie in den allerersten Stadien, namentlich dort, wo sie ein Vorhandensein fertiger Plasmazellen noch nicht feststellen konnten, stets „einkernige Leukocyten“, scil. grosse, neben kleinen Lymphocyten haben constatiren können (z. B. S. 91).

---

Einen besonders lehrreichen Beleg für die Richtigkeit der vorgetragenen und von uns vertretenen Ansicht dürfte die Geschichte und Histogenese des Tuberkel- und Lupus-Knötchens darbieten.

Mit Ausnahme der Metschnikoff'schen Schule sind die Forscher wohl darüber einig, dass die Epithelioid- und Riesenzellen histiogener Abkunft sind, dass also die Epithelioid-Zellen unter dem Einfluss der Noxe von dem lädirtten Gewebe selbst producirt und dann die Riesenzellen aus diesen gebildet werden. Meinungs-Verschiedenheiten bestehen nur über die Einzelheiten dieses letzteren Vorgangs, indem die Einen, — unter ihnen auch Unna —, für Verschmelzung von Zellen —, die Anderen für behinderte Zell-Theilung nach vorangegangener Kern-Theilung eintreten. Nach meinen Beobachtungen scheint mir der Vorgang im Princip der gleiche zu sein, wie bei der Bildung der Fremdkörper-Riesenzellen, nur mit dem Unterschied, dass der Tuberkel-Bacillus kein blander, sondern ein virulenter Fremdkörper ist, und daher die functionelle Lähmung und Vergiftung (Intoxications-Nekrobiose?) der Zelleib-Substanz eine hochgradigere sein muss<sup>1)</sup>. Nach meinen Beobachtungen entsteht eine Riesenzelle aus einer grossen, histiogenen Plasmazelle (Epithelioid-Zelle) durch behinderte Zell-Theilung, ganz ebenso, wie im Knochenmark, und u. U. auch in anderen lymphoiden Organen, die Myeloplaxen (aus grossen, endothelioiden Lymphocyten und die Osteoklasten aus den Osteoblasten des granulirenden Endosts und Periosts (Epulis).

Hierfür spricht vor allem das gleiche tinctorielle Verhalten der Riesenzellen und der Lymphocyten und Plasmazellen bei der combinirten Grün-Roth-Färbung.

Ich muss also Unna darin zustimmen, dass die Epithelioid-Zellen nichts weiter als veränderte Rundzellen sind, deren Histiogenität wir durch unsere obigen Darlegungen ja ebenfalls zu stützen versucht haben.

Unna hat nun aber weiter auf Grund seiner Untersuchung am voll entwickelten Lupus-Knötchen die Ueberzeugung erlangt, dass die im Centrum eines Knötchens vorhandenen Epithelioid-Zellen aus den Plasmazellen der umgebenden kleinzelligen Infiltration unter der Einwirkung des Tuberkelgifts hervorgegangen sind, mit letzteren also im directen genetischen Zusammenhang stehen.

Hiernach würde man eine einheitliche Entstehung des Knötchens annehmen müssen, sei es, dass man sich unter ihr eine einseitig centripetale, sei es, dass man sich eine einseitig centrifugale Entwicklung vorzustellen geneigt ist. Im ersteren Falle müsste man annehmen, dass nach der Primär-Läsion des Gewebes durch das tuberculöse Virus durch Fernwirkung in der Umgebung eine Granulation von Plasmazellen statt hat, die sich nach dem Locus laesionis hin vorschiebt; gelangen die Rundzellen in unmittelbare Nähe des Virus, so werden sie zu Epithelioid-Zellen, welche dann unter Aufnahme des Virus so oder so zu Riesenzellen werden. Es wäre dieses mut. mut. eine ähnlich einseitige Anschauung, wie sie Metschni-

<sup>1)</sup> Die fertige Riesenzelle frisst nicht den Fremdkörper, sondern durch Vorhandensein des Fremdkörpers kommt es bei seinem Phagocyten zur Vielkernigkeit, d. h. zur Riesenzellen-Bildung.

koff vertritt, nur dass dieser alle die herbeieilenden Rundzellen aus den Gefässen stammen lässt.

Nach der zweiten, einseitig centrifugalen Annahme müsste man sich vorstellen, dass im *Locus laeisonis* eine Granulation von Plasmazellen entsteht, die sich peripherisch weiter und weiter in das umgebende „gesunde“ Gewebe hin ausdehnt. Auch hier würden dann in der nächsten Umgebung der Tuberkel-Bacillen die zuerst entstandenen histiogenen Plasmazellen in Folge der Giftwirkung zu Epithelioid- und Riesenzellen. Die jüngsten und zuletzt entstandenen wären aber in der Peripherie des Knötchens zu suchen.

Im Gegensatz zu diesen beiden einseitigen Anschauungen von der Entwicklung der tuberculösen Neubildung steht die von von Baumgarten vertretene dualistische Lehre, welcher besonders beweiskräftiges Material von Schieck geliefert worden ist. Hiernach betheiligen sich am Aufbau der tuberculösen Neubildung zweierlei Gewebs-Regionen, einmal das direct lädirte Gewebe, und dann die Umgebung.

Nur das Erstere liefert aus seinem Bestand an zelligen Elementen den essentiellen Stamm des Tuberkels, nemlich Epithelioid-Zellen und Riesenzellen. Die Untersuchungen Schieck's über experimentelle Impf-Tuberculose, sowie auch sonstige Beobachtungen von Joannovics (S. 122) über acute Miliar-Tuberculose zeigen, wie die eben entstandenen frischen Knötchen nur „nackte“ Epithelioid-Tuberkel darstellen. Ob diesen Epithelioid-Tuberkeln eine Tendenz, sich peripherisch auszudehnen, inne wohnt, ist nicht angegeben. Sicher aber scheint nach den Feststellungen von von Baumgarten und Schieck, dass erst die älteren Knötchen späterer Stadien „Lymphoid-Tuberkel“ sind, entstanden durch secundäre, exogene Zuwanderung kleiner Rundzellen, d. h. durch Betheiligung des umliegenden Gewebes. Es werden deshalb von von Baumgarten diese kleinen Rundzellen der tuberculösen Granulations-Geschwulst als etwas Accidentelles und Nebensächliches aufgefasst.

Während von Baumgarten gegenüber Metschnikoff mit aller Entschiedenheit dafür eintritt, dass der essentielle Bestandtheil des tuberculösen Granuloms, die Riesen- und Epithelioid-Zellen, histiogener Abkunft sind, concedirt er nun aber für diese accidentellen Rundzellen des Lymphoid-Tuberkels eine hämatogene Entstehung aus ausgewanderten Lymphocyten, sodass also Gewebs- und Blut-Elemente gemeinschaftlich am Aufbau des Neoplasmas betheiligt wären, in der Weise, dass, nachdem aus den Zellen des lädirten Bereichs ein Epithelioid-Tuberkel entstanden ist, dann aus den Gefässen der Umgebung Lymphocyten auswandern und durch centripetales Hinzuwandern den Tuberkel mit bilden und vergrössern.

Würde man diese Anschauung analog auf alle Granulations-Geschwülste ausdehnen, so würden auch diejenigen, bei denen ein histiogener Bestandtheil nicht in derselben Weise proclamirt ist, wie bei dem classischen Untersuchungs-Object des Tuberkels, also z. B. Lymphosarcome und

Syphilome, lediglich aus solchen „accidentellen“ und hämatogenen Lymphoid-Zellen aufgebaut sein.

Nach meinen persönlichen Erfahrungen bin ich nun aber zu der Ueberzeugung gelangt, dass die stabilen Epithelioid-Zellen, an deren Herkunft aus autochthonen Gewebszellen mit guten Gründen kaum wohl noch jemand zweifeln kann, hervorgegangen sind aus jungen, im Plasma gefärbten Bildungszellen, bezw. Plasmazellen, die ja auch wir für histiogene Elemente halten, dass somit also auch die essentiellen Bestandtheile des tuberculösen Granuloms ursprünglich aus rundlichen Granulations-Zellen des Gewebes bestanden haben. Die unmittelbare Wirkung des Tuberkel-Bacillus ist eine nutritiv-plastische, die bindegewebigen Elemente (Stromazellen und Endothelien) erzeugen durch Granulation indifferente Rundzellen, die unter der Wirkung des Gifts zu Epithelioid-Zellen werden.

Aber auch die secundär an die Epithelioid-Zellen herantretenden Rundzellen eines Lymphoid-Tuberkels dürften nach meinem Dafürhalten ebenfalls als histiogene Elemente aufzufassen sein, hervorgegangen aus einer Granulation des umgebenden „reagirenden“ Gewebes, welche durch „Lymphocyten-Wall“ und Abkapselung die Noxe unschädlich zu machen und sich selbst dadurch zu schützen sucht.

Für diese Anschauung, dass die kleinen Rundzellen des Lymphoid-Tuberkels ebenso wie die Rundzellen eines Syphiloms oder Lympho-Sarcoms histiogener Natur sind, spricht vielleicht die Thatsache, „dass auch diese Zellen, wie die ihnen entsprechenden Fibroblasten des Wund-Granulations-Gewebes, sich als richtige Bindegewebs-Bildner erweisen können, indem sie collagene Bindegewebs-Fasern“ erzeugen“. „Solche fibröse Umwandlung kommt sowohl an den Tuberkeln<sup>1)</sup> im engeren Sinne (fibröse Tuberkel) und an Tuberkel-Conglomeraten (tuberculöse Fibrome der Chirurgen), wie an dem diffusen Granulations-Gewebe vor und stellt eine Art natürlicher Heilung dar“ (vergl. Orth a. a. O., S. 43).

Es ist dies Vorkommen der fibrös werdenden Tuberkel der Beobachtung an die Seite zu stellen, die Borst bei seinem oben citirten Falle von Pseudo-Leukämie gemacht hat. Auch hier sprach „für die Auffassung der lymphocytoiden Elemente als „Granulationszellen“ die Thatsache, dass die älteren leukämischen Knoten überall durch starke, bindegewebige Metamorphose ausgezeichnet waren (vor allem auch mächtige Verdickung und Obliteration), so dass diese Heerde mehr und mehr eine fibröse Beschaffenheit erhielten.“

Gegen die Annahme, dass die kleinen Lymphoid-Zellen des Tuberkels echte ausgewanderte Blut-Lymphocyten im Sinne von Baumgarten's sind, spricht weiter das besondere und charakteristische Anordnungs-Verhältniss dieser Zellen, besonders die gegenseitige Lagerung der achromophilen kleinen Formen zu den grossen chromophilen Plasmazellen, welche

<sup>1)</sup> von Rindfleisch, Würzburger Sitzungs-Bericht, 7. Juli 1898.

wir oben bereits benutzt haben, um an ihr für diesen Fall die Nicht-Berechtigung der Ribbert'schen Hypothese nachzuweisen.

Wären nemlich die betreffenden Rundzellen aus dem Gefäss-Lumen ausgewandert, so müsste man nach den Beobachtungs-Ergebnissen von von Marschalkó sowie von Enderlen und Justi verlangen, dass die achromophilen, unfertigen Vorstufen von Plasmazellen in der unmittelbaren Umgebung der Gefässe, d. h. also, in weiterer Entfernung von dem Tuberkel selbst, zu dem sie ja hinzuwandern sollen, anzutreffen sind, während die fertigen, chromophilen Plasmazellen erst in weiterer Entfernung von den Gefässen, d. h. also bereits in nächster Nähe des Tuberkels angetroffen werden müssten. Sind doch nach dieser Vorstellung, wie oben ausgeführt, die fertigen Plasmazellen die später entstandenen Gebilde.

Für die von uns vertretene Auffassung hingegen, dass die grossen Plasmazellen die Vorstufen der kleinen lymphocytoiden Zellen sind, und dass alle diese Rundzellen nicht aus dem Blute stammen können, sondern vom Gewebe selbst geliefert werden, spricht mir die Thatsache, dass man gerade umgekehrt die grossen Plasmazellen in weiterer Entfernung vom Tuberkel-Centrum, d. h. in seiner äussersten Peripherie, nahe den einzelnen Gefässen findet, während man die kleinen „lymphocytoiden Tochterzellen“ in der unmittelbaren Umgebung des Tuberkel-Centrums innerhalb des Epithelioidzellen-Kranzes und zwischen diesen und den peripherischen grossen Plasmazellen findet.

Dieses Verhalten konnten in gleicher Weise Enderlen und Justi (S. 120—122), sowie Joannovics (S. 172, 173) constatiren, und auf S. 185 schreibt Joannovics ausdrücklich: Wir fanden „grössere Plasmazellen an der Peripherie des Infiltrations-Ringes gelegen, während kleinere, mehr gleichmässig und dunkel tingirte, gegen den den Epithelioid-Zellen zugewendeten Rand des Infiltrations-Ringes auftreten“.

Wir sehen uns also zu dem Schluss genötigt, eine Bildung des Tuberkel-Knötchens von zwei Seiten her im Sinne von Baumgarten's anzunehmen, aber nicht eine gemischt histiogen-hämatogene, sondern eine ausschliesslich histiogene Bildung zuzulassen. An der Bildung beteiligen sich in erster Linie die fixen Zellen des directen Gewebes. An den so gebildeten primären Epithelioid-Tuberkel treten dann kleine, runde Granulationszellen heran, die von fixen Bindegewebs-Zellen der Umgebung in oben erörterter Weise geliefert werden. Diese accedenten, secundären Granulationszellen tragen lediglich zum Wachsthum und zur Vergrösserung des präformierten Tuberkels bei und können mit der Zeit durch ihren massenhaften Zellbestand den Haupt-Bestandtheil desselben liefern. Ihr Herantreten an den Primär-Tuberkel geschieht ganz so, wie es von Baumgarten beobachtet und beschrieben hat, nur dass wir sie eben nicht als hämatogene, sondern als histiogene Lymphocyten deuten müssen: „zuerst sind es die Randzonen der Tuberkel, welche sich mit lymphoiden Zellen füllen, in continuirlichem Fortschreiten werden sodann die mittleren und

inneren Zonen von ihnen in Beschlag genommen und schliesslich können die Lymphocyten so dicht am Tuberkel liegen, dass es schwer fällt, die ursprüngliche Zusammensetzung aus epithelioiden Zellen in der Masse der lymphoiden Elemente heraus zu erkennen“ (von Baumgarten, a.a.O. S. 7).

Das Wachsthum des Tuberkels wäre somit ein gewissermaassen excentrisches, indem eine immer weitere Verschiebung und Propagation der äusseren Tuberkel-Grenzen in die Umgebung hinein stattfindet; genau genommen, ist es aber nicht ein endogenes, einseitiges von sich selbst aus, sondern ein appositionelles, indem von der Umgebung her die neuen Zellmassen geliefert werden, die sich in concentrischen Schichten an dem Tuberkelrand anlagern. Nicht der Tuberkel selbst vergrössert sich excentrisch aus sich heraus endogen, sondern er wird von aussen her vergrössert; nur die Zone der Granulation dehnt sich durch excentrische Propagation aus, die ihrerseits concentrisch den Tuberkel vergrössert. Es ist das derselbe Vorgang, wie bei der Vergrösserung eines Abscesses mit sich ausdehnender pyogener Abscess-Membran. Zuerst, sowie sich der Epithelioid-Tuberkel zum Lymphoid-Tuberkel umzugestalten beginnt, liegen die grossen, runden Mutterzellen in unmittelbarer Umgebung der Epithelioidzellen; in demselben Maasse, wie sie sich durch Proliferation zu kleinen Tochterzellen aufbrauchen, wird die nach aussen zunächst gelegene Gewebsschicht von dem Granulations-Processe ergriffen, es entstehen neue Mutterzellen, die den Zwischenraum zwischen sich und den Epithelioid-Zellen mit kleinen Tochterzellen ausfüllen, die somit immer mehr und mehr durch eine *Vis a tergo* nach dem Tuberkel-Centrum hin vorgeschoben werden. Es ist dies eine Art intercalaren Wachsthum, dessen Vegetations-Zone von den peripherisch gelegenen grossen Mutterzellen gebildet wird.

An dieser äussersten Peripherie der grossen Mutterzellen, die also die directen Derivate der dort gelegenen fixen, spindelligen Bindegewebszellen sind, ist es auch, wo man nach Almkvist (S. 101) constant Zwischenformen zwischen Plasmazellen und Bindegewebszellen findet.

---

Wir sind am Ende unserer Feststellungen, deren Ergebnisse folgende sind:

1. In einem Granulations-Gewebe sind nur die multinucleären Leukocyten hämatogener Abkunft, alle anderen Rundzellen als Derivate von Bindegewebszellen zu betrachten.

2. Unter diesen histiogenen Granulations-Zellen kann man als zwei extreme Bildungen die im Plasma gefärbten jungen Fibroblasten mit Bläschen-Kern und die leukocytoiden Rundzellen theoretisch unterschei-

den; in praxi sind sie jedoch nicht überall mit Sicherheit auseinander zu halten.

3. Unter den leukocytoiden Rundzellen unterscheiden wir folgende 4 Typen, die eine vollständige Imitation entsprechender farbloser Blutzellen darbieten und von diesen nur auf Grund theoretischer Betrachtungen getrennt werden müssen

- a) die gross-lymphocytoide junge Mutterzelle,
- b) die gross-leukocytoide achromophile Pseudo-Plasmazelle,
- c) die typische fertige grosse Plasma-Mutterzelle,
- d) die klein-lymphocytoide Tochter-Plasmazelle.

Es ist nun Sache der weiteren Forschung, festzustellen, unter welchen Umständen diese einzelnen, genannten Zelltypen gebildet werden.

Hinsichtlich der Technik der electiven Grün-Roth-Methode möchte ich nun hier schon kurz Folgendes bemerken: Ich hatte seiner Zeit für Deckglas-Präparate das Gemisch von Methylgrün-Pyronin bzw. Methylgrün-Acridinroth erprobt, hervorragend geeignet befunden und empfohlen. Dasselbe scheint bis heute für diesen Zweck noch nicht übertroffen zu sein.

Um die Analogie zwischen hämatogenen und histiogenen Lymphocyten komplett durchzuführen, hatte ich mich bemüht, dieses Gemisch auch für Schnitt-Präparate zu verwerthen und hatte bei meinen diesbezüglichen Bemühungen in der Benutzung von Resorcin-Beize auch Erfolg aufzuweisen.

Rosin und Bibergeil<sup>1)</sup> haben dieses Gemisch neuerdings sogar für die postvitale (prämortale) Färbung unfixirter nekrobiotischer Zellen verwendet.

Nach meinen persönlichen fortgesetzten Erfahrungen muss ich nun sagen, dass man für die vitale Färbung bessere Resultate erzielt, wenn man Methylgrün mit Neutralroth combinirt: sind doch die verschiedenen rothen basischen Farbstoffe hinsichtlich der Lymphocyten-Färbungen im Princip gleichwerthig und nur graduell verschieden.

<sup>1)</sup> Deutsche Medic. Wochenschr., 1902, No. 3 u. 4.



Auch für Schnitt-Präparate dürfte es sich vielleicht empfehlen, das alcohol-unechte Pyronin und Acridinroth durch die echten Farbstoffe Fuchsin<sup>1)</sup> oder Safranin<sup>2)</sup> zu ersetzen und vor der Färbung das eventuelle Celloidin durch Alcohol-Aether zu entfernen<sup>3)</sup>.

Dort, wo es sich bei der Untersuchung blutbildender Organe, etwa des Knochenmarks, um eine Unterscheidung von Lymphocyten und Erythroblasten handelt, empfiehlt es sich, das xantophile Hämoglobin vielleicht noch durch einen besonderen gelben, basischen oder sauren Farbstoff kenntlich zu machen, sowohl im Deckglas, als auch im Schnitt-Präparat.

Ein triacides Gemisch von Methylgrün + Pyronin + Orange G. fand ich, aus früher erörterten Gründen<sup>4)</sup>, allerdings am wenigsten geeignet. Besser war es, mit dem sauren Orange G. vorzufärben und dann in üblicher Weise mit dem basischen Farbgemisch nachzufärben. Neuerdings erscheint mir am vortheilhaftesten für diesen Zweck ein Gemisch dreier basischer Farbstoffe, nemlich von Methylgrün + Pyronin + Vesuvin (bezw. Chrysoidin) oder Methylgrün + Fuchsin + Phosphin.

## XIX.

### Ueber Plasmazellen und Lymphocyten.

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses am  
Urban, Prosector Prof. Dr. Benda.)

Von

Dr. Arthur Schlesinger.

Nachdem die Untersuchungen über die Unna'schen Plasmazellen, besonders durch die Arbeiten von Unna und Marschalko, wenigstens in morphologischer Beziehung bis zu einem

<sup>1)</sup> Vergl. Zimmermann: Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk., XII, 1896.

<sup>2)</sup> Vergl. Heine: Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXI, 1896.

<sup>3)</sup> Zusatz bei der Correctur: Inzwischen ist es Unna gelungen, durch eine Modification meine Methylgrün-Pyronin-Schnittmethode allen Anforderungen gerecht zu machen.

<sup>4)</sup> Pappenheim. Dieses Arch., 157. Bd., 1899.