

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.

gewissen Abschluss gekommen schienen, sind durch die neuesten Arbeiten wieder über wesentliche Punkte Differenzen entstanden.

Unabhängig von einander haben Pappenheim<sup>1)</sup> und Almquist<sup>2)</sup> darauf hingewiesen, dass ausser dem morphologischen Typus, der von Marschalko als charakteristisch für Plasmazellen beschrieben wurde (ovale Zellform, excentrischer Kern, randständiges Chromatin des Kerns, krümliches, nach verschiedenen Methoden färbbares basophiles Protoplasma, heller Hof um den Kern) und von dem in den letzten Jahren fast allein die Rede war, auch die zuerst von Unna beschriebene Zellform zu Recht besteht. Diese Form ist nach Almquist: heller Kern, dunkles feinkörniges Protoplasma, öfter auch randständiges Kern-Chromatin, nur nach der Unna'schen Methode färbbar.

Die Schlüsse aber, die beide aus dieser Beobachtung ziehen, sind verschieden, indem Pappenheim keinen principiellen Unterschied zwischen beiden Formen macht, Almquist sie dagegen für verschiedene Zellarten hält; die Unna'schen Zellen stammen nach ihm aus dem Bindegewebe, die Marschalko'schen aus Leukocyten. Pappenheim aber sagt, dass die Form nur von der Beschaffenheit des Gewebes abhinge: im trocknen Gewebe entstehe der Unna'sche, im succulenten Gewebe der Marschalko'sche Typus.

Krompecher<sup>3)</sup> hält die Unna'sche Zellform für ein Degenerations-Product.

Die Pappenheim'sche Arbeit beschäftigt sich nun hauptsächlich mit den Beziehungen der Plasmazellen zu den Lymphocyten, und da ich nun weiter unten auf diese Dinge näher eingehen muss, so sei mir gestattet, den Inhalt derselben hier kurz zu recapituliren.

<sup>1)</sup> Pappenheim, Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten? Dieses Archiv. Bd. 165, 166.

<sup>2)</sup> Almquist, Beitr. zur Kenntniss der Plasmazellen, bes. bei Lupus Arch. f. Dermat. Bd. 58, 1. u. 2. Heft.

<sup>3)</sup> Krompecher, Beitr. zur Lehre von den Plasmazellen. Ziegler's Beitr., Bd. XXIV.

Pappenheim sagt:

Man hat bis jetzt immer von kleinen Lymphocyten und grossen Plasmazellen gesprochen. Es giebt aber auch grosse Lymphocyten, die man im Schnittpräparat wenig studirt hat, und kleine Plasmazellen. Letztere sind gleich dem, was Unna als Tochter-Plasmazellen beschrieben hat, d. h. Plasmazellen, die kein oder sehr wenig Plasma mehr haben, sondern sich morphologisch gleich oder ähnlich wie die kleinen Lymphocyten verhalten. Die grossen (Granoplasma enthaltenden) Plasmazellen aber; die Marschalko vereinzelt in normalen lymphoiden Organen fand, und die Pappenheim mit seiner Pyronin-Methylgrün-Resorcinmethode in noch grösserer Anzahl gefunden hat, verhalten sich morphologisch und genetisch wie grosse Lymphocyten.

Weiter: die lymphocytoiden Elemente des Granulations-(entzündeten)Gewebes (also „grosse“ und „kleine“ Plasmazellen) können, entgegen der hauptsächlich von Baumgarten vertretenen Lehre, nicht aus dem Blute an den Entzündungsort gelangt sein, weil: 1. im normalen Blut keine grossen Lymphocyten (die ja morphologisch gleich den grossen Plasmazellen) vorhanden sind. 2. Die Lymphocyten nach Ehrlich nicht emigrations-fähig sind, 3. man in den lymphoiden Organen kleine aus grossen (Lymphogonien Bendas) Lymphocyten entstehen sieht. 4. die lymphocytoiden Elemente des Granulations-Gewebes sich oft in der Umgebung von kleineren Arterien finden, aus denen nie Emigration stattfinden kann. 5. Bei normalem Blut das Granulationsgewebe oft nur aus grossen lymphocytoiden Plasmazellen besteht.

Da nun P. auch die Ribbert'sche Lehre von der Entstehung der Granulationszellen aus im Gewebe präformirten kleinen Lymphfollikeln verwirft, so kommt er zu dem Schluss, dass die Plasmazellen rein histiogene Elemente sind; die kleinen (Tochter-)Plasmazellen gehen aus den grossen (Granoplasma enthaltenden) hervor, diese wiederum aus Bindegewebszellen. Die kleinen Plasmazellen des entzündeten Gewebes sind also, auch wenn sie sich morphologisch und tinctoriell wie Lymphocyten verhalten, principiell von diesen verschieden. Es giebt also im entzündeten Gewebe keine Lymphocyten.

Ferner sind bezüglich der Herkunft der Plasmazellen neuerdings Enderlen und Justi<sup>1)</sup> auf experimentellem Wege zu anderen Resultaten gelangt, als Marschalko. Letzterer fand bei seinen Experimenten (Carbolsäure-Injectionen in die Leber von Kaninchen) schon nach 24 Stunden Plasmazellen, eine Zeit, in der er eine Bindegewebs-Wucherung ausschliesst; Enderlen und Justi, die hauptsächlich die Arnold'schen Versuche von Implantation von Hollundermark in die Bauchhöhle ausführten, fanden erst spät (am 6. Tage) Plasmazellen und nehmen eine Entstehung derselben aus Bindegewebe an.

Auf letzterem Standpunkt steht auch Marchand<sup>2)</sup>, der die Gruppe der leukocytoiden Zellen (lymphoide Zellen der kleinzelligen Infiltration, Plasmazellen, Mastzellen, grosse Phagocyten der serösen Höhlen) in beschränktem Maasse aus Bindegewebe hervorgehen lässt.

Eine ausführlichere Literatur-Angabe ist in diesen letzten Arbeiten vorhanden, ferner eine Uebersicht über den Stand der Frage in einem Sammelreferat von Marschalko<sup>3)</sup>.

Auf Anregung von Herrn Prof. Benda, dem ich auch an dieser Stelle für seine liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank sage, beschäftigte ich mich zuerst mit dem Vorkommen der Plasmazellen in Carcinomen, später dann allgemein mit den morphologischen und biologischen Verhältnissen der Plasmazellen.

# I.

Ich untersuchte etwa 80 verschiedene Organe, theils frisches, theils der Leiche entnommenes Material. Es liess sich dabei kein Unterschied in der Darstellbarkeit der Zellen constatiren; selbst bei Entnahme des Materials 48 Stunden nach dem Tode waren die für die Untersuchungen in Betracht kommenden Zellen gut erhalten.

Es wurden in der Hauptsache untersucht: Carcinome, entzündliche Processe der verschiedensten Organe, syphilitische Granulations-Geschwülste, Tuberculose, Lupus, Entzündungen der Lymphdrüsen, pathologische Granulationen, normale Darm-Schleimhaut, 5 Fälle von acuter Leukämie, 1 Fall von chronischer lymphatischer Leukämie.

<sup>1)</sup> Deutsche Zeitschrift f. Chir., Bd. 62, Heft 1 und 2.

<sup>2)</sup> Cit. bei Enderlen und Justi.

<sup>3)</sup> Marschalko, Zur Plasmazellen-Frage. Centr.-Bl. f. allg. Pathol. 1899.

Die Untersuchung geschah in der Mehrzahl der Fälle an Gefrierschnitten, nach ein- oder mehrtägiger Härtung in 10 procent. Formalin-Lösung und etwa  $\frac{1}{2}$  stündiger Auswässerung, zur Controlle auch an in Alkohol gehärtetem Material. Es liessen sich dabei, wie auch Herr Prof. Benda früher schon einmal bemerkt hat<sup>1)</sup>, die Zellen an Gefrierschnitten genau so gut studiren, wie bei der von Unna als specifisch angegebenen Alkohol-Härtung.

Die Alkohol-Präparate wurden theils in Paraffin eingebettet, theils nach etwa einstündigem Einlegen in 1 procent. Formalin-Lösung<sup>1)</sup> ebenfalls mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Auch hier war kein Unterschied zwischen beiden Methoden vorhanden.

Gefärbt wurde nach der Unna'schen Vorschrift: polychromes Methylenblau (von Grübler) 10 Minuten — kurzes Abspülen in Wasser — Differenziren in Glycerinäther-Mischung — Auswässern — Alkohol — Xylol — Balsam. Als Controll-Färbung wurde eine  $2\frac{1}{2}$  procent. Carboltoluidinblau-Lösung angewendet. Färben 1—24 Stunden, je nach der Stärke der Lösung — Differenziren in 70 procent. Alkohol, eventuell auch in Creosot; jedoch entfärben sich die Präparate in Creosot sehr rasch, so dass diese Differenzirung nur für stark gefärbte Präparate passt. — Weiter: Alkohol — Xylol — Balsam. Auch hier konnte ein Unterschied in keiner Hinsicht constatirt werden, auch nicht bezüglich der Zellen vom Unna'schen Typus (heller Kern, dunkles feinkörniges Protoplasma).

Die Unna'sche Methode ist also, weder was Härtung, noch was Färbung anbetrifft, eine specifische.<sup>2)</sup> Für den Marschalco'schen Zelltypus ist das schon häufig betont worden.

Sehr gute Bilder giebt eine Nachfärbung der Toluidinblau-Präparate mit Eosin. Man muss dann ziemlich stark vorfärben, fast vollständig differenziren und dann die Präparate auf einige Secunden in eosinhaltigen Alkohol legen.

<sup>1)</sup> Neur. Centr.-Bl., 1895, No. 17.

<sup>2)</sup> Nach Beendigung dieser Arbeit erschienen in den Monatsheften für praktische Dermatologie (März 1902) mehrere polemische Aufsätze von Pappenheim, Almquist und Unna. Unna sagt darin wiederum, dass die geringsten Spuren eines gerbenden Mittels (wie z. B. Formalin) die Färbung illusorisch machen. Als Bedingung für eine gute Färbung fordert er weiter, dass die Mastzellen vollständig roth gefärbt sind. Ich habe daraufhin meine Präparate nochmals durchgesehen, konnte aber einen wesentlichen Unterschied in dem Aussehen der Plasmazellen zwischen den Präparaten mit mehr roth und denen mit mehr violett gefärbten Mastzellen nicht erkennen. Ich glaube, dass es gar nicht immer möglich ist, alle Mastzellen intensiv metachromisch roth zu färben, denn ich sehe in manchen Präparaten dicht neben einander roth und mehr violett gefärbte Mastzellen.

Dass ein erheblicher Einfluss des Formalins auf die Färbbarkeit der Zellen nicht vorhanden ist, habe ich schon oben gesagt.

Das schwach basophile Protoplasma der Marschalko'schen Zellen ist dann schön roth gefärbt; je dichter aber das Protoplasma ist, je mehr sich die Zelle der feinkörnigen Form nähert, desto mehr überwiegt die Blaufärbung. Leider ist diese Färbung sehr wenig haltbar.

Mit der Pappenheim'schen Pyronin-Methylgrün-Resorcin-Methode habe ich auch Versuche gemacht, konnte aber keine guten Resultate damit erzielen. Vielleicht liegt das daran, dass ich hauptsächlich an Formalin-Gefrierschnitten arbeitete.

Da für meine Zwecke die Unterscheidung des leukocyitären und lymphocyitären Protoplasmas, die wohl der Hauptvortheil der Methode sein soll, nicht besonders in Betracht kam, da ferner die Kernstructur gerade mit Toluidinblau-Färbung ausserordentlich deutlich hervortritt, so habe ich dann von weiteren Versuchen Abstand genommen.

Die Marschalko'schen Zellen wenigstens sind auch mit gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung oft sehr deutlich zu erkennen, besonders, wenn sie nicht zu dicht gedrängt beisammen liegen. Ich habe sogar ein Präparat (Gummi des Gehirns), wo die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ein besseres Resultat ergab, als die Unna'sche Methode.

Wenn ich nun weiter auf die morphologischen Verhältnisse der Zellen eingehe, so habe ich bisher die Bezeichnungen: Unna'scher und Marschalko'scher Typus gebraucht, die ich auch der Einfachheit halber weiter anwenden will, ohne damit für ihre Zusammengehörigkeit etwas präjudiciren zu wollen; ich muss aber betonen, dass keineswegs zwei streng von einander geschiedene Typen existiren, sondern dass sich eine ganze Reihe von Mittelformen findet, so dass man im einzelnen Präparat oft im Zweifel ist, welcher Form man die Zellen zuertheilen soll. Auch fanden sich in sehr vielen Präparaten verschiedene Formen nebeneinander. Es giebt also eine ununterbrochene Reihe von Formen, an deren einem Ende die Zelle mit hellem Kern und schmalem, dichtem, feinkörnigem Protoplasma-Saum, am anderen die mit Radkern (so will ich der Einfachheit halber die Kerne mit randständig angeordnetem Chromatin weiterbezeichnen) und breitem, ovalem, mehr homogenem Protoplasma steht. Bei den Zellen mit entfärbtem Kern ist oft ein besonders deutliches Kernkörperchen vorhanden. Auch sind neben diesen Zellen die sogenannten Tochter-Plasmazellen in der Umgegend oft verstreut als hellblaue runde oder mehr ovale Körner, wie sie Almkvist abbildet, sichtbar;

manchmal noch mit einem ganz schmalen, dunklen Plasmasaum umgeben.

Ich suchte nun zu finden, von welchen Umständen es abhinge, ob sich in einem Entzündungs- beziehungsweise Granulations-Heerd der eine oder der andere Zell-Typus fände. Von Pappenheim war angenommen worden, dass die Form von dem Zustande des Gewebes abhinge, und zwar so, dass im trocknen Gewebe, besonders in Cancroiden, der Unna'sche, im succulenten Gewebe, besonders in Schleimhäuten, der Marschalko'sche Typus überwiege. Ich untersuchte nun daraufhin einige Skirrhen, besonders der Mamma, also trocknes Gewebe, und fand auch fast regelmässig den Unna'schen Plasmazellen-Typus als Bestandtheil der kleinzelligen Infiltration in der Umgebung der Krebsnester. Als ich aber weitere Organe untersuchte, fand ich denselben Zell-Typus in einer Reihe anderer Präparate, so z. B. öfters bei entzündlichen Infiltrationen der unteren Darm-Abschnitte, wo wohl von trockenem Gewebe keine Rede sein kann, ferner in einige Cancroiden (in anderen dagegen mehr Marschalko'sche Formen), in einem Magen-Carcinom von adenomatösen Bau, einer osteomyelitischen Granulation, bei einer Nekrose der Milzfollikel bei Diphtherie u. s. w.

Schliesslich untersuchte ich noch normalen Dünn- und Dickdarm und fand dabei in einigen Fällen, dass ein grosser Theil der Lymphzellen des lymphoiden Gewebes der Darm-Mukosa von einem meist schmalen, feinkörnigen Protoplasma-Saum umgeben war.

Mein Lupus-Material war ziemlich gering. Almkvist hat hier bei knötchenförmigem Lupus die Unna'sche, bei diffusum die Marschalko'sche Form gefunden. Ich konnte aber sicher letztere Form auch bei der Knötchenform des Lupus nachweisen. Ich glaubte dann, dass vielleicht das dichte Zusammenliegen der Zellen einen Einfluss auf die Form hätte, fand aber diese Vermuthung nicht bestätigt.

Was nun das Verhältniss der Plasmazellen zu den Lymphocyten, beziehungsweise Tochter-Plasmazellen betrifft, so konnte ich, im Gegensatz zu Pappenheim, der die Plasmazellen („grosse“ Plasmazellen) mehr an der Grenze gegen das normale Gewebe hin, Tochter-Plasmazellen („kleine“ Plasmazellen) mehr

in der Mitte der Granulationen vorkommen lässt, eine Gesetzmässigkeit in dieser Beziehung nicht finden. Zwar waren diese Verhältnisse einige Male angedeutet, aber nirgends in ausgesprochenem Maasse. Bald lagen die Lymphocyten (kleine Plasmazellen) einzeln zwischen den Plasmazellen verstreut, bald sieht man die Zellen in Haufen liegen, die nur oder fast nur aus Lymphocyten oder nur aus Plasmazellen bestehen.

Eine Anordnung der Plasmazellen um kleine Arterien herum ist öfters vorhanden.

Bezüglich der Beziehungen der Plasmazellen zu den Mastzellen kann ich die Befunde von Pappenheim und Krompecher bestätigen. Man sieht öfters etwas metachromatisch gefärbte Plasmazellen beider Formen, die man für Mastzellen halten würde, wenn nicht typische Mastzellen mit viel ausgesprochenerer Metachromasie und groben, mehr isolirt liegenden Körnern daneben lägen; besonders schien mir dies in schleimhaltigen Geweben der Fall zu sein; ferner sieht man Radkerne mit grober Mastzellen-Körnung umgeben; schliesslich habe ich in einem Präparat (Adenocarcinom der Mamma) Haufen von kleinen Lymphocyten gesehen, von denen einige mit Mastzellen-Körnung umgeben waren. In einigen, allerdings nur wenigen Fällen, war es unmöglich, die beiden Zell-Arten strict auseinander zu halten.

Mittelformen zwischen Plasmazellen und Bindegewebszellen waren öfters zu beobachten, so z. B. in einem Gummi des Gehirns, wo die Bindegewebszellen theilweise den Radkern der Plasmazellen hatten.

Bei Betrachtung der Zahl der Mitosen konnte ich eine Gesetzmässigkeit nicht finden.

Bezüglich der Morphologie der Plasmazellen finde ich nun nirgends in der Literatur eine Thatsache erwähnt, die, wie ich glaube, für die Auffassung der Genese der Plasmazellen von Bedeutung ist. Genau so nemlich, wie wir grosse und kleine, (vielmehr grosskernige und kleinkernige) Lymphocyten haben, so fanden wir auch in fast jedem Falle grosskernige und kleinkernige Plasmazellen, und zwar haben die Kerne der kleinkernigen Formen die Grösse kleiner Lymphocyten. Eine bestimmte Anordnung dieser beiden Formen konnte ich nicht

feststellen. Sie kommen bunt durcheinander im entzündeten, beziehungsweise Granulations-Gewebe vor.

Sonst brauche ich auf die Morphologie der Zellen nicht weiter einzugehen, da dieselbe mitsamt der der Degenerations-Formen öfter schon eingehend beschrieben worden ist. Ich möchte nur beiläufig eine Varietät der Form des Marschalko'schen Typus erwähnen, die ich nirgends beschrieben fand. Ich sah in einigen Präparaten, z. B. einer Zotte von acutem Gelenk-Rheumatismus, das Chromatin des Kerns in zwei dunklen, gleichmässig tingirten Halbmonden am Rande angeordnet. Ob diese Form eine besondere Bedeutung hat, weiss ich nicht.

In entzündeten Lymphdrüsen fand ich öfter Plasmazellen, jedoch sind meine Untersuchungen hierüber noch nicht abgeschlossen.

Gesondert von diesen allgemeinen Befunden möchte ich nun noch die fünf Fälle von acuter und einen Fall von chronischer lymphatischer Leukämie besprechen, die mir Herr Prof. Benda in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt hatte.

Es ist schon früher von Benda<sup>1)</sup> hervorgehoben worden, dass bei acuter Lymphämie in den Lymphdrüsen die Grenzen zwischen den Keim-Zentren und der Region der kleinen Lymphocyten vollständig verwischt sind, und dass die grossen Lymphocyten (Lymphogonien) stark in der Zahl überwiegen. Es rührt das davon her, dass bei der acuten Lymphämie eine überstürzte Proliferation von Lymphocyten stattfindet, so dass die Lymphogonien nicht Zeit haben, sich in kleine Lymphocyten umzuwandeln, sondern zum grossen Theil noch unverändert ins Blut übertreten. Ferner hat B. darauf hingewiesen, dass die Zellen oft einen auffallend grossen basophilen Protoplasma-Saum haben. Die Plasmazellen waren damals (1897) fast nur in Dermatologen-Kreisen bekannt. Ich gebe nun die Beschreibung der Zellen der Lymphdrüsen eines solchen Falles (Anders):

1) Zellen mit kleinem Kern; Chromatin unregelmässig angeordnet, nur in einigen Präparaten die charakteristische Rad-Structur (5—8 Chromatin-Körner am Rande) zeigend. Proto-

<sup>1)</sup> Verhandl. des Congress f. innere Medicin 1897.

plasma-Saum ganz schmal oder gar nicht nachzuweisen. Auch einzelne Zellen mit sehr dunkel tingiertem, kleinem Kern, die sich im übrigen ebenso verhalten, wie die anderen.

2) Grösse des Kernes wie bei 1. Immer Rad-Structur des Kernes. Kern oft excentrisch. Sehr deutliches Kernkörperchen. Mehr oder weniger breiter ovaler oder rundlicher Protoplasma-Saum.

3) Grosser Radkern meist in excentrischer Lage. Protoplasma stark ausgebildet, von scholliger Structur, heller Hof um den Kern. Bilden in einigen Präparaten die Hauptmasse der Zellen.

4) Grosser, bläschenförmiger Kern; öfters gebuchtete, sogenannte Maulbeerform desselben. Kernkörperchen meist sehr deutlich. Breiter Protoplasma-Saum.

Die beiden letzten Zellarten waren meist stark in der Uebersahl.

Zwischen allen Zellarten waren Uebergänge vorhanden.

Kurz zusammengefasst, haben wir in einer solchen Lymphdrüse alle Stadien grosser und kleiner Lymphocyten, grosskerniger und kleinkerniger Plasmazellen vertreten. Eine Gesetzmässigkeit in der Anordnung trat nirgends hervor. Die Zellen lagen im bunten Durcheinander. In den anderen Organen dieses Falles fanden sich wenig Lymphome, hingegen waren in den Gefässen, beziehungsweise Capillaren, sämtliche oben beschriebenen Zellformen wiederzufinden.

Dieses scharf charakterisirte Bild fand ich fast ebenso, wie in dem ersten Falle, in einem zweiten (Krei). Zwei weitere Fälle boten ein weniger ausgesprochenes Bild. Das Ueberwiegen des basophilen Protoplasmas war überall zu constatiren, die Radkerne aber nicht so zahlreich, wie in den ersten Fällen.

Ein fünfter Fall scheidet für die Betrachtung aus, da die Leukocyten-Infiltration zu stark überwog. Was den Fall von chronischer lymphatischer Leukämie betrifft, so kann ich mich darüber kurz fassen. Die Lymphocyten, die hier ausschliesslich in der kleinen Form sich zeigten, hatten zwar manchmal eine Andeutung von Radkern, jedoch sah ich nirgends einen bemerkenswerten Protoplasma-Saum.

## II.

Wenn wir näher auf unsere Beobachtungen eingehen, so habe ich schon oben erwähnt, dass zwischen dem Unna'schen und Marschalko'schen Typus keine scharfe Grenze existirt, sondern dass wir es mit einer Stufenleiter zu thun haben, deren Endformen man nur der Einfachheit halber, um nicht jedesmal wieder von Neuem beschreiben zu müssen, mit den beiden erwähnten Namen bezeichnen kann. Das eine aber ist sicher, dass die Unterschiede thatsächlich nur in der Form bestehen und nicht etwa auf einer principiellen Verschiedenheit der Zellen beruhen, denn wir finden z. B. bei einer einfachen entzündlichen Infiltration des Dickdarms (Perityphlitis simplex) dieselbe kleinzellige Infiltration, die wir z. B. im Magen aus Zellen vom Marschalko'schen Typus bestehend fanden, hier öfters aus Unna'schen Zellen zusammengesetzt. Wir haben also bei demselben pathologischen Process verschiedene Zellformen. Daraus können wir mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass diese Formen sich nicht principiell von einander unterscheiden. Eine Gesetzmässigkeit für die Verschiedenheit der Zellformen zu finden, ist mir bis jetzt nicht gelungen. Ich muss es bei der Thatsache bewenden lassen, dass ich Zellen von Unna'schem Typus fast immer bei Skirrhen, öfters bei Cancroiden und bei Processen besonders der unteren Darm-Abschnitte gefunden habe. Vielleicht geben uns die Befunde am normalen Dünndarm (Lymphzellen des lymphoiden Gewebes mit Granoplasma umgeben) einen Hinweis auf die Abhängigkeit der Form von bestimmtem Nährmaterial der Zellen.

Ob das Plasma dieser Zellen granulirt ist, darüber ist viel gestritten worden. Eigentliche Granula sieht man sehr selten. Am besten passt wohl der Ausdruck „granulös“ auf seine Beschaffenheit. Seinem Wesen nach besteht der Unterschied gegenüber den Zellen mit breitem Plasma-Leib wohl auch mit in der dichterem Lagerung der kleinsten Theilchen.

Wir haben dann erwähnt, dass bei einem Theil besonders des Unna'schen Zelltypus der Kern nicht das randständig angeordnete Chromatin zeigt, sondern als ein homogener, oft mit Kernkörperchen versehener Fleck imponirt. Das sind also die Zellen, die Unna in seinen ersten Publicationen als die alleinigen

Vertreter der Plasmazellen beschrieb. Marschalko hat gemeint, dass diese Kerne nur auf Entfärbung zurückzuführen seien. Ich konnte mich nun aber an meinen Präparaten überzeugen, dass ein wesentlicher Einfluss der verschiedenen Stärke der Entfärbung auf die Chromatin-Structur nicht vorhanden ist. Wir müssen also sagen, dass der Radkern kein nothwendiges Charakteristikum der Plasmazelle ist.

Die Uebergänge der Plasmazellen zu Mast- und Bindegewebszellen können im Allgemeinen, besonders wenn sie verstreut im Gewebe liegen, meiner Ansicht nach sehr wenig für die Betrachtung der genetischen Verhältnisse verwerthet werden. Ich kann, besonders, wenn, wie es öfters der Fall, die Zellen die gleichen Kerne haben, nie sagen, welche Zelle aus der anderen hervorgegangen, ja oft nicht einmal, ob nicht etwa die Zelle der anderen genetisch gleich zu setzen und nur die Form eine andere geworden ist. Letzteres könnte z. B. sehr wohl der Fall sein bei dem Carcinom der Mamma, wo sich in einem Haufen kleiner lymphocytärer Zellen einige von einem breiten Hof metachromatischer Mastzellen-Körnung umgeben fanden.

Die Mastzellen sind von den Plasmazellen besonders schwer abzugrenzen, wenn sie klein und ihre groben Körner so dicht beieinander liegen, dass daraus eben eine mehr granulöse Structur des Protoplasmas resultirt. Auch ist die Metachromasie der Mastzellen nicht immer scharf ausgeprägt. Ihre Farbe differirt vom bläulich Violett bis zum intensiven Roth. Dass diese keine durch die Färbung bedingten Kunstproducte sind, ist daran zu erkennen, dass man oft dicht neben einer bläulichen andere vollständig metachromatisch rothgefärbte Zellen liegen sieht.

Ich komme nun zur Betrachtung der Kerngrösse der Plasmazellen, Dass auf diese Differenzen bisher nicht aufmerksam gemacht worden ist, hat wohl, wie ich glaube, seinen Grund darin, dass bei der Grösse des Plasma-Leibes die Differenzen in der Grösse des Kerns nicht so scharf hervortreten, wie bei den nur von schmalem Protoplasma-Saum umgebenen Lymphocyten. Daher sind wohl auch Pappenheim's „grosse“ und „kleine“ Plasmazellen nur vom Verhalten des Protoplasmas abstrahirt. Pappenheim spricht zwar auch von Kern-Verhältnissen. Er sagt, dass der Radkern und die Blasskernigkeit das Zeichen einer niedrigeren

Differenzirungs-Stufe seien, die Vertheilung des Kern-Chromatins bei den kleinen Lymphocyten die höhere Differenzirung darstelle (Analoga: Normoblasten und Megaloblasten). Man kann sich aber fast in jedem Präparat davon überzeugen, dass die grösste Anzahl der „grossen“ Plasmazellen, die Pappenheim morphologisch gleichsetzt den grossen Lymphocyten, einen Kern hat, der in der Grösse genau den in der Umgebung liegenden kleinen Lymphocyten entspricht. Ausserdem aber findet man dann fast immer Plasmazellen, die bezüglich der Kerngrösse mit den grossen Lymphocyten verglichen werden können. Besonders deutlich zeigen ersteres unsere Präparate von normaler Darmschleimhaut, wo kein Zweifel bestehen kann, dass fast nur kleine Lymphocyten von Plasma umgeben sind, da doch das normale lymphoide Gewebe der Schleimhaut fast nur aus solchen besteht. Also eine Aehnlichkeit zwischen „grossen Plasmazellen“ und grossen Lymphocyten findet sich nur in Bezug auf das Verhalten des Plasmas, und ein solcher Vergleich ist meiner Ansicht nach bei dem heutigen Stande der Zellehre nicht angängig, wenn wir die genetischen Verhältnisse von Zellen betrachten. Wir können nicht Zellen, deren Kern dem der kleinen Lymphocyten entspricht, als genetisch gleichwerthig den grossen (grosskernigen) Lymphocyten setzen. Auch sieht man sehr oft, dass Pappenheim's „kleine“ Plasmazellen dieselbe Radstructur des Kerns haben, wie die „grossen“.

Ich vermuthete nun, dass, gleich wie die Lymphogonien die Vorstufen der kleinen Lymphocyten sind, auch die grosskernigen Plasmazellen wenigstens theilweise Vorstufen der kleinkernigen sein könnten. Für diese Annahme fand ich nun in den Befunden bei acuter Leukämie eine wichtige Stütze. Wir fanden dort, wie wir gesehen haben, in den Lymphdrüsen bunt durcheinander grosse und kleine Lymphocyten, grosskernige und kleinkernige Plasmazellen im Organ liegen. Nun ist die acute Lymphämie ein entzündlich hyperplastischer Process, bei dem wohl kein Zweifel bestehen kann, dass die in den lymphatischen Organen vorhandenen Zellen den Lymphocyten gleichwerthig, d. h. zum blutbildenden Gewebe gehörend sind, dass also die Lymphdrüsen-Geschwulst keine heteroplastische, sondern eine homöoplastische ist. Wenn darüber noch ein Zweifel bestehen sollte, so kann

er wohl durch die Befunde in den Gefässen beseitigt werden, wo sich genau dieselben verschiedenen Formen wie in den Lymphomen fanden. Wir können unmöglich annehmen, dass das Blut bei dieser Krankheit fast ausschliesslich Zellen, die ihm vollständig fremd sind, enthielte.

Ich glaube also zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass die Zellen in den Lymphdrüsen alle verschiedene Formen, bezw. Entwicklungsstufen ein und derselben Zellart sind, dass also grosskernige Plasmazellen oder grosse Lymphocyten sich zu kleinkernigen Plasmazellen oder kleinen Lymphocyten entwickeln.

Nehmen wir nun diesen Befund der gross- und kleinkernigen Plasmazellen bei acuter Lymphämie zusammen mit denselben Befunden im Gewebe, so geht wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit daraus hervor, dass sich beide Befunde genetisch entsprechen, dass also die Plasmazellen sich nicht nur theilweise morphologisch, sondern auch genetisch wie Lymphocyten verhalten, dass also wenigstens ein Theil der Plasmazellen des Granulations-Gewebes nichts weiter als durch Aufnahme von Plasma veränderte Lymphocyten sind.

Die Annahme findet eine weitere Stütze in den Befunden am normalen Darm. Hier sehen wir, dass kleine Lymphocyten Plasma aufgenommen haben und dadurch zu Plasmazellen geworden sind. Bei gewissen entzündlichen Zuständen des Darms zeigt sich dann eine einfache Vermehrung dieser Zellen. Gerade hier zeigt sich am besten, dass auch nicht, wie z. B. Marschalko annimmt, genetische Unterschiede zwischen Plasmazellen und gleichkernigen Lymphocyten bestehen, sondern dass einfach die Zelle in ihrer Form durch Aufnahme von Plasma verändert ist. Nun soll nicht etwa gesagt sein, dass sich immer die kleinkernigen Formen aus den grosskernigen entwickeln müssen. Wir können heute nicht mit Sicherheit wissen, ob sich nicht auch kleine Lymphocyten, etwa bei Reizzuständen der lymphoiden Organe, wieder in grosse zurück verwandeln können. Ich sage nur, dass sie nicht gleichwerthig als dieselben Zellen, sondern als verschiedene Entwicklungsstufen ein und derselben Zellart aufgefasst werden müssen. Auch sehe ich keinen Grund ein, die plasmafreien lymphocytoiden Elemente des entzündeten

Gewebes als Plasma-Tochterzellen zu bezeichnen. Es steht, wie unsere Befunde am normalen Darm zeigen, nichts der Annahme im Wege, dass sie nicht secundär Plasma aufnehmen können. Für ebenso falsch aber halte ich den Namen Plasma-Mutterzellen. Es sind eben keine genetischen Unterschiede zwischen den plasmareichen, immer gleiches Verhalten des Kerns vorausgesetzt, und plasmaarmen Zellen vorhanden.

Wie haben wir uns nun auf Grund dieser Befunde zu den Theorien über die Herkunft der kleinzelligen Infiltration<sup>1)</sup> zu stellen?

Gegen die Baumgarten'sche Lehre von der hämatogenen Entstehung der kleinzelligen Infiltration hat Pappenheim die Anfangs erwähnten neuen Einwände gebracht. Der erste derselben, dass im normalen Blut keine grossen Lymphocyten vorhanden sind, ist wohl durch die Darlegung, dass Pappenheim's grosse Plasmazellen morphologisch nicht den grossen Lymphocyten, sondern grossen und kleinen Lymphocyten, in der Mehrzahl sogar letzteren entsprechen, widerlegt. Dasselbe ist gegen Punkt 3 und 5 zu sagen. Was Punkt 4 betrifft, so ist eine Anordnung der Plasmazellen um die Arterien herum allerdings öfters zu finden. Aber erstens fand ich sie nicht so häufig, dass ich glaube, dass man daraus Schlüsse ziehen kann, zweitens liegt sehr oft in der Nähe einer kleinen Arterie eine kleine Vene, sodass die Emigration nicht aus der Arterie stattgefunden zu haben braucht, und schliesslich ist das periarterielle Gewebe ziemlich locker, so dass auch daher der Befund erklärt werden könnte. Es bleibt also nur noch die Ehrlich'sche Theorie von der Unfähigkeit der Lymphocyten zu emigriren, die ja auch in neuerer Zeit öfter angegriffen wird<sup>2)</sup>, so dass sie wohl jedenfalls kein Dogma mehr ist, auf das man sich stützen kann. Ein wichtiger Einwand gegen die Baumgarten'sche Lehre scheint mir immer noch der zu sein, dass man sich schwer vorstellen kann, wie die grossen Leukocyten durch die Gefässe hindurch-

<sup>1)</sup> Ich sehe hier natürlich von der Infiltration mit multinucleären Leukocyten, die auch öfters mit „kleinzellige Infiltration“ bezeichnet wird, vollkommen ab.

<sup>2)</sup> S. z. B. A. Wolff, Giebt es eine aktive Lymphocytose? D. Aerzte-Zeitung 1901, Heft 18.

treten und dieser Weg den kleineren Lymphocyten im Anfange verschlossen sein sollte. Vielleicht erklärt sich dies so, dass die Lymphocyten im Anfang der Entzündung sich noch nicht in den Lymphdrüsen vermehrt haben. Jedenfalls ist dieser theoretische Einwand wohl nicht so schwerwiegend, dass der Blutweg für die Entzündungszellen gar nicht in Betracht käme. Wenn wir unsere Befunde zu dieser Theorie in Beziehung bringen, so müssten also die grosskernigen Plasmazellen, da im Blut für gewöhnlich keine grossen Lymphocyten sind, nachträglich im Gewebe aus den kleinkernigen entstanden sein, eine Genese, die theoretisch wohl möglich ist. Die kleinkernigen Formen sind einfach durch secundäre Aufnahme von Plasma zu erklären.

Was nun die Lehre von der Entstehung der Entzündungszellen aus Bindegewebe, die heute besonders von Marchand vertreten wird, betrifft, so würden danach, da wir gesehen haben, dass die Plasmazellen Lymphocyten sind, sich nicht nur in Lymphdrüsen, wie viele Forscher annehmen, sondern auch im Gewebe Lymphocyten aus Bindegewebs- bzw. Endothelzellen entwickeln können.

Mir persönlich scheint diese Genese, besonders, wenn ich das Analogon der acuten Lymphämie betrachte, wenigstens theilweise möglich zu sein. Ich möchte aber hinzufügen, dass Herr Professor Benda, ausschliesslich auf dem Standpunkte von Baumgarten, dem der rein hämatogenen Entstehung der Entzündungszellen, steht.

Gegen die Verallgemeinerung der Ribbert'schen Theorie von der Entstehung der kleinzelligen Infiltration aus kleinsten im Gewebe präformirten Follikeln spricht, dass wir an Stellen, wo wir weit und breit keine solchen Lymphocyten-Anhäufungen entdecken können, z. B. im Gehirn, auch kleinzellige Infiltration finden. Dagegen wäre es wohl möglich, dass im einzelnen Falle eine Wucherung dieser Zellen mit secundärer Aufnahme von Granoplasma stattfindet. Die verschiedenen Stadien der Plasmazellen wären dann auf die gleiche Weise zu erklären, wie ich es bei Besprechung der Baumgarten'schen Theorie auseinander-gesetzt habe.

#### Zusammenfassung:

1. Die Unna'sche Methode ist für keine Form der Plasmazellen eine spezifische.

2. Die Plasmazellen, wie sie von Unna einerseits, von Marschalko andererseits beschrieben wurden, sind nicht verschiedene Zellarten, sondern nur verschiedene Formen derselben Zellart.

3. In der normalen Darmschleimhaut findet man öfters die Zellen des lymphoiden Gewebes durch Aufnahme von Plasma in Plasmazellen verwandelt.

4. Wir haben hier zu unterscheiden zwischen grosskernigen und kleinkernigen Plasmazellen, die wenigstens theilweise verschiedene Entwicklungsstufen der Zellen darstellen.

5. Bei acuter Lymphämie ist diese Entwicklung in Lymphdrüsen und Gefässen besonders deutlich.

6. Die Plasmazellen sind zum grossen Theil wenigstens nichts weiter, als in der Form veränderte grosse und kleine Lymphocyten.

## XX.

### Die Chemie und Physiologie des Kropfes.

(Aus dem chemischen Laboratorium der medicinischen Klinik in Zürich.)

Von

Dr. med. et. phil. A. Oswald.

Privatdocenten und Assistenten der medicinischen Klinik in Zürich.

(Mit 3 Textfiguren.)

In früheren Zeiten, bis noch vor kaum mehr als einem Jahrhundert, wurde dem endemischen Kropfe keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, am allerwenigsten von den Aerzten; es wurde nur gelegentlich von seinem Vorkommen berichtet. In den Kropf-Territorien galt er sogar nicht nur als unschädlich, sondern auch als natürlich<sup>1)</sup> und bisweilen auch als schön, Anschauungen, denen man noch heute im Volke begegnet. Ebenso hatte man von dem sporadischen Kropf nur einen unvoll-

<sup>1)</sup> Mund. Merillius. Obs. VI. 23 Neap. (1720): strumosus morbosus est, gutturosus sanus, si natura talis sit. (cit. nach Virchow. Geschwülste III. S. 45 Fussnote.)