

6. Über den Untergang des Staphylokokkus pyogenes aureus bei der durch ihn hervorgerufenen Entzündung der Haut. 1889.
7. a. a. O.
8. Über die Einwirkung des Staphylokokkus pyogenes aureus auf entzündetes Gewebe. 1889.

IV.

Hämatologische Studien.

(Fortsetzung zu Bd. 143.)

Von

Prof. E. Neumann in Königsberg i. Pr.

II. Die Variabilität der Leukocyten, zugleich ein Beitrag zur Entzündungslehre.

Das Froschblut bietet, wie bekannt, eine ähnliche Mannigfaltigkeit der Leukocytenformen dar, wie das Blut des Menschen und der Säugetiere und die Frage nach den Beziehungen dieser verschiedenen Zellformationen zueinander tritt uns hier wie dort in gleicher Weise entgegen. Eine hierauf gerichtete Untersuchung am Frosche dürfte daher auch Licht auf die fraglichen Verhältnisse bei höheren Wirbeltieren zu werfen im stande sein; diese Erwartung erscheint umsomehr berechtigt, als gerade den beiden hauptsächlichsten Typen der bei letzteren vorkommenden Leukocyten, den Lymphocyten und den polynukleären Leukocyten, ganz entsprechende Zellen auch im Froschblute sich vorfinden, Zellen, welche alle wesentlichen Charaktere jener an sich tragen und mit ihnen ohne Bedenken, wenn auch nicht identifiziert, so doch in Parallele gestellt werden können, sodaß man annehmen darf, daß sie auch dieselben Schicksale im Blut und im Körper überhaupt erleiden.

Die großen polymorphkernigen Zellen des Froschblutes sind so häufig der Gegenstand von Untersuchungen und Beschreibungen gewesen, daß ich auf sie nicht nochmals zurückzukommen brauche. Durch ihre physiologischen und morphologischen Eigenschaften schließen sie sich unmittelbar den

größeren, die Majorität der Leukocyten des Säugetierblutes bildenden Zellen an, insbesondere besteht eine völlige Übereinstimmung der eigentümlichen, vielgestaltigen Kernformationen, der einzige Unterschied scheint in dem etwas differenten Verhalten der Protoplasmagranulationen zu bestehen. Abgesehen von dem beim Frosche ziemlich häufigen Vorkommen von eosinophilen und basophilen (Mastzellen-) Körnungen, von denen erstere nur sehr spärlich im Menschenblute auftreten, letztere sogar gänzlich fehlen, ist der Nachweis der für das Menschenblut charakteristischen neutrophilen Granulationen innerhalb der polymorphkernigen Leukocyten für den Frosch nicht geführt worden. Zwar will Deckhuyzen¹⁾ an Präparaten vom Froschmesenterium, welche mit Flemmingscher Lösung fixiert und mit Erythrosin und Methylenblau gefärbt wurden, neutrophile α -Granulationen der ausgewanderten Leukocyten gesehen haben. Im Blute selbst aber und unter Anwendung der Ehrlichschen, für die Darstellung dieser Körnchen maßgebenden Methoden hat noch neuerdings Grünberg²⁾ vergeblich nach ihnen gesucht und außer den eosinophilen Zellen nur solche mit einem granulationslosen Protoplasma konstatiert. Auf den hiemit gegebenen Unterschied dürfte aber umso weniger ein prinzipieller Wert zu legen sein, als ja bekanntlich auch die verschiedenen Säugetierklassen in Bezug auf die den polymorphkernigen Zellen zukommenden Granulationen gewisse Differenzen zeigen. In Bezug auf die Größe dieser Zellen sei noch hervorgehoben, daß dieselbe in ziemlich weiten Grenzen schwankt, sodaß man neben solchen, welche hinter dem Breitendurchmesser der roten Blutscheiben nicht zurückstehen, andere von kaum halb so großem Durchmesser und alle Übergänge zwischen kleineren und größeren Zellen findet.

Ein ebenso konstanter Bestandteil des Froschbluts sind die lymphocytären Elemente, welche in der Größe wenig die Kerne der roten Blutzellen übertreffen, ihrer Untersuchung

1) Deckhuyzen, Emigration und Leukocyten. Verhandl. der anatom. Ges. 1891. S. 231.

2) Grünberg. Beitrag z. vergleichenden Morphologie d. Leukocyten. Dieses Archiv Bd. 163, S. 303. 1902.

stellt sich allerdings eine Schwierigkeit entgegen, nämlich der Umstand, daß die durch Hayem zuerst genau beschriebenen und von ihm als „Hämatoblasten“ bezeichneten Zellen, für welche gegenwärtig der Name „Spindelzellen“ gebräuchlich ist, infolge einer an ihnen regelmäßig im frischen Blut sehr bald nach der Entleerung eintretenden Veränderung mit jenen Lymphocyten große Ähnlichkeit gewinnen und daher leicht zu Verwechslungen mit ihnen Veranlassung geben (vgl. den ersten Teil meiner „Hämatologischen Studien“, Dieses Archiv Bd. 143. S. 225). Nur eine unmittelbar nach der Herstellung des Präparats vorgenommene Untersuchung oder eine sofortige Aufnahme des Blutes in gewisse fixierende Flüssigkeiten gestattet eine genügende Unterscheidung beider Zellarten, läßt aber doch immer noch einige Zweifel darüber zu, ob nicht wenigstens ein Teil der Zellen, welche den Habitus der Lymphocyten an sich tragen, vielleicht aus einer außerhalb des Körpers bereits vollzogenen Umwandlung der Spindelzellen hervorgegangen sind. Ich möchte diese Gelegenheit dazu benutzen, hier nochmals auf den großen Wert dieser sofortigen Fixation des noch flüssigen Blutes durch geeignete Reagentien aufmerksam zu machen, möge man die Untersuchung nun an feuchten oder trockenen Präparate anstellen; bei der großen Labilität gewisser, in jedem Blute enthaltenen Elemente verdient meiner Erfahrung zufolge diese Methode den entschiedenen Vorzug vor der gegenwärtig fast ausschließlich nach dem Vorgange Ehrlichs geübten Verfahren der direkten Eintrocknung des Blutes.

Am frisch entnommenen und ohne Zusatz untersuchten Blut stellen sich die Lymphocyten ebenso wie die größeren Leukocyten als kuglige oder etwas zackige, homogene, mattglänzende Körper dar und unterscheiden sich von jenen nur durch ihre geringere Größe und ihre bedeutend trägeren, aber doch unverkennbaren amöboiden Formveränderungen. Ich bestätige hiermit auf Grund eigener Beobachtungen, zu denen ich besonders Präparate, welche einige Stunden in der feuchten Kammer gelegen hatten, benutzte, die Richtigkeit der von Jolly¹⁾ gemachten Angaben über amöboide Bewegungen

¹⁾ Jolly sans la valeur morphologique et la signification des différentes

der Lymphocyten des Frosches. Auch in dieser Beziehung ergibt sich also eine völlige Übereinstimmung mit den Lymphocyten bei dem Menschen und höheren Wirbeltieren, deren Bewegungsfähigkeit zwar von M. Schultze ursprünglich geleugnet wurde, später aber durch die Beobachtungen von Ranvier¹⁾ an den Lymphdrüsen und der Lymphe des Ductus thoracicus beim Hunde mit Bestimmtheit erwiesen wurde, Beobachtungen, welche freilich so sehr der Beachtung entgingen, daß bis in die neueste Zeit hinein die Angabe M. Schultzes als zu Recht bestehend galt, die Formbeständigkeit und Unbeweglichkeit der Lymphocyten als sichere Tatsache acceptiert wurde („den Lymphocyten geht die amöboide Beweglichkeit vollständig ab“, Ehrlich-Lazarus, Die Anämie in Nothnagels Pathologie und Therapie, VIII, S. 170, 1901) und diese Irrlehre schließlich von Ehrlich als ein wichtiger Teil des Fundaments für ein fast die ganze Pathologie des Blutes umfassendes Lehrgebäude benutzt wurde; die neuesten Untersuchungen von Jolly (a. a. O.) über die Lymphocyten des menschlichen Blutes haben derselben vollends jeden festen Boden entzogen.

Durch die verschiedensten Untersuchungsmethoden läßt sich Protoplasma und Kern an den Lymphocyten zur Darstellung bringen, ersteres erscheint in charakteristischer Weise als ein ganz schmaler Saum, welcher den Kern entweder ringförmig umgibt oder demselben in Form eines einfachen, häufig auch zweier, diametral gegenüberliegender Halbmonde anliegt; es besteht aus einer homogenen, strukturlosen Substanz, welche bei den meisten Färbungen farblos bleibt, und sich von dem gefärbten Kern dadurch unterscheidet, bei Behandlung mit basischen Anilinfarben aber auch gegenteils durch intensive Färbung von dem hellen Kern sich auf das schärfste abheben kann, also als basophil bezeichnet werden muß, wie das Protoplasma der Lymphocyten des Menschenblutes. Am besten gelang mir die Herstellung solcher Bilder am Blute, wenn dasselbe zuerst in Osmiumlösung (1 pCt.) aufgenommen wurde,

variétés de globules blancs Archives de Médecine exp. X, 1898,
ibidem sur les mouvements des lymphocytes, ibidem XV, 1903.

¹⁾ Ranvier, Traité technique d'Histologie, S. 170, 694, 1875.

dann vom Rande her unter dem Deckglase mit Methylenblaulösung gefärbt und zuletzt dem Präparate Glycerin zugefügt wurde; unter der Einwirkung des letzteren konzentrierte sich die Färbung nach einiger Zeit in sehr markierter Weise auf das Protoplasma, der Kern entfärbte sich vollständig, das Protoplasma stellte sich als dunkelblaue Umsäumung derselben dar. Was die Kernbeschaffenheit betrifft, so lassen sich, wie ich mich überzeugt habe, sehr verschiedene Bilder gewinnen, wie ich bereits in meinem früheren Aufsatz (a. a. O.) hervorgehoben habe. Bei der soeben beschriebenen Osmiummethode mit oder ohne Zusatz von Methylenblau, sowie auch in Präparaten, welche mit Jodserum und zugefügter Jod-Jodkalilösung hergestellt sind, erscheint der Kern stets als ein helles, homogenes Bläschen von runder Form, innerhalb dessen ein einzelner, selten doppelter glänzender Nukleolus, wie sich ein solcher auch am Menschenblut darstellen läßt (vgl. Ehrlich-Lazarus a. a. O. S. 46, Fig. 2), deutlich hervortritt, durch Methylenblau wird letzterer stark gefärbt, wie das Protoplasma. Die von mir vielfach behufs schneller Kernfärbung angewandte Behandlung der Präparate mit essigsaurer Vesuvinslösung, welche den unter dem Deckgläschen ausgebreiteten frischen Blutstropfen vom Rande aus zugesetzt wird, sowie auch die meisten nach der Trockenmethode hergestellten Präparate zeigen den Kern dagegen unter ganz verschiedenem Bilde; an Stelle des Nukleolus erscheint ein mehr oder weniger dichtes Chromatinnetz oder auch eine ganz kompakte, gleichmäßig gefärbte Masse, die Kerne mit Netzfiguren entsprechen ganz den von Loewit und Deckhuyzen von den „Leukoblasten“ kernen, von H. F. Müller von den Kernen seiner „einkernigen Leukocyten“ gegebenen Abbildungen und es ist wohl zweifellos, daß es sich bei den genannten Zellen ebenfalls um unsere Lymphocyten handelte.

Bei der Beurteilung der gegenseitigen Beziehung der beiden geschilderten Leukocytentypen werden wir nun leider auf die direkte Beobachtung von Umbildungen derselben verzichten müssen, aber es wäre nicht gerechtfertigt, die Unmöglichkeit einer solchen Beobachtung als Argument gegen die Existenz von Umbildungsprozessen zu verwerten, wie es ge-

schehen ist, denn es gibt viele Beispiele dafür, daß wir histologische Vorgänge, die wir nicht sehen können, als gesicherte Tatsachen betrachten müssen; es sei nur an die Umformung der Zellen in der Epidermis und anderen geschichteten Epithellagern, welche wir aus der bestimmten topographischen Anordnung der einzelnen Zellformen erschließen, erinnert. Eine indirekte Beweisführung in positivem oder negativem Sinne wird auch in unserem Falle allein in Betracht kommen und die nächstliegende Frage würde sein, ob sich morphologische Übergänge zwischen den extremen Zellformen nachweisen lassen? In dieser Beziehung ist zu konstatieren, daß es im Froschblute in der Tat Zellen gibt, welche die Bejahung dieser Frage nahelegen, es sind das nämlich große uninukleäre Zellen mit abgerundetem oder eingebuchtetem Kern, wie sie ja auch als Bestandteil des Menschenblutes bekannt sind und als Entwicklungs- und Übergangsformen der polymorphkernigen Leukocyten allgemein anerkannt, von Ehrlich und seiner Schule aber freilich von den Lymphocyten scharf getrennt werden. Ich lasse hier zunächst unerörtert, ob wirklich hinreichende Gründe für die Durchführung dieser Trennung für die höheren Wirbeltiere vorhanden sind; für das Froschblut, welches bei den Diskussionen über diese Frage bisher nicht viel berücksichtigt worden ist, muß ich nach meinen Wahrnehmungen einen kontinuierlichen Übergang von den Lymphocyten zu den großen uninukleären Zellen des Blutes behaupten. Beide tragen in jeder Beziehung denselben Habitus an sich und unterscheiden sich fast nur voneinander durch die Größenverhältnisse; das Protoplasma ist homogen und läßt sich durch basische Farbstoffe intensiv färben, in den Übergangsformen bildet das Protoplasma einen dem größeren Zelldurchmesser entsprechend breiteren Mantel, der gleichfalls vergrößerte Kern erscheint, wie bei den Lymphocyten, entweder als ein helles Bläschen mit gut ausgeprägtem Nukleolus oder zeigt ein im Innern ausgespanntes, unregelmäßiges Chromatinnetz; in Bezug auf ihre Größe stehen sie in der Mitte zwischen den kleinen gewöhnlichen Lymphocyten und Zellen, welche den doppelten und dreifachen Durchmesser derselben

erreichen. Namentlich an Objekten, welche in der angegebenen Weise aus frischem Blute mit Osmiumsäure und Methylenblau hergestellt sind, erscheint es ganz unmöglich zwischen kleineren und größeren uninukleären Elementen eine Grenze zu ziehen, letztere machen durchaus den Eindruck, als ob sie durch einfaches Wachstum ohne jede Veränderung ihres Charakters aus ersteren hervorgegangen seien.

Andrerseits liegen nun aber Beobachtungen vor, welche Zweifel an der Weiterentwicklung der großen uninukleären Zellen des Froschblutes zu den polymorphkernigen Leukocyten zu beseitigen geeignet sein dürften. Zwischen Zellen mit großem, einfach abgerundetem Kerne, solchen mit Einbuchtungen und mehr oder weniger tiefen Einschnürungen des Kerns und mit mehrfachen, isolierten oder durch feine Fäden verbundenen Kernen bestehen Übergänge, aus welchen sich der ganze Vorgang der Kernmetamorphose mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ergibt. Von entscheidender Bedeutung aber ist, daß sich auch an der lebenden Zelle die Umbildung des Kerns direkt verfolgen läßt. Die erste sichere Beobachtung der Art rührt wiederum von Ranvier (a. a. O. S. 161) her; da sie trotz ihrer fundamentalen Wichtigkeit wenig bekannt geworden zu sein scheint, so reproduziere ich sie hier mit seinen eigenen Worten, sie bezieht sich freilich nicht auf den Frosch, sondern auf ein anderes Amphibium, den Axolotl: „chez cet animal la plupart des cellules lymphatiques du sang étudiées à l'état frais, possèdent un protoplasma clair, dont la faible réfringence permet l'observation du noyau pendant la vie même de la cellule et tandis qu' elle se traduit par tous les phénomènes amiboïdes; ces noyaux ont généralement la forme en boudin ou présentent des bourgeons en nombre plus ou moins considérable; la formation de ces bourgeons peut se faire sous l'oeil de l'observateur et même très rapidement, il se produit un étranglement du noyau en un point, cet étranglement se resserre peu à peu et se transforme en un pédicule plus ou moins mince; le bourgeon une fois formé, deux phénomènes peuvent se produire: le pédicule continuant de s'amincir, finit par se rompre et le bourgeon se détache en emportant

avec lui un ou plusieurs nucléoles, ou bien le pédicule, après s'être rétréci, se largit de nouveau et le bourgeon revient se confondre avec le noyau primitif; sur certaines cellules encore vivantes on peut voir des noyaux munis de nombreux bourgeons les plus variés reprendre une forme sphérique par l'effacement de tous ces bourgeons; plus tard ce noyau sphérique pourra bourgeonner de nouveau.“ Später hat Lavdowski¹⁾ ebenfalls am Axolotlblut die von Ranvier beschriebenen Erscheinungen beobachtet und durch eine Abbildung²⁾ erläutert: in einem grobkörnigen Leukocyten sieht man zwei Kerne, von denen der eine seine Gestalt in den aufeinanderfolgenden Phasen der amöboiden Formveränderung, in welcher die Zelle begriffen ist, wechselt; zuerst oval abgerundet erscheint er weiterhin tief eingespalten, zweischenklig und zuletzt wieder oval. Weitere sehr bestimmt lautende Angaben über denselben Vorgang haben auch Arnold³⁾ und Flemming⁴⁾ gemacht, der erstere machte seine Untersuchungen an den Wanderzellen, welche sich in den Lymphsäcken des Frosches um Fremdkörper ansammeln, und sagt „daß am lebenden Objekt die Umwandlung der hellen bläschenförmigen Kerne in glänzende polymorphe und umgekehrt die der letzteren in erstere wahrzunehmen ist“ (S. 251); ebenso versichert Flemming nach Beobachtungen an amöboiden Zellen in den Geweben von Salamanderlarven, daß er verschiedentlich gesehen habe, daß „Zellen mit stark polymorphem, in mehrere Lappen zerschnürtem Kern wieder in einen mehr ausgerundeten Zustand des Kerns zurückfallen können“ (a. a. O. S. 277), erklärt daher die Leukocytenkerne für „je nach dem Zustande der Zellen sehr variable Gebilde“. Dieselbe Beobachtung machte ferner Metschnikoff⁵⁾ an den Flossen von Amphibienlarven.

1) Lavdowski, Mikrosk. Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Dieses Archiv Bd. 95, S. 60, 1884.

2) a. a. O. Taf. VII, Fig. XIX, 1—8.

3) J. Arnold, Die Teilungsvorgänge an den Wanderzellen u. s. w. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. XXX, S. 205, 1897.

4) Flemming, Teilung der Kernformen bei Leukocyten und über deren Attraktionssphären, ibid. Bd. XXXVII, S. 249, 1891.

5) Metschnikoff, Festschrift für Virchow Bd. II. 1891.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich der bemerkenswerte Schluß ziehen, daß Zellen mit abgerundeten, eingebuchteten und polymorphen Kernen nicht, wie es unberechtigter Weise gegenwärtig angenommen zu werden pflegt, aufeinander gesetzmäßig folgende Entwicklungszustände einer Zelle sind, sondern daß vielmehr diese verschiedenen Kernbilder in einer und derselben Zelle abwechselnd regellos auftreten können, in dem gewissermaßen einfachere und kompliziertere Formen alternieren. Über die Ursachen dieser Erscheinung läßt sich zunächst nichts absolut Sicheres sagen, Lavdowsky hat sich für ein aktives Bewegungsvermögen des Kerns ausgesprochen und auch Arnold ist der Annahme eines solchen nicht abgeneigt, dennoch dürfte es wohl in hohem Grade wahrscheinlich sein, daß die Kerndeformationen einfach unter dem Einfluß lebhafter Bewegungen des umgebenden Protoplasma zustande kommen. Bereits Ranvier ist mit Entschiedenheit für diese Auffassung eingetreten, indem er auf eine Erscheinung aufmerksam macht, welche er an den Kernen in lebhafter amöboider Bewegung begriffener Zellen wahrgenommen hat, nämlich die Bildung longitudinaler Falten an der Einschnürungsstelle, er folgert hieraus 1. „que les noyaux sont des vésicules, 2. que le protoplasma joue un rôle active dans le phénomène de bourgeonnement en étranglant par une sorte de contraction des portions de la masse nucléaire, comme le ferait un anneau sur le sac“. Auch Arnold erkennt an, daß die Protoplasma-bewegungen einen wichtigen Anteil an den Formveränderungen des Kerns haben; derselben Ansicht sind Deckhuyzen (a. a. O.) und M. Heidenhain¹⁾ „die Polymerie der Kerne bei den meisten Blutkörperchen muß zunächst mit der Fähigkeit der amöboiden Bewegung in Zusammenhang gebracht werden“ und ebenso erblickt Jolly (a. a. O.) in der „forme irrégulière ou bourgeonnante du noyau“ nichts anderes als „un effet de l'activité amiboide du protoplasma“.

¹⁾ M. Heidenhain, Über Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker. 1892.

Sehr beachtenswert erscheint auch der Hinweis der genannten Forscher, daß es sich bei den Vorgängen um eine Anpassung an die Funktionen handeln möchte, insofern als die Bewegungen der Zellen dadurch erleichtert werden, daß ihre Kerne langgestreckte Formen annehmen und sich in der mannigfaltigsten Weise einschnüren oder zerspalten „le noyau est découpé, afin de faciliter la diapédèse et la migration de la cellule“ (Jolly, S. 631). Ebenso sagt Metschnikoff (a. a. O.): die eigentümliche gelappte Gestalt der Kerne der Mehrzahl der Leukocyten stellt eine Einrichtung behufs leichteren Durchgangs durch die Gefäßwand dar. Jedenfalls erscheint, auch ohne daß man sich diese teleologische Auffassung aneignet, die Polymorphie der Kerne durch die aktiven Protoplasma-bewegungen hinreichend erklärt und die Tatsache, daß im tierischen Körper nur die durch exquisite Beweglichkeit ausgezeichneten Zellen, welche wir als Wanderzellen schlechtweg bezeichnen, derartige eigentümliche Kernformationen zeigen, während bei immobilen oder mit geringer Aktivität ausgestatteten Zellen nichts ähnliches vorkommt, steht mit dieser Vorstellung im besten Einklang. Zugleich aber folgt aus dieser Betrachtung, daß der Grund für die teils abgerundete, teils polymorphe Beschaffenheit der Kerne in übrigens gleichbeschaffenen Zellen in gewissen Fällen darin wird gesucht werden können, daß die Zellen der einen Art kontraktile sind, die der anderen nicht; in dieser Weise möchte ich z. B. das Verhältnis der großen uninukleären neutrophilen Zellen (Ehrlichs „Myelocyten“) zu den polymorphkernigen, gleichfalls neutrophilen Zellen bei Leukämiefällen auffassen.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurück, ob die verschiedenen Zellen des Froschblutes einer kontinuierlichen Reihe angehören, so haben wir in dem Nebeneinanderbestehen von Formen, welche eine Mittelstellung zwischen den beiden Typen der Lymphocyten und multinukleären Zellen einnehmen und eine Brücke zwischen beiden bilden, ein zu Gunsten der Einheitlichkeit sämtlicher Leukocyten sprechendes Argument gefunden. Es kann nur willkommen sein, wenn sich auch von anderem Gesichtspunkte aus diese Auffassung bekräftigen läßt,

ein solcher ergibt sich, wenn wir die Leukocyten bis zu ihrem Ursprunge aus dem Knochenmark zurückverfolgen und ihre Beschaffenheit in den aus dem Knochen hervortretenden Venen ins Auge fassen. Von einer Übertragung der für den Menschen und die Säugetiere aufgestellten Lehre, daß die verschiedenen blutbildenden Organe derselben spezifisch verschiedene Leukocytenarten dem Blute zuführen, kann bei dem Frosch füglich nicht die Rede sein, denn wir kennen bei demselben nur eine Leukocytenquelle mit Sicherheit, wie ich in dem ersten Teil dieser Studien bereits mit Entschiedenheit betont habe, nämlich das Knochenmark, neben welchem andere Organe kaum in Betracht kommen und wenn also das Froschblut zwei ganz differente Arten weißer Blutkörperchen enthielte, die voneinander durch konsequente Beibehaltung die ihnen zukommenden Charaktere getrennt bleiben und nicht ineinander übergehen, so mußte man erwarten, daß diese beiden Zellarten sich auch im Knochenmarksblute vorfinden und daß sie hier auch dasselbe gegenseitige numerische Verhältnis darbieten, wie innerhalb des im übrigen Körper zirkulierenden Blutes. Daß dies nicht der Fall ist, davon kann man sich leicht durch einen Versuch überzeugen, welchen ich bereits zu wiederholten Malen als bedeutungsvoll für die Kenntnis der Funktionen des Knochenmarks bezeichnet habe.¹⁾ Derselbe besteht darin, daß man aus dem von allen Weichteilen entblößten Oberschenkelknochen des Frosches das Blut aus der Austrittsstelle der großen, aus dem Innern hervortretenden Vene durch Zangendruck hervorpreßt und aus dieser Öffnung bzw. aus dem durchschnittenen Stumpf der noch in Verbindung mit dem Knochen gebliebenen Vene aufsaugt. Bei diesem sehr einfachen, hiermit nochmals der Beachtung der Hämatologen empfohlenen Verfahren kann man sich sehr leicht davon überzeugen, daß dieses Blut sehr verschieden ist von dem Herzblut. Abgesehen davon, daß es in gewissen Jahreszeiten sehr reich an Elementen ist, welche den Beweis dafür

¹⁾ E. Neumann, Archiv d. Heilk., X, S. 88. 1868. Myelogene Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1878, No. 10. Hämatol. Studien. Dieses Archiv Bd. 143, S. 254. 1896.

liefern, daß auch bei dem Frosche, wie ich es bereits vor 35 Jahren ausgesprochen habe, das Knochenmark eine Bildungsstätte für die roten Blutkörperchen darstellt, nämlich an sogenannten Spindelzellen und Übergangsformen derselben zu jungen roten Blutzellen (s. meine hämatologischen Studien, a. a. O.), — ich gehe auf diese interessante Tatsache hier nicht näher ein, weil sie die Leukocytenfrage nicht unmittelbar berührt — zeichnet sich das Knochenmarkblut aber ferner aus 1. durch einen außerordentlich reichen Gehalt an Leukocyten, den ich von Anfang an hervorgehoben habe und der mich veranlaßt hat, von einer „leukämischen“ Beschaffenheit dieses Blutes zu sprechen und 2. dadurch, daß — was ich in meinen früheren Arbeiten noch nicht erwähnt habe und worüber sich auch auffallenderweise bei keinem anderen Untersucher des Froschknochenmarks eine Notiz findet — unter den Leukocyten die kleinen Formen, die typischen Lymphocyten, immer die das Gesichtsfeld beherrschende Majorität bilden, multinukleäre größere Leukocyten dagegen nur in verschwindend kleiner Zahl gefunden werden, ja wohl selbst fast vollständig vermißt werden; die verschiedensten Untersuchungsmethoden, trockene und feuchte Präparate, Fixierungen durch Hitze, Sublimat, Osmium u. a. Reagentien, Färbungen durch diese oder jene Farbstoffe haben mir übereinstimmend dieses Resultat ergeben, sodaß ich den Befund als ganz konstant und vollständig gesichert bezeichnen kann. Es gelingt überdies ohne Schwierigkeit, mit Blut gefüllte Markkapillaren oder auch zusammenhängende Teile des (venösen) Kapillarnetzes zur Anschauung zu bringen, an denen man sich von derselben Tatsache überzeugen kann, indem dieselben in einzelnen Strecken dicht erfüllt sind von kleinen lymphocytenartigen Zellen, denen nur spärliche größere Elemente beigemischt sind. Es genügt hierzu öfters das einfache Zerzupfen des Markes in humor aqueus in Fällen, wo eine dunkle Rötung des Gewebes den gut erhaltenen Blutgehalt bekundet, ebenso sind für diesen Nachweis aber auch Schnitte des gehärteten und fixierten Markes sehr brauchbar; ich habe dieselben meistens so dargestellt, daß ich den ganzen Knochen nach vorheriger

Abtragung der Epiphysen und dadurch bewirkter beiderseitiger Eröffnung der Markhöhle in Sublimat-Kochsalz fixierte, dann in Alkohol übertrug, mit Salpetersäure entkalkte, und die Schnitte mit Hämatoxylin färbte; Größe und Kernform der Leukocyten ließen sich bei diesem Verfahren sehr gut beurteilen. Übrigens liegt auch von anderer Seite eine mit einer Abbildung versehene, mit meinem Befunde in Einklang stehende Beschreibung von Schnitten durch das Froschknochenmark vor, dieselbe ist in der im ersten Teil dieser Studien ausführlicher besprochenen Arbeit von Marquis¹⁾ (aus dem Barfurth'schen Laboratorium) enthalten, auf der Abbildung sieht man neben Spindelzellen fast nur kleine runde Zellen mit einfachem rundem Kern in den Gefäßen.

Die nahe Verwandtschaft des Froschblutes mit dem Blute der Vögel wird es rechtfertigen, wenn ich zur weiteren Bestätigung des von mir aufgestellten Satzes auf die sehr eingehenden Beobachtungen hinweise, welche von Denys²⁾ und Bizzozero³⁾ an Tauben und Hühnern angestellt wurden und deren Mitteilung von guten bildlichen Darstellungen begleitet ist. Es ist von nicht geringem Interesse für unsere Untersuchung, festzustellen, daß, so verschieden auch von beiden genannten Autoren der zellige Inhalt der Blutgefäße des Markes beurteilt wird, indem Denys die farblosen Zellen größtenteils als hämoglobinfreie Erythroblasten, Bizzozero dagegen sämtlich als Leukocyten auffaßt, darin doch beide vollständig übereinstimmen, daß diese Zelle meistens relativ klein sind und einen abgerundeten, einfachen Kern haben, wie auch die sehr klaren Figuren lehren, auf welchen nicht ein einziger großer multinukleärer Leukocyt in den Gefäßen zu sehen ist; daß es sich dabei um eine mangelhafte Untersuchungsmethode handelt, welche die natürlichen Verhältnisse entstellt und nicht zum

¹⁾ Marquis, Das Knochenmark der Amphibien. Diss. inaug. Dorpat 1896.

²⁾ J. Denys la structure de la moelle des os et la génèse du sang chez les oiseaux. Louvain 1888.

³⁾ Bizzozero, Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. Archiv für mikrosk. Anatomie. Bd. XXXV. 1890.

richtigen Ausdruck gebracht hatte, ist schon deshalb zurückzuweisen, weil beide Untersucher offenbar bei der Herstellung der Präparate mit großer Sorgfalt und kritischer Auswahl der Methoden zu Werke gegangen waren; überdies ergibt sich bei Bizzozero die Brauchbarkeit des von ihm angewandten Verfahrens für die Unterscheidung der verschiedenen Konfigurationen des Kerns ohne weiteres daraus, daß auf seinen Abbildungen neben den rundkernigen Zellen des Gefäßinhalts polymorphkernige Elemente in ganz charakteristischer Weise außerhalb der Gefäße zur Anschauung kommen.

Die Bedeutung des großen Reichtums des Markvenenblutes an Lymphocyten liegt darin, daß in dem im Körper zirkulierenden Blut ihr numerisches Verhältnis zu den größeren polymorphkernigen Zellen sich zu Gunsten letzterer verändert zeigt. Um dies zu beweisen, liegen mir allerdings keine Zählungen vor, wahrscheinlich dürften dieselben auch sehr variable Resultate ergeben in Anbetracht des großen Einflusses der Jahreszeiten auf die gesamte Blutkonstitution. Nach meiner, auf ausgedehnten Beobachtungen beruhenden Abschätzung läßt sich jedoch an der Richtigkeit der von Ranvier¹⁾ gemachten Angabe, daß im Froschblut die großen, vielkernigen, lebhaft amöboiden Leukocyten die große Majorität bilden, nicht zweifeln. Eine hiervon abweichende Behauptung von Rindfleisch²⁾, daß auf 30 farblose Elemente des einer kleinen Schnittwunde entnommenen Blutes bei dem Frosch durchschnittlich vier „freie Kerne“, zwei „Körnchenzellen“ und 24 (also bei weitem die Mehrzahl bildend) „amöboide Zellen“ vorkommen, welche letztere „meistens einen einfachen runden, seltener in Einschnürung und Teilung begriffenen Kern enthalten“, wie auch eine entsprechende Abbildung erkennen läßt, auf der polymorphkernige Zellen gänzlich fehlen, läßt sich vielleicht daraus erklären, daß Rindfleisch die damals noch nicht bekannten Spindelzellen in ihrem schon erwähnten, schnell ein-

¹⁾ Ranvier, Sang des vertébrés a globules rouges nucléés. Archives de Phys. nomm. et path. 1879, X, S. 230.

²⁾ Rindfleisch, Experimentelle Studien über die Histologie des Blutes. Leipzig 1863. S. 21.

tretenden Deformationszustande, welcher sie den kleinen Lymphocyten ähnlich macht, seinen „amöboiden Zellen“ zugerechnet hat (die von ihm beobachtete „Neigung miteinander zu verkleben“ und auch die für die Spindelzellen gleichfalls charakteristische Anwesenheit „eines einzelnen, glänzenden, gelblichen Körnchens“ in ihrem Protoplasma sprechen entschieden für diese Vermutung), hierdurch mußte die Zahl der mit einem einfachen abgerundeten Kern versehenen Elemente dann allerdings sehr bedeutend vermehrt erscheinen, namentlich wenn es sich um ein sehr spindelzellenreiches Blut handelte.

Aus dem Gesagten würde sich also der Wahrscheinlichkeitsschluß ableiten lassen, daß die als Lymphocyten dem Blute aus ihrer Bildungsstätte zugeführten Zellen später einer Umwandlung in der Richtung unterliegen, daß sie ihren ursprünglich lymphocytären Charakter einbüßen und wenigstens ein Teil von ihnen zu polymorpknigen, stärker beweglichen und größeren Zellen wird. Vorausgesetzt ist dabei allerdings, daß nicht von anderen Organen aus Zellen der letzteren Art in das Blut gelangen, worüber nichts bekannt, und daß ferner die relative Abnahme der Lymphocyten nach ihrem Übergange in die Zirkulation von den Knochen aus nicht etwa auf einem anderweitigen Verbrauch derselben beruht. In letzterer Beziehung ist ein von mir in dem früheren Abschnitt dieser Studien aufgedeckter wichtiger Vorgang sicher von Einfluß; wie ich nämlich gezeigt habe und auf Grund fortgesetzter Untersuchungen gegenwärtig mit noch größerer Bestimmtheit hinstellen kann, zeigen die kleinen Lymphocyten des Froschblutes alle Übergänge zu den vielbesprochenen Spindelzellen, welche ihrerseits, wie bereits Hayem (a. a. O.) richtig beobachtet hatte, nichts anderes als frühe Entwicklungsstufen der roten Blutzellen darstellen („Hämatoblasten“ Hayem). Berücksichtigen wir aber, daß der hierdurch bedingte Konsum von Lymphocyten, wie mir meine Untersuchungen gezeigt haben, nur zur Zeit der im Frühsommer eintretenden Regeneration des Blutes stattfindet, späterhin aber vollständig oder nahezu fortfällt, so gibt derselbe keine hinreichende Erklärung für die konstatierte relative Verminderung

der Lymphocyten im zirkulierenden Blute gegenüber dem Blute der Knochenvene, welche ein konstantes, von jeder Jahreszeit unabhängiges Verhältnis zu sein scheint.

Ein Einwand, der gegen die vorgetragene Lehre, daß die farblosen Blutzellen zunächst sämtlich oder doch zum überwiegenden Teile in Gestalt kleiner Lymphocyten vom Knochenmark aus in das Blut eintreten, erhoben werden könnte, läßt sich hier nicht verschweigen, es scheint nämlich die Zusammensetzung des Knochenmarkgewebes dagegen zu sprechen, unzweifelhaft besteht dasselbe auch in seinem „lymphoiden“ Zustande keineswegs ausschließlich oder vorzugsweise aus kleinen lymphocytären Elementen, vielmehr sind in ihm größere rundkernige oder polymorphkernige Zellen, namentlich solche mit eosinophilen Granulationen sehr zahlreich vertreten und überwiegen sogar vielleicht meistens über die kleinen Lymphocyten, dasselbe gilt von den lymphoiden Lagern, welche sich auch im Fettmark des Frosches an der Oberfläche und in den Epiphysen lange Zeit erhalten, insofern besteht also ein gewisser Gegensatz zu dem beschriebenen Gefäßinhalt mit seinem Lymphocytenreichtum, wie er auch auf den von Denys (a. a. O.) und Bizzozero (a. a. O.) gelieferten Abbildungen vom Knochenmark der Vögel deutlich hervortritt. Beide Befunde lassen sich aber leicht durch die Annahme in Einklang bringen, daß ein im Gewebe stattfindender Proliferationsprozeß zur Bildung junger, kleiner Zellen führt, welche an die Gefäße hauptsächlich abgegeben werden, während die größeren Zellen außerhalb der Gefäße verbleiben; das Auftreten von Mitosen im Knochenmarkgewebe läßt sich für diese Annahme geltend machen, auch spricht für dieselbe indirekt die Analogie mit den Lymphdrüsen, bei welchen wir seit den bekannten Untersuchungen Flemmings¹⁾ ebenfalls die großen, zahlreiche Mitosen zeigenden, protoplasmareichen Zellen der Keimcentren als die Mutterzellen der in die Lymphbahnen gelangenden kleinen Lymphocyten zu betrachten gewöhnt sind.

Es gibt nun aber noch ein ganz anderes Gebiet, auf welchem

¹⁾ Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe I. Archiv für mikrosk. Anatomie. Bd. XXIV, S. 50. 1885.

die Frage, ob eine progressive Entwicklung von Lymphocyten zu größeren polymorphkernigen Leukocyten stattfindet, eine Rolle spielt und auf welchem sich von weiteren Forschungen vielleicht entscheidende Aufschlüsse über dieselbe erwarten lassen, ich meine das Verhalten der farblosen Blutzellen bei ihrer physiologischen und pathologischen Emigration aus den Gefäßen. Gerade für den Frosch, an welchem die Emigration zuerst erkannt und am häufigsten untersucht worden ist, liegt nur wenig für jene Frage brauchbares Untersuchungsmaterial vor und doch sind hier die Verhältnisse wohl geeignet, wie mir scheint, die Annahme zu begründen, daß mit dem Emigrationsprozeß zugleich eine Umbildung der Zellen stattfindet, indem sich aus den kleinen, protoplasma-armen Lymphocyten große, lebhaft amöboide, polynukleäre Zellen entwickeln.

So befremdend diese Annahme klingen mag, da sie außerhalb weit verbreiteter Anschauungen liegt, so hat sie sich doch bereits einzelnen anderen Untersuchern aufgedrängt und ist von ihnen ausgesprochen worden, ich erwähne Klemensiewicz¹⁾ welcher bei Beobachtung des Emigrationsprozesses im Mesenterium des Frosches die Wahrnehmung machte, „daß gelegentlich anscheinend uninukleäre Leukocyten nach dem Durchtritt durch die Gefäßwand als polymorphkernige im Gewebe weiterwandern“ und in Bezug auf die bei der Keratitis in der Hornhaut auftretenden polymorphkernigen Zellen Zweifel ausspricht, ob sie als solche bereits in die Hornhaut gelangen. Mehr hypothetisch hat sich Jolly (a. a. O. S. 637) geäußert; ausgehend von der bereits erwähnten Vorstellung, daß die polymorphe Gestaltung des Kerns („forme irrégulière et bourgeonante“) die Wirkung der amöboiden Tätigkeit des Protoplasma ist, sagt er: „si l'on veut nous permettre de pousser cette hypothèse jusque dans ses conséquences, nous dirons, qu'un globule à noyau polymorphe serait alors un globule qui a déjà subi des déformations, soit par le mouvement amiboide contre une paroi vasculaire, soit par la diapédèse à travers cette paroi“.

¹⁾ Klemensiewicz. Über Entzündung und Eiterung. Jena 1893. S. 48.

Es ist bekanntlich bisher nicht möglich gewesen, eine einzelne farblose Blutzelle während des ganzen Verlaufs des Emigrationsprozesses von der Zeit an, wo sie sich noch innerhalb des Gefäßes befindet, bis zu ihren Wanderungen im Gewebe derart zu verfolgen, daß Veränderungen, die es dabei vielleicht erleidet, dem Auge des Beobachters sich direkt darbieten könnten, wir werden uns daher begnügen müssen, die Erscheinungen, welche sich an den Leukocyten während gewisser Stadien des Vorganges beobachten lassen, zu kombinieren und daraus Wahrscheinlichkeitsschlüsse zu ziehen. Uns interessiert dabei natürlich vor allem das Verhalten der Lymphocyten. Über diese fehlen bei Cohnheim¹⁾ sowohl in seiner ersten Abhandlung „Über Entzündung und Eiterung“ als auch in seinen „Vorlesungen über allgemeine Pathologie“ alle speziellen Angaben, obwohl ihm die Existenz sehr verschiedener Formen der Leukocyten wohl bekannt war und er bei der Besprechung seiner Versuche über die Aufnahme feinkörniger Farbstoffe in das Blut ausdrücklich „ganz kleine Elemente, welche den Kern roter Blutkörperchen kaum oder nur ganz wenig an Größe übertreffen“ von anderen Typen farbloser Blutzellen unterscheidet. Ebenso hat E. Hering²⁾, welcher bekanntlich gleichzeitig mit Cohnheim sehr eingehende Untersuchungen über den Emigrationsprozeß an der Schwimnhaut von Fröschen anstellte, zwar angegeben, daß die farblosen Blutzellen sowohl innerhalb als außerhalb der Gefäße „sehr verschiedene Größe“ zeigen, ohne jedoch hierauf Wert zu legen und auch spätere Untersucher sind über die Frage, ob ein Unterschied im Verhalten der einzelnen Leukocytenarten bei der Emigration besteht, hinweggegangen, ohne ihr eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Wir dürfen uns diese Vernachlässigung wohl daraus erklären, daß man für das Froschblut zwischen beweglichen und unbeweglichen farblosen Blutzellen bisher nie eine so scharfe Grenze gezogen und kategorisch behauptet hat, wie es unberechtigter Weise für das menschliche und Säugetierblut geschehen ist,

¹⁾ Cohnheim, Dieses Archiv, Bd. 40. 1867.

²⁾ E. Hering, Zur Lehre vom Leben der Blutzellen. Wiener akadem. Sitzungsbericht. Bd. 56 u. 57. 1867/68.

sodaß wohl die meisten Untersucher von vornherein geneigt waren, ein übereinstimmendes Verhalten aller Leukocyten bei der Emigration vorauszusetzen.

In der Tat wird gegenwärtig darüber kaum ein Zweifel bestehen können, daß alle Arten der Leukocyten ebensowohl an dem die Emigration vorbereitenden Akte der sogen. „Randstellung“ als an der Wanderung durch die Gefäßwand sich beteiligen. Ersteres, die Anlagerung an die Innenfläche der Gefäßwand unter Ausscheidung aus der Blutströmung, läßt sich sehr leicht auch bei den Lymphocyten direkt beobachten; sowohl in den Venen als in den Kapillaren befinden sich unter den zur Ruhe gelangten farblosen Zellen kleine und große ohne jeden Unterschied in der Art, daß bald die einen bald die anderen überwiegen. In Betreff des Durchtritts durch die Gefäßwand läßt uns freilich die sichere Beobachtungsmöglichkeit im Stich; da nun aber für die ersteren die Amöboidität und damit auch ein, wenn auch nur beschränktes Wanderungsvermögen feststeht, so ist schon aus diesem Grunde mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß sie ebenfalls die Gefäße in kleiner und größerer Zahl verlassen, nachdem sie sich der Gefäßwand angelagert haben. Noch bestimmter weisen hierauf die Befunde hin, welche an den nach vollender Emigration in den Geweben und namentlich in den für die Beobachtung günstigeren Exsudaten auftauchen. Daß unter denselben auch richtige typische Lymphocyten vertreten sind, dafür liegen mehrfache zuverlässige Angaben vor.

Hammerl¹⁾, welcher im Marchandschen Laboratorium arbeitete, fand in Schwämmchen, welche 24 Stunden in der Peritonealhöhle von Fröschen gelegen hatten, neben einer Mehrzahl von Zellen mit unregelmäßigen, gelappten und zerschnürten Kernen auch Zellen „mit kleinen runden Kernen, welche nur von einem schmalen Saum von Protoplasma umgeben sind und die allgemein als Lymphocyten bezeichnet werden“; daß dieselben aus dem Blute stammen, betrachtet

¹⁾ Hammerl, Über die beim Kaltblüter in Fremdkörper einwandernde Zellformen u. s. w. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. XIX. 1896.

der Autor als zweifellos. Bei ähnlichen Versuchen mit Hollundermarkplättchen, die Fröschen teils in die Lymphsäcke, teils in die Peritonealhöhle eingeführt wurden, kam Arnold¹⁾ ebenfalls zu dem Resultat, daß „zu einer Zeit, in welcher die Beteiligung des fixen Gewebes bzw. histiogener Wanderzellen ausgeschlossen war, einkernige, mehrkernige und vielkernige Zellen, also verschiedene Zellformen (in den Fremdkörpern) gefunden werden, welche somit nur hämatogener Herkunft sein können“ und er gibt von den einkernigen Zellen eine Beschreibung, welche auf die Lymphocyten paßt, indem sie runde oder längliche, häufig eingebuchtete Kerne und einen bald schmalen, bald breiteren Protoplasmasaum zeigten; bemerkenswert ist, daß schon Arnold sowohl aus dem Befunde aller möglichen Übergangsformen zwischen diesen kleinen Zellen und den polymorph- und mehrkernigen Elementen, sowie aus seinen schon oben von mir erwähnten Beobachtungen an den lebenden Zellen den Schluß zieht, daß beide Zellarten genetisch zusammengehören. Schließlich sei hier auch Klemensiewicz genannt, welcher (a. a. O.) bei seinen Studien über Froschkeratitis feststellte, daß das durch Auswanderung der Leukocyten aus den Randgefäßen der Hornhaut entstehende „primäre Exsudat“ zwar hauptsächlich aus polymorphkernigen Zellen besteht, daß aber „höchstwahrscheinlich in unmittelbarer Nähe des Blutgefäßsystems uninukleäre Leukocyten in wechselnder Menge beigemischt sind“, in der Hornhaut selbst war die Zahl der letzteren stets eine sehr unbedeutende, geringer als in der Nachbarschaft der Gefäße, womit die schon oben angeführte, sehr wichtige Beobachtung desselben Autors im Einklange steht, „daß gelegentlich anscheinend uninukleäre Leukocyten nach dem Durchtritt durch die Gefäßwand als polymorphkernige im Gewebe weiterwandern“.

Arnold sowohl als Klemensiewicz sprechen sich also nicht nur für eine Emigration von Lymphocyten, sondern auch für eine progressive Entwicklung derselben zu polymorphkernigen Wanderzellen aus; während der erstere diese Metamorphose aus dem Nebeneinander vor Übergangsformen und

¹⁾ J. Arnold, Altes und Neues über Wanderzellen. insbesondere deren Herkunft und Umwandlungen. Dieses Archiv, Bd. 132. 1893.

aus der wandelbaren Beschaffenheit der Kerne an lebend beobachteten Zellen erschließt, hat Klemensiewicz das veränderte Aussehen, welches die emigrierten Zellen auf verschiedenen Stationen ihres Weges zeigen, konstatiert. Zu demselben Schlusse werden wir aber auch durch eine andere Tatsache gedrängt, das ist nämlich das sehr bald eintretende, fast vollständige Verschwinden lymphocytärer Gebilde aus den entzündlichen Exsudaten; um einen in die Bauchhöhle oder in die Lymphsäcke eingeführten Fremdkörper sieht man schon nach 24 Stunden fast ausschließlich Zellen angesammelt, die sich durch bedeutende Größe und exquisit polymorphe Kerne auszeichnen, während kleinere uninukleäre Formen fast ganz vermißt werden. Die sorgfältigsten Studien über die Beschaffenheit der entzündlichen Exsudate in verschiedenen Zeiträumen hat wohl Arnold gemacht und ich führe einige Sätze aus seinem schon citierten Aufsätze über „Teilungsvorgänge an den Wanderzellen“ (Archiv f. mikrosk. Anatomie, XXX, S. 205. 1887) an, bei der Beobachtung am lebenden Objekt war nach einigen Stunden „die Größe der einwandernden Zellen wechselnd, im allgemeinen überwiegen die kleineren, dazwischen kommen aber auch häufig größere vor“, „am zweiten Tage nimmt die Zahl der größeren Zellen zu, diejenige der kleineren ab und zwar, wie die direkte Beobachtung lehrt, nicht nur wegen der vermehrten Ansiedlung der ersteren, sondern auch wegen der Umwandlung der kleineren Zellen in größere“, „am dritten Tage wird die Zahl der größeren Zellen eine noch beträchtlichere“.

Die hiermit in positiver Weise von Arnold konstatierte allmähliche Veränderung des numerischen Verhältnisses zwischen kleineren und größeren Zellen (daß dieselben im wesentlichen den Lymphocyten und den polymorphkernigen Leukocyten entsprechen, geht aus den anderweitigen, schon oben von mir erwähnten Angaben Arnolds hervor) zu Gunsten der letzteren läßt sich natürlich nicht daraus ableiten, daß die Lymphocyten vermöge ihrer trägen Kontraktilität und wegen ihrer meistens auch geringeren Anzahl im Blute auch nur in geringerer Zahl auswandern als die polymorphkernigen Leukocyten, das relative

Zahlenverhältnis mußte ja immer dasselbe bleiben; wenn gleichzeitig mit einem Lymphocyt 10 größere Leukocyten emigrieren, so würden später im Exsudat 2 auf 20, 3 auf 30 u. s. w. kommen. Eine Veränderung dieser Relation dadurch, daß mit der Zeit die Emigration der Lymphocyten immer mehr abnimmt oder dadurch, daß die Emigration der polymorphkernigen Zellen in allmählich sich steigerndem Tempo erfolgt, anzunehmen, liegt aber nicht der mindeste Grund vor und somit sehen wir uns zur Erklärung allerdings zu der Annahme gezwungen, daß sehr bald auf die Emigration eine Umwandlung der kleineren in größere Zellen, der Lymphocyten in polymorphkernige Zellen erfolgt, womit auch übereinstimmt, daß allem Anschein nach in den entzündlichen Exsudaten nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute Verminderung der Zahl der Lymphocyten erfolgt.

Das Gesamtergebnis der vorstehenden, auf das Froschblut sich beziehenden Erörterungen würde also dahin zusammenzufassen sein, daß die verschiedenen in demselben enthaltenen Leukocytenformen eine kontinuierliche Entwicklungsreihe bilden, deren beide Endpunkte die Lymphocyten und die polymorphkernigen Zellen sind; diese Ansicht wurde begründet durch drei Befunde:

1. im zirkulierenden Blute lassen sich alle Übergänge zwischen den extremen Formen nebeneinander nachweisen;
2. dem Blute werden aus dem Knochenmark, der einzigen oder wenigstens stark dominierenden Bildungsstätte der Leukocyten fast ausschließlich Lymphocyten zugeführt, während im zirkulierenden Blute größere polymorphkernige Leukocyten meistens überwiegen;
3. in entzündlichen Exsudaten nimmt die Zahl der Lymphocyten während des Verlaufs des Emigrationsvorganges zu Gunsten der polymorphkernigen großen Zellen ab.

Wir haben hiermit, wie mir scheint, die Grundlage für ein Urteil darüber gewonnen, für welche Ansicht in dem in neuerer Zeit besonders lebhaft geführten Streite, ob bei den Menschen und den Säugetieren die verschiedenen Leukocytengruppen scharf voneinander zu trennen sind oder ob sie eine untrennbare, durch Zwischenglieder verbundene Zellfamilie darstellen, die Wahrscheinlichkeit spricht. Eine direkte Übertragung der am Frosch gewonnenen Untersuchungsergebnisse ist wegen der abweichenden Organisationsverhältnisse selbstverständlich ausgeschlossen. Es würde sich also darum handeln, zu ermitteln, wie es sich bei dem menschlichen Körper in den genannten drei Beziehungen verhält?

Was zunächst die im zirkulierenden Blute vorhandenen Elemente betrifft, so ist bereits oben konstatiert worden, daß einschneidende Unterschiede in Bezug auf die physiologische Lebenstätigkeit der Zellen nicht bestehen, insofern allen gemeinsam eine allerdings verschieden entwickelte aktive Bewegungsfähigkeit zukommt und der Gedanke, daß aus einer nur sehr trägen und wenig mobilen Zelle unter günstigen Verhältnissen ein zu lebhaften Bewegungen befähigter Zellorganismus sich entwickelt, wird gewiß niemand zurückschrecken. Wenn wir uns also nach einem haltbaren momentum divisionis umsehen, kann dasselbe nur auf dem Gebiete der morphologischen Eigentümlichkeiten der verschiedenen Zellen liegen. Halten wir uns an das, was Ehrlich, der Vorkämpfer für die dualistische Lehre, über die normalen Elemente des Menschenblutes sagt¹⁾. so finden wir, daß derselbe zwar „die großen uninukleären Zellen“, „die Übergangsformen“ und die neutrophilen „multi-nukleären Leukocyten“ als zu einer Entwicklungsreihe gehörig zusammenfaßt, daß er dagegen die Gruppe der Lymphocyten als eine ganz aparte Zellspezies betrachtet und jede Brücke zwischen ihnen und dem Anfangsgliede jener Reihe, den großen uninukleären Zellen, leugnet. Es ist bekannt, daß diese Ehrlichsche Behauptung bereits von verschiedenen Seiten lebhaften Widerspruch erfahren hat, neuestens ist demselben insbesondere

¹⁾ Ehrlich und Lazarus, Die Anämie I in Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Bd. VIII.

von E. Grawitz¹⁾ und Loewit²⁾ in überzeugender Darstellung Ausdruck gegeben worden. Die von Ehrlich angegebenen morphologischen Unterscheidungszeichen können allerdings nicht genügen, sie sind mehr quantitativ als qualitativ; nach Ehrlich sind die „großen uninukleären Zellen“ 2—3 mal so groß als die Lymphocyten, es wird aber zugegeben, daß es, namentlich bei der lymphatischen Leukämie, auch größere Lymphocyten gibt und daß andererseits auch „kleine neutrophile Pseudolymphocyten“ vorkommen; das homogene Zellprotoplasma soll ferner bei beiden Zellarten basophil sein, bei den Lymphocyten „bei gewissen Färbungsarten“ stärker als der Kern, bei den großen uninukleären Zellen dagegen in geringerem Grade; bei den ersteren liegt der Kern konzentrisch, d. h. zentral, bei den letzteren meistens exzentrisch, auf den Figuren (S. 46 und 47) sieht man aber Lymphocyten abgebildet mit deutlich exzentrischer Lage und halbmondförmigem Saum. Es ist hiernach kaum verständlich, wenn Ehrlich sagt, daß beide Zellarten „in ihrer ganzen Erscheinungsweise voneinander durchaus abweichen“ und daß Übergänge zwischen beiden vermißt werden. Mir scheint vielmehr aus der angegebenen Charakteristik eine nahe Verwandtschaft unzweideutig hervorzugehen und wenn auch die unmittelbare Beobachtung des Umwandlungsprozesses ausgeschlossen ist, so fehlt doch jeder Grund, die Möglichkeit eines solchen zu leugnen, Loewit (a. a. O.) hat mit Recht darauf hingewiesen, wie mit der funktionellen Änderung vieler Zellen, z. B. der Drüsenzellen, auch chemische und morphologische Abänderungen einhergehen, ein solcher Einfluß könnte sich ja auch bei den Leukocyten im Verlauf ihrer Existenz geltend machen. Jedenfalls ist ein Beweis für die Berechtigung einer prinzipiellen Sonderung der verschiedenen Leukocytenformen in zwei Gruppen, die keine Gemeinschaft miteinander haben, der Beobachtung am zirkulierenden Blute auch bei dem Menschen und, soweit dieselben

¹⁾ E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl. 1902.

²⁾ Loewit, Die Beziehungen der einzelnen Leukocytenformen zueinander in Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. allgem. Pathol. u. path. Anat. VII. Jahrg. 1903.

untersucht worden sind, den Säugetieren im allgemeinen nicht zu entnehmen.

Läßt sich nun aber, fragen wir weiter, eine spezifisch verschiedene Beschaffenheit der Leukocyten dadurch nachweisen, daß sie verschiedenen Blutbildungsorganen entstammen? Gerade auf diese Art von Beweisführung ist von Ehrlich und seiner Schule viel Wert gelegt worden; ich habe dagegen einzuwenden, 1. daß die Beobachtungen über die aus den einzelnen Blutbildungsorganen hervorgehenden Leukocytenformen noch sehr mangelhaft sind, 2. daß, wenn sich hier auch wirklich wichtige Differenzen zeigen, damit doch nicht ausgeschlossen ist, daß im zirkulierenden Blute diese Differenzen durch Umwandlung einer Form in die andere sich verwischen.

Bekanntlich hat Ehrlich seine Ansicht dahin formuliert, daß die multinukleären neutrophilen Zellen aus dem Knochenmark, die Lymphocyten aus den Lymphdrüsen, bzw. dem lymphatischen Apparat im allgemeinen, und teilweise auch vielleicht aus der Milz herkommen. Was das Knochenmark betrifft, so habe ich nicht ermitteln können, auf welche Beobachtungen die dezidierte Behauptung Ehrlichs zurückzuführen ist; nur Untersuchungen des Blutes der Knochenvenen, wie ich sie am Frosche ausgeführt und beschrieben habe, können selbstverständlich darüber Aufschluß geben, welcher Art die Mitgift ist, welche das Blut durch das Knochenmark erhält; Mitteilungen von Ehrlich oder seinen Schülern hierüber sind mir nicht bekannt geworden, es existieren überhaupt nur einzelne und z. T. widersprechende Angaben über diesen Gegenstand. Es wären hier anzuführen Loewits¹⁾ Untersuchungen am Blute der Knochenvene des Unterschenkels bei Kaninchen, nach welchen dieses „nicht mehrkernige, sondern einkernige junge Elemente weißer Blutzellen in größerer Zahl als das Venenblut anderer Organe enthält“; während in der Arteria cruralis die Verhältniszahl zwischen „einkernigen kleinen und größeren Leukocyten“ einerseits und zwei- und mehrkernigen“ andererseits etwa 18:82 gefunden wurde, war sie in

¹⁾ Loewit, Über Neubildungen und Zerfall weißer Blutkörperchen. Wiener Akad. Sitzungsber. Bd. 92. 1885.

Virchows Archiv f. pathol. Anat. Bd. 174. Hft. 1.

jener Knochenvene 40 : 60, sodaß das Verhältniß sich also hier um mehr als das Doppelte zu Gunsten der einkernigen Formen verändert zeigte. Eine von Loewit 2 Jahre später veröffentlichte Arbeit¹⁾ ergab ihm eine Bestätigung dieser Befunde. Ganz anders freilich lauten die Resultate, welche v. Rojetzki²⁾ am Hunde bei vergleichenden Zählungen der Blutkörperchen aus der Arteria nutritia der Tibia und der korrespondierenden Vene erhalten hatte, er fand in letzterer die „jungen Zellen“, nämlich die jungen Lymphocyten erheblich vermindert, ferner liegen einige Angaben von Werigo und Jegunow (Pflügers Archiv Bd. 84) sowie von Zenoni (in Zieglers Beitr. Bd. 16) vor, dieselben geben gleichfalls jedoch über die normale Beschaffenheit des Knochenmarkblutes keinen hinreichenden Aufschluß. Ganz unberechtigt scheint es mir, wenn Ehrlich-Lazarus (a. a. O. S. 76) sich dahin aussprechen, daß „vergleichenden Zählungen des arteriellen und venösen Blutes eines Knochenmarksbezirktes gar kein Wert zuerkannt werden kann“, ich halte dies vielmehr für den einzigen, sicheren Weg, welcher zum Ziele führt und uns Kenntniss von der Menge und der Beschaffenheit der aus dem Knochenmark dem Blute zugeführten Elemente geben kann und ich bedauere, daß ich selbst noch nicht umfassende Untersuchungen in dieser Richtung angestellt habe.

Der bezeichnete Mangel in der Ehrlichschen Beweisführung kann, worauf hier nochmals hingewiesen sei, nicht durch die einfache Untersuchung der besonderen Beschaffenheit der Zellen im Gewebe des Knochenmarks ersetzt werden, denn es besteht, wie wir bereits am Frosch gesehen haben, keine notwendige Kongruenz zwischen Gewebszellen und Blutzellen, mit anderen Worten, im Gewebe können sich mannigfache Besonderheiten der Zellen zeigen, die an den in das Blut übergehenden Zellen fehlen; sehr instruktiv in dieser Beziehung sind

¹⁾ Loewit, Die Umwandlung der Erythroblasten in rote Blutkörperchen. Ebendasselbst. Bd. 95. 1887.

²⁾ v. Rojetzki, Contributions à l'étude de la moelle hématopoétique de moelle osseuse. Arch. de sciences biolog. Petersburg 1877 (zit. nach Ehrlich).

die schon zitierten Abbildungen Bizzozeros (a. a. O. Fig. 2 u. 3) vom Knochenmark der Vögel, wo große multinukleäre Elemente zahlreich im Gewebe, aber nicht in den Gefäßen zu sehen sind, was ich damit geglaubt habe erklären zu können, daß nur die durch einen Proliferationsprozeß aus jenen Gewebszellen hervorgehenden jungen Elemente in Gestalt kleiner rundkerniger Zellen in die Blutgefäße eindringen. So folgt also aus dem Reichtum des Knochenmarks an großen neutrophilen einkernigen oder polymorphkernigen Markzellen keineswegs, daß sich Zellen derselben Art auch dem Blute beimischen müssen.

Ebenso muß ich auch den weitverbreiteten Glauben zerstören, daß durch pathologische Beobachtungen der Beweis dafür erbracht werden kann, daß das Knochenmark (und dasselbe gilt auch für alle anderen Organe der Blutbildung) im physiologischen Zustande eine bestimmte Art von Leukocyten erzeugt. Wenn aus der Vermehrung oder der Verminderung einer bestimmten Art farbloser Zellen im Blute bei Erkrankung eines dieser Organe der Schluß abgeleitet werden soll, daß in letzterem die normale Bildungsstätte für diese Art von Leukocyten zu suchen sei, so müßten Voraussetzungen erfüllt sein, die jedenfalls nur in höchst seltenen Fällen zutreffen, es müßte zunächst feststehen, daß die Erkrankung auf ein einzelnes blutbildendes Organ, etwa das Knochenmark beschränkt ist, ohne die physiologische Tätigkeit anderer blutbildenden Organe zu stören, ferner aber wäre es erforderlich nachzuweisen, daß die Erkrankung nur zu einer einfachen Steigerung, bzw. Herabsetzung der normalen Zellbildungstätigkeit in jenem erkrankten Organ ohne qualitative Veränderung derselben geführt hat. Wie unsicher die aus pathologischen Fällen für die physiologischen Zustände abzuleitenden Schlüsse sind, dürfte am besten daraus hervorgehen, daß Ehrlich-Lazarus (a. a. O. S. 68) eine bei gewissen Erkrankungen der Lymphdrüsen, z. B. Lymphsarkomen von ihnen beobachtete bedeutende Herabsetzung der Lymphocytenzahl auf die Ausschaltung der Drüsenfunktion beziehen, während sie kurz vorher (S. 62) bei Besprechung der Kurloffschen Milzexstirpationen den Satz aussprechen, daß nach allgemeinen biologischen Gesetzen der Ausfall der von

einem Organe gelieferten Quote an Leukocyten, wenn er bedeutend ist, eine Überproduktion der betreffenden Zellart in einem vikariierenden Organ bedingt.

Von einer großen Wichtigkeit klinischer Erfahrungen für die Erkenntnis der Bedeutung des Knochenmarks als Quelle einer bestimmten Leukocytenart, wie Ehrlich-Lazarus behaupten, kann deshalb füglich nicht die Rede sein; das zeigt sich auch an der verschiedenen Deutung, welche ein von Nothnagel¹⁾ unter der Bezeichnung „Lymphadenia ossium“ beschriebener Fall von allgemeiner Osteosklerose erfahren hat; hier bestand eine leichte Leukocytose, unter den Leukocyten waren vorwiegend multinukleäre mit neutrophiler Granulation, mäßig viele Lymphocyten; Notnagel meint, daß „nach Maßgabe des gegenwärtigen Standes der Frage“ die Leukocyten hier überwiegend oder ganz aus Milz und Lymphdrüsen stammen müßten, welche also vikariierend eingetreten wären für das durch Sklerose vernichtete Knochenmark, Ehrlich-Lazarus halten ebenfalls im vorliegenden Fall den Blutbefund für ausreichend erklärt durch den Ausfall der Knochenmarksfunktion, trotz der normalen oder vielleicht sogar, da es sich um eine, wenn auch nur geringe Leukocytose handelt, vermehrten Menge der multinukleären neutrophilen Zellen! Während diese Autoren aber von der Ansicht ausgehen, daß unter den gegebenen pathologischen Verhältnissen die Lymphdrüsen die ihnen normal nicht zukommende Funktion der Bildung neutrophiler Zellen übernommen haben, sagt E. Grawitz (a. a. O. S. 103), daß der Fall „mit größter Wahrscheinlichkeit“ dafür spräche, daß auch physiologischerweise aus dem lymphatischen System neutrophile Zellen hervorgehen. Man muß daher Loewit²⁾ Recht geben, wenn er einen ganz ähnlichen Fall von Baumgarten³⁾, wo sich bei bestehender weitverbreiteter Sklerose der Knochen „die gewöhn-

1) Nothnagel, Über eine eigentümliche perniziöse Knochenerkrankung („Lymphadenia ossinea“). Virchows Festschr. Bd. 2. 1891.

2) Loewit in Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. a. a. O. S. 62.

3) Baumgarten, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgem. Osteosklerose. Arb. aus dem Tübinger Path. Institut. Bd. 2. 1899.

liche Zahl von multinukleären Leukocyten mit neutrophilen Granulationen, ferner Lymphocyten in richtigem Mengeverhältnis zu den multinukleären Formen (1 : 3)“ fanden, die Blutmischung also normal war, zu dem Hinweis darauf benutzt, daß die „Annahme des Knochenmarks als der einzigen Bildungsstätte der multinukleären neutrophilen Leukocyten nicht allen Beobachtungen gerecht zu werden vermag.“

Wenn wir nach diesen Erörterungen also leider bekennen müssen, daß wir noch vollständig darüber im Unklaren sind, welcher Art das Zellmaterial ist, welches das Knochenmark dem Blute übergibt, ob eine oder mehrere verschiedene Arten von Leukocyten in demselben vertreten sind und welche etwa vorherrscht, so steht es mit unseren Kenntnissen hinsichtlich der Milz nicht besser, es fehlen alle exakten Untersuchungen über die Leukocyten des Milzvenenblutes in Bezug auf ihre Qualität. Ehrlich hat sich in dieser Beziehung in seinen letzten Veröffentlichungen nicht bestimmt ausgesprochen und seine Versuche, durch Milzexstirpationen Aufschluß zu gewinnen, muß ich nach Obigem als verfehlt bezeichnen, da eine Bedingung des Erfolges, nämlich das ungestörte Vontattengehen der physiologischen Funktionen der übrigen blutbildenden Organe, nicht erfüllt ist, wie aus der, wie er selbst sagt, als sichere Tatsache konstatierten Vergrößerung der Lymphdrüsen im Gefolge der Milzexstirpation, wodurch ein neuer, in seinen Wirkungen einstweilen nicht sicher zu berechnender Faktor in den Versuch eingeschaltet wird, (ganz abgesehen von dem noch zweifelhaften Verhalten des Knochenmarks in solchen Fällen) deutlich zu ersehen ist.

Keineswegs abgeschlossen ist nun aber ferner auch die Frage, welche Elemente aus den Lymphdrüsen (und dem lymphatischen Apparate im weiteren Sinne) dem Blute zugeführt werden. Insofern freilich stehen wir hier auf gesichertem Boden, als es keinem Zweifel unterliegt, daß es der Hauptsache nach kleine Lymphocyten sind, welche hier produziert werden und als solche durch den Ductus thoracicus in das Blutgefäßsystem gelangen; strittig aber ist, wie schon erwähnt, ob auch multinukleäre neutrophile Zellen aus dieser Quelle entstammen.

Zwingende Gründe für die entschiedene Ablehnung dieser Annahme durch Ehrlich u. a. liegen nicht vor; pathologische Beobachtungen sind dafür aus den angegebenen Gründen nicht unbedenklich zu verwerten, experimentelle Untersuchungen, wie sie z. B. B. Biedl und Decastello¹⁾ ausgeführt haben, indem sie das Lymphdrüsensystem durch Anlegung einer Fistel des Ductus thoracicus zum größten Teile ausschalteten, können ebenfalls nicht zu einem unzweideutigen Resultate führen, es gilt für sie dasselbe, was soeben über den Wert von Milzexstirpationen angegeben worden ist; wir sind auch hier also lediglich auf die anatomisch-mikroskopische Untersuchungsmethode angewiesen, der physiologisch normale Inhalt der Lymphgefäße muß darüber entscheiden. Hier begegnen wir nun der schon lange bekannten, in neuerer Zeit wohl zu sehr außer Acht gelassenen Tatsache, daß außer den kleinen lymphocytären Zellen auch größere, polymorph- oder mehrkernige Elemente in kleinerer oder größerer Zahl in der Lymphe vorhanden sind. v. Kölliker erwähnt bereits in seiner 1854 erschienenen *Mikroskopischen Anatomie* (Bd. II, S. 563) Zellen von 0,0055 Lin. Durchmesser und fand in denselben hufeisen- oder bisquittförmige, selten wirklich mehrfache Kerne, Virchow²⁾ beschreibt einige Jahre später als Bestandteil des durch Verschließung des Ductus thoracicus aufgestauten Chylus „Zellen mit hufeisenförmigen oder gekerbten Kernen“ von 0.0062“. Damit übereinstimmend sind die Angaben aus späterer und neuester Zeit; v. Ebner³⁾ bildet aus dem zuführenden Lymphgefäß einer menschlichen mesenterialen Lymphdrüse große Zellen mit eingebuchteten und doppelten Kernen ab (S. 716) und ebensolche aus den Lymphbahnen einer Halslymphdrüse (S. 701); ebenso erwähnt ferner Flemming⁴⁾ das „massenhafte“ Vorkommen von charakteristischen großen polymorphkernigen Leukocyten im Gewebe der Lymphdrüsenkapseln und der Trabekel „hier vielleicht auch teilweise in

1) Biedl u. Decastello, Die Änderungen der Blutbilder nach Unterbrechung des Lymphzuflusses. *Pflügers Archiv*. Bd. 86. 1901.

2) Virchow, *Ges. Abhandl.* S. 215. 1858.

3) v. Ebner-Kölliker, *Handb. d. Gewebslehre*. Bd. III. 1902.

4) Flemming, *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd. XXIV, S. 80, 1885.

wirklichen Lymphgefäßen liegend“ und bemerkt, daß im Gegensatz zu diesem Befunde derartige Zellen nur vereinzelt in den Keimzentren normaler Drüsen und überhaupt in den Knoten und Strängen adenoider Substanz zu finden sind. Daß es sich bei diesen Befunden wirklich um Zellen handelt, deren Ursprung auf die Lymphdrüsen zurückzuführen ist und nicht, wie eingewandt werden kann, um aus dem Blute emigrierte Leukocyten, läßt sich einstweilen ebensowenig beweisen als widerlegen, doch dürfte zu Gunsten jener Ansicht gerade die topographische Verteilung dieser großen polymorphkernigen Zellen sprechen, ihr Vorkommen in den Lymphbahnen und ihr Fehlen in dem lymphoiden Gewebe der Lymphdrüsen; würden sie aus den Blutkapillaren des letzteren in die Lymphräume hineingelangen, so müßten sie auch in dem Gewebe, durch welches sie ihren Weg zu nehmen gezwungen sind, sich zeigen.

Müssen wir diese Streitfrage demnach auch vorläufig in suspenso lassen, so ist es doch gewiß, daß die von Ehrlich geforderte prinzipielle Trennung der Lymphocyten als einer spezifisch differenten Zellspezies von den übrigen Leukocyten zur Voraussetzung hat, daß die aus den Lymphdrüsen in das Blut gelangenden Lymphocyten auch späterhin keine progressive Entwicklung in der Lymphe und im Blute durchmachen, daß hier demnach ihr numerisches Verhältnis zu den polymorphkernigen Zellen der Menge, in welcher sie dem Blute zugeführt werden, entspricht. Bekanntlich ist dieses Verhältnis im zirkulierenden Blute ziemlich konstant, etwa 1 : 3, wir müßten also annehmen, daß die Zufuhr dieser Zellen aus den blutbildenden Organen in etwa demselben Verhältnis stattfände. Eine auch nur annähernd zuverlässige Feststellung hierüber ist natürlich ganz unmöglich und doch liegen einige Untersuchungen vor, die diese Annahme zweifelhaft zu machen scheinen, vielmehr auf eine Divergenz zwischen der Zahl der zugeführten und der im zirkulierenden Blute enthaltenen Lymphocyten hindeuten, Angaben, die allerdings schon deshalb mit großer Reserve aufzunehmen sind, weil auch über den natürlichen Verbrauch von Lymphocyten durch Austritt aus den Gefäßen oder Zerfall selbst jede approximativ brauchbare Schätzung fehlt; ich beschränke

mich darauf, anzuführen, daß Biedl und Decastello (a. a. O.) nach sorgfältigen Zählungen für den Hund eine tägliche Gesamtzufuhr von 1000 Millionen Lymphocyten durch den Ductus thoracicus berechnet haben, während sie im Gesamtblute eine Lymphocytenzahl von nur 1500—2000 Millionen annehmen, woraus man allerdings auf einen sehr starken Verbrauch in der einen oder anderen Weise schließen müßte, wenn man nicht eine Umwandlung annehmen will (vgl. auch Winternitz (Archiv f. experim. Pathol. Bd. 36).

Im Rückblick auf die im ersten Teile des Aufsatzes besprochenen Beobachtungen am Frosche muß schließlich die Frage aufgeworfen werden, wie verhalten sich denn die Leukocyten der Warmblüter bei der Emigration? Haben wir Grund anzunehmen, daß auch hier, ähnlich wie bei dem Frosche, sich an den Emigrationsprozeß eine Umwandlung der Leukocyten anschließt? Diese Möglichkeit ist bisher kaum ernstlich in Erwägung gezogen worden, wenn auch einzelne Stimmen sich zu Gunsten derselben erhoben haben. Ich selbst¹⁾ habe vor längerer Zeit einen später vielfach zitierten Versuch beschrieben, der mir diese Frage sehr nahelegte, ohne daß ich zu einer Entscheidung gelangen konnte und auch den nachfolgenden Untersuchern, die den Versuch wiederholt bestätigt haben, ist es nicht gelungen, eine befriedigende Aufklärung zu geben, wenn auch manche derselben sich dessen gerühmt haben. Als ich die Beobachtung machte, daß bei einem mit exquisiter „Lymphämie“ behafteten Kranken die unter einem Vesikator angesammelte Exsudatflüssigkeit nicht, wie das Blut des Kranken, kleine Lymphocyten in stark dominierender Menge, sondern vielmehr ausschließlich große polymorphkernige Zellen enthielt, boten sich verschiedene Erklärungen für diesen auffallenden Gegensatz dar, 1. entweder konnten die Exsudatzellen aus dem Gewebe, etwa dem Epithel stammen, also ganz unabhängig vom Blute sein oder 2. es waren aus dem Blute nur die großen Zellen in das Exsudat gelangt, die kleinen zurückgeblieben, endlich 3. es waren kleine Blutzellen mit den größeren gemeinsam ausgetreten, die ersteren hatten aber „nach ihrem

¹⁾ E. Neumann, Farblose Blut- und Eiterzellen. Berl. klin. Wochenschrift. No. 14. 1878.

Durchtritt durch die Gefäßwandungen (oder während desselben?) Veränderungen in Bezug auf Größe, amöboide Fähigkeit und Kernbildung erlitten“ und waren so den großen Blutzellen ähnlich geworden. Ich wagte damals nicht eine Wahl zwischen diesen drei Möglichkeiten zu treffen, sondern enthielt mich einer Entscheidung. Gegenwärtig ist man ziemlich allgemein über die Frage zur Tagesordnung übergegangen, indem man es als unumstößlich verkündet, daß nur die zweite der genannten Erklärungen in Betracht kommen kann; ich bin darüber anderer Ansicht und möchte nunmehr als wahrscheinlich betrachten, was ich damals als möglich bezeichnete, nämlich daß bei diesem Versuche eine Umbildung von Lymphocyten in größere polymorphkernige Zellen stattfindet. Der einzige Beobachter, der bisher zu einer ähnlichen Auffassung gelangt ist, scheint Benda¹⁾ zu sein, welcher in Fällen akuter Leukämie, die aus Lymphomen der Niere entstehenden Nierenabszesse untersuchte und die multinukleären Leukocyten derselben aus einer Umbildung der Lymphocyten des Blutes ableitete; die in dem Ehrlichschen Werke²⁾ enthaltene zurechtweisende Zurückweisung dieser ketzerischen Ansicht Bendas ist weit davon entfernt, eine Widerlegung durch Gründe zu sein und kann wohl nur den zahlreichen Gläubigen als eine solche gelten.

Der Weg, der uns zur richtigen Beurteilung der einschlägigen Verhältnisse führen kann, ist uns vorgeschrieben durch die am Frosche zu diesem Zweck angestellten Beobachtungen. Zunächst wäre festzustellen, ob die Lymphocyten fähig sind zu emigrieren? Wir müssen die Frage nach den bereits oben erwähnten Erfahrungen unbedingt bejahen, die älteren Beobachtungen von Ranvier, sowie die neueren Mitteilungen von Jolly (a. a. O.), denen sich auch Arbeiten von A. Wolff³⁾ und

¹⁾ Benda, Verhandl. des IV. Kongresses f. innere Medizin. 1897.

²⁾ Ehrlich-Pincus, Akute lymphatische Leukämie in Nothnagels Handb. der spez. Path. u. Ther. Bd. 8. III. 1901.

³⁾ A. Wolff. Über die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

H. Hirschfeld¹⁾ anschließen, haben gelehrt, daß die Lymphocyten des menschlichen Blutes ein kontraktiles Protoplasma besitzen und nicht nur aktive Formveränderungen zeigen, sondern auch, wie Jolly bemerkt, sich fortbewegen können („reptation véritable“, „mouvements amiboides avec déplacement“), wenn sie in diesen Erscheinungen auch hinter den größeren polymorphkernigen Zellen weit zurückstehen; der Satz, daß „die Lymphocyten unter keinen Umständen die geringste Eigenbewegung zeigen“, ist also irrig.

Ferner wird man gegenwärtig es als erwiesen ansehen können, daß sie vermöge ihrer amöboiden Eigenschaft wirklich emigrieren, wenn auch in erheblich geringerer Zahl als es unter den gleichen Umständen die ausgesprochenen „Wanderzellen“ tun. Der Beweis hierfür ist gegeben durch ihr Auftreten in entzündlichen Exsudaten. Schon seit längerer Zeit ist es mir bekannt, daß in dem schleimig-eitrigen Sekret entzündeter Tonsillen sich meistens große Mengen von Lymphocyten befinden, später stellte Pappenheim²⁾ denselben Befund für gonorrhoeische Urethraexkrete fest; A. Wolff (a. a. O.) erwähnt ihn bei Pleuraexsudaten, Almkvist³⁾, welcher bei Meerschweinchen durch Injektionen Peritonitis erzeugte und sehr genau in verschieden langer Zeit nach der Injektion den Bauchhöhleninhalt untersuchte, fand bereits in den ersten Stunden typische Lymphocytenformen. Diese Angaben genügen, um den Befund sicherzustellen. Es könnte ja nun freilich behauptet werden, daß hier doch nur Ausnahmefälle vorliegen und daß für gewöhnlich die Lymphocyten wegen ihrer nur sehr trägen Aktion innerhalb der Gefäße zurückbleiben, es ist dies aber schon deshalb kaum wahrscheinlich, weil die aufgeführten Beispiele sich auf ganz verschiedene Organe und auf Entzündungen, die durch sehr verschiedene „Reize“ hervor-

1) Hirschfeld. Sind die Lymphocyten amöboider Bewegungen fähig? Ebendasselbst 1901.

2) Pappenheim, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Urethraexkret. Dieses Archiv Bd. 164, 1901.

3) Almkvist, Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. Ebendasselbst Bd. 169. 1902.

gerufen waren, beziehen. Auch schwebt die Annahme, daß die Emigration der beiden Zellarten von ganz verschiedenen Bedingungen abhängig sei, gänzlich in der Luft, möge man dieselbe nun aus einfach physikalischen oder hypothetischen chemotaktischen Einwirkungen ableiten.

Was macht es nun aber wahrscheinlich, daß die emigrierten Lymphocyten außerhalb der Gefäße eine Umwandlung in größere polymorphkernige Zellen erfahren? Ein ausreichendes Beweismaterial existiert, wie zugegeben werden muß, nicht, aber ich möchte folgendes anführen, Wenn bei einer Entzündung Lymphocyten auswandern, so ist anzunehmen, daß dieser Vorgang auch fort dauert, ebensolange wie der Austritt der übrigen Zellen und ebenso, wie diese, müßten sie, vorausgesetzt, daß sie ihre charakteristischen Eigenschaften beibehalten, während der Dauer des Entzündungsprozesses an Zahl zunehmen; wir wissen aber, daß dies nicht der Fall ist, wenigstens sehr häufig nicht, es kann als Regel gelten, daß wir im richtigen Eiter nicht einen einzigen typischen Lymphocyten antreffen. Es wird dies umsomehr auffallen, je zahlreicher die Lymphocyten im Blute vertreten sind und je größer demnach auch vermutlich die Zahl der emigrierenden Lymphocyten ist; deshalb lege ich allerdings auch der von mir zuerst bei Leukämischen festgestellten Tatsache, daß trotz lymphämischer Beschaffenheit des Blutes die entzündlichen Exsudate, die bekannte Zusammensetzung aus „Eiterzellen“ zeigen, einen großen Wert bei; in dem von mir untersuchten Falle gelang es mir, selbst wenn ich die nach Abtrocknung der Wundfläche frisch hervorquellenden Sekretröpfchen untersuchte, nicht, Lymphocyten aufzufinden, sodaß sich der Gedanke aufdrängen muß, daß die Umwandlung sehr schnell auf dem Wege von dem Gefäßinnern zur Oberfläche schon erfolgen kann. Sehr beachtenswert ist ferner eine Beobachtung, die Almkvist (a. a. O.) bei seinen Versuchen gemacht hat; ebenso wie Arnold (s. o.) bei Fröschen, denen er Hollundermarkplättchen in die Bauchhöhle eingeführt hatte, unter den sich ansammelnden Zellen die Zahl der Lymphocyten von Tag zu Tag abnehmen, die der großen Zellen zunehmen sah. so schien es auch

Almkvist bei der Peritonitis der Meerschweinchen als zeigten sich im Verlaufe von wenigen Stunden nach der Injektion „die Lymphocyten verhältnismäßig zahlreicher in den frischeren, als in den späteren Proben“. Somit dürften wohl bei Tieren der verschiedensten Art die Leukocyten, wenn sie zur Emigration gelangen, sich in ganz übereinstimmender Weise verhalten, wie ja auch in ihren übrigen Eigenschaften ein hoher Grad von Analogie besteht, und die Annahme, daß auch beim Menschen die emigrierenden Lymphocyten einem Umbildungsprozesse unterliegen, ergäbe sich hieraus schließlich mit großer Wahrscheinlichkeit.

Ich unterlasse es hier zunächst, den weiteren Konsequenzen der von mir gegebenen Darstellung, welche, wie man sieht, der Ehrlichschen Lehre diametral entgegengesetzt ist, vor derselben aber vielleicht den Vorzug besitzt, manche Tatsachen, die zur Beurteilung wichtiger sind als klinische Erfahrungen, herangezogen zu haben, nachzugehen, will aber eine Reflexion anschließen, die vielleicht geeignet ist, ein Verständnis für die besprochenen Erscheinungen anzubahnen. Der Gedanke, daß die Leukocyten einer funktionellen Anpassung in Bezug auf ihre Kernformen fähig sind, ist, wie ich erwähnt habe, bereits von mehreren Untersuchern, zuerst von Metschnikoff und Deckhuyzen, dann auch von M. Heidenhain und Jolly ausgesprochen worden; mir scheint es, daß gerade die beschriebenen, bei der Entzündung eintretenden Vorgänge eine weitere Ausdehnung der Betrachtung von diesem Gesichtspunkte aus zulassen. Die Lymphocyten sind Zellen, welche vermöge der in ihnen schlummernden Kräfte mit der Tendenz, sich zu vergrößern und freie Beweglichkeit zu gewinnen, begabt sind, zur Entfaltung dieser Kräfte bedürfen sie günstiger äußerer Bedingungen, es muß ihnen vor allem die Möglichkeit gegeben werden, sich aktiv zu bewegen, diese fehlt oder ist wenigstens sehr beschränkt, solange sie vom Blutstrom fortgetragen werden, sie beginnt erst, wenn diese Zellen an der Gefäßwand zur Ruhe kommen und wenn sie in ein von einem Exsudatsstrom durchtränktes Gewebe hineingelangen; je flüssigkeitsreicher das Gewebe dabei wird, desto größer wird der Spielraum für die von

ihnen auszuführenden Bewegungen, desto leichter und schneller erreichen sie die Akme ihrer Entwicklung in Bezug auf Größenzunahme und Beweglichkeit; daß dabei auch die Kerne infolge der lebhaften Aktionen des Protoplasmas sich in eigentümlicher Weise deformieren müssen, wurde bereits früher besprochen. Dasselbe gilt in noch höherem Maße, wenn sich infolge des Entzündungsprozesses Flüssigkeitsansammlungen in natürlichen Hohlräumen oder innerhalb der Gewebe ausbilden und die Lymphocyten in dieselben hineingeraten. Akute, mit starker Exsudation verbundene Entzündungen sind es daher, bei welchen wir sehr bald fast nur große multinukleäre Zellen vorfinden, wie auch bei passivem, mit Emigration verbundenem Ödem oder Hydrops. Anders liegen die Verhältnisse bei chronischen Entzündungen, bei denen ein flüssiges Exsudat entweder gänzlich fehlt oder nur unbedeutend ist, wie es z. B. bei allen chronischen interstitiellen Entzündungen der verschiedensten Organe, bei der Entstehung der Tuberkel- und syphilitischen Gummiknoten u. s. w. der Fall ist. Die auswandernden Lymphocyten geraten in das relativ trockene Gewebe, der Spielraum zur Ausführung von Bewegung fehlt oder ist sehr beschränkt, sie gelangen nicht zu einer Ausbildung ihrer Kräfte, die an die Ausübung ihrer Funktion geknüpft ist, sie bleiben daher als kleine rundkernige Zellen im Gewebe liegen; aber auch die auswandernden polymorphkernigen Zellen werden, wie es erlaubt sein wird zu vermuten, von demselben Schicksal betroffen, sie verkümmern, eingeengt durch das sie umschließende Gewebe und jeder Bewegungsmöglichkeit beraubt, infolge der Nichtbetätigung der von ihnen bereits erlangten Fähigkeit und bilden sich zu kleinen rundkernigen Lymphocyten zurück.

Das alte vielbesprochene Problem, weshalb bei akuten Entzündungen ganz vorwiegend multinukleäre, bei chronischen dagegen vorwiegend uninukleäre, speziell lymphocytäre Leukocytenformen auftreten und in letzterem Falle die bekannte „kleinzellige Infiltration“ zustande kommt, würde durch die soeben entwickelte Anschauung eine befriedigende Lösung finden und wir hätten nicht nötig, zu der etwas gezwungenen Erklärung einer stärkeren, bzw. schwächeren Alteration der

Gefäßwand unsere Zuflucht zu nehmen (v. Baumgarten). Es dürften außerdem diese Betrachtungen dazu auffordern, aufs neue die Frage nach der Unterscheidung zwischen den bei der Entzündung auftretenden hämatogenen und histiogenen Zellen in Angriff zu nehmen; einstweilen führen ja doch die „Plasmazellen“ Unnas und Marschalkos, die „leukocytoiden Zellen“ Marchands, die „Polyblasten“ Zieglers und Maximöws eine in Bezug auf Ursprung und Definition etwas zweifelhafte Existenz.

V.

Beitrag zur Kenntnis der direkten Kernteilung.

(Aus der Chirurgischen Klinik der Kgl. Universität zu Neapel.)

Von

Dr. Rocco Caminiti.

(Hierzu 9 Figuren im Text.)

Das Thema, welches ich in vorliegender Mitteilung behandeln, hatte ich bereits im Laboratorium meines leider schon verstorbenen Meisters Prof. Nikolaus Kleinenberg in Angriff genommen, und zwar gelegentlich des mir von Kleinenberg anvertrauten und unter seiner Leitung ausgeführten Studiums einer noch wenig bekannten Pennaria. Ich stieß dabei, wie auch bei einem Parasiten der *Alciopa cirrhata*, auf Figuren der direkten Kernteilung, die mich zur Ausführung systematischer Untersuchungen in dieser Richtung hin veranlaßten; meine Arbeit blieb jedoch damals unterbrochen, da ich mich anderen Forschungen widmen mußte.

Vor kurzem begegnete ich zufällig wiederum dieser Form der Zellenvermehrung, und zwar in pathologischen Geweben, bei denen sie noch nicht beschrieben ist; daher entschloß ich mich meine früheren und jetzigen Beobachtungen sowie diejenigen anderer Forscher zusammenzufassen und zu veröffentlichen.