

- Krückmann, Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen.
Dieses Archiv, Supplementheft zu Bd. 138, S. 118.
- Langhans, Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln
und die fibröse Form des Tuberkels. Dies. Archiv, Bd. 42, 1868.
- Maximoff, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neu-
bildung von Bindegewebe. 5. Supplementheft der Beiträge zur
patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie v. Ziegler, 1902.
- Ribbert, Lehrbuch der patholog. Histologie.
- Ritter, Die Epulis und ihre Riesenzellen. Ein Beitrag zum Vergleich
von Geschwulst und Entzündung. Deutsche Zeitschr. f. Chir.,
Bd. 54, 1900.
- Rona, Über das Verhalten der elastischen Fasern in Riesenzellen.
Zieglers Beitr., Bd. 27, S. 349—358.
- Saxer, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen
und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen.
Anatom. Hefte, 1896.
- Virchow, Krankhafte Geschwülste. Dies. Archiv, Bd. 2, S. 210.
- von Verebely, Vastagbél elsödleges sarcomája. Különlenyomat a Magy.
Orv. Arch. V, Köt. 3—4, füzetiböl.
- Winkler, Beitrag zur Frage der „Sarkoide“ (Böck) bzw. der subcutanen
nodulären Tuberkulide (Darier). Archiv f. Dermatologie u.
Syphilis, Bd. LXXVII, 1. Heft, 1905.

XII.

Über eine aus Knochenmark bestehende Ge- schwulst zwischen Niere und Nebenniere.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Heidelberg.)

Von

Dr. Otto Brian.

(Hierzu Tafel XIII.)

Aus echtem Knochenmark bestehende Geschwülste scheinen selten vorzukommen. Wenigstens ist der erste derartige Fall vor kurzem veröffentlicht worden. Gierke¹ beschrieb in der Festschrift für Arnold eine deutlich abgegrenzte, aus Knochenmark bestehende Einlagerung in einer Nebenniere. Andere Beobachtungen sind in der Literatur nicht verzeichnet. Ein Beitrag zur Kenntnis solcher Geschwülste dürfte daher willkommen sein. — Ich gebe zunächst kurz die Krankengeschichte meines Falles.

Einer 62jährigen Frau wurde im August 1901 die linke Brust wegen Karzinoms amputiert, und eine Ausräumung der Achselhöhle angeschlossen. Die mikroskopische Untersuchung ergab Drüsenzellenkrebs der Mamma; die axillären Lymphdrüsen waren nicht karzinomatös erkrankt. Im Herbst 1902 wurde bei der Frau Diabetes und Ischias festgestellt. Die Ischiasbeschwerden waren auch im Frühjahr 1903 noch vorhanden, gleichzeitig aber bestand starker Vaginalansfluß und über der Symphyse war ein Tumor fühlbar, der sich ins kleine Becken verfolgen ließ. Die klinische Diagnose lautete Uteruskarzinom.

Bei der am 25. März 1903 vorgenommenen Sektion wurde folgender Befund erhoben:

Anämische Leiche in gutem Ernährungszustand. Über die linke Brust verläuft in die Achselhöhle hinein eine gut verheilte, glatte Operationsnarbe. Der linke Arm ist stark oedematös, weniger die Beine.

In den serösen Höhlen findet sich eine geringe Menge klarer, gelblicher Flüssigkeit. Der Darm ist stark meteoristisch gebläht. Das Herz ist schlecht kontrahiert, schlaff, lehmfarben; das Myokard fleckig gezeichnet. Das Volumen der Lungen ist vergrößert, die Bläschen gebläht; es besteht Bronchitis und Hypostase.

Der Peritonealüberzug des Zwerchfells ist mit erbsengroßen und kleineren weißlichen, markigen Knötchen besetzt. Der kleinkindskopfgroße Uterus ragt über die Symphyse hervor. Ihm sitzen seitlich und nach hinten eigeße Tumoren (Myome) auf. Das rechte Ovarium ist in eine faustgroße, cystische Geschwulst verwandelt und liegt nach oben zu gegen das Colon transversum. Das linke, von gleicher Beschaffenheit, ist im Cavum Douglasi eingeklemmt, oben mit der Flexura sigmoidea verklebt und in weiße, markige Tumormassen eingebettet, welche das kleine Becken ausfüllen, Aorta, Vena cava und deren Äste komprimieren, die Nerven des Plexus lumbosacralis durchwachsen, den Knochen arrodieren. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind markig infiltriert. — Zwischen linker Niere und Nebenniere befindet sich ein eigerößer, auf dem Durchschnitt gleichmäßig rotbraun gefärbter Tumor von weichelastischer Konsistenz.

In der vergrößerten, weichen Milz liegt ein taubeneigroßer, weißer, fester Knoten mit stark hämorrhagischer Umgebung (nekrotischer alter Infarct mit verändertem Blutpigment). Die Nieren sind stark getrübt.

In der Operationsnarbe der Brust und in der Achselhöhle finden sich keine Geschwulstteile. Das Narbengewebe zusammen mit einer retrosternalen, sonst in mäßiger Größe gebliebenen Struma colloidés komprimiert die linke Vena subclavia, die infolgedessen thrombotisch verschlossen ist.

Anatomische Diagnose: Karcinoma exulcerans fundi uteri myomatosi. Metastasen in den Beckenlymphdrüsen, Fortsetzung gegen die Beckenknochen. Karzinom des Peritoneums. Beiderseitiges Kystoma ovarii.

Pararenaler Tumor. Emphysem, Myodegeneratio cordis, Thrombose der Vena subclavia sinistra.

Die mikroskopische Untersuchung der Uterusgeschwulst und ihrer Metastasen ergab ein Drüsenerzinom. Gefrierschnitte und Celloidinschnitte, die von in 4prozentigem Formol gehärteten Stücken der pararenalen Geschwulst angefertigt wurden, zeigten, daß dieser Tumor aus Knochenmark bestand. (Für die Überlassung der damals angefertigten Schnitte bin ich Herrn Dr. W. Hoffmann zu Dank verpflichtet.) — Der in mehrere Stücke zerteilte Tumor wurde sofort nach der Sektion in 4prozentiges Formol gebracht und nach genügend scheinender Härtung in 80prozentigem Alkohol bis zum Herbst 1905 aufbewahrt. Er hatte seine elastisch-weiche Konsistenz durch die Konservierung nicht verloren, wohl aber war die ursprünglich gleichmäßig rotbraune Färbung in eine schwarzgrau bis hellgrau marmorierte Zeichnung übergegangen. Schon mit bloßem Auge ließ sich eine deutliche bindegewebige Kapsel von durchschnittlich 1 mm Dicke abgrenzen, die sowohl vom Tumor wie vom umgebenden Fettgewebe sich scharf abhebt. Im Innern der Geschwulst sieht man bindegewebige dickere und dünnerne Stränge, die teils unter sich, teils mit der Kapsel zusammenhängen. Die Schnittfläche hat ihr eigen-tümlich speckiges Aussehen behalten und fühlt sich auch noch deutlich fettig an. Die Nebenniere sitzt auf der Geschwulst auf, wie sonst auf dem oberen Nierenpol, sie ist durch lockeres Bindegewebe mit der Kapsel der Geschwulst verbunden und selbst makroskopisch von normalem Aussehen.

Technik: Die nicht ganz vollkommene Härtung des Materials machte eine Nachfixierung der einzubettenden Stücke notwendig. Verwendet wurde dazu meist 10prozentiges Formol, ferner Alkohol, Flemmingsche Lösung, konzentriert wässrige Sublimatlösung, Sublimat-Pikrinsäure, die Mischung von Foà und Müller-Formol. Eingebettet wurde in Celloidin und Paraffin, von letzteren Stücken wurden Schnitte bis zu 5 μ Dicke angefertigt. Zur Erzielung branchbarer Granulafärbungen war meist noch eine Nachfixierung der Schnitte notwendig, wozu Äther-Alkohol, Alcohol absolutus oder Methylalkohol benutzt wurde. Von diesen drei Verfahren schien mir die Anwendung von Methylalkohol am brauchbarsten. Die erwähnten zur Fixierung der Blöcke verwendeten Flüssigkeiten hatten vor der Formolfixierung keine Vorteile voraus. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Delafield und Eosin oder Orange in wässriger oder Glyzerinlösung, ferner mit Weigerts Eisenhämatoxylin unter Nachfärbung mit van Giesonscher Lösung oder Säureorange. Ehrlichs Eosin-Hämatoxylin und das Eosin-Aurantia-Nigrosinglyzerin versagten. Von basischen Anilinfarben leisteten gute Dienste Methylenblau in wässriger oder alkoholischer Lösung, Methylgrün in konzentriert wässriger Lösung, Unnas polychromes Methylenblau mit nachfolgender Alkohol- oder Glyzerinätherdifferenzierung, konzentriert wässrige Cresylviolettlösung. Gute Erfolge erzielte ich auch mit der Grüblerschen Lösung von Karbol-Methylgrün-Pyronin, die bei 35° C. fünf Minuten einwirkte, mit Alkohol flüchtig abgespült wurde, und der eine Differenzierung mit Karbolxylol je nach Bedarf folgte. Bei zweizeitigen Färbungen mit sauren und basischen

Farbstoffen in der einen oder anderen Reihenfolge erhielt ich nur selten schöne Präparate, häufiger bei Anwendung entsprechender Farbgemische. Von Eosin-Methylenblau-Kombinationen gelangten zur Anwendung die von Giemsa, May-Grünwald und Laurent. Ehrlichs Triacid gab keine sehr deutlichen Bilder, etwas bessere das neutrale Säurefuchsin-Methylenblau desselben Autors. Erwähnt sei auch noch das drei Farbengemisch von Pianese, das teilweise hübsche Bilder lieferte und das zur Bindegewebefärbung mit bestem Erfolg benutzte Verfahren von Mallory in der Modifikation nach Beitzke (Vorfärben in Säurefuchsin, Phosphormolybdänsäure, Anilinblau-Orange-Oxalsäure). Alle erwähnten und viele andere Färbungen wurden an Schnitten vorgenommen, da der Versuch, von dem konservierten Tumor Präparate nach Art der Blautusstriche zu entnehmen und weiter zu behandeln, stets mißlang. Die einzelnen Elemente erlitten dabei nämlich immer hochgradige Formveränderungen und wurden zum großen Teil ganz zerstört. Auch war der Fettgehalt der Ausbreitung und Fixierung hinderlich.

Über die Architektur des Tumors gaben große Celloidinschnitte bei schwächerer Vergrößerung Aufschlüsse, die das Ergebnis der makroskopischen Betrachtung bestätigen. Die Geschwulst ist allseitig von einer bindegewebigen Kapsel gegen das parareale Fettgewebe und die oben aufsitzende Nebenniere abgeschlossen. Die Kapsel ist am dicksten gegen die Nebenniere hin; hier wird sie auch von zahlreichen starken Gefäßen mit teils dünner, teils beträchtlich dicker Wand durchzogen. Jedoch sind auch an anderen Stellen größere Gefäße zu treffen. Die Nebenniere selbst ist vollkommen normal. Zwischen ihr und der Kapsel der Geschwulst liegt eine schon makroskopisch sichtbare, dünne Schicht lockeren Bindegewebes. Die Kapsel der Geschwulst selbst besteht dagegen aus ziemlich straffem Bindegewebe mit reichlichen, gut entwickelten, chromatinreichen Kernen, denen meist ein deutliches Protoplasma anliegt. Die Kerne sind spindelig bis plump oval, seltener fast rund oder unregelmäßig eckig. Ein Teil der letzteren gehört Leukocyten der verschiedensten Form an. An manchen Stellen durchziehen auffallend zahlreiche Kapillaren die Kapsel. Von dieser Umhüllung aus erstrecken sich zahlreiche Balken gleichen Baues in das Innere der Geschwulst, wo sie zum Teil miteinander in Verbindung treten. Die innere Schicht der Kapsel und die äußeren Faserzüge der Bindegewebsbalken lösen sich dann, wie stärkere Vergrößerung zeigt, ziemlich

unvermittelt auf in ein bald dichteres, bald lockereres Maschenwerk feiner Fibrillen, das den ganzen Tumor als stützendes Gerüst durchzieht. Sein Vorhandensein wird schon durch die Hämatoxylin-Eosinfärbung sichergestellt, deutlicher zeigt es sich bei van Gieson-Färbung, am schönsten mit der Malloryschen Bindegewebsfärbung. Die Lücken dieses Netzes sind sehr verschieden weit. An manchen Stellen stehen die feinsten Fasern so dicht, daß jede einzelne der später zu beschreibenden, eingelagerten Zellen von ihnen umspinnen wird. An anderen Stellen sind die Fasern spärlicher und öffnen sich zu weiten Räumen. An den Fibrillen sitzen größere und kleinere Spindelkerne in nicht sehr bedeutender Zahl, meist chromatinreich, fast stets ohne deutliches Protoplasma. Die größeren Bindegewebsbalken sind vielfach äußerst kernarm und hyalin gequollen; oft tritt dann an die Stelle fibrillärer Struktur eine Auflösung in grobe Schollen, die sich mit Hämatoxylin-Eosin in einem lilarötlichen Mischton, mit van Gieson fuchsinrot färben. In den größeren Balken verlaufen die größeren Blutgefäße, Venen und Arterien. Auf Querschnitten erscheinen daher die Bindegewebszüge oft nur wie eine besonders stark entwickelte Gefäßadventitia. Kleinere Gefäße liegen auch frei im Reticulum, oft in Form dünnwandiger, ampullär ausgebuchteter Räume, oft nur von einer ganz dünnen Bindegewebslamelle mit Endothelbelag gebildet. Auch deutliche Kapillaren finden sich im Reticulum; an einigen Stellen schien es, als ob ihre Wand sich in Fibrillen des Reticulums fortsetzte, während der Hohlraum des Gefäßes sich in die Maschen des Netzwerks öffnete. Auch nicht seltene, größere, blutgefüllte Hohlräume mit oder ohne deutlichen Endothelbelag setzen sich direkt in Lücken des Reticulums fort. Diese Befunde erinnern sehr an die von vielen Autoren angenommenen wandlosen Bluträume des normalen Knochenmarks, wie sie z. B. Rindfleisch² auch an injizierten Präparaten feststellen konnte. In den eben beschriebenen ampullären Gefäßräumen findet sich vielfach eine feinkörnige, mit Hämatoxylin, Eosin oder anderen Farbstoffen schwach färbbare Gerinnungsmasse in der nur vereinzelt zellige Elemente eingelagert sind. Sonst entspricht der Inhalt der Gefäße der Zusammensetzung des

normalen Blutes oder zeigt auch starke Vermehrung der weißen Blutzellen. In den Maschen des Reticulums sind rote und weiße Blutkörper im verschiedensten Mengenverhältnis gemischt. Eine weitere Gliederung des Aufbaus erfolgt durch die örtlich verschiedenen zahlreichen Fettzellen. Sie erscheinen im eingebetteten Präparat als runde, ovale oder unregelmäßig vieleckige Lücken, zum Teil mit wandständigem Kern und immer durch Fibrillen scharf abgegrenzt. Den Beweis für die Richtigkeit der Deutung liefern Sudanpräparate von Gefrierschnitten. Die Größe dieser Zellen schwankt in engen Grenzen, ihre Verteilung ist oft sehr gleichmäßig, mehr oder weniger dicht; an manchen Stellen so dicht, daß nur schmale polyedrische Räume zwischen ihnen bleiben, deren Inhalt hier meist mehr der Zusammensetzung des zirkulierenden Blutes entspricht, während im allgemeinen da, wo die Fettzellen spärlicher sind, der zellige Inhalt des Reticulums zu einem Vorwiegen weißer Blutzellen neigt. Diese beiden Gewebstypen, — gelbes und rotes Knochenmark — gehen allmählich ineinander über. Je mehr sich die Zusammensetzung dem roten Knochenmark nähert, um so häufiger treten Riesenzellen auf; an den Stellen vom Bau des Fettmarks fehlen sie, an denen vom Bau echt lymphoiden Marks liegen sie fast in regelmäßigen Abständen verteilt. Ihre Form ist meist unregelmäßig, seltener — besonders bei kleineren Exemplaren — ovoid oder kreisrund. Die Größe beträgt etwa das acht- bis dreißigfache eines roten Blutkörpers. Wenige, besonders kleinere, enthalten einfache Kerne von runder oder ovaler Form, die meisten besitzen entweder einen in den bizarrsten Formen gewundenen und verzweigten Kern oder mehrere getrennte Kerne von verschiedener Form und Anordnung, oft in Form eines Ringes (Fig. 1—16, Taf. XIII). Chromatinreiche Kerne sind nicht sehr häufig; die meisten Kerne sind vielmehr blaß und enthalten das Chromatin in feinen Körnern ziemlich gleichmäßig verteilt. Das Protoplasma hat einen homogen-hyalinen Charakter und ungefähr gleich starke Neigung sich mit basischen oder sauren Farbstoffen zu färben. Bei van Gieson-Färbung nimmt es einen gelblich braunen bis röthlich braunen Farbton an, mit Hämatoxylin - Eosin oder Methylenblau - Eosin färbt es sich

meist rotlila bis blaülila. In einigen solchen Zellen jedoch, die ihrem ganzen Aussehen und der Größe nach zu den Riesenzellen gehörten, fand sich anstelle des hyalinen ungekörnten Plasmas der ganze Zelleib mit sehr dicht stehenden, großen, ziemlich stark lichtbrechenden, stark eosingefärbten, unter einander ganz gleichen Granula angefüllt. (Fig. 13 u. 14, Taf. XIII.) Bei Fuchsingemischen finden sich zwar häufig einzelne rotgefärbte Körner in Riesenzellen, nie aber dieselbe gleichmäßige Granulation. Bei experimenteller Osteomyelitis staphylococcica des Kaninchens sah Marwedel³ einzelne eosingefärbte Körner in Riesenzellen, die er als Fremdkörperriesenzellen auffaßte. Weder mit solchen noch mit den von Türk⁴ und anderen bei Knochenmarkserkrankungen beobachteten Riesenformen eosinophiler Leukocyten im kreisenden Blut scheinen mir die eosinophil gekörnten Riesenzellen unserer Geschwulst vergleichbar zu sein. Wohl finden sich in ihr gelegentlich sehr große eosinophile Leucocyten mit rundem, polymorphem, oft auch fragmentiertem Kern. Fig. 16, Taf. XIII zeigt eine solche vom zehnfachen Umfang eines roten Blutkörpers. Aber bei der Vergleichung dieses Bildes mit Fig. 13 u. 14, Taf. XIII wird wohl niemand den Unterschied erkennen. Er liegt bei dem geringen Größenunterschied der Zellen wesentlich im Kern. Der in Fig. 16, Taf. XIII ist unregelmäßig eckig, infolge seines Chromatinreichtums dunkelblauschwarz, fast homogen (Giemsa-Färbung), während die Kerne der eosinophilen Riesenzellen sich von den chromatinarmen Kernen anderer Riesenzellen nicht unterscheiden, vielmehr wie diese ein gleichmäßig und feinkörnig verteiltes Chromatin in blassem Grunde zeigen. Dieselbe charakteristische Chromatinanordnung findet sich auch bei vielen Rundzellen größerer Form und rundkernigen Riesenzellen (Fig. 6 u. 7, Taf. XIII). Zwischen diesen Zellarten besteht überhaupt keine scharfe Grenze, vielmehr kommen alle Zwischenstufen vor, die oft in auffallender Weise bald mehr Grawitz's⁵ lymphoider Stammzelle, bald mehr Türk's⁴ lymphoider Markzelle oder Pappenheims⁶ großem Lymphocyt ähnlich sehen. Daß sie mit diesen identisch seien, soll damit nicht behauptet werden. Gerade in solchen großen Zellen, die zwischen ein-

kernigen Riesenzellen und großen Markzellen etwa die Mitte hielten, fanden sich nicht ganz selten bei Eosin-Methylenblau-methoden sehr feine dichte, etwas verwaschen aussehende violette Granula in mehr oder weniger oxyphilem Plasma (Fig. 15, Taf. XIII). Die Mehrzahl dagegen führt basophiles Protoplasma ohne Körnelung oder vielfach mit Mastzellengranulis (Fig. 34). Die beschriebenen Bilder lassen es nicht unmöglich erscheinen, daß die Riesenzellen der Geschwulst aus großen einkernigen Formen hervorgegangen sind. Beweisen läßt sich diese Annahme freilich nicht, ebensowenig wie der umgekehrte Hergang sich sicher ausschließen läßt, wenn er auch wenig wahrscheinlich ist. Nach Köllicker⁷ wird eine Abstammung der Megakaryocyten von Leukocyten (lymphoiden Markzellen) fast allgemein angenommen, während eine solche für die Polykaryocyten von anderen⁸ in Abrede gestellt wird und diese für Abkömmlinge der Zellen des Reticulums erklärt werden. Stöhr⁹ macht zwischen beiden Formen und ihrer Entstehung keinen Unterschied. Für die Riesenzellen meines Tumors scheint mir durch die morphologische Stufenleiter von der Markzelle über die einkernige Riesenzelle zur mehrkernigen ein genetischer Zusammenhang zu bestehen. Daß die Riesenzellen einer weiteren Metamorphose fähig waren, ergibt sich aus dem häufigen Vorkommen stark chromatischer Kerne neben blassen in einer Zelle (Fig. 8, Taf. XIII), besonders in der nicht ganz seltenen Anordnung, daß neben einem großen, zentralen, blassen Rundkern sehr dunkle Chromatinschollen oft dicht an der Peripherie des zentralen Kerns liegen (Fig. 9, Taf. XIII). Ob solche Bilder ebenso wie die Kernfragmentierung in großen Markzellen (Fig. 16, Taf. XIII) allerdings eine Produktion neuer Kerne oder eine Auflösung bedeuten, kann ich nicht entscheiden. Auch in mittelgroßen Markzellen findet sich noch Ähnliches, jedoch seltener (Fig. 17—19, Taf. XIII). In solchen finden sich auch häufig rote Blutkörperchen eingeschlossen, während ich in Riesenzellen Phagocytose irgendwelcher Art nicht entdecken konnte. Nach Arnold¹⁰ und Marwedel³ kommen jedoch den Riesenzellen des normalen Knochenmarks sicher phagocytäre Eigenschaften zu, wenn vielleicht auch weniger als anderen Knochenmarkzellen.

Läßt sich schon zwischen großen Markzellen und einkernigen Riesenzellen eine scharfe Scheidung nicht durchführen, so ist eine solche erst recht unmöglich zwischen den einzelnen Gattungen weißer Blutkörper (Myelocyten, Leukocyten usw.) des Tumors. Wenn weiter urtheilt eine Aufstellung von Gruppen versucht wird, geschieht dies nur, um die Übersicht zu erleichtern, nicht etwa, um einzelne Typen als feststehende, unveränderliche Arten im Sinne Ehrlichs¹¹ und seiner Nachfolger auszusondern. Vielmehr glaube ich, gerade hier wegen der großen Menge von „Zwischenformen“ eine prinzipielle Verschiedenheit der einzelnen Leukocytenarten ablehnen zu müssen. Allerdings glaube ich auch nicht berechtigt zu sein, diese Zwischenformen zur Konstruktion eines Stammbaums (Pappenheim¹², Grawitz⁵, Türk⁴) zu verwerten, vielmehr sehe ich in ihnen einen Beweis der Arnoldschen¹⁰ Auffassung von der Einheitlichkeit der weißen Blutkörper. Die von anderen als Artmerkmale aufgefaßten Eigenschaften des Kerns und Protoplasmas sind nach dieser Anschauung nur funktionell bedingte Erscheinungsformen ein und derselben Zellart.¹³ Die Größe wechselt zwischen den oben beschriebenen Riesenformen bis zu Zellen, die etwas kleiner sind als ein rotes Blutkörperchen. Ebenso wechselt auch die absolute Größe des Kerns und das Verhältnis seines Volumens zu dem seiner Zelle. Die Form der freiliegenden Zellen ist meist rund oder mehr oder weniger oval, durch Anpassung an die Maschen des Fibrillennetzes oder anliegende Zellen kommen jedoch Abplattungen und Ausziehungen zu unregelmäßig eckigen Formen vor (Fig. 38, Taf. XIII). Aber auch an anscheinend freiliegenden Zellen findet man Einbuchtungen u. Fortsatzbildungen, wie sie ähnlich bei der amöboiden Bewegung lebender Blutkörper erscheinen (Fig. 33, Taf. XIII). Unter den Zellen mit einem Kern sind solche mit rundem, ovalem, leicht oder stärker eingebogenem, endlich ausgezogenem polymorphem Kern zu erwähnen. Sind zwei Kerne in einer Zelle vorhanden oder mehr, so handelt es sich entweder um zwei gleichwertige von runder oder ovaler Form oder um die Fragmente eines ursprünglich polymorphen Kerns mit unregelmäßiger Begrenzung. Solche Zellen mit 2, 3 und mehr kleinen, meist unregelmäßigen, oft aber auch glattrandigen Kernen,

die nicht durch dünne Nucleinstränge verbunden sind, kommen sicher vor. Mitosen fand ich nie, häufig aber zwei gleich gut gebildete Kerne in einer Zelle. Ich wage nicht, aus diesen Befunden Folgerungen über die Wachstumsenergie zu ziehen. Der Reichtum der Kerne an chromatischer Substanz ist sehr verschieden. Auch zwei oder mehr Kerne einer Zelle zeigen darin manchmal gegensätzliches Verhalten. Deutliche Kernstrukturen zeigen viele chromatinarme Kerne. Hier liegt meist an der Kernwand ein unregelmäßiger Chromatinring, im Innern ein Netzwerk von Fäden mit Knötchen oder einzelne feine Körner ohne erkennbare Verbindung. Dunkle Kerne zeigen ähnliche Strukturen, oft auch derbe Chromatinschollen, die schließlich zu einer homogen dunklen Masse verschmelzen können; daneben findet sich in dunkleren wie in hellen Kernen eine andere Anordnung des Chromatins, die ich am liebsten etwa der Verteilung von Licht und Schatten in einer Wolke vergleichen möchte, der ganze Kern erscheint unscharf hell-dunkel marmoriert. Von Einfluß ist natürlich die Färbung. Hämatoxyline oder Methylgrün ergeben mehr scharf strukturierte Kerne als andere Anilinfarben und deren Kombinationen. Selten wurden in Kernen oxyphile Gebilde beobachtet (Fig. 36, Taf. XIII). Im Verhältnis zum Volumen des Kerns ist die Menge des zugehörigen Protoplasmas sehr verschieden, doch haben Zellen größerer Form meist verhältnismäßig kleinere Kerne. Das Protoplasma selbst ist entweder homogen oder granuliert. Da jedoch Vorhandensein und Art von Granulationen mir für eine Übersicht der Zellformen erst in zweiter Linie verwendbar erscheint, so sei hier eine schematische Einteilung der Zellen gegeben. Ich halte mich dabei im wesentlichen an die Einteilung, die Arnold für das normale Knochenmark aufstellte:

1. Zellen mit einem runden, dunklen Kern und schmalem Protoplasmasaum, etwas kleiner, ebenso groß, wenig größer als ein rotes Blutkörperchen. Der Kern ist meist um so dunkler, je kleiner die Zelle ist. Wird der Protoplasmasaum etwas breiter, der Kern etwas blasser, so entstehen Übergänge zur nächsten Gruppe. Das Protoplasma färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin im Mischton, je nach Art der Färbung verschieden und auch nicht in allen Zellen ganz gleich. Aus

Anilinfarbstoffgemischen nimmt es die basischen Komponenten auf. Granulationen fand ich in dieser Zellform selten.

2. Zellen von etwas bedeutenderer Größe und relativ etwas breiterem Protoplasmasaum, bis zur vierfachen Größe eines roten Blutkörpers und darüber, meist aber etwa zwei bis dreimal so groß. Der Kern ist bald hell, bald dunkel, aber auch die hellen Kerne meist verschwommen strukturiert. Granulationen sind in Zellen dieser Art selten; meist ist das Protoplasma homogen und färbt sich nur bläß, bald mehr mit basischen, bald mehr mit sauren Farben.

3. Zellen mit breitem Protoplasmaleib, rundem oder ovalem, seltener etwas eingebuchtetem Kern. Blasse Kerne sind in dieser Gruppe doppelt so häufig als dunkle. Sie haben dann bald die beschriebene Netzstruktur, bald feinkörnige Chromatinverteilung und meist Chromatinschollen an der Kernwand sitzend (Radkerne). Dunkle Kerne sind gewöhnlich undeutlich strukturiert. Die Größe der Zellen schwankt zwischen dem doppelten und zehnfachen eines roten Blutkörpers. Die große Mehrzahl ist etwa drei bis sechsmal so groß. Häufig finden sich, besonders unter den hellkernigen, Zellen mit zwei gleichen Kernen, die wegen ihrer vollkommen runden Form und gleichen Größe nicht mit den Kernen der nächsten Gruppe zusammengehören. Zu dieser leiten vielmehr Formen über, die offenbar durch Weiterentwicklung der Kerneinbuchtung entstehen können.

Ebenso finden sich Übergänge zwischen Gruppe 2 und 3 durch Vermischung der Charakteristika, z. B. Radkern mit schmalem Protoplasma oder heller Kern vom Typus 2 mit breitem Protoplasma. Ebenso gehören in diese Gruppe die oben beschriebenen Übergänge zu einkernigen Riesenzellen. Etwa zwei Drittel der Zellen der dritten Gruppe haben granulierte Protoplasma, das homogene Protoplasma des letzten Drittels nimmt sehr wenig Farbe auf, bald mehr saure, bald basische, bald Mischtöne. Die ganze Gruppe umfaßt etwa die Hälfte aller weißen Blutzellen, während die drei anderen Gruppen zu gleichen Teilen die andere Hälfte zusammensetzen.

4. Polymorphkernige und (seltener) wirklich multinucleäre Zellen. Die Kerne sind meist chromatinreicher und verhältnismäßig größer als in der vorhergehenden Gruppe, das Proto-

plasma nicht so reichlich, fast stets granuliert, jedoch nicht immer deutlich (siehe unten).

Die Granulationen werden am besten nach den einzelnen Färbungen besprochen. Färbt man mit Haematoxylin und Eosin oder Orange, so erscheinen in einem beträchtlich großen Teil aller Zellen vom Typus 3 und 4, selten in solchen vom Typus 1, die bekannten „eosinophilen“ Granula, ziemlich große runde, stark glänzende und lebhaft gefärbte Gebilde (Fig. 17—30, Taf. XIII). Sie sind in den Zellen beider Typen etwa gleich häufig. Von der eben beschriebenen typischen Form der Granulationen finden sich jedoch Abweichungen, nicht alle sind gleich groß, auch nicht die einer Zelle, neben runden finden sich auch unregelmäßig eckige, neben glänzenden und stark gefärbten auch matte und wenig gefärbte. Auch ist die Dichte ihrer Anordnung in einzelnen Zellen sehr verschieden, und in einer Zelle sind sie manchmal sehr ungleich verteilt. Bei gleichzeitiger Färbung mit Eosin und Orange in Form des Ehrlichschen Glyzeringemisches konnte ich Körner, die sich deutlich mit Orange allein färbten, nicht entdecken. Neben dieser Granulation findet sich bei der gleichen Färbung noch eine andere ungefärbte. Sie ist ziemlich häufig und besteht aus großen, farblosen, in ein leicht graugefärbtes Plasmagerüst eingebetteten Körnern. In Zellen des Typus 3 und 4 findet sie sich gleich häufig. Oft sind diese Granula ziemlich glänzend und dadurch leicht sichtbar, in anderen Zellen jedoch matter, auch die zwischenliegende Plasmastruktur nicht immer deutlich. Falls sie aber deutlich erscheint, gleicht sie oft in überraschender Weise der von Pappenheim in seinem Atlas⁶ der menschlichen Blutzellen (Tafel VII, Prototyp 10, Fig. 30, 31, 32) gezeichneten Struktur des Mastleukocyten bei Hämatoxylinfärbung. Ich vermute deshalb, daß diese Granulierung den Mastzellen angehört, um so mehr, als ein zahlenmäßiger Vergleich mit den Ergebnissen der Färbung mit basischen Anilinfarben ein ungefähr gleich häufiges Vorkommen echter Mastzellen zeigt. Bei Färbungen mit basischen Farbstoffen ohne Metachromasie (Fig. 31—37, Taf. XIII) ist zu unterscheiden zwischen der groben (Mastzellen-) Granulierung und einer feinen, fast staubartigen Granulierung, die oft schwer sichtbar ist, stets

etwas verwaschen erscheint, durch starkes Differenzieren mit Alkohol, Xylol usw. verschwindet und vielleicht überhaupt nicht als Granulation anzuerkennen wäre, wenn sie nicht durch allmähliche Übergänge, oft in einer Zelle, mit der Mastzellengranulation zusammenhinge. Die letztere ist fast ebenso häufig wie die eosinophile und in Zellen des Typus 3 und 4 zu treffen, nur selten in solchen des Typus 2, während feine basophile Granula bei starker Färbung und nicht zu kräftiger Differenzierung hier etwas häufiger sind, seltener dagegen in polymorphkernigen Zellen. Für die Mastzellenkörnung konnte ich eine bestimmte Kernform nicht auffinden; bald kommt sie in Zellen mit blassem, bald mit dunklem, bald mit polymorphen, bald mit rundem Kern vor. Oft ist sie auch so dicht, daß gar kein Kern zu sehen ist. In anderen Zellen wieder finden sich nur wenige Körner. Meist sind diese nicht völlig rund, sondern mehr oder weniger stumpfeckig. Für ihre Darstellung ist starkes Differenzieren unerlässlich. Am schönsten sind sie bei metachromatischen Färbungen, von denen mir besonders das Cresylviolett gute Dienste leistete. Hier sticht auch bei gelungener Färbung der Kern, wenn er sichtbar ist, hübsch von den metachromatisch gefärbten Körnern ab (Fig. 39 bis 42, Taf. XIII). Vielfach, nicht immer, geht die Stärke der Metachromasie parallel mit der Größe der Körner, derart, daß die feinen Granula, wenn überhaupt sichtbar, im blassen nicht metachromatischen Ton, mittelgroße in leicht metachromatischem, echte Mastzellenkörner stark metachromatisch gefärbt sind. Vielleicht läßt sich diese Erscheinung als eine Art Entwicklung der Mastzellenkörner deuten (Fig. 39 bis 42 und 32, 33, 36; — 34, 35, 37, Taf. XIII). Bemerkt sei noch, daß die Mastzellen meist drei bis sechsmal so groß als ein rotes Blutkörperchen sind, doch kommen kleinere und auch größere, etwa vom acht- bis zehnfachen Umfang eines roten Blutkörperchens vor. Beziehungen der Granula zu färbbaren Plasmastrukturen (Fäden), wie sie Arnold¹⁰ fand, konnte ich in diesen Zellen nicht feststellen, für basophile ebensowenig wie für oxyphile Granula. Ich schiebe die Schuld daran dem Alter des Materials zu. Unter den Färbungen mit basischen Farbstoffen erfordert eine besondere Besprechung die mit Unna-Pappenheims

Karbol-Methylgrün-Pyronin (Färbung fünf Minuten bei 37° C., Wasser, Alkohol, Öl, Balsam). Bei dieser Behandlung färbte ein Teil der Granula sich rot, andere blaugrün, und zwar waren meist die kleineren rot, die größeren blaugrün gefärbt, doch war diese Bindung an die Größenverhältnisse nicht immer vorhanden. Auch innerhalb derselben Zelle fanden sich Granula beider Farben (Fig. 44 bis 48, Taf. XIII). Die grüngefärbten hielten den Farbstoff ebenso fest, eher fester, als die Kerne. Pappenheim schreibt in der Vorrede zu seinem Atlas⁶, daß Methylgrün als reiner Kernfarbstoff weder Plasma noch Granula färbe, ferner daß aus dem Methylgrün-Pyroningemisch die Mastzellenkörper die rote Farbe aufnähmen; die letztere Angabe scheint auch für Bluttrockenpräparate unzweifelhaft richtig. Eine Granulafärbung mit Methylgrün soll nach Pappenheim immer auf einer Verunreinigung mit Methylviolett beruhen¹² (dieses Archiv, 157, S. 29). Ob nun alle meine Methylgrünlösungen, mit denen ich die gleichen Granulafärbungen wie mit anderen basischen Farben erzielte, einschließlich der Grüblerschen Methylgrün-Pyroninlösungen, verunreinigt waren, erscheint mir etwas zweifelhaft. Es wäre immerhin auch möglich, daß unter dem Einfluß der Fixierung oder schon vorgebildet, vom normalen Verhalten abweichend, die Micellverbände gewisser Granula hier ein Eindringen reinen Methylgrüns erlaubt hätten. An eine chemische Differenz der rot und blaugrün gefärbten Granula brauchte man dabei noch lange nicht zu denken, da auch nach der „chemischen“ Färbe-theorie von Ehrlich für die Wahl der Farben die Dichtigkeit der Micellverbände entscheidet (Kernfärbung mit dem sauren Indulin), die doch wohl auch für den gleichen chemischen Körper nicht unveränderlich ist. Hat doch Ehrlich selbst das Vorkommen verschieden gefärbter Granula in einer Zelle dadurch erklärt, daß ein und derselbe chemische Körper in verschiedenen Aggregatzuständen vorhanden sei. So lange es sich um die Auswahl unter zwei basischen oder sauren Farbstoffen handelt, wird man diese Erklärung des Vorkommens verschieden gefärbter Granula in einer Zelle entschieden der Annahme zweier chemisch differenter Körper vorziehen. In diesem Sinne wäre es auch vollkommen gleichgültig, ob in dem

Methylgrün-Pyroningemisch die blaugrün färbende Substanz Methylgrün oder ein zufällig beigemischter anderer basischer Farbstoff war. Es hätten dann eben die Granula mit größeren Intermicellarräumen den betreffenden dunklen Farbstoff, die mit kleineren das hellere Pyronin aufgenommen. Vergleicht man die Resultate der basischen Färbungen mit den Ergebnissen der verschiedenen Eosin-Methylenblaugemische, so fällt zunächst auf, daß feinere basophile Körnelung nur selten zu sehen ist. Unverändert bleibt dagegen die Häufigkeit der echten Mastzellenkörnung. Die eosingeckörnten Zellen scheinen eher vermehrt gegenüber denen bei Hämatoxylin-Eosinfärbung, da auch eine ganze Menge feingekörnter Zellen matte, eosingefärbte Granula zeigt. Echt neutrophile, d. h. wirklich im violetten Mischtion gefärbte Granula sind gar nicht sehr häufig, am besten noch bei Giemsa-Färbung oder May-Grünwald-Färbung darstellbar; aber auch hier haben sie meist einen stark rötlichen Ton, vielfach sind sie auch sehr undeutlich und die Zelle verschwommen im Mischtion gefärbt mit nur einigen deutlichen Granula (Fig. 49 bis 53, Taf. XIII). Im ganzen hatte ich durchaus den Eindruck, als ob von den feinkörnigen „neutrophilen“ Granula ein Übergang zu ebenfalls feinkörnigen eosinophilen und von diesen wieder zu der grobkörnigen eosinophilen Granulation stattfände. Ich glaube eine solche Vermutung um so eher aussprechen zu können, als in Präparaten, die nach einer der verschiedenen Eosin-Methylenblaumethoden behandelt wurden, innerhalb einer Zelle Granula verschiedener Färbung vorkommen (Fig. 54 bis 59). Auch bei Anwendung von Pianeses Dreifarbgemisch (Malachitgrün, Säurefuchsin, Martiusgelb) fand ich Zellen, die neben feiner violetter Granulierung einige leuchtend rotgelbe, große, runde Körner führten (Fig. 60). Solche Befunde scheinen mir erwähnenswert, weil gleiche sowohl im normalen und pathologischen Knochenmark wie auch im peripherischen Blut und an anderen Orten schon gemacht wurden (Arnold a. a. O., Ehrlich a. a. O., Türk a. a. O., Grawitz a. a. O., Rieder¹⁴, Engel¹⁵, Bettmann¹⁶, Hirschfeld¹⁷, Grünwald¹⁸ u. a. m.) Literatur und Diskussion dieses Punktes siehe Arnold¹⁹ und Hesse²⁰). Spielen auch Art der Fixierung, Färbung, Differenzierung eine

große Rolle bei der Darstellung der Granula, so ist doch schwer vorzustellen, daß diese Faktoren in einer Zelle auf an sich gleiche Bestandteile verschieden einwirkten; so bleibt nur die Annahme vorhandener Verschiedenheit für verschiedene gefärbte Granula einer Zelle. In diesen Zuständen sehen Ehrlich und seine Schule die verschiedenen Stadien des Reifungsprozesses des granulären Sekrets. Andere haben solche Bilder als Degenerationszustände zu deuten gesucht. Am wenigsten Schwierigkeit bereitet dieses Vorkommen dem Verständnis, wenn man die Arnoldsche Deutung der Granula als funktionell veränderlicher Gebilde annimmt. Diese Ansicht hat durch den Nachweis von Fibrin-, Pigment-, Eisen-, Fettgranula neben eosinophilen in einer Zelle eine bedeutsame Stütze erhalten (Literatur bei Arnold¹⁹ und Hesse²⁰). Da meine Befunde für die Entscheidung dieser Frage nichts Neues bieten, genüge dieser Hinweis. Erwähnt sei hier nur nochmals das schon oben berührte seltene Vorkommen basophil feingekörneter Zellen in Eosin-Methylenblaupräparaten gegenüber der Häufigkeit derselben in Präparaten, die nur mit basischen Farben gefärbt wurden. Sollten vielleicht diese basophil feinkörnigen Zellen im Farbgemisch den neutrophilen Ton oder Eosin aufgenommen haben? Den Zahlenverhältnissen nach läge dieser Schluß nahe, doch fehlt ein Beweis. Türk⁴ (a. a. O. S. 534) sieht in den Nuancierungen der neutrophilen Granula bei der Romanowsky-Färbung den Beweis einer stark basophilen Quote. Coenen²¹ beantwortet dieselbe Frage für die pseudo-eosinophilen Zellen des Kaninchens dahin, daß diese oxyphile und neutrophile Granula nebeneinander führten. Nach Arnold¹⁰ ist die Existenz amphiphiler Granula bis jetzt unbewiesen (dieses Archiv, 140, S. 434 ff.). Pappenheim¹² spricht (dieses Archiv, 157, S. 30 ff.) von relativer Affinität der Granula zu sauren und basischen Farben.

Die Ergebnisse anderer Farbgemische treten gegenüber denen der Eosin-Methylenblaumischungen sehr zurück. Mit Ehrlichs neutralem Säurefuchsin-Methylenblau und Triacid färben sich nur die groben oxyphilen Körner gut, feinere rot- und violettfärbte sind spärlich und wenig deutlich. Es dürfte dies wohl daran liegen, daß nach allgemeiner Erfahrung Triacid für Schnittfärbung wenig geeignet ist.

Der Übersichtlichkeit wegen seien die Ergebnisse der Granulafärbung noch einmal kurz zusammengefaßt:

1. Es wurden oxyphile, basophile und neutrophile Granula gefunden.

2. Während unter den Zellformen, in denen überhaupt Granula vorkamen, das Vorkommen einer Granulation bestimmter Färbung nicht an eine bestimmte Zellform gebunden ist, kommen Granula verschiedener Färbung in einer Zelle vor. In den Zellen des Typus 1 (kleine „Lymphocyten“) konnten deutliche Granula selten nachgewiesen werden.

3. Auch das Protoplasma der Riesenzellen war manchmal mehr oder weniger granuliert (oxyphil, neutrophil).

4. Es fand sich eine basophil-feinkörnige, nicht metachromatische neben der basophil-grobkörnigen, metachromatischen (Mastzellen-) Granulation, zwischen beiden Übergänge, auch in einer Zelle. Ebenso nimmt ein Teil der basophilen Körner aus dem Unna - Pappenheimschen Gemisch die Pyroninkomponente, ein anderer eine dunklere (Methylgrün oder Methylviolett?) auf, größere Körner im allgemeinen die dunklere; beide auch in einer Zelle.

5. Es ist nicht ausgeschlossen, daß gewisse Granula feineren Korns je nach der angewandten Färbung bald basische, bald neutrale oder saure Farben aufnahmen.

6. Bei Methylenblau-Eosinfärbungen kommen in einer Zelle Granula verschiedener Färbung vor.

Es erübrigt noch die Besprechung der roten Blutkörper. Ihre Zahl wechselt in den verschiedenen Teilen des Tumors stark. Auf ihr Überwiegen an fettreichen Stellen, in den ampullären Hohlräumen und in den größeren Gefäßen wurde schon oben aufmerksam gemacht. Hier entspricht die cellulare Zusammensetzung des Inhalts meist etwa der normalen peripherischen Bluts. Aber auch in den Teilen, die durch enge Reticulumlücken und Armut an Fettzellen durchaus rotem Knochenmark entsprechen, schwankt der Gehalt an roten Blutkörperchen bedeutend. Ihre Größe hält sich meist in den als normal angesehenen Grenzen, doch finden sich nicht selten auffallend kleine Formen, fast bis zum Umfang großer Granula. Auch in der Intensität der Färbung mit sauren Farben

bestehen Verschiedenheiten. Mit Eosin-Methylenblaugemischen färbt sich der größte Teil aller roten Blutkörper im reinen Eosinton, andere aber, und zwar sowohl normal große wie kleinere, zeigen Übergänge von Rotviolett und Blauviolett bis zum reinen Blaßblau. In vielen findet sich zudem ein blau-roter Innenkörper, der besonders bei Giemsa-Färbung deutlich wird. Bei Anwendung von Farbgemischen, die zwei saure Komponenten enthalten (Ehrlichs Triacid, Biondi-Heidenhain-Färbung, Pianeses Dreifarbgemisch, Mallorysche Bindegewebefärbung, Ehrlichs Aurantia-Eosinglyzerin), bevorzugt ein Teil der roten Blutkörperchen die eine, der andere die zweite saure Farbe, während die meisten verschiedene Mischtöne annehmen. Auch hier fand sich keine bestimmte Beziehung der Färbung zur Größe der Elemente. Abnorm kleine und färbbare rote Blutscheiben sind von der einen Seite für Degenerationsprodukte, von anderen für unreife Jugendformen erklärt worden, dritte lassen beide Deutungen zu (siehe über diesen Punkt 4, 5, 11, 12, 15, ferner 22). In meinem Falle könnte die vorhandene Krebskachexie sowohl in dem einen als auch in dem anderen Sinne verwertet werden. Granula fand ich in roten Blutkörperchen nicht.

Ob kernhaltige rote Blutkörper vorhanden waren, ist mit Sicherheit weder zu verneinen, noch zu bejahren. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat finden sich nicht selten Zellen verschiedener Größe, deren Plasma sich stark mit Eosin färbt, unter diesen wieder zahlreiche, die sehr chromatinreiche Kerne haben, allerdings ist eine deutliche radförmige Kernstruktur nicht zu sehen. Eosin-Methylenblaufärbungen ergeben dasselbe Bild, oft auch glaubt man Zellen zu sehen, die zwischen den eben beschriebenen und einem roten Blutkörperchen mit deutlichem basophilen Innenkörper etwa in der Mitte stehen. Immerhin ist weder die Eosinfärbung des Plasmas noch die Kernform so überzeugend, daß mit Sicherheit Erythroblasten angenommen werden dürfen. Mit einem Teil dieser Zellen sind wohl identisch gewisse Formen, die man nicht häufig in Schnitten findet, die mit basischen Farben behandelt, aber so stark differenziert wurden, daß im allgemeinen die Kernfärbung wieder verschwunden war und nur die Mastzellkörper noch eben

sichtbar blieben. Einige Kerne bleiben dann noch vollkommen gleichmäßig dunkel gefärbt. Sie gehören zu runden oder ovalen Zellen, deren Größe zwischen der eines roten Blutkörperchens und etwa dem vierfachen schwankt. Alle diese Zellen sind scharf begrenzt und haben sehr schwach gefärbtes, gleichmäßiges Protoplasma. Der Kern ist verhältnismäßig klein, rundoval oder etwas eckig. In der Erscheinung gleichen sie manchen der oben bei der Eosin-Methylenblaufärbung erwähnten Formen vollkommen. Form der Zelle, relative Größe des Kerns und seine starke Affinität zu basischen Farbstoffen, die noch vorhielt, als alle anderen Kerne entfärbt waren, lassen eine Deutung solcher Zellen als Normo- und Megaloblasten nicht unmöglich erscheinen (Fig. 61—70, Taf. XIII).

Abschließend seien hier kurz die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung zusammengefaßt:

Ohne Verbindung mit Knochen oder verkalktem Gewebe fand sich zwischen linker Niere und Nebenniere ein deutlich durch eine Bindegewebeskapsel abgegrenzter Knoten aus echtem Knochenmark, je nach dem Reichtum an Fettzellen bald mehr rotem, bald mehr gelbem Mark gleich. Das stützende Gerüst wird aus derben Bindegewebsbalken gebildet, zwischen denen ein feines Reticulum ausgespannt ist. Im Gewebe liegen zahlreiche Gefäße verschiedener Größe und Wandstärke, auch wandlose Bluträume. Im Reticulum liegen Fettzellen, Riesenzellen, rote Blutkörperchen und weiße Blutzellen verschiedenster Art, vielleicht auch Erythroblasten.

Bevor ich mich der Frage zuwende, woher und wie Knochenmark an diese Stelle gelangte, sei kurz ein Überblick über das gegeben, was in der Literatur über das Vorkommen heterotopen Knochenmarkes bekannt geworden ist. Wir haben dabei zu unterscheiden zwischen Knochenmark bei pathologischer Knochenbildung oder Verkalkung und Knochenmark ohne Knochenbildung. Ferner ist zu trennen die kompensatorische oder geschwulstartige Anhäufung einzelner Knochenmarkselemente im Mutterboden oder fremdem Gebiet und das organisch aus Bindegewebsreticulum, Gefäßen, Fett- und Knochenmarkszellen auf-

gebaute Knochenmark. Diese Gesichtspunkte sind jeweils bei der folgenden Darstellung in Betracht zu ziehen.

Knochenmark in pathologischen Knochenneubildungen ist in einer ziemlich großen Anzahl von Fällen beobachtet. Es ist dabei zu unterscheiden zwischen Bildung von markhaltigem Knochen in verkalkten Herden — nekrotischen Überbleibseln entzündlicher und degenerativer Prozesse — einerseits und einer Entwicklung markhaltigen Knochens an Lagerstätten skeletogenen Gewebes andererseits (vgl. darüber über das folgende Gierke a. a. O. S. 318 ff.). Während für die letzte Gruppe man wohl die Entstehung von Knochen und Knochenmark aus verlagerten embryonalen Keimen ableiten darf, ist für die erste auch eine Entstehung durch Metaplasie behauptet worden, so z. B. von Pollack²³ und Poscharissky²⁴. Dieser fand in pathologischen Knochenbildungen stets Knochenmark, ja sogar in 10 % der noch nicht verknöcherten, aber verkalkten Herde ein „knochenmarkähnliches“ Granulationsgewebe. Wo der Knochen hoch differenziert ist, soll das Knochenmark fettig oder schleimig sein, granulationsartig dagegen im jungen Knochen. Zuerst entstehen Gefäße und Mark aus dem Granulationsgewebe der Umgebung des Kalkknotens, dann Osteoblasten aus den Fibroblasten desselben Gewebes. Leider ist aus der Beschreibung nicht mit Sicherheit zu entnehmen, wieweit „Knochenmark“ und „knochenmarkähnliches Granulationsgewebe“ mit normalem Knochenmark übereinstimmten. Ribbert²⁵ dagegen unterscheidet zwar ebenfalls die beiden obengenannten Gruppen, nimmt aber auch sowohl für das echte Osteom wie für den neugebildeten markhaltigen Knochen in alten verkalkten Herden und ähnlichen Orten regressiver Metamorphose eine gemeinsame Entstehung durch embryonale oder hämatogene Verlagerung von knochen- und knochenmarkbildenden Zellen an. Auch Ribbert spricht bei der Entstehung des Knochens in nekrotischen Herden von einer Knochenabscheidung durch Vermittlung „einer Art von Markgewebe“. Gierke (a. a. O. S. 322) beschreibt anhangsweise einen Fall von Kalkablagerung und Bildung markhaltigen Knochens in nekrotischen Herden beider Nebennieren. Es fanden sich zwischen weiten Kapillaren kleinere und größere einkernige Zellen, wenig polymorphkernige,

ziemlich reichlich eosinophile, vereinzelte Riesenzellen. Gierke setzt diesen Fall den sonstigen Verknöcherungen in nekrotischen Herden durchaus gleich und nimmt keine Beziehung an zu seinem Fall 1. Knochenmarkähnliches Gewebe in Geschwülsten beschreibt Borst²⁶ in seinem Geschwulstwerk: in einem Fall (Hansemann) fanden sich in einem periostalen, nicht ossificierten Spindelzellensarkom markzellenartige Haufen; im zweiten (Borst) enthielt ein periostales, verkalkendes Osteoidsarkom Markzellenhaufen und Hämatoblasten. Borst nimmt an, daß zuerst zellreiches, osteoid-sarkomatöses Gewebe entstand, dann ein gefäßreiches, sarkomatöses Markgewebe, wobei die Endothelien Hämatoblasten lieferten. Im dritten Fall (Borst) handelt es sich um Lungenmetastasen eines (periostalen?) Osteosarkoms mit reichlicher Bildung lymphadenoiden Marks. Ähnlich ist ein von Lindner²⁷ veröffentlichter Fall. Ein Endotheliom der Dura mit Metastase in der Harnblase enthielt Erythroblasten, die L. in Analogie zur normalen Gefäß- und Blutbildung beim Embryo als Abkömmlinge vasoformativer Zellen ebenso wie die Endothelien auffaßt. Knochenmarkselemente in Leber, Milz und anderen Organen wurden schon mehrmals beschrieben; in den Lebergefäßen von Askanazy²⁸ bei Knochenkrebs und Osteosklerose. A. glaubt im ersten Fall einen begrenzten Blutbildungsvorgang mit regenerativer Tendenz, im zweiten eine geschwulstähnliche Proliferation des blutbildenden Gewebes in die Gefäße annehmen zu sollen. Ähnliche Anhäufung von Zellen, die denen des Knochenmarks entsprechen, fanden E. Meyer und Heinecke²⁹ in Milz und Leber bei schweren Anämien teils in den Gefäßen, teils im Bindegewebe. Sie nehmen eine autochthone Entstehung dieser Elemente an. Ebenso Schridde³⁰ für extravasculäre Myelocytenlager mit Weiterbildung zu Leukocyten bei angeborener Lymphocytämie und kongenitaler Syphilis. Nach M.B. Schmidt³¹ produzieren die Endothelien der Leberkapillaren, vielleicht auch der Milz, bei Leukämie wieder Blutzellen wie im Embryonalleben. In allen diesen Fällen jedoch ist ein organischer Aufbau von Knochenmark nicht vorhanden, sondern nur Anhäufungen von Knochenmarkszellen, genauer Zellen des hämatoblastischen Bindegewebes. Nur Gierkes Fall 2. zeigt durch die

Beteiligung der Kapillaren einen organoiden Bau des neugebildeten Knochenmarks, aber doch in der Struktur und durch die Anwesenheit von Kalk und Knochen große Unterschiede von Gierkes Fall 1 und meiner Geschwulst.

Beide Unterscheidungsmerkmale trennen auch das multiple Myelom des Knochenmarks von unserer Beobachtung. Seit Rustitzky³² im Jahre 1873 diesen Tumor zuerst beschrieb, ist eine stattliche Reihe von Geschwülsten unter dieser Bezeichnung veröffentlicht worden, ohne daß bis jetzt über Abgrenzung dieses Begriffs, Art und Entstehungsweise der Geschwulst allgemein anerkannte Ergebnisse zu verzeichnen wären. Vergleicht man die einzelnen Beschreibungen, so findet man, daß jeder Autor gewisse Fälle von „echtem Myelom“ anführt, die von anderen als nicht zu dieser Rubrik gehörig bezeichnet werden. Die meisten Autoren versuchen auch eine Abgrenzung gegen das myelogene Sarkom und gegen die Hyperplasie, während andere Übergänge zum einen oder anderen, oder auch zu beiden annehmen. Als charakteristisch wird allgemein angegeben, daß die den makroskopisch deutlich abgrenzbaren Knoten zusammensetzenden Zellen unter sich vollkommen gleich sind. Es sind mehr weniger runde Zellen mit stark färbbaren Kernen und relativ großem Plasmasaum. Je nach der Erscheinung dieser Zellen unterscheiden manche Autoren wieder myeloide und lymphoide Myelome (Sternberg³³) oder fünf Gruppen: Myelome, Lymphocytome, Erythroblastome (Ribbert³⁴), Plasmome (McCallum³⁵, Wright³⁶, Hoffmann³⁷) und Leukocytome (Menne³⁸, Lubarsch³⁹). Die Zellen der Erythroblastome enthalten zum Teil Hämoglobin und bilden sich wie normale, hämoglobinfreie Erythroblasten über diese Zwischenstufe zu kernlosen Erythrocyten um. In den wenigen auf Granulationen untersuchten Fällen wurden einigemale neutrophile Granula^{37, 6, 33}, aber nicht in allen Fällen typisch, gefunden. Mikroskopisch ist meist eine scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung nicht möglich; es besteht ein allmählicher Übergang vom normalen Mark zum Tumor. Ebensowenig wie die Frage, ob die Erkrankung primär multipel auftrete oder die Metastasen eines Primärtumors im Knochenmark darstelle, einheitlich beantwortet wird, ebensowenig herrscht Übereinstimmung

über die Art der Erkrankung; echter Tumor, Hyperplasie, Übergang vom zweiten zum ersten, Systemerkrankung ähnlich der Leukämie und Pseudoleukämie werden von den verschiedenen Autoren angenommen. Ebenso wird die Frage, ob das Myelomgewebe aus embryonal verlagerten oder undifferenziert gebliebenen Zellen oder metaplastisch entstehe, verschieden beantwortet.⁴⁰ Ohne auf diese Fragen näher einzugehen, begnüge ich mich damit, die Unterschiede zwischen dem Myelom und meinem Tumor festzustellen: es sind die Uniformität der Zellen und das Zurücktreten des organischen Aufbaus beim Myelom, die vollkommenen Gegensätze dazu bei meinem Tumor; in zweiter Linie das Gebundensein an das Knochensystem beim Myelom das Fehlen von Knochen in meiner Geschwulst.

So bleibt denn schließlich als einziger vergleichbarer Fall der von Gierke¹, der mit dem meinigen außer in der Struktur auch durch die ähnliche Lokalisation übereinstimmende Merkmale besitzt. Es fand sich in einer Nebenniere, nur von Nebennierenrinde umschlossen, nicht allseitig von Bindegewebe abgegrenzt, eine Einlagerung von Knochenmark mit Nekrose des zentralen Teils. Gefäßwandungen sind nicht immer nachzuweisen, die Kapillaren sind sehr weit und kommunizieren mit denen der Nebennierenrinde. In dem bindegewebigen Reticulum liegen Fettzellen, Riesenzellen, hell- und dunkelkernige Zellen (Myelocyten; Lymphocyten oder Erythroblasten?). Echt polymorphkernige Leukocyten fehlen. Die Myelocyten sind meist ungranuliert, seltener eosinophil oder neutrophil. (Herr Privatdozent Dr. Gierke hatte die Freundlichkeit, mir die Einsichtnahme von Präparaten seines Falles zu gestatten, wofür ich ihm auch hier bestens danke.)

Gierke erörtert eingehend die Möglichkeiten, durch die ausgebildetes Knochenmark an dieser Stelle auftreten konnte. Daß ein so hoch differenziertes Gewebe wie Knochenmark aus Bindegewebe durch Metaplasie entstanden wäre, scheint G. höchst unwahrscheinlich, eine Ansicht, der ich für meine Geschwulst ebenfalls zuneige. Ebenso ist nicht wahrscheinlich, daß mit dem Blutstrom verschleppte Knochenmarkszellen sich in der Nebenniere angesiedelt und vermehrt hätten, wenn auch zugegeben werden müsse, daß verschleppte Knochenmarks-

zellen vermöge ihrer Verwandtschaft zum Blut weniger rasch als andere verschleppte Zellen zugrunde gehen. Daß gelegentlich unter günstigen Bedingungen verschleppte Zellen aus Organen oder benignen Geschwülsten zur Ansiedelung gelangen können, ist G. durch eigene Beobachtungen wahrscheinlich geworden.⁴¹ In meinem Fall scheint mir gegen eine solche Annahme der Sitz der Geschwulst zu sprechen. Wenn man sich auch vorstellen kann, daß in den lacunären Bluträumen von Knochenmark oder in den verhältnismäßig weiten Kapillaren der Nebenniere eine Ansiedelung und Vermehrung verschleppter Zellen stattfinden könne, so ist doch zu bedenken, daß in dem spärlichen Bindegewebe zwischen Niere und Nebenniere, dem Ort meines Tumors, größere Gefäße, die eine solche embolische Gewebsverschleppung aufnehmen könnten, vollständig fehlen. Auch ein anderer Punkt scheint mir noch gegen eine solche Genese meiner Geschwulst verwertbar. Während in Gierkes Fall mangelhafte Gefäßversorgung, wie vielfach in Geschwülsten, zu zentraler Nekrose führte, ist der Gefäßreichtum meines Tumors gerade auffallend, die Gefäße nehmen sogar an der Architektur des Gewebes einen hervorragenden Anteil und tragen nicht wenig zu der vollkommenen Übereinstimmung mit dem Bau normalen Knochenmarks bei. Ich glaube daher, daß dieses Gefäßsystem von Anfang an dem Tumor angehörte als mit angelegter, wesentlicher Bestandteil und nicht durch das Wachstum der Geschwulst an der Peripherie einbezogen wurde. Beziehungen meiner Geschwulst zu den in der Nebennierenrinde nicht seltenen Rund- und Fettzellenherden scheinen mir nicht zu bestehen. Gierke will sie für seinen Fall nicht ganz ausschließen. In meinem spricht schon der von der Nebenniere ganz getrennte Sitz der Geschwulst dagegen. Außerdem besteht doch zwischen kleinzelliger Infiltration und Fettzellenanhäufung einerseits, echtem Knochenmark andererseits recht beträchtlicher Unterschied. So bleibt denn schließlich nur die Annahme, daß das heterotope Knochenmark im Laufe der embryonalen Entwicklung an seinen abnormen Platz gelangt ist.

Ebenso wie Gierke für seinen Fall, scheint mir in meinem diese Genese am wahrscheinlichsten. Ähnlich wie nun Küster⁴²

für zwei Fälle von Gliom in der Nebenniere angenommen hat, daß der in die Nebenniere einwachsende Sympathicus Gliagewebe mit sich verschleppt habe (dagegen Wiesel⁴³: Entstehung aus den undifferenzierten „Bildungszellen“ des Sympathicus), glaubt Gierke, daß in seinem Falle der Sympathicus die Mutterzellen der Knochenmarkseinlagerung in die Nebenniere hereingezogen hat. Dieselbe Hypothese könnte auch für meinen Fall gemacht werden; die Lage des Knochenmarks außerhalb der Nebenniere würde dann darauf zurückzuführen sein, daß das mitgeführte Gewebe eben schon etwas früher liegen blieb als in Gierkes Fall. Der Zeitpunkt der Geschwulstentstehung, d. h. der ersten Ansiedelung der Knochenmark bildenden Zellen, wäre dann dadurch ziemlich genau bestimmt, daß nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen das Einwachsen des Sympathicus in die Nebenniere etwa im Anfang des zweiten Monats beginnt.⁴⁴ Zu beantworten bliebe dann noch die Frage, von welcher Stelle die Knochenmark bildenden Zellen losgelöst wurden. Als nächtgelegene Ursprungsstelle kommt dafür die Anlage der knöchernen Wirbelsäule in Betracht.⁴⁵ Diese muß der aus den Spinalganglien aussprossende Sympathicus durchwachsen, um an den Ort seiner Bestimmung zu gelangen. Nun beginnt die endochondrale Verknöcherung von Wirbelkörper und Bogen gegen Ende des zweiten Monats;⁴⁶ es liegt also vorher an dieser Stelle skeletogenes Gewebe, das als späteres Periost zur Bildung von Knochen und Knochenmark befähigt ist. Nimmt man an, daß durch den Sympathicus, der zwischen Wirbelkörper- und Bogenanlage durchwächst, von diesem skeletogenen Gewebe etwas verschleppt und an der Kapsel der Nebenniere abgesetzt wurde, so hätten wir dort ein Gewebe, das zur Bildung von Knochenmark (Gefäßen, Reticulum, Knochenmarkszellen aller Art) wohl fähig war, Knochen aber nicht bildete, weil es die dazu nötige Kalkablagerung nicht vorfand. Ein Beweis für diese Art der Verlagerung ist natürlich nicht möglich; skeletogenes Gewebe von der benachbarten Wirbelsäule kann auch auf andere Weise abgetrennt worden sein; doch liegt der Gedanke an den Sympathicus als bewegende Ursache sowohl durch die an den Tumor angrenzende Nebenniere als auch

durch das zeitliche Zusammentreffen, Wachstum des Sympathicus — skeletogenes Gewebe an der Wirbelanlage, beides im zweiten Monat, immerhin nahe. Will man überhaupt die Entstehung dieser Geschwulst durch embryonale Keimverlagerung erklären, so muß jedenfalls der „teratogenetische Terminationspunkt“⁴⁷ so weit zurückverlegt werden, daß die verschleppten Mutterzellen noch die prospektive Potenz zur Bildung der mannigfältigen vasoformativen und Knochenmarkszellenbestandteile des Tumors besaßen, was für das skeletogene Gewebe der Wirbelsäulenanlage eben die Zeit vor der Differenzierung, eben der zweite Monat wäre. Von Ribbert³⁴ und Menne³⁸ ist versucht worden, auch die verschiedenen Arten des Myeloms auf eine versprengte embryonale Myelomutterzelle zurückzuführen. Der teratogenetische Terminationspunkt dieser Geschwülste läge jedenfalls später, da die versprengte Zelle nur die Potenz zur Bildung einer Zellart besitzt. Im Falle Lindner²⁷ dagegen ist er sehr weit zurückzuverlegen, da Erythroblastenbildung aus Endothelien wahrscheinlich nur einer sehr frühen Embryonalperiode zukommt.

Daß Tumoren unter gegebenen Bedingungen physiologische Funktionen übernehmen können, ist schon lange bekannt. In neuerer Zeit haben Albrecht⁴⁸, Gierke⁴¹ und andere Autoren dafür wieder Belege angeführt. Auch für meine Geschwulst möchte ich eine Funktion annehmen, da der Inhalt der größeren Gefäße mit einer solchen Annahme wohl übereinstimmt und eine solche Unterstützung der normalen Blutbildung bei der vorhandenen Krebsanämie sicher von größter Bedeutung war (Askanazy²⁸, Meyer und Heinecke²⁹, Schridde³⁰, M. B. Schmidt³¹).

Einer Erwähnung wert scheint mir auch das gehäufte Vorkommen von Geschwülsten verschiedener Art an einem Individuum. Es fanden sich in unserem Fall 1. ein Drüsenzellenkarzinom der Brust (erfolgreich exstirpiert), 2. ein Drüsenzellenkarzinom des Uterus (klinisch später auftretend, letal), 3. Kystome beider Ovarien, 4. Uterusmyome, 5. Struma colloides, 6. Knochenmark zwischen Niere und Nebenniere. Ein solches Auftreten mehrerer Geschwülste verschiedener Art an einem Individuum bietet eine auffallende Parallele zu dem oft

vorkommenden Zusammentreffen mehrerer Mißbildungen an einem Individuum. Ähnlich wie multiple Mißbildungen mag vielleicht auch in unserem Fall ein Teil der multiplen Geschwülste als Erzeugnisse gestörter Embryonalentwicklung aufzufassen sein.

Da der Name „Myelom“ entgegen der Definition Virchows⁴⁹ schon für eine andere Geschwulstart vergeben ist, werden aus rotem Knochenmark bestehende Gewächse, wie Gierkes und dieser Fall, am zweckmäßigsten als „geschwulstartige Knochenmarksheterotopie“ oder als „Geschwulst aus rotem Knochenmark“ zu bezeichnen sein.

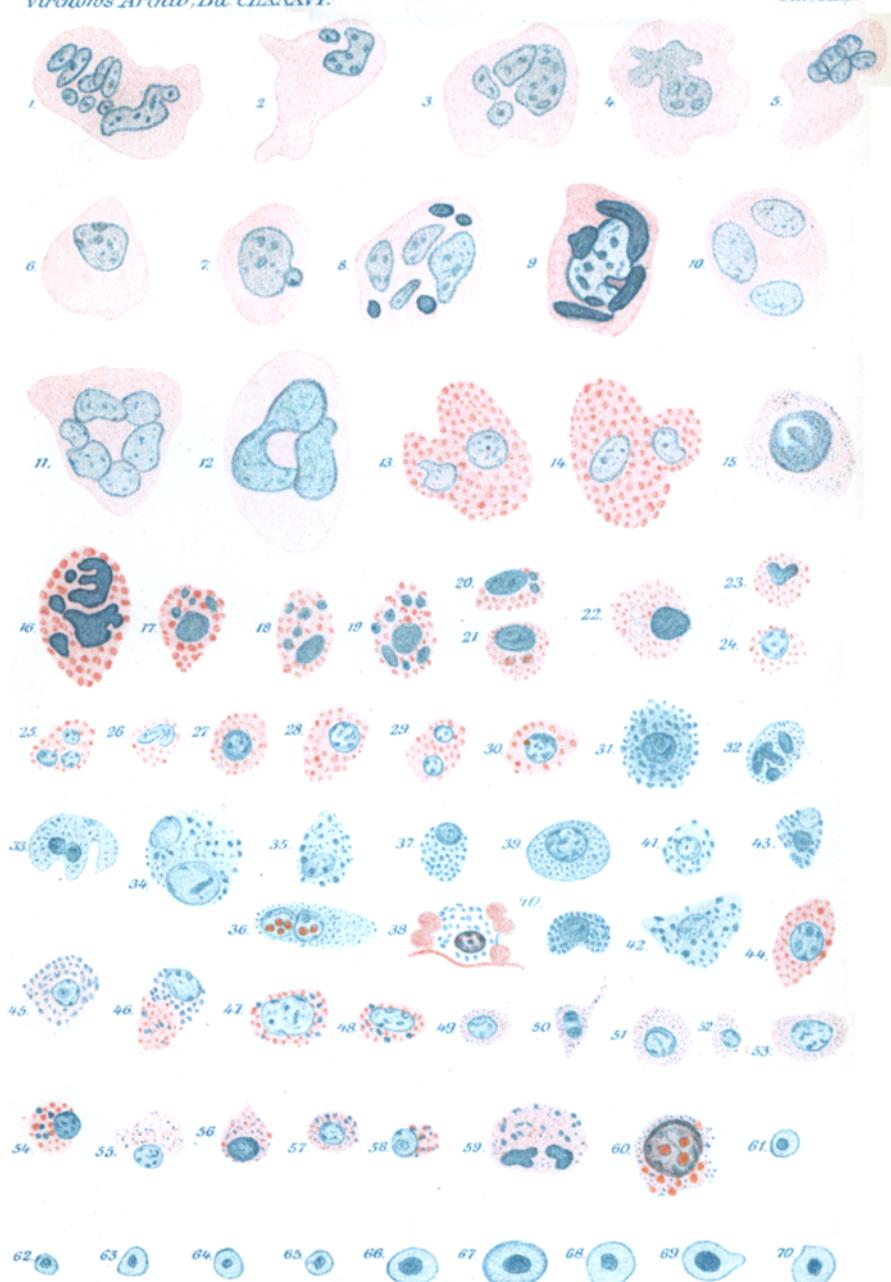
Literatur.

1. Zieglers Beitr. zur path. Anat., VII. Suppl. (Festschrift für Arnold), S. 311.
2. Archiv für mikroskopische Anatomie, 1880, XVII, S. 1.
3. Marwedel, Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Zieglers Beitr., Bd. 22, 1897, S. 507.
4. Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie, 1902.
5. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes, 1902.
6. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen, 1905.
7. Köllicker, Handbuch der Gewebelehre, III. Vgl. auch Hirschfeld, Dieses Archiv 153, S. 346.
8. Jackson, Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarks, Archiv für Anatomie und Entwicklungsgesch., 1904, S. 33.
9. Stöhr, Lehrbuch der Histologie.
10. Arnold, Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hæmoglobinhaltigen Knochenmarkszellen. Dieses Archiv, 1896, 144, S. 67. — Derselbe, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Dieses Archiv, 1895, 140, S. 411. — Derselbe, Beobachtungen über Kerne und Kernteilungsfiguren an den Zellen des Knochenmarks. Dieses Archiv, 1883, 93. — Hier und bei Marwedel³ auch Literatur über Riesenzellen.
11. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie, I. Abteil., Wien 1898 (Nothnagels spez. Path. u. Therap., VIII, I.)
12. Pappenheim, Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Dieses Archiv, 1896, 145. — Derselbe, Abstammung und Entwicklung der roten Blutzelle. Dieses Archiv, 1898, 151. — Derselbe, Vergl. Untersuch. über d. element. Zusammensetzung d. roten Knochenmarks. Dieses Archiv, 1899, 157. — Derselbe, Von den gegenseitigen Beziehungen der farblosen Blutzellen zueinander. Dieses Archiv 1900, 159 u. 160.

13. Arnold, Altes und neues über Wanderzellen. Dieses Archiv, 1893, 132. — Derselbe, Zur Morphologie und Biologie der Mastzellen, Leukocyten und Lymphocyten. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 13, S. 586. Siehe auch 10. Vgl. auch Grünberg, Beiträge zur vergl. Morphologie der Leukocyten. Dieses Archiv, 163, S. 303.
14. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.
15. Engel, Leitfaden der klin. Untersuchung des Blutes. Berlin 1902.
16. Bettmann, Münch. med. Wochenschr., 1898, S. 229. — Derselbe, Volkmanns klin. Vorträge, J. 78, 266, S. 1577.
17. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. Dieses Archiv, 149, S. 22.
18. Grünwald, Studien über die Zellen im Auswurf usw. Dieses Archiv, 158, S. 297.
19. Arnold, Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der acidophilen. Centralblatt f. Pathol. u. path. Anat., 1899, X, S. 841.
20. Hesse, Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarks, bzw. d. Leukocyten. Dieses Archiv, 167, S. 231.
21. Coenen, Die Aleuronat-Pleuritis des Kaninchens. Dieses Archiv, 163, S. 84.
22. Pol, Studien zur pathol. Morphologie der Erythrocyten. Heidelberger Diss., 1905.
23. Pollack, Beiträge zur Metaplasiefrage, Arbeiten a. d. path. Institut von Lubarsch, Wiesbaden 1901. — Lubarsch, Dieses Archiv, 177, Über Knochenbildung in Lymphknoten usw., S. 371. — Ebenda Ruckert, Über Knorpel- und Knochenbefunde in den Tonsillen, S. 387.
24. Poscharissky, Zieglers Beitr. zur allg. Path. u. path. Anat., 38, I, S. 135.
25. Ribbert, Lehrbuch d. allg. Path. u. path. Anat., Leipzig 1905, S. 327. — Derselbe, Geschwulstlehre, Bonn 1904, S. 155.
26. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden 1902, S. 440 und 446.
27. Lindner, Zeitschrift für Heilkunde, 23, 1902, S. 118.
28. Askanazy, Verhandl. der deutsch. Path. Ges., VII, 1904, S. 58.
29. Erich Meyer und Heinecke, Über Blutbildung in Milz und Leber usw. Verhandl. der deutsch. Path. Ges., IX, 1905, S. 224.
30. Schridde, Über extravasculäre Blutbildung usw., ebenda, S. 220.
31. Schmidt, M. B., Über Blutzellenbildung in Leber und Milz. Zieglers Beiträge, XI.
32. Rustizky, Multiples Myelom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1873, III.
33. Sternberg, Beitrag zur Myelomfrage. Verhandl. der deutsch. Path. Ges., VI, 1904, S. 34. — Derselbe, Zur Kenntnis des Myeloms. Zeitschr. f. Heilkunde, 25, 1904.
34. Ribbert, Über das Myelom, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1904, XV, S. 337.

35. Mc Callum, A case of multiple Myeloma. *Journ. of exper. medic.*, 1901, VI.
36. Hoffmann, Über das Myelom usw. *Zieglers Beitr.*, 33.
37. Wright, A case of multiple Myeloma. *Journ. of the Boston Society of med. Sciences*, 1900, V.
38. Menne, Zur Kenntnis der Myelomzellen. *Dieses Archiv* 183, S. 115.
39. Lubarsch, Zur Myelomfrage. *Dieses Archiv* 184, S. 213.
40. Siehe über das Myelom außer der cit. Literatur: Bender¹⁾, Über ein periost. Rundzellensarkom und ein Myelom mit Kalkmetastasen. *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1902, 63, S. 370, Literatur. — Winkler, Das Myelom in anat. u. klin. Beziehung. *Dieses Archiv*, 161, 1900, S. 252, und die hier citierte Literatur. Ferner Borst, a. a. O. S. 492. — Ferner folgende Lehrbücher: Ribbert, Path. Histologie, 1890, S. 125, und derselbe, Allg. Path. u. path. Anat., 1905, S. 314, und derselbe, Geschwulstlehre, 1904, S. 252. — Kaufmann, Lehrb. d. spez. path. Anat., 1904, S. 673. — Schmaus, Grundriß d. path. Anat., 1904, S. 612 u. 311. — Orth, Path.-anat. Diagnostik, 1900, S. 706. — Ziegler, Spez. path. Anat., 1902, S. 96 u. 225. Ferner: *Folia haematologica*, 1904 u. 1905, Artikel „Myelom“.
41. Gierke, Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. *Dieses Archiv* 170, 1902, S. 464.
42. Küster, Über Gliome der Nebennieren. *Dieses Archiv*, 180, 1905, S. 117.
43. Wiesel, Bemerkungen zu obigem. *Dieses Archiv*, 180, S. 553.
44. Wiesel, Anatomische Hefte, Nr. 63, S. 481—522. — Aichel, Anat. Anzeiger, 17, S. 30. — Derselbe, Archiv f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, 56, S. 1—80. — Kohn, Das chromaffine Gewebe, in Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgesch., XII, 1902. — Onodi, Arch. f. mikr. Anat. u. Physiol., XXVI, S. 61—81. — Balfour, Journal of Anat. and Physiol., X—XII. — Derselbe, Biologisches Centralbl., I, 1881. — Derselbe, Handbuch der vergl. Embryologie, übersetzt von Vetter. — Paterson, Philosophical Transactions, 181, S. 159—186. — His, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1890, Suppl., S. 95—117. — Derselbe, Archiv f. Anat. u. Physiol., 1897, Suppl.
45. Bertram, R., Betrachtungen über Adenomknötchen a. d. Nebennieren usw. *Festschrift f. Orth.* Berlin, Hirschwald 1903, S. 391.
46. Bidder, Osteobiologie, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch., 38, 1906, S. 137. — Köllicker, Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Wirbeltiere, S. 406.

¹⁾ Herrn Dr. Bender, Assistenten am Anatomischen Institut zu Heidelberg, bin ich für Überlassung der Präparate seines Myelomfalles zu Dank verpflichtet.



47. Schwalbe, Der Epignathus und seine Genese. Zieglers Beitr., 1904,
36, S. 242—272. — Derselbe, Die Morphologie der Mißbildungen d. Menschen u. d. Tiere. Jena 1905, I.
48. Albrecht, Über physiol. Funktion v. Tumoren. Münch. med. Woch.,
1902, Nr. 27, 28.
49. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II, S. 7.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Alle Abbildungen sind mit Hartnack, $\frac{1}{2}$ Immersion, und Zeiß' Okularen verschiedener Stärke gezeichnet. Zur Übersicht der Größenverhältnisse vergleiche man die in Fig. 38 u. 34 (im Phagocyten) gezeichneten roten Blutkörperchen.

- Fig. 1—12. Riesenzellen verschiedener Kernform. Hämatoxylin-Eosin.
 Fig. 13, 14. Riesenzellen mit eosinophilen Granula. Hämatoxylin-Eosin.
 Fig. 15. Sehr große, einkernige Zelle mit neutrophiler Granulierung.
 Färbung nach Giemsa. (Übergang zu Riesenzellen?)
 Fig. 16. Abnorm große, eosinophile Zelle mit Kernfragmentierung; Degeneration? Giemsa-Färbung.
 Fig. 17—30. Eosinophile Zellen, verschiedene Kernformen (Fig. 17—19 mit Kernfragmentierung?) und verschieden große und dichtstehende Granula. Färbung teils nach Giemsa (Fig. 17—22), teils nach May-Grünwald (Fig. 23—26), teils nach Laurent (Fig. 27—30).
 Fig. 31—48. Mastzellen. Fig. 31—37 Färbung mit Löffler's Kalimethylenblau (Fig. 36 mit vorhergehender Eosinglyzerinfärbung, eosinophile Kernteile! Fig. 34 Phagocyt). Fig. 38 Färbung mit Pianes' Dreifarbgemisch (Malachitgrün, Martiusgelb, Säurefuchsin). Fig. 39—43 Färbung mit Cresylechtviolet (Alkoholdifferenzierung). Fig. 39 feinkörnig, nicht metachromatisch, die übrigen grobkörnig, metachromatisch. Fig. 44—48 Färbung mit Unna-Pappenheims Karbol-Methylgrün-Pyronin (Fig. 46—48 Körner verschiedener Färbung in einer Zelle).
 Fig. 49—53. Neutrophile Zellen. Fig. 49—52 Färbung nach May-Grünwald, Fig. 53 nach Giemsa.
 Fig. 54—60. Zellen mit Granula verschiedener Färbung. Fig. 54, 56, 57, 59 Färbung nach Giemsa, Fig. 55 Eosinglyzerin-Kalimethylenblau, Fig. 58 May-Grünwald, Fig. 60 Pianes' Dreifarbgemisch.
 Fig. 61—70. Normo- und Megaloblasten? Färbung mit gesättigt wässrigem Methylgrün, stärkste Alkoholdifferenzierung (bis zum Verlassen der Mastzellengranula und völligen Verschwinden aller übrigen Kernfärbung).