

- Scheel, Über Neubildung d. elastisch. Gewebes in Karzinomen, besond. d. Mamma. Zieglers Beitr., Bd. 39.
- Schmieden, Über d. Bau u. d. Genese d. Leberkavernome. Dieses Arch., Bd. 161.
- Schulz, F., Über d. Verhalten d. elast. Fasern in d. norm. u. pathol. veränderten Haut. Diss. Bonn, 1893.
- Schwarz, Über ein Epithelioma papillare. Dieses Arch., Bd. 175.
- Siegenbeek von Heukelom, Sarkome u. plastische Entzündung. Dieses Arch., Bd. 107.
- Soffianti, Contribution à l'étude du tissu élastique dans les neoplasies fibreuses de la peau (Arch. de méd. exper. et d'anat. path. 1893, T.V).
- Uhle u. Wagner, Handb. d. allg. Pathologie, Aufl. 6.
- Unna, Die Histopathologie d. Hautkrankheiten, 1894.
- Virchow, Über elast. Fasern und deren Veränderungen. Dieses Arch., Bd. 15.
- Derselbe, Zur Entwicklungsgeschichte d. Krebses, nebst Bemerkungen über Fettbildung in tier. Körper u. path. Resorption. Dieses Arch., Bd. I.
- Weigert, Zentrbl. f. allg. Path. u. p. An., Bd. 9.
- Williams, Festschrift für Prof. W. H. Welch, s. Nachr. der Ges. d. Wissensch. in Göttingen, 1900, Hft. 2.
- Wolf, Beiträge z. Kenntnis d. Tumoren d. Mamma. Diss. Rostock, 1899.
- Wrench, The relation of élastic tissue to carcinoma (Arch. of the Middlesex Hosp. V, 5, 1905). Ztrbl. f. allg. Path. u. path. An., Bd. 16.
- Ziegler, Allgemeine Pathologie, 1901, X. Aufl.
- Zieler, Über gewebliche Einschlüsse in Plattenepithelkrebsen, vornehmll. d. Haut nebst Bemerk. über d. Krebsgeschwülste. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 62, 1902.

XVI.

Über die Morphologie, das Vorkommen und die Bedeutung der Lymphocyten und un-nucleären Leukocyten im gonorrhoeischen Urethralsekret nebst Bemerkungen über die sog. Kugelkerne.

Von

Dr. J. Neuberger-Nürnberg.

(Hierzu Taf. IX.)

Bei der Untersuchung des gonorrhoeischen Urethralsekrets hat man der Morphologie der Exsudatzellen bisher wenig Beachtung geschenkt. Erst vor wenigen Jahren — 1901 — hat

Pappenheim¹ auf das Vorkommen uninucleärer Leukocyten und Lymphocyten im gonorrhoeischen Eiter hingewiesen und die Bedeutung dieses Befundes in hämatologischer Beziehung gewürdigt. Auch Deganello² und Leuchs³ haben seitdem gelegentlich ihrer Zellstudien am menschlichen Eiter das gonorrhoeische Sekret untersucht. Diese letzteren Untersuchungen erstreckten sich aber nur auf eine sehr geringe Zahl von Einzelfällen, — Deganello: Sekret von drei Fällen akuter Urethritis gonorrhoeica, Leuchs: Sekret von einem Fall von Urethritis purulenta und vier Fällen von Urethritis gonorrhoeica —, so daß deren Ergebnisse schon dadurch naturgemäß an Beweiskraft und Wertung Einbuße erleiden müssen.

Da nun Pappenheim auf Grund seiner Untersuchungen den Befund erhob, daß das Auftreten und die Zahl der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten als ein diagnostisches Merkmal für die „größere oder geringere Chronicität des gonorrhoeischen Prozesses“ zu gelten habe,¹⁾ so haben sich in letzter Zeit auch Urologen — Posner⁴, Joseph und Polilano⁵ — mit einer Prüfung der Pappenheimschen These beschäftigt.

Die Resultate widersprechen sich nun in wesentlichen Punkten, so daß eine Nachuntersuchung geboten erscheinen durfte.

Ich habe mich dieser Arbeit seit über einem Jahre an der Hand sehr zahlreicher Gonorrhoeefälle unterzogen und halte die Ergebnisse für mitteilungswert, da sie nicht nur zur Klärung der obigen strittigen Frage beitragen, sondern auch auf der Grundlage neu erhobener Tatsachen zu weiteren Forschungen Anlaß geben können.

Die Sekretuntersuchungen umfaßten sämtliche Stadien der Gonorrhoe; in den meisten Fällen wurden im Verlaufe ein und desselben Falles regelmäßige Sekretprüfungen vorgenommen — vom Beginn der Gonorrhoe an bis zum Abklingen und

1) Die von Delbanco in einem Referate über die Pappenheimsche Abhandlung in den Monatsheften für prakt. Dermatologie, Bd. 33 1901, ausgesprochene Behauptung „von der dem Urologen geläufigen Tatsache“, daß „bei der chronischen Gonorrhoe mehr mononucleäre Zellen im Eiter sich finden“, vermag der Priorität Pappenheims keinen Abbruch zu tun.

völligen Abheilen des Prozesses. Ich bemerke aber hierbei, daß die folgenden Darstellungen sich nur auf durch Expression aus der Urethra gewonnenes Sekret und nicht auch auf die im Urin auffindbaren Fäden, „Filamente“, beziehen.

Die Gewinnung des Sekrets geschah in der üblichen Weise durch Ausstreichen mittels Platinöse auf dem Objektträger. Die Ausstreichung wurde sehr behutsam durch leichtes Verstreichen — oft mittels eines dünnen Papierstreifens — vorgenommen. Die Fixation geschah zumeist durch vorsichtiges Erhitzen über eine Spiritusflamme oder durch Lufttrocknung. Die Resultate waren in beiden Fällen die gleichen. Auch die von Posner⁶ empfohlene Methode der Osmiumsäuredämpfe wurde zum Vergleiche herangezogen. Irgendwelche Vorteile oder Vorzüge konnte ich bei Ausführung der letzteren gegenüber den obigen beiden Methoden nicht auffinden. Von Färbungsarten gelangten zur Anwendung: die May-Grünwaldsche, die Pappenheimsche Methylgrün-Pyroninmethode, Löfflersches Methylenblau, Eosin-Methylenblau — zumeist zweizeitig — usw. Bekanntlich hat Pappenheim die Methylgrün-Pyroninfärbung bei seinen gonorrhoeischen Sekretuntersuchungen an erster Stelle verwandt, da sie ihm „ganz vorzüglich geeignet erschien, als Reagens auf ungekörnte uninucleäre, basophile Leukocyten und Lymphocyten zu gelten“. Vollkommen zugegeben, daß die Tinktion nach Pappenheim die eben genannten Zellformen in leuchtend roter Farbe distinkt färbt, ist meines Erachtens das Pappenheimsche Farbgemisch für den Nachweis der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten nicht notwendig, da, wie mir meine Untersuchungen lehrten, die einfache Löfflersche Methylenblaulösung in allen Fällen vollkommen ausreicht, um diese Zellformen sicher zu erkennen und von den multinucleären Leukocyten zu unterscheiden. Übrigens hat Pappenheim⁷ kürzlich selbst die Bedeutung seiner Färbemethode bei eitrigem Sekret dadurch abgeschwächt, daß er sie „nur im Blut“ als ein direktes Reagens „für junge große und kleine Lymphocyten, im Gegensatz zu älteren uninucleären Leukocyten usw.“ bezeichnet. Daß es zur Sichtbarmachung und

Differenzierung der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten keiner besonderen Färbung bedürfe, vielmehr die gebräuchlichen basischen Farbstoffe, wie die gelegentlich der Gonokokkenuntersuchungen ja täglich allseitig in Gebrauch stehende Löfflersche Methylenblaulösung, ausreichen, dürfte auffallend erscheinen, da es uns unter diesen Umständen nicht erklärlich erscheint, warum nicht schon früher vor Pappenheim urologischerseits das Vorkommen der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten konstatiert worden ist. Der Grund hierfür dürfte wohl darin liegen, daß die Sekretuntersuchungen der Urologen sich ausschließlich in bakteriologischer Richtung bewegten, d. h. nur auf das Auffinden von Gonokokken gerichtet waren, abgesehen von den eosinophilen Zellen, die auch für die Urologen zu wissenschaftlichen Forschungen Anlaß boten.

Bei meinen Untersuchungen habe ich zunächst mein Augenmerk auf die äußere Form und Gestalt der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten, wie sie sich im gonorrhoeischen Sekret vorfinden, gerichtet. Darüber herrscht nach den bisher vorliegenden Darstellungen durchaus keine Einheitlichkeit. Leuchs erklärt, daß ihm „die Lymphocyten am meisten Schwierigkeiten bereiteten“. Er hält es oft für schwer, Lymphocyten von degenerierten Leukocyten oder aufgequollenen freien Leukocytenkernen zu unterscheiden. Deganello stellt neben den Lymphocyten zwei Gruppen von Zellen mit basophilen Granula auf, die er je nach den Größenverhältnissen als „sehr voluminöse Zellen mit basophilen Granula“ und „wenig voluminöse Zellen mit basophilen Granula“ unterscheidet. Die Zellen differenzieren sich durch ihre Färbungsverhältnisse sowohl von den Plasmazellen Unnas, als auch von den Mastzellen — keine Metachromasie —. Deganello fand sie nur in der Hälfte der von ihm vorgenommenen Eiteruntersuchungen und betrachtet sie als „zufällige Elemente des Eiters“, denen er den Charakter und die Bedeutung von Eiterkörperchen abspricht. Posner gebraucht den Sammelnamen: mononucleäre Leukocyten und Joseph-Pollano: uninucleäre Lymphocyten, ohne daß diese beiden Autoren irgendwie auf die Morphologie und im Sinne der Ehrlichschen⁸ Lehre auf die Differenzierungspunkte der Lymphocyten einerseits und der

uninucleären Leukocyten andererseits näher eingehen. Nur Pappenheim entspricht dieser Richtung, ohne aber in morphologischer Beziehung eingehende Schilderungen zu entwerfen. Ich will nun an der Hand zahlreicher Abbildungen meine Befunde näher erörtern.

Die kleinen Lymphocyten, die Ehrlich als Zellen bezeichnet mit einem „großen, runden, homogen gefärbten, konzentrisch gelagerten Kern“, der von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben ist, sind so typisch und prägnant, daß sie sowohl bei Methylgrünpyronin als auch bei Methylenblaufärbung stets leicht und sicher zu erkennen sind. Fig. 1 a, Taf. IX stellt einen solchen kleinen Lymphocyten — Methylgrün-Pyroninfärbung — dar. Gewöhnlich bildet das Protoplasma einen schmalen, stärker als der Kern tingierten Saum, dessen Breite nicht überall an der Peripherie gleichmäßig ist, so daß breitere, stärker gefärbte resp. stärker hervortretende Stellen mit dünneren, schwächer tingierten abwechseln. — Fig. 2: Methylgrün-Pyroninfärbung. Fig. 3: Methylenblaufärbung. — Der gewöhnlich „nicht ganz glatte, sondern etwas aufgefaserte, zackige, höckerige“ Kontur des Plasmas ist, wie Fig. 3 zeigt, auch gelegentlich bei keinen Lymphocyten, wenn auch in geringerem Grade, sichtbar. Viel hochgradiger und häufiger tritt diese Erscheinung bei großen Lymphocyten zutage, wie sie besonders in Fig. 4 ausgeprägt ist, aber auch hier, bei großen Lymphocyten, kann diese Plasmakonfiguration oft vollkommen fehlen oder nur sehr schwach angedeutet sein (Fig. 5). Sehr häufig finden sich große Lymphocyten im gonorrhoeischen Sekret vor, von deren peripherischem Saume sich Teile abschnüren und kleine, freie Plasmaelemente bilden. Fig. 9 zeigt letztere in mehrfacher Anzahl. Bei Fig. 6 liegt der abgeschnürte Plasma- teil kappen- oder haubenförmig dem Cytoplasma noch an und in Fig. 10 ist an der oberen Peripherie des großen Lymphocyten der Beginn der Abschnürung — bei a — schon sichtbar. Auch der von Ehrlich besonders bei den größeren Formen der Lymphocyten häufig auffindbare, auf „artificialer Retraktion“ beruhende Hof läßt sich im Eiter oft wahrnehmen (Fig. 6, 9, 10, 12). Hinsichtlich der schwächeren oder stärkeren Basophilie des Kerns oder des Cytoplasmas finden sich große Unter-

schiede. Manchmal ist der Kern stärker tingiert als das Plasma (Fig. 5, 6, 12), manchmal ist umgekehrt der Plasmasaum viel intensiver gefärbt als der Kern (Fig. 7, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17). In letzterem Falle macht das Protoplasma oft einen punktierten, getüpfelten Eindruck (Fig. 13, 15, 16), manchmal erscheint es gitterartig figuriert (Fig. 14). Überhaupt kommen, wie die Abbildungen demonstrieren, recht häufig sehr vielgestaltige Formationen vor. In Fig. 12 habe ich Lymphocyten aus einem Gonorrhoepräparat dargestellt, wie sie — die dazwischenliegenden multinucleären Leukocyten wurden aus der Zeichnung fortgelassen — im Gesichtsfelde nebeneinander lagerten. Man sieht die sich ähnelnden, in Einzelheiten aber doch differenten Gebilde, sowohl bezüglich der Gestalt und des Chromatinreichtums der Kerne, als auch besonders hinsichtlich Formierung und Tingierung des Protoplasmas. Bezüglich des getüpfelten, punktierten oder auch netzartig angeordneten Plasmasaumes möchte ich hervorheben, daß es unzweckmäßig wäre und nur verwirrend wirken würde, hier von „granulierten“ Zellen sprechen zu wollen. Bekanntlich hat Ehrlich ursprünglich tatsächlich bei den hier in Frage kommenden Zellen von einer „Körnclung“ (a. a. O. S. 48) gesprochen, später aber den Ausdruck „netzartige Struktur“ eingeführt. Ich halte meine obige Stellung für um so notwendiger, als Deganello, wie bereits erwähnt, auch von Zellen mit „basophilen Granula“ spricht (und Deganellos Zellen sind, wie ich das noch ausführen werde, meines Erachtens Lymphocyten), und auch Drobinsky⁹ neuerdings es für noch fraglich erklärt, ob das Protoplasma der kleinen und großen Lymphocyten „granuliert“ sei.

Was den Unterschied zwischen kleinen und großen Lymphocyten anbetrifft, so dürfte wohl in der Regel durch die bereits angeführte Ehrlichsche Definition (kleine Lymphocyten: relativ großer Kern und schmaler Protoplasmasaum) eine leichte und sichere Entscheidung möglich sein. Aber ganz strikt läßt sich dieser Grundsatz nicht aufstellen. So stellen Fig. 1 b und Fig. 7 meines Erachtens „große“ Lymphocyten dar, trotzdem Kernstruktur und Plasmasaum durchaus für kleine Lymphocyten charakteristisch sind. Andererseits bieten die

Lymphocyten in Fig. 12 mit den relativ kleinen Kernen und dem stark entwickelten Protoplasma durchaus das Paradigma von großen Lymphocyten, obwohl ihre Größe an und für sich der sonstiger großer Lymphocyten nachsteht. Übrigens erscheint eine strenge Scheidung zwischen kleinen und großen Lymphocyten im großen und ganzen nicht erforderlich, hat doch z. B. Carstanjen¹⁰ selbst bei Blutuntersuchungen, bei denen doch Degenerationsprozesse, wie sie beim gonorrhoeischen Eiter doch wohl denkbar sind und für gewisse Differenzierungen verantwortlich gemacht werden könnten, auch auf eine Trennung in diesem Sinne verzichtet.

Auf eine besonders durch ihre Größe auffallende Form von Lymphocyten muß ich besonders aufmerksam machen. Die Fig. 19 und 20 veranschaulichen diese Spezies. Ich fand sie durchaus nicht selten im gonorrhoeischen Sekret, in welchem sie durch ihre, „große“ Lymphocyten um das doppelte überragende, Größe hervortreten. Meines Erachtens sind sie mit den bereits mehrfach erwähnten Deganelloschen Zellen und mit den von Rosin und Bibergeil¹¹ als „Makro-lymphocyten“ bezeichneten Lymphocyten identisch.

Gehe ich nun zu den uninucleären Leukocyten über, so bin ich der Ansicht, daß sie im gonorrhoeischen Sekret durch die Beschaffenheit ihres Kernes und ihres Cytoplasmas von den Lymphocyten gut zu unterscheiden sind. Das Protoplasma ist stets schwächer gefärbt als der Kern, einzelne Partien des Plasmas haben überhaupt oft keine Tingierung angenommen — Fig. 21, 23, 30 —, sehr oft sieht man mehr oder weniger scharf ausgeprägte Vacuolen im Plasma — Fig. 26, 33, 34, 35 —, nur selten — Fig. 28, 31 — ist der Randsaum des Plasmas scharf gekennzeichnet und stellt ein punktiertes oder gestreiftes Aussehen dar. Der öfters exzentrisch gelagerte Kern stellt ein kompaktes, im Gegensatz zum Plasma immer deutlich tingiertes, manchmal rundes — Fig. 32 — gewöhnlich aber gelapptes oder maulbeerförmig mit Einkerbungen versehenes Gebilde dar — Fig. 24, 25, 28, 29, 31, 33. — Auch die sogenannten Übergangsformen in Zwergsackgestalt — Fig. 23 — fallen ins Auge. In letztere Gruppe gehört wohl auch der uninucleäre Leukocyt von Fig. 27,

dessen Kern in seiner ganzen Komposition mit denen von Zellen multinucleärer Kernfigur nicht zu verwechseln ist. Wie die Fig. 22, 25, 26, 31, 32 zeigen, ist der Kern öfters vacuolisiert und zeichnet sich stets den Kernen der Lymphocyten gegenüber durch seine Chromatinarmut aus (vgl. Hauck: Über das Verhalten der Leukocyten im zweiten Stadium der Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilbertherapie. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 78, 1906). Die Größenverhältnisse der uninucleären Leukocyten sind verschiedenartig. Der Kontrast zwischen dem Umfange der in Fig. 26, 29, 31, 32 dargestellten uninucleären Leukocyten und den in Fig. 21 bis 25 abgebildeten ist ein ganz auffallender. Die Größenverhältnisse können somit auch bei den uninucleären Leukocyten, ebensowenig wie bei den Lymphocyten als Artcharakteristika von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Ohne zur Frage der Hämatogenese der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten irgendwie Stellung nehmen zu wollen, da wohl eitrige Sekretuntersuchungen dazu nicht in vollem Umfange geeignet erscheinen, möchte ich nur hervorheben, daß ich den von Pappenheim in seiner bereits mehrfach erwähnten Publikation eingenommenen und seitdem noch in weiteren Arbeiten¹² von ihm wiederholt betonten Standpunkt, daß die „großen uninucleären Leukocyten und Übergangsformen direkte cytogenetische Altersentwicklungsformen der großen Lymphocyten“ seien, insofern nicht anerkennen kann, als Pappenheim im gonorrhoeischen Sekret solche Übergangsformen gefunden zu haben angibt. Während bekanntlich Ehrlich Übergänge von Lymphocyten zu uninucleären Leukocyten bestreitet, beschreibt diesen Vorgang Pappenheim folgendermaßen: „zwischen diesen kleineren und größeren Lymphocyten einerseits und den uninucleären Leukocyten und Übergangsformen andererseits fanden sich alle nur wünschenswerten Übergangsformen. Bald sah man Zellen mit schmalen, aber bereits weniger intensiv gefärbtem Zelleib, mit rundem, zentralem oder mit exzentrischem und zum Teil schon etwas eingebuchtetem Kern; bald Zellen mit rundem oder auch eingebuchtetem Kern, deren Zelleib an der einen Seite schmal und dunkel purpurrot gefärbt, an der

anderen bereits voluminöser und etwas matter karminrot erschien usw. Selten fanden sich diese basophilen körnchenlosen Zellen einzeln und isoliert zwischen multinucleären Leukocyten; meistens bildeten sie, Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten untereinander vermengt, ganze Ketten oder in Reihen angeordnete Zellkolonien, eine Art von riesenzellenartigen Membranen oder Syncytien“ usw.

Hierzu muß ich bemerken, daß kleine und große Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten sehr verschiedenartige Formen annehmen können, wie ich sie ja zum Teil in Abbildungen in dieser Arbeit vorgeführt habe (ohne daß ich naturgemäß alle möglichen Details und Variationen berücksichtigen könnte), daß aber meines Erachtens immer genügend Charakteristika bei den Zellen vorhanden sind, um sie dieser oder jener Gruppe einverleiben zu können. Gewiß gehört Übung und Erfahrung dazu, die sich aber meines Erachtens bei zahlreichen Sekretuntersuchungen — ich beziehe mich vorzugsweise auf Methylenblaufärbungen — leicht erreichen läßt.

Übergangsformen, wie sie Pappenheim auf Grund obiger Schilderung konstruiert; kann ich nicht mit meinen Befunden in Einklang bringen. Die Syncytienbildung habe ich auch gelegentlich zu Gesicht bekommen. Wenn ich auch zugeben muß, daß diese durch Konfluenz von Lymphocyten und uninucleären Leukocyten zustande kommen kann (s. Fig. 11, die in Syncytienform einen großen uninucleären Leukocyten (a), umgeben von zwei großen Lymphocyten (b), darstellt), so ist doch das gewöhnliche, daß die uninucleären Leukocyten allein ohne Mitbeteiligung der Lymphocyten sich eng aneinander reihen und Konglomerate bilden. Hierbei kommt dann oft eine Verschmelzung und Versinterung zustande, welche die einzelnen uninucleären Leukocyten nicht mehr erkenntlich macht. Fig. 42 zeigt drei uninucleäre Leukocyten, deren Plasma konfluiert ist, deren Kerne aber deutlich sichtbar sind. Fig. 46 demonstriert zwei uninucleäre Leukocyten, deren Plasma in der Mitte verschmolzen ist, die Kerne sind — bei x und g — noch wohl erhalten. In Fig. 43 sehen wir einen oben liegenden, noch völlig typischen uninucleären Leukocyten, dem sich ein anderer mit noch einem erhaltenen

Kern angelagert hat. Die enorme Größe des angelagerten uninucleären Leukocyten läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß hier ursprünglich zwei uninucleäre Leukocyten vorhanden waren, von denen bei der Konfluenz der eine seinen Kern eingebüßt hat.

Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose bestehen meines Erachtens nur zwischen uninucleären Leukocyten und Epithelien. Hier dürfte manchmal die Unterscheidung sehr unsicher sein. Pappenheim ist allerdings anderer Meinung. Die Größe, der schärfere und gleichmäßigere Kontur der Epithelien, ihr relativ viel kleinerer und viel dunkler tingierter, auch „von dem voluminösen Zellenleib präziser abgegrenzter“ Kern, die „matt gelblichrosa“ Färbung des Epithelplasmas — all diese Eigenschaften scheinen nach Pappenheim eine Verwechslung auszuschließen. Gewiß treffen sehr häufig diese Kennzeichen bei den Epithelien zu, nicht gerade selten aber haben auch die uninucleären Leukocyten die gleichen Merkmale, zumal auch bei Methylgrün-Pyroninfärbung die an und für sich uninucleären Leukocyten charakteristische „purpurrote“ Tingierung in schwächerer und damit der Epithelfärbung gleichender Nüancierung auftritt.¹⁾ Allerdings sind es nur die uninucleäre Leukocyten und nicht die Lymphocyten, welche letztere keinen Anlaß zur Verwechslung darbieten.

Auf eine weitere Eigenschaft der uninucleären Leukocyten muß ich besonders eingehen, da sie bisher in allen in Betracht kommenden Publikationen nicht erwähnt worden ist. Die uninucleären Leukocyten sind im Urethralsekret öfters als wahre Metschnikoffsche Makrophagen anzutreffen. Metschnikoffs Makrophagen sind, wie dieser Autor in verschiedenen experimentellen Arbeiten in den Annales de l'institut Pasteur nachgewiesen hat, uninucleäre Leukocyten, die den multinucleären Leukocyten gegenüber eine phagocytotische Tätigkeit ausüben, indem sie

¹⁾ An anderer Stelle (Centralblatt für Bakteriologie etc. Erste Abteilung. Bd. 28, 1900, S. 403) gibt Pappenheim die Färbung der „schmalen Ränder der Lymphocyten“ als „leuchtend carminrot“ an, „die breiteren der uninucleären Leukocyten in etwas matterer Nüance.“

multinucleäre Leukocyten in sich aufnehmen und verzehren. Nach dieser Richtung findet man nun im gonorrhoeischen Sekret die schönsten und klarsten Bilder, die speziell bezüglich der Intensität des Prozesses die von Metschnikoff gegebenen Abbildungen bei weitem übertreffen. Die Fig. 36 bis 48 stellen solche im Urethrasekret von mir aufgefundene Makrophagen dar. Die von den Makrophagen, d. h. uninucleären Leukocyten, aufgenommenen multinucleären Leukocyten sind nur selten in ihrer Form noch erkenntlich, wie z. B. in den Fig. 41, 46, 47, häufiger ist der Verdauungsprozeß ein schon vorgeschrittener und die multinucleären Leukocyten haben dann gewöhnlich eine runde, kugelige Gestalt angenommen (Fig. 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45).

Die runden Kugeln sind von verschiedener Größe, färben sich gewöhnlich mit Methylenblau sehr intensiv, sind aber nicht immer gleichmäßig dicht, sondern in der Mitte gelegentlich auch vacuolisiert und hohl — Fig. 40, 44. Ein noch weiter vorgeschrittenes Stadium scheint durch den Zerfall der Kugeln in zahlreiche kleine längliche oder vieleckige Elemente dokumentiert zu werden, wie es Fig. 37 und 39 aufweist. Bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin werden diese Zerfallskörperchen verschieden tingiert — Fig. 39 —, was meines Erachtens wohl ein Zeichen des verschieden weit abgelaufenen Assimilationsprozesses sein dürfte. Welcher Art der Degenerationsprozeß der von den Makrophagen aufgenommenen multinucleären Leukocyten ist, kann ich nicht sagen, es dürfte sich möglicherweise um eine hyaline Degeneration handeln. Fig. 45 ist ein mit Methylenblau-Eosin gefärbter Makrophag. Auch dieser zeigt eine verschiedene Nüancierung der zerfallenen phagocytierten Multinucleären. Die Kerne der Makrophagen liegen zumeist ganz exzentrisch — Fig. 36, 39, 44, 48 —, zuweilen weisen sie Lücken resp. Vacuolen auf — Fig. 40, Methylgrün-Pyroninfärbung, 44, 46, 48 —, der Kern kann bei Ausübung der Funktion der Makrophagen eine mehr spindelförmige oder elliptische Form annehmen — Fig. 37 —, oder wie in Fig. 38 nur noch undeutlich durch seine Randstellung und seine stärkere Färbung sichtbar sein. Hand in Hand mit der völligen Resorption der verzehrten Multinucleären kann wohl auch der

Makrophag zugrunde gehen. Fig. 48 scheint mir dafür ein Beleg zu sein, indem die Reste der multinucleären Leukocyten nur noch in Form von schwach angedeuteten Vacuolen — es handelt sich um Methylenblau-Eosin-Färbung — erkennbar sind, der Kern aber auch bereits eine große Vacuole und schwache Tingierung — also wohl Zeichen des Zerfalls — darbietet. Fig. 47 ist ein Riesenmakrophag, wahrscheinlich entstanden aus der Konfluenz mehrerer uninucleärer Leukocyten. Er zeichnet sich auch dadurch besonders aus, daß die in diesem Riesenmakrophag liegenden multinucleären Leukocyten noch von zahlreichen Gonokokken umgeben sind. Solche Bilder, d. h. Makrophagen, deren inkorporierte Multinucleäre noch Gonokokken beherbergen, habe ich zwar nicht oft, doch gelegentlich gefunden. Sie sind auch ganz erklärlich, da nach meinen Befunden die uninucleären Leukocyten sehr häufig mit Gonokokken beladen sind. Die Fig. 26, 27, 29 beweisen diese Behauptung. Die Lymphocyten beherbergen im Gegensatz hierzu gewöhnlich keine Gonokokken. Fig. 18 scheint hiervon eine Ausnahme zu machen, doch ist zu bemerken, daß hier die Gonokokken dem Lymphocyten gewissermaßen aufgelagert sind. Meine diesbezüglichen Resultate decken sich vollkommen mit denen Pappenheims. Pappenheim erklärt, daß die uninucleären Leukocyten meist Gonokokken führten, — allerdings nie in so reichlicher Menge, wie dies bei den neutrophilen Lymphocyten der Fall war. — Bei den Lymphocyten fand er Gonokokken öfters auf dem Kern gelagert, während „in den schmalen Leibern bei ihrem etwas reticulär lacerierten und zerfranzten Bau und bei dem sich dunkel färbenden Plasmasaum Kokken mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden konnten“. Es ist mir deshalb nicht erklärlich, daß Joseph und Pollano Gonokokken innerhalb uninucleärer Leukocyten nicht auffinden konnten und ebensowenig ist es mir verständlich, daß Bibergeil, dessen Untersuchungen auf der Grundlage vitaler Färbung aufgebaut sind, zu analogen Ergebnissen, wie Joseph und Pollano, kommt. Ich habe mich mit der vitalen Methode bisher nur sehr selten beschäftigt, so daß ich eigene Befunde nicht mitteilen kann, ich kann mir aber vorderhand nicht gut denken,

daß diese Methode zu anderen Ergebnissen führen sollte. Sehr rätselhaft ist wohl auch die Angabe von Bibergeil, daß Gonokokken sich in eosinophilen Zellen finden — ein derartiger Befund ist bisher von keinem der Autoren, die Forschungen über eosinophile Zellen unternommen haben, gemacht worden. Und meine eigenen Studien über eosinophile Zellen im Urethralsekret entsprechen in keiner Weise der Anschauung von Bibergeil. Ich kann daher angesichts der entgegengesetzten Ansichten von Joseph und Pollano und von Bibergeil nur nochmals behaupten, daß meine Sekretprüfungen ganz im Einklange mit Pappenheim mit Sicherheit ergeben haben, daß die uninucleären Leukocyten sehr oft mit Gonokokken beladen sind.

Ich komme nun zu der Bedeutung der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten im gonorrhoeischen Sekret. Sie richtet sich nach dem Vorkommen dieser Zellen. Ich kann mich hier sehr kurz fassen.

Wie bereits in der Einleitung betont wurde, hat Pappenheim dem Auftreten der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten eine diagnostische Bedeutung beigelegt. Er glaubt „in deren Auftreten und noch mehr in der Zahl der uninucleären Leukocyten und Lymphocyten im Eiter ein ungefähres Maß für den Grad der produktiven Gewebstätigkeit bzw. ein diagnostisches Merkmal für die größere oder geringere Chronizität, mit einem Worte, für das Stadium des betreffenden Entzündungsprozesses“ konstatieren zu können. Joseph und Pollano erkennen die Pappenheimschen Befunde an und interpretieren sie dahin, daß man in Zukunft „vor allem auf das erste Auftreten uninucleärer Zellen zu achten habe“. „Sie sind“ — nach Joseph und Pollano — „stets das erste Zeichen des Fortschreitens des katarrhalischen epithelialen Prozesses auf die Submucosa und zeigen den ersten Beginn des weichen Infiltrates an. Daher ist auch von dem ersten Auftreten einer größeren Zahl uninucleärer Elemente an ein bestimmter Fingerzeig für die Prognose und Therapie des gonorrhoeischen Krankheitsprozesses gegeben.“ Die entgegenstehenden Anschauungen von Posner, der „unter 41 Fällen akuter Gonorrhoe zweimal in zwei Fällen vom zweiten Tage an, ferner am dritten,

vierten, zehnten Tage“ reichliche Lymphocyten im gonorrhoeischen Sekret auffand, glauben Joseph und Pollano eventuell dadurch erklären zu können, daß es sich in den betreffenden Fällen von Posner um Patienten gehandelt habe, die bereits frühere Gonorrhoeen durchgemacht hatten, wobei „der Prozeß nicht vollständig zur Abheilung gelangt und eine weite Striktur im Sinne von Otis zurückgeblieben war“. Hier kann ich nun auf Grund meiner Fälle eine Entscheidung geben, und zwar fällt diese ganz im Sinne des Posnerschen Standpunktes aus. Meine Beobachtungen lehrten, daß auch in Fällen erstmaliger Gonorrhoe öfters Lymphocyten und uninucleäre Leucocyten schon sehr frühzeitig in kleinerer oder auch größerer Anzahl im Sekrete auftauchen und daß die von Pappenheim und Joseph und Pollano vermutete diagnostische Bedeutung dem Auftreten dieser Zellformen vollkommen abzusprechen ist. Irgend eine Regelmäßigkeit konnte ich im Erscheinen der Lymphocyten und uninucleären Leukocyten nicht nachweisen, zuweilen treten sie schon im Beginn des gonorrhoeischen Prozesses reichlichst im Sekrete hervor, zuweilen vermißt man sie beim Ablauf der Krankheit. Fast tägliche, ständig fortlaufende Sekretprüfungen ein und desselben Falles zeigen oft regelmäßig Lymphocyten und uninucleäre Leukocyten, oft treten Zeiten des Schwundes und späteren Wiederauftretens der Zellen ein. Manchmal überwiegen die Lymphocyten, manchmal die uninucleären Leukocyten, zuweilen sind beide Formen ziemlich gleichmäßig vermengt vorhanden. Ebenso ist dem Auftreten der Makrophagen ein diagnostischer oder prognostischer Wert nicht beizulegen. Das ergaben die Befunde in zahlreichen Fällen. Wie leicht einzelne Beobachtungen irreführen können, bewies mir einer meiner ersten Fälle, in welchem die Zahl der Makrophagen eine außerordentlich beträchtliche war, und dieser Befund mehrere Tage hintereinander stets beobachtet werden konnte. Dieser Fall verlief sehr schnell in günstigstem Sinne. War ich damals geneigt, den Makrophagen eine für den Gonorrhoe-verlauf prognostisch gute Bedeutung verleihen zu sollen, so haben mich spätere Fälle mit ganz entgegengesetzten Ergebnissen eines Besseren belehrt. Gewiß ist der Gedanke, daß

die Makrophagen eine besondere Bewertung erheischen, zunächst naheliegend. Sagt doch Kruse¹⁴, daß „der Prozeß der Phagocytose sich regelmäßig gerade da einstellt, wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt“, und ergaben doch die experimentellen Studien von Michaelis¹⁵ — besonders bei Streptokokkeninfektion — die Tatsache, daß bei letal verlaufenden Infektionen die multinucleären Leukocyten überwiegen, daß aber bei in Heilung ausgehenden eine Zunahme der Uninucleären zu beobachten war, die die Multinucleären phagocytieren und dann selbst in späteren Stadien durch Autolyse zugrunde gehen. Trotzdem muß ich, wie gesagt, an der Hand meiner Beobachtungen diesen von Michaelis vertretenen Satz bezüglich des gonorrhoeischen Sekrets einschränken. Ob weitere Studien nach dieser Richtung hin noch irgendwelche positive Fingerzeige ergeben werden, muß der Zukunft überlassen bleiben.

Schließlich möchte ich noch die von Leuchs als „Leukocyten mit Kugelnkernen“ bezeichneten und von Posner — unter Acceptierung dieses Namens — besonders im Urethralesekret gewürdigten Zellen näher erörtern, zumal Posner denselben vermutungsweise eine gewisse Bedeutung zuschreibt. Leuchs hat diese Zellformen, die er zu den Leukocyten mit neutrophilen Granulis rechnet, in seiner Inaugural-Dissertation sehr eingehend beschrieben. Danach sind die Kerne „meist kreisrund mit sehr scharf geschnittenem Kontur“, meist sind sie „intensiv dunkel“ gefärbt. Es gibt einkernige Formen mit einem einzigen, ganz kleinen Kern und geringem Protoplasma oder auch großen Kern mit geringer oder breiterer Plasmaumhüllung. Leuchs fand auch vielkernige Formen, deren Kerne entweder gleichmäßig groß oder neben einem oder mehreren großen Kernen auch kleine aufwiesen. Öfters fand Leuchs Zellen, deren Kerne „den Kontur der Zelle überschritten hatten und zur Hälfte außerhalb derselben lagen“. In letzterem Falle waren sie von „birnförmiger Gestalt, das stumpfe breitere Ende lag außerhalb der Zelle, das spitze noch innerhalb. Derartige Bilder sollen auf den „Austritt der Kerne aus der Zelle“ hinweisen, zumal Leuchs häufig vollständig freiliegende Kugelnkerne beobachtete, deren Entstehung auf diese

Weise zu erklären sei. Gelegentlich fand er auch Kerne mit mehr ovaler Gestalt, die „hohle Halbkugeln“ darstellen. Anfangs glaubte Leuchs sie als charakteristischen Befund bei Herpes auffassen zu müssen, weitere Untersuchungen ließen aber diese Annahme nicht berechtigt erscheinen. Zur Entstehung der Kugelkerne nimmt Leuchs keine bestimmte Stellungnahme, auf einen degenerativen Prozeß glaubt er sie nicht zurückführen zu sollen. In drei Fällen von Urethritis gon. fand Leuchs keine Kugelkerne, in drei weiteren Fällen nur sehr spärlich. Posner hält sie zweifellos für Degenerationsformen und erwähnt, daß „sie auch älteren Forschern bereits bekannt“ gewesen wären und sie „z. B. Jolly als Pycnosen“ beschrieben hätte. Unabhängig von Leuchs hat diese Zellen Bab¹⁶ bei intraperitonäalen Milchinjektionen an Meer-schweinchen aufgefunden und sie als „eine besondere Art der Multinucleären“ betrachtet, die seines Wissens „bisher noch nicht beschrieben“ worden sei. Bab schildert die Kerne „ganz kreisrund, re vera also kugelförmig, die „Kernbrücken fehlen stets“. Er hält diese „Kugelkernmultinucleäre“ für Degenerationserscheinungen, die dadurch entstehen, daß „die Kernbrücken zerreißen und eine Art Selbstverdauung eintritt, die sich — ähnlich den Vorgängen im Pfeifferschen Phänomen — in einer kugelförmigen Umbildung der Kernmassen durch die Mikrocytase kundgibt. Die kugelig zusammengeballten Kernmassen färben sich dann besonders intensiv“. Gelegentlich eines Referats über diese Babsche Abhandlung erklärt Hans Hirschfeld — *Folia haematologica*, Jahrg. I, 1904, S. 408 —, daß diese Degenerationsformen der Multinucleären längst bekannt und in jedem Eiter aufzufinden sei. Wird auch diese letztere Ansicht durch Posners obige bereits erwähnte Mitteilung unterstützt, so ist doch hervorzuheben, daß Kugelkernleukocyten bisher noch nicht erschöpfend gewürdigt worden sind und daß sie im Urethralsekret bisher — abgesehen von Leuchs und Posner — noch von keiner Seite erwähnt wurden. Ich habe nun in den Fig. 49 bis 56 eine Reihe dieser Kugelkernleukocyten aus meinen Urethralpräparaten abgebildet. Sämtliche Figuren sind mit Methylenblau gefärbt, nur Fig. 54 mit Methylenblau-Eosin. Die Figuren zeigen, daß die Färbung

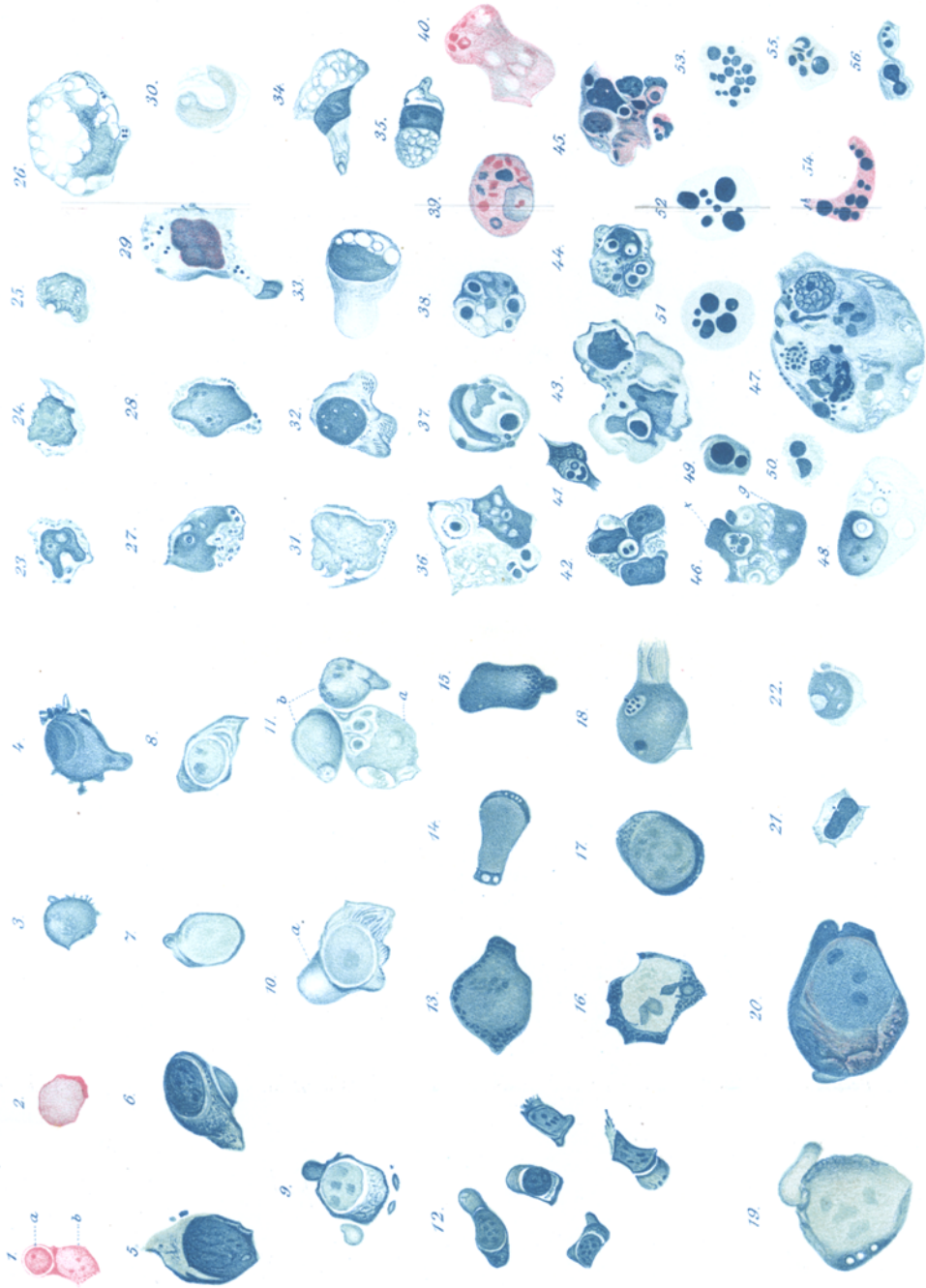
der einzelnen Kugeln auch weniger intensiv dunkel, vielmehr geradezu blaß sein kann — Fig. 50, 53, 55 —, daß neben kugelrunden auch halbmondförmige Elemente sich vorfinden — Fig. 50, 51 —, daß zuweilen ein Zerfall in eine sehr stattliche Anzahl einzelner Kugeln statthat — Fig. 52, 53, 54 — und daß auch neben runden und halbkugelförmigen Degenerationsformen auch lanzettartige Formationen zur Beobachtung gelangen — Fig. 55. Die Fig. 53, 55, 56 lassen erkennen, daß die Kugeln nicht durchaus homogen gleichmäßig gefärbt sein müssen, sondern daß im Zentrum oder exzentrisch — Fig. 55 — hellere Stellen sich von den intensiver gefärbten Randpartien abheben. Den Austritt von Kernen aus dem Plasma habe ich nicht wahrgenommen; wohl waren öfters, wie in Fig. 54, die Kugeln sehr dicht an die Peripherie des Plasmas gelagert. Auch konnte ich bei isolierten Einzelkugelnkernen stets, wenn auch in sehr blaß tingierter Form, einen schwachen Plasma-saum um den Kern beobachten. In literarischer Hinsicht möchte ich bemerken, daß Arnold¹⁷ Degenerationerscheinungen an Wanderzellen, die er als „nucleäre Degeneration“ bezeichnet, abbildet — Taf. XVI, Fig. 30 a, b, t, u usw. — und die wohl mit den Kugelnkernen identisch sein dürften. Auch möchte ich darauf hinweisen, daß die sog. „tingiblen Körperchen“ Flemmings¹⁸, trotzdem die diesbezüglichen Zellen Flemmings in der Regel mit einem Kern versehen sind und darin ja zweifellos ein wesentlicher Unterschied liegt, immerhin eine gewisse Ähnlichkeit mit den Kugelnkernen aufweisen. Ich verweise nur auf Taf. IV, Fig. 11 d, die eine Zelle ohne weiteren Kern darstellt. Ich bin vorläufig nicht in der Lage, hier eine sichere Entscheidung fällen zu können.

Wie bereits kurz erwähnt, hat Posner die Kugelkerne nicht als ganz nebensächliche Zellen ansehen zu müssen geglaubt. Während er sie bei akuter Gonorrhoe unter 41 Fällen in beträchtlicher Zahl nur zweimal, bei chronischer Gonorrhoe unter 13 Fällen nur einmal sah, traf er sie bei 4 Fällen sicher nicht gonorrhoeischer Urethritis dreimal. Durch diesen gewiß merkwürdigen Umstand kommt Posner zu der Frage, ob nicht diese Kernveränderung „die Folge der Einwirkung anderer Bakterien als des Gonokokkus“ sei. Zweifelsohne würde das

Vorkommen der Kugelkerne, falls die Posnersche Vermutung sich bestätigen würde, in differentialdiagnostischer Hinsicht von großer Tragweite sein. Leider muß ich aber nach meinen Ergebnissen der Posnerschen Anschauung widersprechen. Ich habe die Beobachtung machen können, daß tatsächlich bei akuter Gonorrhoe und bei profuser Sekretion nur selten und nur sehr vereinzelt Kugelkerne zu Gesicht kommen, daß sie sich aber besonders dann im Sekret vorfinden, wenn die Sekretion eine geringe geworden — also z. B. im subakuten Stadium der Gonorrhoe — und wenn bei geringer Sekretion die Patienten den Urin sehr lange angehalten haben. Dieses Phänomen trifft nicht immer ein, aber doch häufig; es hängt nicht von dem Vorhandensein oder Fehlen der Gonokokken ab; es scheint vielmehr, daß durch die lange Urinpause die Multinucleären eher Gelegenheit haben, die Degeneration als Kugelnkernzellen einzugehen. Daß es sich bei den Kugelnkern-multinucleären um einen Degenerationsprozeß handelt, geht auch daraus hervor, worauf ich besonders hinweisen möchte, daß die Kugelnkernzellen niemals Gonokokken enthalten.

Literatur.

1. Pappenheim, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Urethralsekret. Dieses Archiv, Bd. 164, Heft 1, 1901.
2. Deganellò, Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen. Dieses Archiv, Bd. 172, Heft 2, 1903.
3. Leuchs, Jul.: Über die Zellen des menschlichen Eiters und einiger seröser Exsudate. Inaug.-Diss., München 1904. — Derselbe, Über die Zellen des menschlichen Eiters und einiger seröser Exsudate. Dieses Archiv, Bd. 177, Heft 1, 1904.
4. Posner, Eiterstudien. Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 41.
5. Joseph und Pollano, Cytodiagnostische Untersuchungen. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 76, 1905.
6. Posner, Zur Anwendung der Osmiumsäure in der klinischen Mikroskopie. Berliner klin. Wochenschr., 1903, Nr. 32.
7. Pappenheim, Erwiderung auf die „Kritischen Bemerkungen“ von Türk. Folia haematologica, Jahrg. 2, 1905, Nr. 9, S. 611.
8. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. Wien 1898.



9. Drobinsky, Ruben, Über die Wechselbeziehungen zwischen Bakterien und Zellen in der Morphologie des gonorrhoeischen Sekrets. Inaug.-Diss., Berlin 1903.
10. Carstanjen, Max, Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen beim Menschen unter normalen Verhältnissen. Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 52, 1903.
11. Rosin und Bibergeil, Das Verhalten der Leukocyten bei der vitalen Blutfärbung. Dieses Archiv, Bd. 178, 1904.
12. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. I. Lief., 1905, S. 37.
13. Bibergeil, Beitrag zur vitalen Färbung des gonorrhoeischen Urethralsekrets. Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 62, 1902.
14. Kruse, in: Die Mikroorganismen, herausgegeben von Prof. Flügge, 3. Aufl., 1896, S. 405.
15. Michaelis, Die celluläre Reaktion bei der intraperitonäalen Streptokokkeninfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Vereinsbeilage Nr. 16, S. 123.
16. Bab, Die Colostrumbildung als physiologisches Analogon zu Entzündungsvorgängen. Berlin 1904, S. 56.
17. Arnold, Julius, Über Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikroskopische Anat., Bd. 30, 1887.
18. Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikroskopische Anat., Bd. 24, 1885.

XVII.

Differentialdiagnostische Studien über Pneumokokken und Streptokokken.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. Richard Levy,
Volontärassistent am Institut.

(Hierzu eine Tabelle.)

Die rasch fortschreitende Vermehrung unserer Kenntnisse der morphologischen und vor allem der biologischen Eigenschaften der pathogenen Mikroorganismen hat zu einer ungeahnten Komplikation der bakteriologischen Diagnostik geführt. Solange sich die Identifizierung bestimmter Bakterienarten auf eine nur geringe Anzahl von Merkmalen stützte, erschienen die systematischen Einheiten in verhältnismäßig wenige Arten scharf