

Virch. Arch. Bd. 2, S. 210. — 3. Borrmann, Ein diffuses Riesenzellensarkom der Cervix uteri mit Metastasen in beiden Ovarien. — 4. Rückmann, Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virch. Arch. Suppl.-H. zu Bd. 138, S. 118. — 5. v. Verebely, Vactagbel alsdleges Barcomaja. Különlejnomata magy. orv. Arch. V, Köt 3—4. — 6. Baumgarten, Über ein Knochenmarksarkom mit tuberkelähnlicher Struktur, nebst einigen Bemerkungen über die anatomischen Beziehungen zwischen Syphilis und Tuberkulose. — 7. Ritter, Die Epulis und ihre Riesenzellen. Ein Beitrag zum Vergleich von Geschwulst und Entzündung. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 54, 1900. — 8. Rahel Zepkin, Über Riesenzellen mit randständigen Kernen in Sarkomen. Virch. Arch. Bd. 186, S. 240, 1906. — 9. Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. V. Suppl.-H. Zieglers Beitr. 1902. — 10. Heidenhain, Plasma und Zelle. Erste Abteilung. 1907. — 11. Winkler, Beiträge zur Frage der Sarkoide bzw. der subkutanen nodulären Tuberkulide. Arch. f. Dermatologie u. Syph. Bd. 77, I. H., 1905. — 12. Babes, Beobachtungen über Riesenzellen. Bibliotheca medica. Abt. C. 1905. — 13. Langhans, Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln und fibröse Form des Tuberkels. Virch. Arch. Bd. 42, 1868.

V.

Untersuchungen über menschliches Kolostrum.

(Aus der Prosektur des allgemeinen Krankenhauses in Olmütz.)

Von

Prosektor Dr. F. Berkáa.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Unter den Elementen des menschlichen Kolostrums kommen neben den leicht als solche kenntlichen Fettropfen, Leukozyten, Lymphozyten, Epithelien als auffälliger charakteristischer Bestandteil die sogenannten Kolostrumkörperchen vor.

Die Kolostrumkörperchen stellen rundliche Protoplasmamassen von wechselnder, die sonstigen erwähnten Zellelemente übertreffender Größe vor, von maulbeerartigem, durch zahlreiche feine Fettkügelchen bedingtem Aussehen.

Man faßte sie (Langer, Kölliker) als Abkömmlinge von abgestoßenen Epithelien auf. Durch die Beobachtung Strickers, daß diese Gebilde amöboider Beweglichkeit fähig sind, wurde die Epithelgenese unwahrscheinlich.

Seit Czerny (1890) nimmt man allgemein an, daß die Kolostrumkörperchen Leukozytentatur besitzen; daß ihre Aufgabe darin besteht unverbrauchte Milchkügelchen aufzunehmen und rückzubilden; daß sie auf diese Weise das Fett dem Organismus neuerdings nutzbar machen. Sie erscheinen bei „Zusammentreten von Milchbildung und unterlassener Sekretentleerung“.

Man stellt sich im Sinne Czernys vor, daß die multinukleären Leukozyten in der Schwangerschaft und nach Beendigung des Stillgeschäftes, also überhaupt bei arbeitender Drüse und nicht genügendem Milchverbrauche, in die Mamma einwandern, hier sich durch Fettzerstörung nützlich erweisen, um danach wieder in die Lymphbahnen zurückzukehren.

Czerny bekräftigte seine Ansicht experimentell: Bei Injektion von Fett in den Lymphsack des Frosches nahmen die Leukozyten Fettropfen auf, und rückbildeten dieselben; ähnlich konnte er in Leukozyten des Kaninchens Fett nachweisen, wenn er vorher dem Tier subkutan Milch injizierte. Auch fand er nach Einspritzen von Farbstoff in Milchdrüsen trächtiger Tiere denselben

in den Kolostrumkörperchen, und es konnten auch so gefüllte Kolostrumkörperchen in den regionalen Lymphdrüsen aufgefunden werden.

Diese Ansicht ist bis gegenwärtig die vorherrschende und gangbare. So im Kapitel über Kolostrum in Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen 1907 wird angeführt, daß die Kolostrumkörperchen „der Mehrzahl nach in die Drüsen eingewanderte Leukozyten (Mastzellen) sind, welche sich durch Phagozytose mit Milchkügelchen beladen, und zum Teil zusammengeballt haben. Andere Kolostrumkörper stellen vielleicht gewisse Umwandlungsformen der Drüsenepithelien dar.“

Wenn man durch histologische Untersuchungen an der menschlichen Brustdrüse diese und analoge Veränderungen verfolgen will, stößt man auf die überraschende Tatsache, die sich nur schwer mit der Czerny'schen Annahme in Einklang bringen läßt: In der menschlichen Brust werden Leukozyten unter physiologischen Verhältnissen fast gar nicht angetroffen; weder im Ruhe stadium noch in der Schwangerschaft oder Puerperium.

Ich wurde mit diesem Verhalten vertraut durch histologische Untersuchungen von weiblichen Brüsten des Kindes-, Greisen- und geschlechtsreifen Alters, und zwar sowohl im inaktiven wie aktiven Zustande des geschlechtsreifen Stadiums (Schwangerschaft, Puerperium). Man kann sich in solchen Präparaten stets von vollkommener Abwesenheit von Leukozyten (multinukleären neutrophilen) überzeugen, und ausgenommen sind nur jene Fälle, in denen entzündliche Prozesse (z. B. puerperale Mastitis) die Leukozyten als einen Bestandteil ihres Exsudates zum Vorschein bringen.

Mein Material umfaßte normale Mammae von Säuglingen, Kindern, von Jungfrauen, Schwestern im 3. bis 9. Monat, Gebärenden, und von Puerperis (1 bis 12 Wochen nach der Geburt). Außerdem wurden noch Brüste bei akuter und sog. chronischer Mastitis, ferner gut- und bösartige Tumoren, insgesamt gegen 50 Fälle untersucht. (Die deskriptiven Details werden anderorts [Frankf. Zeitschrift f. Pathologie] veröffentlicht.)

Die Brüste waren bis auf die Warze *in toto* aus der Leiche oder durch Operation gewonnen, in Formol fixiert. Ein Teil wurde stets in Gefrierschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin-Fettponceau auf Fett gefärbt; ein anderer wurde in Paraffin eingebettet und verschiedentlich tingiert. Für die Kolostrumfrage kamen hauptsächlich Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-v. Giesen, polychromes Methylenblau sowie Unna-Pappenheim's Methylgrün-Pyronin-Methode in Betracht, namentlich tat letztere gute Dienste (bei nicht zu langem Lagern in Formalin, und bei dünnen Schnitten).

Von den Resultaten, sofern sie für die Kolostrumfrage notwendig erscheinen, sei hervorgehoben, daß die anatomischen Schwangerschaftsveränderungen hauptsächlich im Bindegewebsstroma der Brust beginnen: sie äußerten sich in größerem Zellreichtum des ursprünglich nur zellarmen, fibrösen, eventuell fettführenden Stromas.

Während das Stroma im Ruhestadium in seiner Gesamtheit mit Ausnahme der an die drüsigen Bestandteile angrenzenden Schichten (die lockerer ist und eine aus Lymphozyten und Bindegewebszellen gebildete Umscheidung der drüsigen, wenig entwickelten Abschnitte darstellt) nur spärlich Zellen (Mast-, Bindegewebszellen und Lymphozyten) aufweist, ändert sich dieses Bild in der Schwangerschaft. Das Bindegewebe erscheint aufgelockert, und es treten allenthalben in der Region, wo sich später das Drüsengewebe ausdehnen wird, und auch Hand in Hand mit dieser Ausdehnung Zellformen in ihm auf, welche mit Vorliebe in der Umgebung der Gefäße und der werdenden unfertigen Drüsenschnitte situiert sind.

Das sich so etablierende zellige Infiltrat besteht vorwiegend aus lymphozytären Elementen, unter welchen namentlich die großen flügelförmigen Lymphozyten (wie sie in den Keimzentren der Lymphdrüsen vorkommen) auffällig sind. Letztere haben beträchtliche Größe, exzentrischen, runden, chromatinreichen Kern, länglichen Plasmakörper, sind dadurch und durch lebhafte Tinktion bei der Pyroninfärbung (rot), und Blaufärbung bei *Unna* s polychromen Methylenblau den Plasmazellen nicht unähnlich; unterscheiden sich von ihnen auch nicht durch die Kernbeschaffenheit (= Radspeichenanordnung des Chromatins).

Neben den großen flügelförmigen Lymphozyten finden sich viele kleine runde Lymphozyten mit kaum kenntlichem Plasmasaum. Zwischen ihnen und der größeren Abart bestehen zahlreiche graduelle Unterschiede; dort wo im Präparat auch Plasmazellen vorkommen, steigern sich die allmählichen morphologischen Variationen noch weiter bis zu der Plasmazellengattung.

Neben den lymphozytären Elementen besteht das Infiltrat aus Bindegewebzellen (Fibroblasten und Adventitiazellen); ziemlich reichlich sind auch Mastzellen vertreten. Eosinophile Zellen finden sich (in der menschlichen Mamma) darunter nicht, ausgenommen Kinder in den ersten Lebenswochen, wo ich sie im ganzen spärlich angetroffen habe, und wo auch *Schlachta* sie beschreibt. Ebenfalls sucht man umsonst nach multinukleären Leukozyten (worauf auch *Brouha*, *Michaels* hinweisen).

Das „Schwangerschaftsfiltrat“ findet man in der Mamma in allen den Stadien der Mutterschaftsphase, in welchen sich die Drüse zu Volumsveränderungen anschickt, und während solcher. Nicht nur in der Schwangerschaft während der Entwicklung kommt es vor; auch im Puerperium nach Ablauf des Laktationsgeschäftes bei der Involution und regressiven Veränderungen begegnet man ihm in intensivem Grade. Dagegen wird die zellige Stromainfiltration schwach in der Zeit der Höhe der Mammaentwicklung (um die Geburt).

Hier d. i. am Ende der Schwangerschaft und in der Stillenszeit sieht man Zellreichtum des Stroma verringert; das Stroma erinnert dann wieder an seine vormalige Beschaffenheit in der ruhenden Mamma, und bildet jetzt fast fibröse schmale Züge um die an Umfang und Zahl stark zugenommenen, und vollends entwickelten, sekretgefüllten Alveolengruppen, die jetzt das Gros des Parenchyms ausmachen.

Das Schwangerschaftsfiltrat finden wir für den unfertigen Zustand der Mammaveränderung charakteristisch (Evolution und Rückbildung). Nach der Laktation im Laufe der Verkleinerung und Verödung von Drüsenalveolen wird es wieder dichter, und schließlich kennzeichnet es als letzter Überrest Stellen, auf welchen früher Alveolen waren, die bei der regressiven Metamorphose der puerperalen Mamma verschwanden.

Auch bei der Sekrethbildung in der Brustdrüse des Neugeborenen spielen sich analoge Veränderungen im bindegewebigen Stroma ab; doch fanden wir hier unter den Zellformen auch vereinzelt eosinophile Leukozyten, die wir in der erwachsenen Mamma stets umsonst suchten. (*Schlachta*) Die Epithelumwandlungen dabei stimmen mit denen Erwachsener nicht vollkommen überein)

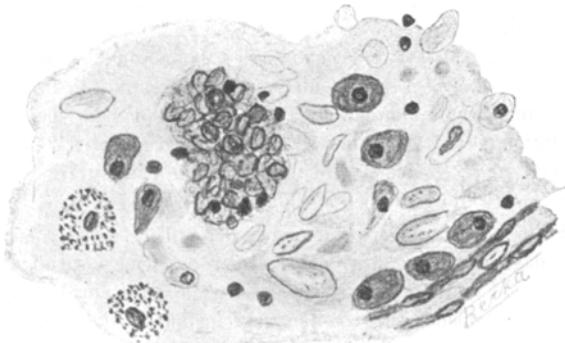
Ist die Mamma ins ruhende Stadium nach dem Stillgeschäfte wieder vollständig zurückgekehrt, reduziert sich das Schwangerschaftsfiltrat zu den anfangs erwähnten Zellmänteln um die Alveolenreste der jetzt ins „ruhende Stadium“ übertretenden Drüse.

Auch außerhalb der Mutterschaftsveränderung begegnet man ähnlichem Infiltrate dort, wo Drüsengewebe langsam verödet und dem Bindegewebe Platz macht (so fand es sich bei dem unter chron. Mastitis *König* (Cystadenoma *Schimmelpfennig*) bekannten Krankheitsprozesse). Bei rascherem Zerfall von Gewebe (wie bei eitriger Mastitis) fehlt es, bzw. ist bei schneller wachsenden Geschwülsten (Karzinom) schwächer ausgeprägt; es ist nur der allmählichen physiologischen oder an solche erinnernden Verödung eigen.

Die Veränderungen am *Epithelgewebe* der Mamma bestehen im Beginne aus Sprossungen der bestehenden Gänge und Alveolen (*Langer*), wobei

ein unfertiges Aussehen des Drüsenparenchyms resultiert. Die Alveolen gleichen zunächst geschlossenen, leeren Knospen; sie differenzieren und gruppieren sich allmählich zu deutlichen Drüsenabschnitten zusammen, zwischen welchen auch die Bindegewebszüge bestimmtere Umrisse annehmen, bis am Ende der Schwangerschaft beide Bestandteile, Epithel und Bindegewebe das Aussehen eines reifen Drüsenkörpers darbieten.

Die angegebenen Befunde lassen sich nicht in Einklang bringen mit der Annahme, daß multinukleäre Leukozyten bei der Kolostrumausscheidung eine Rolle spielen; mit Rücksicht darauf untersuchten wir die Kolostrumflüssigkeit selbst. Und zwar wurden von meist am Ende der Schwangerschaft befindlichen Personen (ohne besondere Wahl, meist Erstgeschwängerte) durch Drücken auf die Brust einige Tröpfchen Sekret entnommen und mikroskopisch geprüft (12 Fälle).



Figur 1 stellt das Schwangerschaftsinfiltrat gruppiert um eine in der Mitte befindliche Epithelknospe dar (Gravida im 4. Monat, Färbung mit Methylgrün-Pyronin nach Unna-Pappenheim).

Es zeigte sich hierbei, daß die Untersuchung des ungefärbten bzw. vital mit Neutralrot gefärbten Kolostrum näheren Aufschluß über die Natur der Formelemente kaum geben kann (abgesehen von der bereits durch Stricker konstatierten amöboiden Beweglichkeit). Deshalb wurden trockene Deckglasaufstriche bevorzugt: Ätheralkohol bzw. Methylalkoholfixierung, Färbungen mit Giemsa - Lösung, May - Grünwald (eosinsaures Methylenblau in Methylalkohol gelöst) und Methylgrünpyronin nach Unna - Pappenheim. Die Versuche Aufstriche mit Sudan-Hämatoxylin (auf Fett) darzustellen ergaben kein befriedigendes Resultat. Namentlich auch hier erwies sich Methylgrünpyronin sehr brauchbar.

Die Menge der morphologischen Bestandteile im Kolostrum war sehr verschieden, im allgemeinen aber spärlich. Hauptsächliches Hindernis für die Entscheidung über die Zellnatur bildet der Umstand, daß die Formelemente ausgesprochene und vorgeschrittene Zerfallserscheinungen (ähnl. Hohlfeld) im Sinne der Plasmolyse und Karyorhexis zeigen.

Durch ihre Größe sind die eigentlichen Kolostrumkörperchen als solche leicht zu erkennen, und von den übrigen Elementen zu unterscheiden.

Sie liegen oft in Gruppen beisammen; sie besitzen ein Protoplasma, welches nach der Fettextraktion deutlich wabig, bei G i e m s a und M a y - G r ü n w a l d wenig tingiert, durch Pyronin (P a p p e n h e i m) lebhaft rot sich färbt. Oft sieht man im wabigen Plasma größere Vakuolen als Reste von früheren Fettträpfchen. Die Umrisse des Plasmas sind entweder rundlich, häufiger unscharf begrenzt bis zerfließend.

Die Kernbeschaffenheit erscheint zunächst sehr variabel. Bei näherem Zusehen lassen sich die Verschiedenheiten als Übergänge zwischen einem einfachen, rundlich bis länglichen Kern, ferner solchen mit oberflächlichen Einkerbungen bis Zerklüftungen, dann in der Mitte eingeschnürten bis doppelten Kern, Kern in mehrere Fragmente bis Chromatinkügelchen geteilt, schließlich bogen- bis läng-

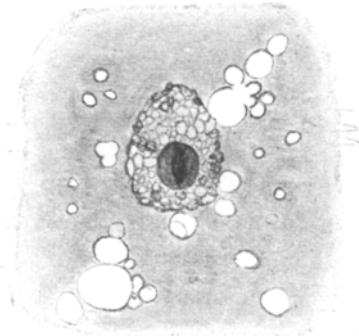


Fig. 2 zeigt ein guterhaltenes Kolostrumkörperchen aus dem Sekret einer Mehrgeschwängerten. (Färbung und gleichzeitige Fixierung mit May-Grünwald-eosinsaurem Methylenblau in Methylalkohol.)

lich bandförmig ausgezogenen Kern usw. aufklären. Die letztangeführten Kernbilder sehen Kernen multinukleärer Leukozyten zum Verwechseln ähnlich (und glaube ich, daß Literaturangaben über multinukleäre Leukozyten als Kolostrumkörper sich vielfach auch auf diese Weise erklären).

Die einfachen Kerne haben wir in der größeren Anzahl aller Kolostrumkörper angetroffen. Es handelte sich bei solchen Formen um die w o h l e r h a l t e n e n Zellen, während die mehrkernig erscheinenden Kolostrumkörper mehr oder weniger intensive Zerfallszeichen (Plasmolyse, Segmentierung des einfachen Kernes) aufwiesen, so daß, wie auch aus späterem hervorgeht, hier nur durch Kernzerfall die an multinukleäre erinnernde Form zustande kommt.

Dabei soll nicht bestritten werden, daß im Kolostrum der untersuchten Personen echte multinukleäre Leukozyten vorkamen. Sie waren in manchen Fällen reichlicher, in anderen fast gar nicht vertreten. Von den Kolostrumzellen waren sie zunächst durch ihre Größe zu unterscheiden (sind kleiner); ihre Kerngestaltung

ist zierlicher, während sie bei den Kolostrumkörpern klumpiger, oder aus größeren Fragmenten zusammengesetzt erscheint. Auch ihr Plasma verhielt sich verschieden: Das Plasma der Kolostrumzellen tingierte sich lebhaft rot mit Pyronin, während das der Leukozyten schwach rosa blieb (welche chemische Affinität nicht für Leukozytennatur, aber für Lymphozytenplasma spricht); Fett enthielten die Leukozyten nicht. Typische Rundzellen (kleine Lymphozyten) sind im ganzen spärlich. Auch gewöhnliche Epithelformen, mit Sicherheit als solche zu erkennen, waren in den Deckglasaustrichen kaum wahrzunehmen. Mastzellen ließen sich niemals finden.

Es schien wieder nach diesen Beobachtungen die Leukozytenrolle im Kolostrum zweifelhaft. Zur Klärung der Literaturangaben wurden weitere Untersuchungen angestellt.

Experimentell gelang es C e r n y bei Tieren, denen Fett und Farbstoff einverleibt wurden, Kolostrumzellen mit den injizierten Massen beladen in den regio-

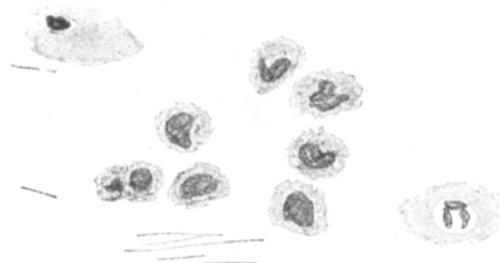


Fig. 3. Gruppe von alterierten (wenig erhaltenen) Kolostrumzellen aus dem Sekret einer Erstgeschwängerin; die Kernformen an polynukleäre erinnernd. Links Lymphocyt, rechts polynukleärer Leukocyt (Färbung Methylgrün-Pyronin).

nären Lymphdrüsen aufzufinden. Wir suchten uns der Kolostrumfrage bei Menschen durch histologische Prüfung von axillaren Lymphdrüsen von in Schwangerschaft und Puerperium befindlichen Frauen zu nähern. Als Vergleichsobjekte benützten wir die regionären Lymphdrüsen trächtiger Meerschweinchen (inguinale Drüsen, da die Meerschweinchen-Milchdrüse am Unterbauche situiert ist). Die Technik war: Alkoholfixierung, Paraffin, Färbung dünner Schnitte nach G i e m s a - S c h r i d d e und Methylgrün-Pyronin.

Für den zwischen beiden Organen zu erwartenden Verkehr lassen sich mikroskopisch Anhaltspunkte vorbringen, da man in den Lymphdrüsen Zellen nachweist, die der betreffenden Milchdrüse bzw. der Spezies, von der die Mamma stammt (Mensch, Meerschweinchen), eigen sind.

Hierzu sei vorwegs bemerkt, daß sich die Zellarten des „Schwangerschafts-infiltrates“ im Stroma der Mamma keineswegs bei diversen Säugetierspezies gleich erweisen, wie auch B i z z o r e r o und O t t o l e n g h i bemerkten. Wir überzeugten uns durch Paralleluntersuchungen bei Meerschweinchen (7 Fälle)

und Menschen, daß sich bei Meerschweinchen reichlich eosinophile Leukozyten (glykogenführend) finden, die bei Menschen nicht vorkommen. Umgekehrt scheinen bei Menschen die Mastzellen die Aufgabe der ersteren zu erfüllen, und diese (Mastzellen) sind wieder bei Meerschweinchen sehr viel seltener.

Die Lymphräume der regionären Drüsen des Meerschweinchens sieht man oft mit eosinophilen Zellen gefüllt; bei Menschen findet man an ihrer Stelle in den Drüsen, wenn auch nicht so zahlreich, Mastzellen; die umgekehrte Zellgattung (eosinophile) nicht.

Die sonstigen Zellarten des Schwangerschaftsinfiltrates sind auf ihrem Transporte zu den Lymphdrüsen nicht derartig unmittelbar zu verfolgen, weil diese Zellen, besonders die Lymphozytenarten, schon den normalen anatomischen Hauptbestandteil der Lymphdrüsen ausmachen und ihre Anwesenheit hier somit noch nicht viel bedeuten muß. Aber ihr lebhafter Rapport ist durch Analogie mit den vorhin erwähnten granulierten Zellgattungen zu erschließen.

Dagegen sieht man in den regionären Lymphdrüsen keine erwähnenswerten multinukleären neutrophilen Leukozyten, ebensowenig wie im Mammaparenchym, obwohl dies nach der leukozytären Kolostrumtheorie zu erwarten wäre.

Kann durch mikroskopische Untersuchung am Orte der Betätigung der Kolostrumzellen, d. i. im Lumen der Milchgänge und Alveolen, über die Natur dieser Elemente Aufschluß gewonnen werden? Die Durchmusterung der histologischen Präparate in der Richtung schien wichtig, da im Sinne der eingangs erwähnten Experimente die Kolostrumzellen aus dem Mammaparenchym ins Lumen der Alveolen und Gänge sich begeben, hier ihre Funktion (Fettersetzung) in Angriff nehmen, um weiter von hier in die regionären Lymphdrüsen auszuwandern.

Bei der Prüfung des Inhaltes der Milchgänge in Schnittpräparaten der fixierten Mamma (= fixiertes und geschnittenes Kolostrum) hofften wir insbesondere die frischere, weniger zersetzte Kolostrumbeschaffenheit uns vor Augen zu führen, als dies bei dem durch Druck auf die Brust gewonnenen Kolostrum möglich ist. Diese Erwartung hat sich bestätigt: beim Pressen der Mamma werden ja zunächst nach außen befördert die am längsten in den distalsten Abschnitten verweilenden Tropfen, auf welche autolytische Vorgänge am längsten eingewirkt haben. Umgekehrt werden die frischesten Elemente in den proximalsten, dem arbeitenden Drüsenteile am nächsten gelegenen Partien anzutreffen sein.

Man überzeugt sich zunächst, daß Leukozyten weder in Umgebung der sekretgefüllten Milchgänge noch im Lumen oder in kaum nennenswerter Zahl sich vorfinden.

Wie im entleerten Kolostrum, so auch im Schnitte ist die Menge der zelligen Elemente im Lumeninhalt variabel. Man findet nur einkernige Elemente, die Fragmentierung der Kerne ist schwächer vorgeschritten als im entleerten Kolostrum. Viele Kerne der Kolostrumkörperchen sind mit Rücksicht auf ihre rundliche, chromatinreiche Beschaffenheit den lymphozytären Kernen vollkommen identisch, während allerdings Kerne vorkommen, die von den Epithelkernen nicht leicht

zu unterscheiden sind. Die Zellen enthalten verschiedene Fettmengen von ver einzelten Granulis bis zum Aussehen typisch maulbeerförmiger Kolostrumkörperchen. Eine Verwechslung dieser in Schnittpräparaten nachzuweisenden Kolostrumkörperchen mit multinukleären Leukozyten erscheint ausgeschlossen (auch für Mastzellennatur finden sich keine Anhaltspunkte).

Mit der Leukozytenlehre (Czerny u. a.) sich nicht deckende Angaben über Kolostrum findet man in neuerer Literatur u. a. bei Poppert, nach dem die Kolostrumkörperchen abgestoßene Drüsenepithelien sind. Arnold, der wesentlich die Czernysche Ansicht akzeptiert,

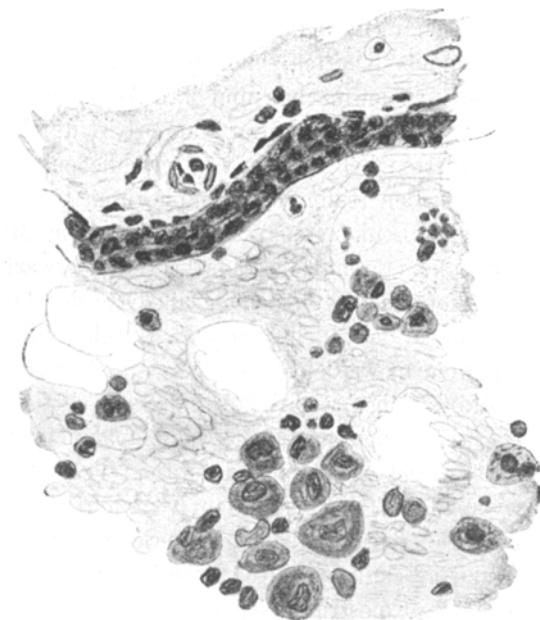


Fig. 4. Erweiterter Milchgang mit Inhalt. Erstgebärende 10 Wochen nach der Geburt, in den letzten 9 Wochen nicht gestillt. Im Lumen Gruppen von Kolostrumzellen, keine Leukozyten. Gefrierschnitt. Fettponceau-Haematoxylin.

scheint Poppert für die Minderzahl der Kolostrumkörper beizupflichten. Michaelis lässt die Kolostrumzellen nur aus einkernigen Leukozyten abstammen, die vielkernigen sollen untergehen, und nie in typische Kolostrumkörper sich umwandeln. In Widerspruch mit Michaelis, der in der laktierenden Mamma nur spärliche Leukozyten beobachtet haben will, betont Ottolenghi, daß Alveolarlumina oft mit solchen Zellformen, unter ihnen auch zahlreiche eosinophile, ganz erfüllt seien.

Unsere eigenen Untersuchungen stellen uns auf Seite Michaelis'. Auch wir können multinukleäre Leukozyten eine wesentliche Rolle bei der menschlichen Kolostrumbildung nicht zuerkennen, da wir solche in der Mamma nie (abgesehen von Eiterung und dergleichen) angetroffen haben. Die histologischen Befunde belehrten uns vom völligen Mangel multinukleärer Leukozyten in der Schwanger-

schafts- und Puerperalphase der Brustdrüse; stets finden sich bei Menschen nur uninukleäre Elemente. Auch die Zellformen, denen man als Kolostrumkörper in der Kolostrumflüssigkeit begegnet, sind von Hause aus uninuklear; wenigstens die wohlerhaltenen Exemplare (in Schnitten fast alle) haben einfache Kerne. Nur die zerfallenden Zellen zeigen mehrere Kerne, die als durch Karyorhexis entstandene Kerntrümmer zu deuten sind; solche Zellen weisen dementsprechend auch sonst im Plasma Zerfallserscheinungen auf. Die Größenverhältnisse und Plasmabeschaffenheit der Kolostrumkörper (basische Tinktion durch Pyronin) haben mit denen der Leukozyten nichts Gemeinsames.

Von den uninukleären Zellen kämen entweder die mesodermalen Zellen des Infiltrates oder Epithelien morphologisch als Kolostrumzellen in Betracht. Die Rolle der Epithelien erweist sich wenig wahrscheinlich; die amöboide Beweglichkeit der Kolostrumkörper ist schwer mit der Epithelnatur derselben zu vereinigen. Außerdem spricht dagegen das Verhalten des Epithels selbst; eine Abstoßung von Epithelien zum Zwecke der Kolostrumbildung müßte notwendig in der arbeitenden Drüse einen ausgiebigen Ersatz desselben zur Folge haben. Derselbe würde mikroskopisch durch Mitosen kenntlich sein, um so mehr, da die Alveolen der Brustdrüse nur einschichtiges Epithel tragen. Doch findet man Mitosen in laktierenden Mammaepithelien nicht (Benda). Auch fehlen überhaupt Bilder, die im Sinne von Epithelverlusten zu deuten wären. Daß vereinzelt fettgefüllte Epithelien abgestoßen als Kolostrumzellen aussehen können, sei hier nicht bestritten; sicherlich gilt das aber nicht für die Hauptmasse der Kolostrumzellen.

Betreffs der Mastzellen spricht nichts für deren Umwandlung zu Kolostrumkörpern; überhaupt ist die Ansicht, daß Mastzellen Kolostrumkörperchen bilden sollten, stets nur spekulativ ausgesprochen worden (Unger, E. Meyer); als Kolostrumkörperchen im Sekrete selbst hat sie wohl niemand beobachtet. Abgesehen davon, daß unveränderte Mastzellen im Kolostrum kaum vorkommen, ergibt auch die Plasmabeschaffenheit der Kolostrumkörper (fehlende Granulierung und Metachromasie) keine Anhaltspunkte für deren Mastzellennatur.

Es erübrigen von den größeren Stromazellen die großen Lymphozyten, mit deren Gestalt und Verhältnissen die Kolostrumzellen Übereinstimmung zeigen (große Plasmakörper, stark basisches Plasma (Pyroninfärbung) keine Granulierung, einfacher Kern, Beweglichkeit).

Wir glauben, daß es die großen Lymphozyten sind, welche durch Fettaufnahme, Vergrößerung usw. die Kolostrumkörperchen repräsentieren; ob daneben vereinzelt auch Epithelien Kolostrumzellen bilden, läßt sich morphologisch nicht ganz ausschließen; die überwiegende Mehrzahl aber (Popper) bilden sie sicher nicht. Durch den Aufenthalt im Sekrete zerfallen die Zellen bzw. gehen regressiven Metamorphosen entgegen.

Die Differenzen in den Ansichten der Autoren erklären sich unschwer anders, und zwar durch Benutzung von Tiermaterial statt des Menschen, wobei andere Zelltypen (z. B. beim Meerschwein eosinophile Leukozyten) auftreten, die von

den Untersuchern generalisiert und für menschliche Verhältnisse angewendet werden.

Es erscheint somit unerlässlich, bei einschlägigen, an menschliche Verhältnisse Anwendung findenden Fragestellungen womöglich menschliches Material zu benutzen; die an Tieren gewonnenen Resultate sind nicht ohne weiteres auf menschliche Mamma zu applizieren (so z. B. Ottolenghis Befunde über reichliche Eosinophile beziehen sich auf Tiere, bei denen diese Zellgattung häufig ist).

Dieses Moment fällt auch bei Hohlfeld in Betracht, der nur Meerschweinchenmilchdrüsen untersuchte und der vor den einkernigen Leukozyten (Lymphozyten) zunächst die eosinophilen Leukozyten als Kolostrumkörperchen in Tätigkeit treten läßt.

Daß im entleerten menschlichen Kolostrum vereinzelt auch multinukleäre Leukozyten vorkommen können, steht mit der Lymphozytennatur der Kolostrumkörper nicht im Widerspruch. Wir fanden die Leukozyten im Sekret (wo dasselbe aus der Brust ausgepreßt war, nicht in den Schnittpräparaten), also dort, wo dasselbe längere Zeit in ableitenden Gängen des Organs zu stauen Gelegenheit hatte, welche Eigenschaft ja überall anlockend auf die Leukozyten einwirkt; die Betätigung derselben an der Kolostrumbereitung erscheint mit Rücksicht auf ihr vollkommenes Fehlen im Mammagewebe als ausgeschlossen.

Die physiologische Rolle der Lymphozyten im menschlichen Kolostrum ist analog der der Leukozyten im Czerny'schen Tierexperimente. Wenn auch hauptsächlich den multinukleären Leukozyten die Aufgabe von „Galaktolyten“, Fettzerstörern (Fettassimilation) zugeschrieben wurde (Umsetzung des Fettes durch Leukozyten beobachteten u. a. Arnold, Aschoff, Bencke und Recklinghausen) soll neuestens (Bergel) dieses Vermögen den Lymphozyten des Menschen in noch höherem Grade eigen sein.

Wie auf erstarrender Serumplatte (Müller und Joehmann) die proteolytische Eigenschaft der multinukleären Leukozyten demonstriert werden kann (Dellenbildung unter den Eiterkörperchen bei höherer Temperatur): analog gelingt es nach Bergel, auf Fett- (Wachs-) platten durch unienukleäre Lymphozyten kraterförmige Vertiefungen zu verursachen (Fettwirkung). Auch trifft man bei Verdauung einer Fettnahrung speziell Lymphozyten im Darme, bei Eiweißnahrung Leukozyten, wodurch sich die fettverarbeitende Eigenschaft der Lymphozyten ebenfalls manifestiert.

Diese fettumsetzende Eigenschaft verhilft den Lymphozyten auch im Sekret der Milchdrüse zur spezifischen Betätigung. Andere Zellarten sind möglicherweise bei dem Kohlenhydratstoffwechsel in Aktion (die granulierte Zellen, in denen wir beim Meerschweinchen Glykogen fanden). Das Fett bei der Milchsekretion wird in mikroskopisch unsichtbarer Form (Seife?) dem Drüsengewebe zugeführt und tritt erst im sezernierenden Epithel plötzlich als sichtbare Fettröpfchen zutage (Benda, Arnold).

Nach Czerny werden dann die ins Lumen sezernierten Fettkügelchen, falls nicht mit der Milch entleert, von den Leukozyten (unsere Ergebnisse bei Menschen: Lymphozyten) aufgenommen, zerstört bzw. in die regionären Lymphdrüsen weiter transportiert, wo der Fettrückbildungssprozeß zu Ende geführt wird (nach Injektion der Tusche in die Milchdrüse — Tusche enthaltende Kolostrumkörper in den Lymphdrüsen).

Anatomische Beweise aber für ein supponiertes Durchwandern der fettbeladenen Kolostrumkörper durch die Mamma (an und für sich unwahrscheinlich) lassen sich nicht vorbringen (Michaels, Hohlfeld). So auch bei Menschen konnten wir uns histologisch vom Transport der Kolostrumkörper in die Lymphdrüsen nicht überzeugen. Präparate (Sudanfärbung von Gefrierschnitten) ließen uns niemals Anwesenheit bzw. Wanderungsspuren der mit Fett beladenen Zellen erkennen, und insbesondere konnten wir ebensowenig wie andere im Stroma der Mamma fetterfüllte oder kleine Lymphozyten vorfinden. Der Umstand, daß die Kolostrumkörper deutliche Zerfallserscheinungen äußern, spricht eher dafür, daß sie untergehen, nachdem sie ihre fettspalrende Aufgabe erfüllt haben. Wir glauben, daß infolge der Tätigkeit der Lymphozyten das Fett wieder in ähnliche uns unsichtbare Form (Verbindung) zurückgeführt wird wie beim Zutransportieren; für eine intrazelluläre Wegschaffung als Fettropfen fallen aus den erwähnten Untersuchungen Anhaltspunkte. Die Lymphozyten (Kolostrumkörper) gehen bei ihrer Arbeit mindestens zum großen Teil zugrunde.

Die Zerstörung des Fettes geht immer vor sich bei „Zusammentreffen von Milchbildung und unterlassener Sekretentleerung“ (Czerny). Die Quelle der Kolostrumkörper des Menschen ist das Schwangerschaftsfiltrat, welches am stärksten ausgebildet ist in sich nicht entleerender, entwickelnder Drüse, wogegen das Bindegewebsstroma im fertigen Stadium relativ am zellärmsten ist.

Am Schlusse sei noch eines bei den Fettfärbungen der Mamma erhobenen Befundes gedacht. Bekanntlich (Arnold, Bend a, Bröuhau u. a.) soll in der sezernierenden Milchdrüse sich das Fett nur in den Drüsenepithelien finden, nicht dagegen als Bestandteil, von welchen immer Stromazellen (selbstverständlich Fettgewebe ausgenommen): darauf gründet sich ja die Auffassung (Arnold, Bend a), daß das Fett in unsichtbarer Form zugeführt und erst im Epithel synthetisch aufgebaut (aus Seifen aktiviert?) wird. Unsere Präparate bestätigen dies; in den Zellformen des Stromas sahen wir Fett nicht nur in den Epithelien, und im Lumen waren Fettropfen anzutreffen); immerhin fanden sich sehr seltene Ausnahmen, wo sich im Stroma bindegewebige Zellen mit staubförmigem Fett gefüllt zeigten.

So wurde dieser Befund erhoben in einer Mamma einer 31jähr. Frau, die im 4. Schwangerschaftsmonate an septischem Abortus verstarb, und einer 37jähr. Frau, Sepsis 5. Woche nach der Entbindung; doch auch hier war er sehr rar.

Es handelte sich um kleine spindelförmige Bindegewebzellen von Typus ehestens der Adventiazellen (Marechard), mit rundlich abgestutztem, chromatinreichem Kern (etwas größer als der der Rundzellen) deren Protoplasma mit feinstem scharlachroten Fettstaub erfüllt war.

(Der Fettstaub scharf an die Plasmakontur gebunden.) Die Zellen lagen nicht unmittelbar dem sezernierenden Epithel an, wie dies Lymphozyten tun, sondern entfernt am Rande des Schwangerschaftsinfiltrates, nicht um alle Drüsenabschnitte, und zu einzelnen gelagert. Am Verhalten der Drüsen hier sieht man keine Abweichungen gegenüber Stellen, wo die Fettstaubzellen nicht vorkommen; auch im umgebenden Stroma fand sich kein freies Fett. Die Anordnung des Fettes in ihnen war eine gleichmäßig feinst staubförmige, an Fettdegeneration erinnernd, anders als die Fettkügelchen des sezernierenden Epithels, welche größer, rundlicher, tropfenförmig erscheinen.

Analoge Bildungen beschrieb Cone in der menschlichen Haut: sie wurden von E. Albrecht „Lipophoren“ genannt. Ihre Bedeutung bei ihrer Seltenheit ist dunkel. Nach dem Aussehen handelt es sich um vom Fett der übrigen Elementen ganz verschiedene Bilder. Man sieht bei pathologischen Prozessen des öfteren Fett auch in Bindegewebszellen der Mamma (z. B. bei eitrigem Zerfall infolge Mastitis oder im Reaktionswalle des fortschreitenden Karzinoms); doch sind es hier gröbere Fettkrümel, nicht Staub; auch die Fettformen im sezernierenden Epithel sind anders, tropfenförmig.

Möglicherweise handelt es sich in solchen Lipophoren der Mamma um Befunde, die mit dem unsichtbaren Milchfetttransport in Zusammenhang stehen, und deren Sichtbarwerden auf lokale Störungen der Fettassimilation hindeutet.

Die Untersuchungen ergeben in Zusammensetzung, daß für das aktive (Schwangerschaft, Puerperium) Stadium der menschlichen Brustdrüse das bindegewebige Stromainfiltrat charakteristisch ist, dessen Zusammensetzung bei verschiedenen Spezies variiert, bei Menschen zahlreiche große und kleine Lymphozyten neben Mastzellen u. a. enthält, jedoch keine multinukleäre Leukozyten oder eosinophile. Das Infiltrat tritt namentlich in der Periode der evolutiven oder regressiven Veränderungen auf; die voll entwickelte säugende Drüse hat ein zellärmeres Stroma („reiferes“ Aussehen).

Die Kolostrumkörperchen rekrutieren sich vorwiegend aus den großen Lymphozyten dieses Infiltrats, ihre Aufgabe ist, bei mangelhafter Drüsenentleerung das nicht verbrauchte Milchfett in unsichtbare Form umzuwandeln, wobei sie größtenteils zugrunde gehen.

Die Leukozytennatur (multinukleäre) der Kolostrumkörper trifft wohl für Tiere, nicht für Menschen zu. Mastzellen als Kolostrumkörperchen kommen nicht vor.

Literatur.

Arnold, Morphologie der Milch und Kolostrumsekretion. Zieglers Beitr. Bd. 38. — Bend a, Verhalten der Milchdrüse. Dermat. Ztschr. Bd. 1. — Bergel, Fettspaltendes Ferment der Lymphozyten. Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 2. — Berka, Glykogen in den Eosinophilen. Ztsbl. f. Path. 1910. — Bizzozero au Ottolenghi, Histologie der Milchdrüse. M. B. Ergebnisse der Anatomie Bd. 9. — Broouha, Recherches sur les div. phases du développement etc. Arch. de biol. t. 21 et Phénomènes histologiques de la sécrétion lactée. Anat. Anz. Bd. 27. — Cone, Zur Kenntnis der Zellveränderungen der Haut. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 1. — Czerny, Über das Colostrum u. a. Prag. med. Wschr. 1890. — Höhlfeld, Über die Bedeutung des Colostrums. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 46. — Michaelis, Beitr. z. Kenntnis der Milchsekretion. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 51. — Ottolenghi, Zur Histologie der funktionierenden Milchdrüse. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58. — Schlaucha, Beitr. z. mikrosk. Anat. der Prostata u. Mamma des Neugeborenen. Ebenda. — Unger, Das Colostrum. Virch. Arch. Bd. 151.