

sie genügende Grade erreichen und dadurch die Beziehungen zwischen Blut und Gewebe stark herabsetzen oder aufheben, anatomische Läsionen zur Folge haben; die diesen zugrunde liegenden Kreislaufstörungen treten zu Beginn der Erstwirkung auf Grund einer direkten Reizung, während der Erst- und Zweitwirkung auf Grund einer von der Commotio hinterlassenen abnormen Erregbarkeit der Hirngefäßnerven, aus der eine Reizung hervorgeht, auf. Die nach Commotio sich einstellenden Funktionsstörungen der Hirntätigkeit haben somit keine anatomische (organische) Grundlage, sondern umgekehrt, die vorkommenden anatomischen Veränderungen des Hirnes beruhen auf funktionellen Vorgängen, nämlich der Gefäßnerven und Gefäße.

Diese Betrachtungsweise, in der das Nervensystem das erste Glied wie des physiologischen, so des pathologischen Geschehens ist, haben wir von je auf die anatomischen Veränderungen überhaupt angewandt und ihre Notwendigkeit und Fruchtbarkeit sowohl anatomisch, besonders an experimentell gewonnenem Material, als rein experimentell, als theoretisch¹⁾ nachgewiesen.

XI.

Über die Bildung von granulierten Leukozyten im Karzinomgewebe.

(Aus der Hebammenschule in Straßburg i. E. Direktor: Prof. Dr. H. Freund.)

Von

Paul Weill.

(Hierzu Tafel IV.)

Trotzdem über das Vorkommen von lymphoidem Gewebe und auch von leukozytären Zellen im Bindegewebe von Tumoren vieles veröffentlicht worden ist, ist man im allgemeinen an den granulierten Zellen ohne besondere Beachtung vorbeigegangen. Man hat sich im wesentlichen begnügt, ihr Vorhandensein festzustellen, ohne aber auf ihre nähere Genese einzugehen. Speziell beim Karzinom hat man lediglich die eosinophil granulierten Leukozyten berücksichtigt, die basophilen Elemente sind nur von wenigen Autoren (Bonney 1907, 1908, Fromme) untersucht worden.

Es erschien uns deshalb als eine lohnende Aufgabe, zu diesem Zwecke frisch exzidiertes Karzinomgewebe einer Untersuchung zu unterziehen. Das Ziel, welches wir dabei verfolgten, war weniger das Studium der Wechselbeziehungen zwischen

¹⁾ Vergl. zur theoretischen Begründung: G. Ricker, Grundlinien einer Logik der Physiologie als reiner Naturwissenschaft. Jena, Gustav Fischer, 1912.

Karzinomgewebe und dem Auftreten von granulierten Leukozytenformen überhaupt, als vielmehr das Vorkommen dieser Elemente vom rein morphologischen Standpunkte aus zu beschreiben. Etwaige genetische Zusammenhänge zwischen ungranulierten und granulierten Leukozyten im Karzinomgewebe sollten klargelegt werden: So liefern wir damit einen Beitrag zu dem interessanten und noch viel umstrittenen Gebiet der Entstehung weißer Blutkörperchen auf „monistischer“ oder „dualistischer“ Grundlage.

Material und Untersuchungsmethoden.

Das Material entstammt zwei ulzerierten Plattenepithelkarzinomen der Portio einer 62 jährigen (Frau Sch.) und einer 39 jährigen (Frau P.). Die Stückchen wurden exzidiert und sofort in Zenker-Formalin (Modifikation nach Helly, 93 Zenker- und 7 Formalin) bei 37 ° auf 2 Stunden gebracht. Es folgte die übliche Behandlung: Wässern, Härten, Einbetten in Paraffin. Die Schnittdicke betrug 4—6 μ .

Von Färbungsmethoden wurden angewandt:

1. Hämatoxylin-Eosin. Sie bringt sehr gute Übersichtsbilder hervor, vor allem zeigt sie übersichtlich die Verteilung von Karzinom und Bindegewebe. Die eosinophilen Zellen sind im allgemeinen sehr deutlich zu erkennen.

2. Giemsa-Romanowsky-Färbung in Schridderscher Modifikation. Es wurden 2 Tropfen Farblösung auf 1 cem aq. dest. gebraucht. Die Färbungsdauer betrug 20 Minuten. Nach kurzem Abspülen folgte Entwässern in Aceton. puriss., Einschließen in Xylol und Kanadabalsam. Mit dieser Methode wurden die vorzüglichsten Bilder hervorgebracht. Kern- und Plasmafärbung wie auch Darstellung der Granula gelangen tadellos.

3. Methylgrün-Pyroninfärbung nach Pappenheim. 35 Teile einer 1 % - Pyroninlösung werden mit 15 Teilen einer 1 % - Methylgrünlösung frisch zusammengemischt. Die Färbungsdauer beträgt 3 Minuten. Die Farbe wird in Wasser kurz abgespült, das Präparat rasch in Azeton differenziert und in Kanadabalsam eingeschlossen. Die Methode ist vor allem zur Darstellung der Plasmazellen und Mastzellen geeignet.

Literatur.

E. Schwarz hat in seinem ausführlichen Referat über die „Lehre von der allgemeinen und örtlichen Eosinophilie“ auch eine erschöpfende Darstellung der Verhältnisse beim Karzinom gegeben. Es erübrigt sich daher, das bisher über diesen Gegenstand Veröffentlichte noch einmal in allen Einzelheiten zu wiederholen. Es sei an dieser Stelle nur das Wichtigste hervorgehoben.

Unter 8 Portiokarzinomen findet B. Lewy 4 mit spärlichen eosinophilen Zellen, die anderen 4 enthielten diese in reichem Maße. „Lange Züge eosinophiler Zellen schoben sich zwischen die Bindegewebsfibrillen, ja auch zwischen die der Portio angehörenden Bündel glatter Muskelfasern hinein.“ Über ihre Kernmorpho-

logie wird nichts erwähnt. Den gleichen Befund erhebt Noesske, welcher in dem Auftreten der Eosinophilen eine Reaktion des Organismus im Sinne der Abwehr entzündlicher Stoffe erblickt. Nach Feldbausch kommen sie im Karzinom zahlreich vor, jedoch sind sie von außen eingewandert; für ihre lokale Entstehung läßt sich kein Anhaltspunkt finden. Uninukleäre eosinophile Zellen werden von Cullen im Karzinom festgestellt, er läßt sie aber „undoubtedly“ aus den Gefäßen auswandern.

Bei ulzerierten Krebsen sind sie überaus reichlich zwischen den Epithelzellen vorhanden (Bonney), weisen aber alle multinukleäre Form auf. Nach den zahlreichen Beobachtungen von Schottländer und Kermauner an Uteruskarzinomen wechselt ihre Zahl in den einzelnen Fällen erheblich. Meistens sind Kompaktkernige und Polymorphkernige gemischt, keinesfalls überwiegen die ersteren. Nach Ansicht der genannten Autoren spricht nichts für eine lokale Entstehung innerhalb des Karzinomgewebes. Nicht dortselbst, aber auch nicht im Knochenmark, wie man dann annehmen sollte, entstehen sie nach Nádosy, sondern in den regionären Lymphdrüsen. Das Fehlen von Mitosen und Myeloblasten, ihr sehr reichliches Vorkommen innerhalb der Blutgefäße ist der Grund, warum Fischer keine lokale Entstehung der eosinophilen Zellen annehmen kann. Dagegen wendet sich Weishaupt, welche behauptet, daß das Vorhandensein eosinophiler Leukozyten in den Blutgefäßen nicht in allen Fällen für eine Auswanderung aus denselben spreche. Es kann auch gleichzeitig lokal gebildete Eosinophilie mit genereller Bluteosinophilie (Knochenmarkseosinophilie) bestehen (Pappenheim).

Die Zahl der eosinophilen Zellen im Blute bei Karzinomen erfuhr nach Przewoski keine Veränderung, weder im Sinne einer Vermehrung, noch einer Verminderung, noch in ihrem quantitativen Verhältnis zu den übrigen Leukozyten. Voßwinkel findet kein gesetzmäßiges Verhalten der eosinophilen Leukozyten im Blute, ebenso Baradulin.

Die Plasmazellen im entzündlichen Infiltrate bei Karzinomen sind von Sornani zum Gegenstand einer Untersuchung gemacht worden. Er leitet sie von Lymphozyten ab. Zum gleichen Ergebnis kommen Schottländer und Kermauner. Diese Autoren haben bei Uteruskarzinom die Neubildung von Lymphknötchen beobachtet, wie sie auch von Ribbert und Bonney beschrieben sind. Letzterer sieht ebenfalls die kleinen Lymphozyten als die Mutterformen der Plasmazellen an.

Die Mastzellen kommen nach Bonney (1907) ziemlich selten vor, später findet er sie aber öfter (1908). Fromme findet in den regionären Lymphdrüsen, die noch nicht bakteriell infiziert oder karzinomatös entartet sind, eine starke Anhäufung von Mastzellen. Dagegen ist ihre Zahl in den karzinomatösen oder infizierten Drüsen erheblich vermindert. Fromme glaubt daher annehmen zu müssen, daß sie toxische Substanzen vernichten, bzw. beim Aufbau von Bindegewebe in den Drüsen eine Rolle spielen.

Befundbeschreibung.

a) Eosinophile Zellen. Die Zahl der Zellen, deren Protoplasma nach Hämalaun-Eosin- oder Giemsa-Färbung eosinophile Körnchen aufweist, ist eine sehr wechselnde. Oft findet man sie in einem Schnitt zu vielen Exemplaren reihenweise angeordnet, besonders zwischen den einzelnen Bündeln glatter Muskelfasern der Muskularis. Sonst ist ihr Vorkommen mehr vereinzelt, außer an der angegebenen Stelle trifft man eine richtige Herdbildung nirgends. Wie wir weiter unten sehen werden, ist ihre Verteilung in Form von Strängen an eine bestimmte Kernkonfiguration gebunden. Vereinzelt liegen sie in der Hauptsache in dem bindegewebigen Stroma des Karzinoms (Fig. 1 u. 2, Taf. IV) inmitten der zelligen Infiltration. Jedoch kommen sie auch zwischen den Epithelzellen der Geschwulst nicht selten vor (Fig. 3, Taf. IV), aber ausschließlich dann, wenn die mehr oder weniger solide Verbindung der Karzinomzellen sich gelöst hat. Sodann zeigt Fig. 4, Taf. IV, daß sie auch in nicht krebsig entartetem Gewebe anzutreffen sind. Das Bild entstammt der nächsten Umgebung des Portiokarzinoms, aber schon beim Übergang in dem mit Zylinderepithel ausgekleideten Teil der Zervix. Daß die eosinophilen Zellen an die Umgebung der Blutgefäße gebunden sind oder in ihrer Nähe sich besonders reichlich zeigten, konnten wir nicht bemerken. Vielmehr ließ sich gar keine allgemein gültige Regel über ihr Vorhandensein aufstellen. Nur an einer Stelle fehlten sie ganz, nämlich da, wo sekundär eitrig-prozesse auftraten und das ganze Gewebe von spezialgranulierten Leukozyten durchsetzt war. Unter den vielen Tausenden von Zellen, die ein solches eitriges Exsudat aufbauen, fand sich niemals auch nur eine einzige eosinophile.

Diese Zellen sind im allgemeinen runde Gebilde (Fig. 1 *emy*₁, Fig. 2 *emy*, Taf. IV), zeigen aber sehr oft Fortsatzbildungen (Fig. 3 *emy*, Taf. IV), ein Beweis amöboider Beweglichkeit. Je nach ihrer Lagerung im Gewebe sind sie auch oval oder aber langgestreckt (Fig. 1 *emy*₂, Taf. IV). Besonders bei größeren Ansammlungen eosinophiler Zellen, wie in den oben erwähnten Räumen zwischen den Muskelbündeln, ist ihre Gestalt schmal und lang, oft so schmal, daß die Zelle nur aus einem einzigen Protoplasmafaden zu bestehen scheint.

Das Plasma weist in seiner Färbbarkeit keine Besonderheit auf: es färbt sich leicht basophil. Der ganze Zelleib ist erfüllt von Körnern, welche sich mit Eosin intensiv rot färben. Die Granula sind ziemlich grob, unter sich gleich groß, von runder Gestalt und erfüllen die Zelle in gleichmäßig dichter Verteilung. In der Nähe des Kernes bleibt bei guter Fixation und Färbung eine Stelle von Granulationen frei, der Sitz des Mikrozentrums.

Interessant ist die Kernform dieser Elemente. Der Kern ist meist exzentrisch gelagert und weist kompakte oder gelapte Gestalt auf. Die kompaktkernigen Zellen besitzen große runde (Fig. 1 *emy*₃, Fig. 3 *emy*, Fig. 4 *emy*, Taf. IV) oder ovale (Fig. 2 *emy*, Taf. IV) Kerne. Die ganze Kernmasse färbt sich nicht wesentlich, das Chromatin ist unregelmäßig in Form feiner Fäden, Bröckel und Balken verteilt. Eine zweite Art von Kernen ist bedeutend kleiner als die vorher be-

sprochene (Fig. 1 *emy* ₂, Taf. IV). So häufig wie die voluminösen Kerne sind sie nicht aufzufinden. Die Grundfärbung dieses kleineren Kernes ist viel dunkler. Sein Chromatin weist die Form von gröberen Schollen auf. Einige Male aber, doch ziemlich selten, finden wir typische „Radkernstruktur“. Zwischen diesen beiden Kernarten lassen sich alle Übergänge, sowohl in bezug auf ihre Größe wie die Färbbarkeit und Verteilung des Chromatins feststellen. Wir werden später noch auf ihre Bedeutung einzugehen haben. Die eben beschriebenen Zellen mit ihren „kompakten“, kugeligen Kernen bilden den Übergang zu solchen Elementen, deren Kerne eine mehr oder weniger tiefe Einbuchtung aufweisen, also Nieren- oder Hantelform besitzen, letztere wieder zu Zellen mit polymorphen Kernen (Fig. 3 *el*, Taf. IV). Aus letzteren setzen sich ausschließlich die oben erwähnten größeren Ansammlungen zwischen den einzelnen Muskelbündeln zusammen. Alle Zellen eosinophiler Natur besitzen ruhende Kernform; mitotische Teilungsfiguren haben wir nicht feststellen können.

Die Natur dieser eosinophilen Elemente kann nicht zweifelhaft sein. Betrachtet man zunächst die zuletzt erwähnten gelapptkernigen Zellen, so ergibt ein Vergleich mit den Blutelementen, daß sie identisch mit den gewöhnlichen eosinophilen Leukozyten des strömenden Blutes sind, denn außer dem Kern sind auch die Granula in ihrer Größe und Färbbarkeit absolut mit denjenigen Formen übereinstimmend, die sonst im Blute oder auch im Gewebe angetroffen werden. Von den polymorphkernigen Zellen bestehen alle Übergänge zu den kompaktkernigen, letztere aber stimmen vollständig in allen ihren Merkmalen überein mit den uninukleären eosinophilen Leukozyten des Knochenmarks, den Myelozyten. Besonders gilt das für die großkernigen Formen (Fig. 3 *emy*, Fig. 1 *emy* ₃, Taf. IV). Auf die dunkelkernigen Zellen kommen wir später noch zurück.

Es ergibt sich also, daß die eosinophilen Zellen des Karzinoms typische Leukozyten sind, daß sie entweder den polymorphkernigen Blutelementen oder aber den kompaktkernigen Myelozyten des Knochenmarks entsprechen und gleichzusetzen sind.

b) Neutrophile Leukozyten. Das Vorkommen neutrophil-granulierter Elemente beschränkt sich auf diejenigen Stellen des Karzinoms, wo eine entzündliche Exsudation eingesetzt hat. Dasselbst bestehen sämtliche Formen aus typischen „Eiterzellen“. Ganz im Gegensatz zu den eben besprochenen Eosinophilen sind sie nie mit lymphozytären Typen untermischt. Streng genommen, gehören sie nicht zu den charakteristischen Einlagerungen des ursprünglichen Bindegewebes im Karzinom, sondern sind als sekundäre Erscheinungen aufzufassen. Somit scheiden sie für die vorliegende Betrachtung aus.

c) Mastzellen. Basophilgranulierte Elemente stellen in dem untersuchten Karzinomgewebe einen sehr häufigen Befund dar. Man trifft diese Formen ausschließlich in dem bindegewebigen Teil der Schnitte. Im epithelialen Gewebe fehlen sie vollständig. Sie sind nicht wie die anderen granulierten Zellen oft zu Gruppen oder Herden vereint, sondern liegen immer nur vereinzelt inmitten der

übrigen. Im ausgebildeten Zustand bilden sie langgestreckte, plumpe Elemente ohne wesentliche Fortsatzbildungen. Protoplasma ist bei den mit Körnern ganz erfüllten Zellen nicht zu sehen. Da wo die geringere Anzahl und weniger dichte Lagerung der Körnchen es zum Vorschein kommen läßt, erscheint es leicht basophil oder metachromatisch. Die Granula dieser Zellen färben sich mit Methylgrün-Pyronin-Mischung leuchtend rot (Fig. 5 *mz*₁, *mz*₂, Taf. IV). Nach Giemsa-Färbung erscheinen sie leicht hellblau bis tief dunkelblau (Fig. 2 *mz*, Taf. IV) oder aber dunkelblauviolett (Fig. 6 *mz*, Taf. IV), sind also basophil und deutlich metachromatisch. Bei Färbung mit Hämalaun-Eosin zeigen einzelne dieser Zellen eine ganz leichte, aber sehr deutliche Azidophilie (Fig. 4 *mz*, Taf. IV), auf Grund deren man sie auf den ersten Blick sehr leicht mit eosinophilen Zellen verwechseln kann.

Die Körnchen erfüllen den Zelleib so dicht, daß der Kern oft völlig von ihnen verdeckt wird. Ihre Größe und Gestalt wechseln sehr. Oft trifft man in einer Zelle neben ganz feinen staubförmigen Einlagerungen grobe Körner, die an Volumen den Granulationen der eosinophilen Zellen gleichkommen oder sie übertreffen. Auch ihre Verteilung innerhalb ein und derselben Zelle wechselt mit ihrer Größe.

Neben den beschriebenen ausgebildeten Zellarten trifft man, wenn auch nicht so häufig, solche, die viel spärlicher Granula enthalten. Die Körnung beschränkt sich in ihrer Lage bei solchen Zellen meist auf die Rindenzone des Protoplasmas. Die Kerne dieser Typen färben sich metachromatisch oder basophil. Sie liegen meist zentral (Fig. 5 *mz*₁, *mz*₂, Taf. IV). Ihre Form ist rund oder längsoval (Fig. 2 *mz*, Taf. IV), seltener leicht eingebuchtet (Fig. 4 *mz*, Fig. 6 *mz*, Taf. IV), aber nie gelappt. Meistens ist der Kern in seiner Grundsubstanz hell gefärbt, das Chromatin ungleichmäßig in Form feiner Bröckel und Balken in ihm verteilt (Fig. 6 *mz*, Fig. 4 *mz*, Taf. IV). Die ganze Struktur kann aber auch, besonders in den mehr langgestreckten Formen, verwischt sein (Fig. 2 *mz*, Taf. IV). Typische kleinkernige Elemente mit „Radkern“ sind ein verhältnismäßig seltenes Vorkommen und auch nur bei ganz wenig granulierten Formen anzutreffen. Mitosen konnten wir in diesen Zellen nie feststellen.

Die eben beschriebenen Formen stellen Mastzellen dar, wie man sie überall im Bindegewebe des Menschen auffinden kann, Mastzellen in fertig ausgebildetem Zustand wie auch solche, die erst in der Entwicklung begriffen sind.

d) Plasmazellen. Wir kommen zu der Beschreibung der ungranulierten Zellformen. An ihnen haben diejenigen Elemente einen wesentlichen Anteil, welche sich durch eine starke Basophilie ihres reichlich entwickelten Plasmas und eine durchgehend gleichartige Kernkonfiguration auszeichnen. Überall im bindegewebigen Anteil des Karzinoms sind sie bald in dichter Anordnung, bald vereinzelt anzutreffen. Ihre Form ist im wesentlichen rund oder leicht oval; längere Fortsatzbildungen fehlen. Das Protoplasma erscheint nach Giemsa-Färbung intensiv blau bis blauviolett (Fig. 7 *pz*, Taf. IV), seine Struktur ist mehr oder weniger homogen. Die gleichartige Beschaffenheit des ganzen Plasmaleibes ist in

Fig. 7 *pz*, Taf. IV deutlich zu erkennen, dagegen ist das Protoplasma in der anderen Zelle (Fig. 7 *pz*₁, Taf. IV) nach dem Rande zu stark schollig aufgelockert. Fig. 7 *pz*₂, Taf. IV zeigt diese Auflockerung im Bereich der ganzen Zelle. Die Pappenheim'sche Methylgrün-Pyronin-Mischung erzeugt einen tiefroten Zelleib (Fig. 5 *pz*, Taf. IV). Jedoch kommen die feineren Auflockerungen des Protoplasmas bei Färbung nach Giemsa viel besser zur Darstellung.

Das Protoplasma weist durchgehend noch eine Besonderheit auf. Neben dem Kern liegt nämlich fast immer ein durch seine hellere Färbung und scharfe Abgrenzung mehr oder weniger deutlich erkennbarer Hof, die juxtanukleäre Vakuole.

Die Kernform dieser Elemente ist klein, gewöhnlich rund (Fig. 5 *pz*, Fig. 7 *pz*, Taf. IV), oft auch leicht oval (Fig. 5 *pz*₁, Taf. IV). In den größeren Zellen liegt der Kern exzentrisch (Fig. 7 *pz*₁, *pz*₂, Taf. IV), in den kleineren gewöhnlich zentral (Fig. 5 *pz*₂, Taf. IV). Die Struktur des Kernes ist fast stets eine ausgesprochene „Radstruktur“. Die soeben beschriebenen Formen sind als Plasmazellen von Marschalkóschem Typus zu bezeichnen. Außer diesen Zellen ausgeprägten Charakters trifft man aber sehr oft noch solche, die eines der vorgenannten Merkmale nicht so deutlich zeigen. So besitzt z. B. der in Fig. 5 *pz*₃, Taf. IV dargestellte Zelltypus dunkles, stark basophiles Plasma, das aber nicht sehr reichlich ausgebildet ist. Eine Vakuole ist nicht vorhanden, die Radstruktur des Kernes angedeutet. Derart ausgebildete Formen bilden den Übergang zu den gleich zu besprechenden lymphozytären Typen.

Es wurde oben schon darauf hingewiesen, daß in manchen dieser Plasmazellen der Zelleib verwaschen granuliert erscheint. Gerade in der nächsten Umgebung solcher Formen, welche zudem noch kurze und gedrängte Ausläufer aufweisen, finden sich kleine protoplasmatische Abschnürungen. Sie lösen sich vom Zellrande als kugelige Gebilde von ungleicher Größe ab (Fig. 7 *fp*, Taf. IV). Ihre Färbung erscheint entsprechend ihrer Mutterzelle tief basophil. Sie liegen frei zwischen den einzelnen Elementen, oft als Anhäufungen einer Anzahl von kleinern Kugeln (Fig. 7 *fp*, Taf. IV), oft aber auch vereinzelt in Form von größeren Protoplasma-klumpen (Fig. 7 *fp*₁, Fig. 5 *fp*₁, Taf. IV).

e) Lymphozyten. Die überwiegende Mehrheit im bindegewebigen Stroma des Karzinomgewebes bilden ungranulierte Elemente von runder, oft auch leicht ovaler Gestalt. Sie liegen in dichten Haufen zwischen den einzelnen Bindegewebszügen, ohne daß eine scharfe Begrenzung gegenüber dem epithelialen bzw. muskulären Gewebe stattfindet. In allen Zwischenräumen des Bindegewebes sind sie vereinzelt anzutreffen.

Die Zellformen sind charakterisiert neben ihrer oben erwähnten runden bzw. ovalen Form durch ein mehr oder weniger reichlich entwickeltes Protoplasma, welches eine geringgradige Basophilie erkennen läßt. Einlagerungen irgendwelcher Art oder schollige Struktur ist nirgends nachweisbar, vielmehr erscheint es überall ganz homogen. Bei solchen Typen, bei denen es spärlich entwickelt ist, umgibt es den Kern allseitig in Form eines schmalen Saumes. Andere Zellen weisen eine

reichlichere Ausbildung des Protoplasmas auf (Fig. 1 *ly*₂, Taf. IV), bei diesen ganz großen ist der Plasmamantel nicht überall gleich breit. Letztere treten an Zahl bedeutend hinter den kleineren zurück.

Der Kern dieser Elemente ist rund, im Verhältnis zu dem schmalen Protoplasmasaum sehr groß (Fig. 1 *ly*₁, Fig. 6 *ly*₁, Taf. IV). Das Chromatin färbt sich tief basophil und liegt in ihm in mehr oder weniger regelmäßiger Anordnung zerstreut. Es weist in typischer Ausbildung „Radstruktur“ auf (Fig. 6 *ly*₂, Taf. IV). Andererseits findet man neben diesen verhältnismäßig großkernigen, aber im ganzen doch „kleinen“ Zelltypen Elemente mit einem viel voluminöseren, runden (Fig. 1 *ly*₂, Taf. IV), ovalen (Fig. 1 *ly*₃, Taf. IV), leicht oder tief eingebuchteten Kern. Er färbt sich wenig intensiv. Sein Chromatin ist in Form von feinen Fäden, Brocken und Balken in unregelmäßiger Weise in ihm verteilt. Nukleolen sind nicht selten.

Zwischen diesen extremen Ausbildungsformen der kleinen Zelle mit dem „Radkern“ und der größeren protoplasmareichen finden sich sowohl in bezug auf Größe oder Gestalt des Kernes als auch die mehr oder weniger reichlichere Ausbildung des Plasmas sämtliche Übergänge. Mitotische Kernteilungsfiguren sind nicht selten; jedoch kommt es nicht, soweit wir feststellen konnten, zur Ausbildung typischer Keimzentren.

Vorstehend beschriebene Elemente sind als „kleine“ bzw. „große“ Lymphozyten mit allen ihren charakteristischen Merkmalen aufzufassen.

Sie beherrschen den bindegewebigen Anteil des Karzinomgewebes, in dem sich, an Zahl nicht wesentlich hinter ihnen zurückstehend und mit ihnen durchmischt, zunächst die Plasmazellen, dann aber die vorstehend besprochenen granulierten Elemente finden.

f) Russelsche Körperchen. Man trifft ziemlich selten große Elemente, welche in ihrem ganzen Aufbau sich von den bisher beschriebenen wesentlich unterscheiden. Nicht nur, daß sie ihrem Volumen nach viel größer als die übrigen Formen (Fig. 7 *rk*, Taf. IV) sind, ihr Protoplasma ist von ungleich großen kugelförmigen Gebilden vollständig ausgefüllt. Die abgebildete Zelle gibt einen solchen Typus wieder. Das Plasma besteht aus jenen Kugeln selbst, welche mit einer flüssigen, in der Mitte jeder Kugel heller erscheinenden Masse gefüllt sind, sich nach Giemsa-Färbung in einen lila Ton tingieren. Daneben gibt es aber auch andere Formen, in denen sich diese „Vakuolen“ viel dunkler blau, in dem Tone des Plasmas der Plasmazellen, färben, oder aber nach Hämatoxylin-Eosinfärbung in einem blassen Rot, etwa in dem Tone der in Fig. 4 *mz*, Taf. IV dargestellten Mastzelle. Die Zahl der Vakuolen innerhalb der Zelle ist eine wechselnde, sie schwankt zwischen 4 oder 5 größeren Hohlräumen oder aber einer erheblicheren Anzahl weniger voluminöser Kugeln (Fig. 7 *rk*, Taf. IV). Gerade bei den größeren Kugeln enthaltenden Zellen findet sehr oft eine gegenseitige Abplattung dieser Hohlräume statt, ohne daß sich aber ein Zusammenfließen des einen mit dem anderen nachweisen läßt.

Der Kern weist wechselnde Gestalt, immer aber starke Färbung seines Chromatins auf; er liegt stets exzentrisch am äußeren Rande der Zelle. Seine Grundform ist rund, mit tiefen oder flachen, durch die benachbarten Vakuolen bedingten Einbuchtungen; oft ist er als ganz schmaler langgestreckter Chromatinstreifen ohne deutlich erkennbare Struktur am Rande der Zelle sichtbar. Da, wo er noch nicht zu viel eingeengt ist, erkennt man in ihm eine mehr oder minder ausgesprochene „Radstruktur“.

Diese Zellformen sind als die schon oft beschriebenen, zuerst von Russel im Karzinomgewebe gefundenen „Fuchsinkörperchen“ anzusehen. Sie lassen sich im vorliegenden Gewebe in allen ihren Entwicklungsstufen von der in Fig. 7 *rk*, Taf. IV bildlich dargestellten Form bis zu den Elementen verfolgen, welche als Plasmazellen mit vakuolisiertem Protoplasma anzusehen sind. Ein Zusammenhang mit letzteren, der an anderer Stelle ausführlich dargestellt werden soll, kann nicht zweifelhaft sein.

Kritische Erörterung.

Wir haben in den vorstehenden Zeilen die granulierten sowohl wie die ungranulierten Formen des lymphoiden Gewebes im bindegewebigen Teil des Karzinoms auf Grund unserer Befunde dargestellt. Für die eosinophilen Zellen konnten wir nachweisen, daß es sich um typische azidophile Leukozyten handelt, wie sie auch von anderen Autoren (Lewy, Noesske, Feldbausch, Bonney, Schottländer und Kermauner, Fischer, Weishaupt) gefunden wurden. Für ihren Charakter als mit den Blutelementen identischen Zellen spricht das Aussehen ihrer Granula, mehr aber noch das Verhalten ihrer Kerne. Von der polymorphkernigen über die zwerchsack- und hantelkernige Form bis zu der kompaktkernigen Zelle lassen sich alle Übergangsstufen auffinden. Also besteht nicht nur die Sicherheit der vollen Identität der eosinophil granulierten Zellen mit der entsprechenden Leukozytenform des Blutes, sondern es ergibt sich aus dem Nachweis der „Kompaktkernigen“ im Karzinomgewebe, daß wie im leukopoetischen Gewebe auch im bindegewebigen Anteil des Krebses eine Umformung von polymorphkernigen aus kompaktkernigen Formen stattfindet.

Aus unseren Abbildungen geht einwandfrei hervor, daß wir in den wiedergegebenen Zellformen Elemente uninukleärer Natur vor uns haben. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß diese rundkernigen Zellen keineswegs einen seltenen Befund im Karzinomgewebe darstellen. Nach eingehenden Zählungen in zahlreichen Schnitten mußten wir die Zahl der uninukleären Formen auf etwa 25 % annehmen, an einzelnen Stellen z. B. in dem Gewebsabschnitt, aus dem Fig. 4, Taf. IV entnommen ist, bilden sie die weitaus überwiegende Mehrheit. Diese Abbildung stammt, wie wir schon bemerkten, aus dem Übergang des reinkarzinomatösen in den noch nicht durchwucherten Teil der Portio. Leider war uns Material zur Untersuchung an normalem Gewebe nicht zugänglich. Aber immerhin beweisen die angegebenen Befunde, daß im Gegensatz zu den Angaben von Schottländer

und Kermauner an einzelnen Stellen ein Überwiegen der Kompaktkernigen stattfindet.

Unsere Befunde sind zu eindeutig, als daß wir annehmen könnten, daß durch die Schnitttrichtung uninukleäre Formen vorgetäuscht werden, daß die andere Hälfte eines polymorphen Kernes weggeschnitten worden wäre. Übrigens haben wir uns bei der Durchsicht von Abstrichen der Tumormasse davon überzeugt, daß dieselben kompaktkernigen Formen auch darin einwandfrei festzustellen sind.

Ehrlich und seine Schule stehen auf dem Standpunkt, daß nur im Knochenmark aus eosinophilen Myelozyten durch Kernumformung gelapptkernige Leukozyten entstehen, daß eine Auswanderung von kompaktkernigen Formen aus dem Knochenmark im postembryonalen Leben nicht stattfindet. Wir selbst haben uns durch Blutuntersuchungen bei Lebzeiten der untersuchten Fälle vergewissert, daß zwar eosinophile Leukozyten, aber keine uninukleären Formen im Blute vorhanden sind. Die gefundenen Zahlen schwanken zwischen 1,5 % und 9 % polymorphkernige Eosinophile. Die Blutbefunde beweisen also erstens, daß uninukleäre Formen im Kreislauf nicht aufzufinden sind. Es muß daher angenommen werden, daß jene rundkernigen Zellen, welche wir im Vorstehenden als die Mutterform der polymorphen Zellen angenommen haben, an Ort und Stelle aus ungranulierten Zellen hervorgegangen sind. Zweitens geht aus den angegebenen Zahlen der Blutuntersuchungen hervor, daß Eosinophile nicht so reichlich im Blute kreisend getroffen werden, als daß man annehmen könnte, die Ansammlungen eosinophiler Leukozyten seien hämatogener Natur. Allerdings sind 9 % Eosinophile reichlich viel, doch haben wir unter unseren zahlreichen Untersuchungen diesen Befund nur einmal erheben können. Eine Teilung granulierter Elemente scheint nicht vor sich zu gehen, denn es fehlt uns der Nachweis von mitotischen Figuren. Aber dennoch müssen wir auf Grund des Vorkommens uninukleärer Formen von Myelozyten, wie sie auch von Cullen, Schottländer und Kermauner gesehen wurden, eine autochthone Entstehung innerhalb des Karzinomgewebes annehmen. Warum Cullen die eosinophilen Zellen „undoubtedly“ aus den Gefäßen auswandern läßt, trotzdem ihm der Nachweis von Uninukleären gelungen ist, ist nicht verständlich. Daß auch in den regionären Lymphdrüsen, wie Nádosy meint, die Bildung der Polymorphkernigen vor sich geht, ist auf Grund unserer Befunde auch nicht anzunehmen.

Ebensowenig konnten wir ein sehr reichliches Vorkommen innerhalb der Blutgefäße (Fischer) feststellen und damit als ihren Entstehungsort das Knochenmark betrachten (Feldbausch). Daß eine Auswanderung aus den Blutgefäßen stattfindet, ist zwar nicht unwahrscheinlich, aber naturgemäß nicht mit aller Sicherheit festzustellen. Bei der gesteigerten Emigration sämtlicher Arten weißer Blutkörperchen, besonders im Beginn der Infiltration, können auch die eosinophilen bis zu einem gewissen Grade beteiligt sein. Die Pappenheim'sche Ansicht von einer gleichzeitigen lokalen Eosinophilie mit genereller Bluteosinophilie (Knochenmarks-Eosinophilie) scheint jedoch auf den vorliegenden Fall nicht

zuzutreffen, weil, wie oben schon gesagt, eine generelle Bluteosinophilie nicht nachweisbar ist.

Es ergibt sich also, daß innerhalb des bindegewebigen Anteils des Karzinomgewebes eine autochthone, lokale Entstehung von eosinophil granulierten Leukozyten aus ungranulierten Zellen stattfindet. Über die Abstammung der letzteren werden wir gleich zu berichten haben.

Das Auftreten neutrophil-granulierter Leukozyten ist, wie in der Befundbeschreibung hervorgehoben, auf sekundär entzündliche Prozesse zurückzuführen. Wir finden deshalb in dem untersuchten Gewebe im allgemeinen diese Elemente nicht, nur an einzelnen Stellen kommt es zu größeren Ansammlungen, welche aber dann ausschließlich sich aus solchen zusammensetzen. Die pyknotische Natur ihrer Kerne, die schlechte Färbbarkeit ihrer Granula charakterisieren sie von vornherein als „Eiterzellen“ und damit als aus den Blutgefäßen ausgewanderte Elemente. Für die vorliegenden Untersuchungen kommen sie deshalb nicht in Betracht.

Die Mastzellen bilden, das beweisen unsere Befunde, ein häufiges Vorkommen. Sie finden sich im Bindegewebe überall zerstreut. Beziehungen zum Blute haben sie keine, da „histogene Mastzellen“, wie wir sie hier vor uns haben, im Blute nicht zu finden sind. Sie besitzen im allgemeinen keine gelappte Kernform. Es läßt sich also hier nicht wie bei den anderen granulierten Elementen durch den Nachweis der Kernumformung ihre Entstehung aus rundkernigen Elementen *in loco* verfolgen. Dagegen konnten wir Zellformen auffinden, welche ganz den Charakter von Plasmazellen bzw. kleinen Lymphozyten aufwiesen, nur daß eben die Randzone des Protoplasmas mit mehr oder weniger feinen basophilen Körnchen durchsetzt ist. Mitosen solcher Formen sind nicht festzustellen. Es muß also eine direkte Umwandlung von Ungranulierten vom Typus der kleinen Lymphozyten und Plasmazellen in Mastzellen stattfinden.

Die Plasmazellen stellen einen konstanten Bestandteil des lymphoiden Gewebes dar. Wir verstehen darunter nicht nur die Zellen vom rein Marschalkó-schen Typus, sondern auch alle jene, welche durch ihre Kernbeschaffenheit den verschiedenartigen Formen des lymphoiden Gewebes nahestehen und deshalb nach Weidenreich (1909) infolge der Beschaffenheit ihres Protoplasmas auch als Plasmazellen zu betrachten sind. Wir haben alle möglichen Übergänge zwischen Plasmazellen und gewöhnlichen Lymphozyten festgestellt und erblicken deshalb mit Sornani, Schottländer und Kermauner, Bonney in den kleinen Lymphozyten die Mutterformen der Plasmazellen.

Die Russelschen Körperchen zeigen in den jüngeren Ausbildungsstadien, d. h. in denjenigen Formen, bei welchen sich das Protoplasma aus einigen ganz großen Vakuolen zusammensetzt, wo vor allem der Kern mehr oder weniger ausgeprägte Radstruktur aufweist, weitgehende Beziehungen zu den Plasmazellen. Es kann kein Zweifel bestehen, daß sie aus solchen Typen hervorgehen, wie wir sie in Fig. 7 pz₁, pz₂, Taf. IV beschrieben haben, wo das Protoplasma eine schollige Struktur verbunden mit leichter Azidophilie zeigt. Ob die Ausbildung der Russel-

sehen Körperchen als hyaline Degeneration, oder wie sie anders aufgefaßt werden soll, wird an anderer Stelle ausführlich besprochen werden.

Die letzte der beschriebenen Zellformen bilden die Lymphozyten. Wir haben gesehen, daß sie den Hauptbestandteil der Wanderzellen innerhalb des Bindegewebes ausmachen. Neben kleinen und großen Elementen fanden wir sämtliche Übergänge zwischen beiden Typen, sowohl in bezug auf Größe, Gestalt, Bau des Kernes, als auch auf Färbbarkeit und Menge des Protoplasmas. Die Natur dieser Elemente als lymphoide Zellformen braucht wohl nicht weiter erörtert zu werden. Mitosen von Lymphozyten sind nicht selten; jedoch haben wir die Bildung von Keimzentren oder gar von Lymphknötchen, wie sie Schottländer und Kermauner, Ribbert und Bonney beobachtet haben, nicht feststellen können.

Was die Herkunft der lymphoiden Elemente anbelangt, müssen wir annehmen, daß sie in dem chronischen Entzündungszustande, in dem sich das Untersuchungsmaterial befand, in der Hauptsache aus sich bereits im Bindegewebe vorhandenen Elementen lymphoider Natur ableiten lassen. Die ersten Lymphozyten sind, wie aus zahlreichen Studien aus der Entzündungslehre bekannt ist, aus den Blutgefäßen ausgewanderte klein- und großkernige Elemente. Die Zellen der Adventitia spielen, wie neuerdings u. a. von Herzog hervorgehoben wird, auch eine große Rolle in den ersten Stadien der Entzündung. Hier ist nicht der Ort, auf diese Fragen der Herkunft der ersten Lymphozyten im entzündeten Gewebe einzugehen. Die in unseren Schnitten nachweisbaren Zellformen ergänzen sich, wie gesagt, aus sich selbst heraus durch mitotische Teilung vor allem großkerniger Elemente. Auf jeden Fall spielt die Auswanderung aus den Blutgefäßen in den uns vorliegenden Stadien der Entzündung eine untergeordnete Rolle. Denn die in den Schnitten getroffenen Gefäße zeigen keinen besonderen Reichtum an lymphoiden Zellen. Die etwaigen Beziehungen zu den jungen Bindegewebszellen, den Fibroblasten, können hier nicht näher erörtert werden.

Die lokale Bildung der granulierten Zellen und die ubiquitäre Natur der Lymphozyten.

Die Entstehung der granulierten Leukozyten — beim Menschen also hauptsächlich die eosinophilen und neutrophilen Elemente — wird von Ehrlich und seinen Anhängern, von neueren Autoren, namentlich Schridde und Naegeli, unter normalen Verhältnissen ausschließlich in das Knochenmark verlegt. Dort gehen sie im postfötalen Leben entweder aus solchen Myelozyten hervor, welche sich durch mitotische Teilung bereits vorhandener ergänzen oder aber aus anderen, die aus einer nur im Knochenmark vorhandenen Zellform, den Myeloblasten, durch Ausarbeitung oder Aufnahme von Granulationen entstehen. Die aus dem Knochenmark ausgeschwemmten Formen, die „polymorphkernigen“ Leukozyten, sind reife Elemente, welche einer weiteren Entwicklung sich nicht mehr fähig erweisen. Myelozyten kreisen unter normalen Verhältnissen im Blute nicht. Es

kann daher außerhalb des Knochenmarks normalerweise eine lokale Entstehung granulierter Leukozyten nicht stattfinden. Wo man also solche Formen in den Organen trifft, müssen sie aus den Blutgefäßen ausgewandert sein.

Demgemäß wird auch von den Anhängern der Ehrlichschen Theorie, so von Fischer, Schottländer und Kermauner u. a., eine lokale Entstehung eosinophil-granulierter Elemente im Bindegewebe des Karzinoms — denn nur um die Eosinophilen handelt es sich im vorliegenden Falle — nicht zugegeben. Schottländer und Kermauner beschreiben zwar das Vorkommen kompaktkerniger eosinophiler Zellen, aber es spricht nach ihnen trotzdem nichts für eine lokale Entstehung innerhalb des Karzinomgewebes. Diesen Befunden gegenüber konnten wir nachweisen, daß man im Bindegewebe des Karzinoms zu 25 % uninukleäre Formen findet. Daß es sich dabei um Elemente handelt, welche nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell mit den „Myelozyten“ der Ehrlichschen Nomenklatur übereinstimmen, geht daraus hervor, daß wir genau wie im Knochenmark sämtliche Übergänge von der rundkernigen bis zur gelapptkernigen Zelle feststellen konnten.

Woher stammen nun die eosinophilen Myelozyten im Karzinomgewebe? Vom Standpunkte der Ehrlichschen Lehre, welche besagt, daß im Blute nur polymorphkernige, einer weiteren Entwicklung unfähige Elemente kreisen, müßte man annehmen, daß diese Kompaktkernigen aus dem Knochenmark ausgeschwemmte Myelozyten sind, welche sich im Karzinomgewebe festgesetzt haben. Dagegen sprechen unsere Blutbefunde, aus denen hervorgeht, daß auch im Blute unserer Karzinomkranken keine uninukleären Formen vorkommen, dagegen sprechen auch die Blutuntersuchungen anderer Autoren (Baradulin, Przewoski, Vosswinkel) bei Karzinomatösen, wo der Nachweis von Myelozyten im strömenden Blute nicht geführt worden ist.

Da also als Entstehungsort der Myelozyten nicht das Knochenmark gelten kann, muß angenommen werden, daß sie autochthon, lokal im Karzinom sich bilden. Mitotische Teilungsfiguren eosinophil granulierter Elemente waren, wie wir schon hervorgehoben haben, nicht nachzuweisen, sie müssen also aus ungranulierten Zellen hervorgegangen sein. Das stimmt überein mit der von Weidenreich, Pappenheim u. a. vertretenen Lehre, daß granulierten Leukozyten das ganze Leben hindurch aus ungranulierten Formen sich bilden, wie es auch Ehrlich, Naegeli und Schridde für das Knochenmark annehmen. Der Unterschied in der Auffassung von Ehrlich usw. und der von Weidenreich besteht aber darin, daß Ehrlich für die granulierten Elemente besondere, eben nur im Knochenmark vorkommende Myeloblasten als Mutterformen gelten läßt, während die von Weidenreich vertretende Anschauung dahin geht, daß diese Myeloblasten den lymphozytären Elementen im lymphoiden Gewebe gleichzusetzen sind. Wir konnten zeigen, daß im Karzinomgewebe neben den Myelozyten, also den granulierten, auch ungranulierte Formen (Fig. 1 *ly*₂, Taf. IV) vorhanden sind, welche morphologisch durchaus den Myeloblasten entsprechen. Es ist also anzunehmen,

daß aus diesen rein lymphoiden Formen durch Ausarbeitung oder Aufnahme von Granulationen die eosinophilen Myelozyten hervorgehen. Erkennt man diese Fähigkeit der extramedullären Bildung von granulierten aus ungranulierten Zellen den von uns als lymphoiden Elementen erkannten Zellen zu, so ist damit der Beweis für die ubiquitäre Natur der Elemente der lymphoiden Zellreihe erbracht.

Die Möglichkeit, sich in eine granuliert Zelle umzuwandeln, ist nicht, wie angenommen wird, an eine bestimmte Ausbildungsform des Lymphozyten gebunden. Ein Blick auf unsere Abbildungen (Fig. 1 *emy*₁, *emy*₂, *emy*₃, Fig. 3 *emy*, Taf. IV) lehrt, daß nicht nur die groß- und hellkernigen Elemente der lymphoiden Reihe der Weiterentwicklung im Sinne einer Granulierung fähig sind, sondern daß auch die kleinen lymphoiden Formen sich in Granulozyten umbilden können. Fig. 3 *emy*, Taf. IV gibt eine Zelle wieder, welche dem Typus der großkernigen Wanderzelle zugehört, dagegen zeigt Fig. 1 *emy*₂, Taf. IV den dunkeln und chromatinreichen Kern, wie ihn die kleineren lymphoiden Formen aufweisen. Diese Verschiedenartigkeit in der Kerngröße, Konfiguration und Färbbarkeit des Chromatins bildet einen zweiten Beweis dafür, daß sich aus ungranulierten Elementen granuliert Formen bilden können, welche keinen bestimmten Entwicklungszustand zur Voraussetzung haben; sie können ebensogut dem Typus des kleinen, mittelgroßen als auch des großen Lymphozyten angehören. „Die Fähigkeit, Granula im Plasma auszuarbeiten oder aufzunehmen, ist an keine bestimmte Erscheinungsform des Lymphozyten gebunden“, sagt Weidenreich (11, S. 307). Das Endprodukt, der eosinophile, polymorphkernige Leukozyt, ist in jedem Falle gleich, mag die Mutterform ein groß- oder ein kleinkerniger Lymphozyt gewesen sein. Man kann deshalb auch der Ausgangsform keine besondere Stellung zubilligen, besonders da auch die Myeloblasten im Knochenmark sowohl kleine als große Formen erkennen lassen, welche sich genau, wie wir für das Karzinomgewebe dargetan haben, in granuliert Zellen umwandeln. Es ergibt sich also auch daraus, daß der Lymphozyt diejenige Zellform ist, aus welcher sich im postfötalen Leben unter gegebenen Umständen der Granulozyt entwickeln kann und damit wiederum ein Beweis für den ubiquitären Charakter der lymphoiden Elemente.

Wir haben in diesem Zusammenhang bisher nur von den eosinophilen Zellen und ihrer Entwicklung aus Lymphozyten gesprochen. Daß sich aber auch im Karzinomgewebe noch andere Zellarten finden, welche dortselbst aus lymphoiden Typen ihren Ursprung nehmen, nämlich die Mast- und Plasmazellen, ist weiter vorn schon ausführlich besprochen worden. Der kleine Lymphozyt vergrößert seine Plasmamaße, indem gleichzeitig ihre Basophilie zunimmt und die juxta-unkleäre Vakuole deutlich wird. So bildet sich die Plasmazelle. Oder aber es entstehen durch Ausarbeitung basophiler Granula in der Randzone des Plasmas von Lymphozyten junge Mastzellen. Die Beziehungen zwischen lymphoiden Zellen und Plasmazellen werden heute allgemein anerkannt; dagegen herrscht über die Entstehung der Mastzellen noch keine einheitliche Auffassung. Soviel steht allerdings fest, daß die „Bindegewebsmastzellen“ nicht im Knochenmark entstehen, sondern sich überall im Bindegewebe lokal bilden können.

Es ist hier unmöglich und auch nicht nötig, alle die Beweise nochmals anzuführen, welche Weidenreich (11) ausführlich zusammengestellt hat, um klarzulegen, daß es gerade der „Lymphozyt“ der Ehrlichschen Bezeichnung ist, welcher sich einer weitgehenden Differenzierung fähig erweist. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung geht aus den vorliegenden Untersuchungen hervor. Auch unter pathologischen Verhältnissen ist die lymphoide Zelle imstande, außerhalb des Knochenmarks durch Aufnahme eosinophiler Körnchen sich in eine granulierten Form umzuwandeln. Andererseits findet in reichem Maße eine Umbildung der lymphoiden in basophil granulierten Elemente oder aber in Plasmazellen statt.

Es wurde schon verschiedene Male hervorgehoben, daß von einer lokalen Entstehung neutrophiler Leukozyten im Karzinomgewebe nicht die Rede sein kann, sondern ausschließlich eine Entwicklung eosinophiler Zellen stattfindet. Es ist schwer zu sagen, womit diese auffallende Tatsache begründet werden kann. Es scheint, als ob die einseitige Differenzierung der Granulopoiese mit dem Austritt und Zerfall roter Blutkörperchen im Karzinom zusammenhängt. Kleinere und größere Blutmengen haben wir in unseren Schnitten öfters nachweisen können, doch sind uns freie eosinophile Granula nie begegnet.

Ob das Auftreten der eosinophilen Zellen mit der beginnenden Nekrose zusammenhängt, wie Noesske und Oehler meinen, ist nicht wahrscheinlich. Zwar entstammen unsere beiden Fälle stark exulzerierten Tumoren. Nimmt man als Folge der Exulzeration eine bakterielle Infektion und damit eine neue Entzündung an, so müßten sich mindestens zwischen den azidophilen Zellen auch solche mit neutrophilen Granulationen zeigen; das ist nun gar nicht der Fall. Vielmehr ist das Auftreten der Neutrophilen streng auf einzelne Stellen lokalisiert, da fehlen aber die α -Zellen. Die Entzündung scheint also die eosinophilen Zellen wieder aus dem Tumorgewebe zu vertreiben. Ob andererseits die Meinung von Feldbausch, daß, je weniger zerfallen ein Karzinom ist, um so mehr α -Zellen in ihm enthalten sind, die richtige ist, erscheint nach unseren Befunden zweifelhaft.

Ein positiver Anhaltspunkt dafür, daß die eosinoplastische Funktion des Bindegewebes im Karzinom auf „einen spezifischen chemischen Reiz der Neubildung“ (Schwarz, Fischer) in Erscheinung tritt, ergibt sich aus unseren Untersuchungen nicht. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, die ganze Literatur, welche für und gegen die eosinotaktische Funktion des Karzinomgewebes angeführt wird, auf ihre Richtigkeit zu untersuchen. Dafür fehlen uns auch die Grundlagen.

Wir beschränken uns auf unsere morphologisch sicherstehenden Befunde, aus denen hervorgeht, daß die Meinung von Schwarz, „daß die Befunde bei Tumoren gar keinen Anhaltspunkt für lokale Genese der α -Zellen geben“ (S. 577), nicht richtig sein kann. Über die Gründe dieser nachgewiesenen lokalen Bildung eosinophiler Zellen uns weiter auszulassen, erscheint nicht zweckmäßig.

Es geht also aus unseren Beobachtungen hervor, daß auch unter pathologischen Verhältnissen, speziell im Karzinomgewebe vom Knochenmark unab-

hängig aus lymphozytären Elementen eosinophile Leukozyten entstehen können. „Ganz abgesehen davon, daß die direkten Beziehungen zwischen Lymphozyten einerseits und diesen Leukozyten andererseits noch an der charakteristischen Kernform und Struktur nachgewiesen werden können, läßt sich gerade für die unter pathologischen Verhältnissen auftretende allgemeine oder lokale „Eosinophilie“ eine andere plausible Erklärung überhaupt nicht beibringen. Denn die Hypothese, daß irgend ein besonderer örtlicher Reiz auf das entfernte Knochenmark wirke, dort eine vermehrte Bildung jener Zellformen auslöse und die neugebildeten wieder in Massen gerade nach jenem Gebiet hinführe, von dem dieser Reiz ausging, muß mit soviel Hilfhypothesen rechnen, daß schon ein starker Glaube dazu gehört, sie für wahrscheinlicher zu halten als die einfachere und in den meisten Fällen direkt beweisbare Annahme einer Entstehung an Ort und Stelle“ (Weidenreich, 11, S. 306).

Literatur.

- Baradulin, G. J., 1910, Über Blutveränderungen bei malignen Neubildungen. *Fol. haemat.* Bd. 9, S. 407—474. — Bonney, V., 1907, A Study of the Connective Tissues in Squamous cells carcinoma and in certain pathological conditions preceeding its onset. *Arch. of the Middlessex Hospital* Vol. 9, S. 64. — Derselbe, 1908, The Connective Tissues in Carcinoma and in certain inflammatory States that preceede its onset. *Lancet.* vol. 1, 2. party, p. 1389, nr. 1465. — Cullen, T. S., 1900, Cancer of the Uterus. London. — Ehrlich, P. und Lazarus, A., 1898, Die Anämie. 1. Abt. Normale u. pathol. Histologie des Blutes. 1. Aufl. — Feldbausch, F., 1900, Über das Vorkommen von eosinophilen Leukozyten in Tumoren. *Virch. Arch.* Bd. 161, S. 1. — Fischer, W., 1912, Über die lokale Anhäufung eosinophil gekörnter Leukozyten in den Geweben, besonders beim Krebs. *Zieglers Beiträge* Bd. 55, S. 1. — Fromme, 1906, Demonstration über das Verhalten der Mastzellen beim Karzinom. *Ztbl. f. Gynäkologie* Bd. 30, S. 1146. — Herzog, G., 1915, Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. *Habil.-Schr.*, Jena 1915. — Lewy, B., 1900, Die Beziehungen der Charcot-Leydenschen Kristalle zu den eosinophilen Zellen. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 40, S. 59. — Nádosy, Die Drüsen beim Uteruskarzinom. (Ungarisch.) *Ref.: Ztbl. f. Gynäkol.* 1910, S. 29. — Noesske, H., 1900, Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 55, S. 211. — Oehler, J., 1912, Beitrag zur Kenntnis der lokalen Eosinophilie bei chirurg. Darmaffektionen. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 25, S. 568. — Przewoski, E., 1896, Über die lokale Eosinophilie beim Krebs nebst Bemerkungen über die Bedeutung der eosinophilen Zellen im allgemeinen. *Ztbl. f. allg. Pathol.* Bd. 7, S. 177. — Russel, W., 1890, An address on a characteristic organism of cancer. *Brit. med. Journ.* II, p. 1356. — Schottländer, J. und Kermauner, F., 1912, Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. Berlin, S. Karger. — Schwarz, E., 1914, Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen „Eosinophilie“. *Lubarsch u. Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol.* Bd. 17, S. 1. — Sornani, B. P., 1906, Über Plasmazellen in dem entzündlicher Infiltrate eines Krebstumors des Magens. *Virch. Arch.* Bd. 184, S. 177. — Voßwinkel, K., 1898, Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen und Myelozyten im menschlichen Blute bei Erkrankung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. *Mscr. f. Geburtshilfe u. Gyn.* Bd. 7, S. 443. — Weidenreich, F., 1909, Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukozyten — Lymphozyten des Blutes und der Lymphe. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 73. — Derselbe, 1911, Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden. — Weishaupt, E., 1913, Über eosinophile Leukozyten in entzündlichen Infiltraten, besonders der mit und ohne Strahlentherapie vorbehandelten Uteruskarzinome. *Arch. f. Gynäkol.* Bd. 101, H. 2.
-

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

Unter „Material und Untersuchungsmethoden“ ist im Text das Nähere über Fixation und Färbung der Präparate angegeben. Die Abkürzungen bedeuten: G = Romanowsky-Färbung nach Giemsa, MP = Färbung mit Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim, HE = Färbung mit Hämalaun-Eosin.

Die Zeichnungen sind durchweg auf Objekttischhöhe aufgenommen, wo nicht anders vermerkt, mit: Zeiß' Apochr. 1,5 mm und Okul 8.

el = eosinophiler Leukozyt, *ly* = Lymphozyt, *emy* = eosinophiler Myelozyt, *tp* = protoplasmatische Abschnürung, *mz* = Mastzelle, *pz* = Plasmazelle, *rk* = Russel-Körper.

Fig. 1. Herd von eosinophilen Myelozyten und verschiedener Typen von Lymphozyten aus dem Bindegewebe des Karzinoms der 62jährigen. G.

Fig. 2. Myelozyt und Plasmazelle im Bindegewebe. 62jährige. G.

Fig. 3. Karzinomzellen mit eosinophylen Myelozyt und Leukozyt. 39jährige. G.

Fig. 4. Eosinophiler Myelozyt und Mastzelle aus dem Übergang des karzinomatösen in das gesunde Gewebe. 39jährige. HE.

Fig. 5. Plasmazellen, Mastzellen und Plasmaabschnürungen im Bindegewebe. 62jährige. MP.

Fig. 6. Mastzelle im Bindegewebe. 62jährige. G.

Fig. 7. Plasmazellen und Russelsches Körperchen im Bindegewebe. 62jährige. G.



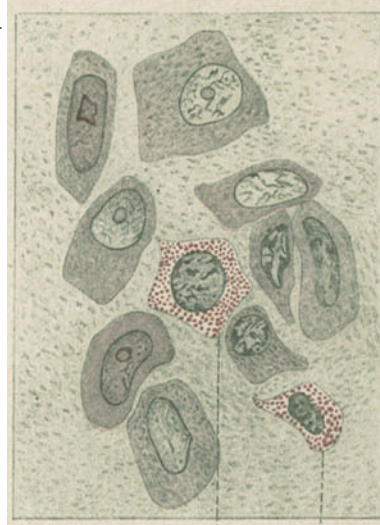


Fig. 3.

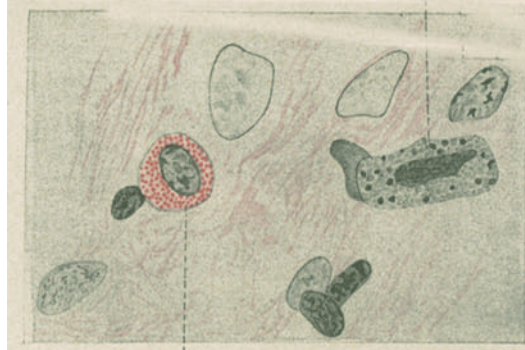


Fig. 2.

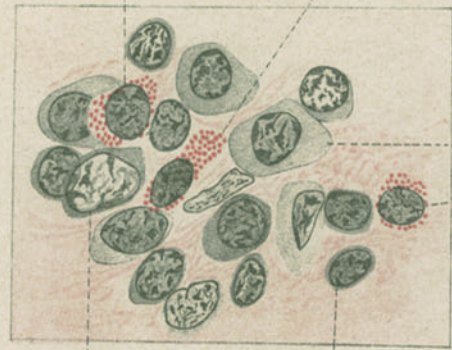


Fig. 1.



Fig. 6.

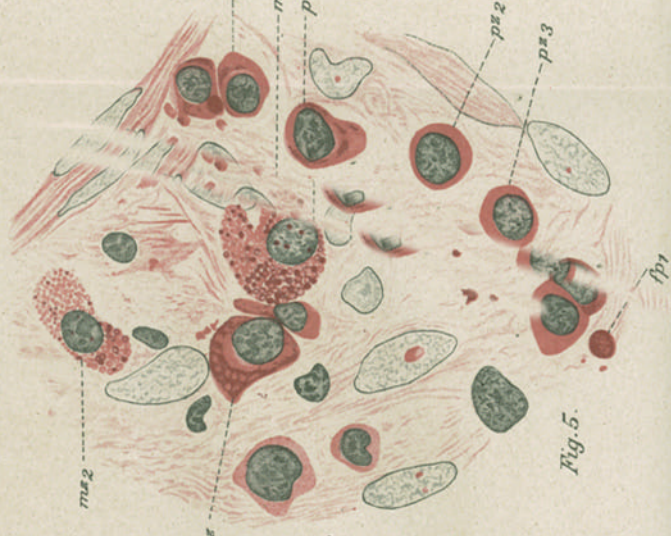


Fig. 5.



Fig. 4.



Fig. 7.