

Multiple Amyloidtumoren des Larynx und Pharynx. Arch. für Laryngol., 26. — Seifert, Über Amyloid des Larynx. Verh. d. Vereins Südd. Laryngol., 1904. — Solomin, Über lokales zirkumskript. Amyloid in der Harnblase. Prager Med. Wschr. 1897, 1 und 2. — Steinhaus, Über eine seltene Form von Amyloid- u. Hyalinfiltration im Zirkulations- u. Digestionstraktus. Ztschr. f. klin. Med., 45, S. 775. — Stoffel, Lokales Amyloid der Schilddrüse. Virch. Arch., 201. — Stratz, Amyloide Degenerat. eines Uteruspolyphen. Ztschr. f. Geburtsh. — Tilp, Über lokales tumorförmiges Amyloid der Harnröhre. Ztbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., 20. — Tschistowitsch und Akimow-Perez, Amyloider Tumor der retroperitoneal. Drüsen. Virch. Arch., 176. — v. Werdt, Lokales Amyloid im gesamten Respirationstrakt. Zieglers Beitr., 43. — Wild, Beiträge z. Kenntnis der amyloiden u. hyalinen Degeneration d. Bindegewebes. Zieglers Beitr., 1, S. 177. — Willimann, Ein weiterer Fall von Amyloidtumor des Larynx. Arch. f. Laryng., 26. — Zahn, Beiträge zur Geschwulstlehre. D. Ztschr. f. Chir., 22. — Ziegler, Amyl. Tumorbildung in der Zunge und im Kehlkopf. Virch. Arch., 65.

X.

Gutartige Geschwülste als Bildungsstätten granulierter Leukozyten.

(Aus den Heilstätten Beelitz der Landes-Versicherungsanstalt Berlin. Stellvertr. ärztl. Direktor: D. Frischbier.)

Von

Paul Weill.

(Hierzu Taf. I.)

Trotz der umfangreichen Literatur, welche über den Leukozytengehalt der Polypen entstanden ist, haben wir bis heute noch keine zusammenfassende Darstellung der Beziehungen der einzelnen Leukozytenformen untereinander. Und dabei ist das Untersuchungsmaterial vielleicht dasjenige pathologische Gewebe, welches am leichtesten zu erlangen und, weil fast immer lebendfrisch zu erhalten, ohne weiteres nach den Methoden zu verarbeiten ist, welche in der modernen Hämatologie für die geeigneten zum Studium der hämatopoietischen Organe anerkannt sind. Ich ergreife deshalb die Gelegenheit, wo mir Polypengewebe zur Verfügung steht, dasselbe in der oben angedeuteten Weise zu studieren, zumal meine kürzlich vorgenommene Untersuchung der Leukozyten in bösartigen Tumoren dazu drängt, auch im gutartigen Gewebe die einschlägigen Verhältnisse klarzulegen.

Material und Untersuchungsmethoden.

Es standen uns drei Polypen zur Verfügung: Polyp Nr. 1 und Nr. 2, beides Nasenpolypen, die gleich nach der Exstirpation in Zenkersche Flüssigkeit von 37° (Modifikation nach Helly: 93 Zenker und 7 Formalin) für 2 Stunden eingelegt wurden. Der dritte Tumor, ein Uteruspolyph, für dessen freundliche Überlassung ich dem Kollegen Gysi meinen besten Dank ausspreche, war leider in 10% Formalin fixiert, doch war der Fixationszustand ein vorzüglicher. Sämtliches Material wurde nach dem üblichen Verfahren weiterbehandelt und in Paraffin eingebettet. Die Schnittdicke betrug 3—5 μ .

Von Färbungsmethoden wurden angewandt:

1. Hämalaun-Eosin: diese Färbung ergibt gute Übersichtsbilder, eignet sich aber auch sehr zur Darstellung der eosinophilen Zellen.

2. Triazidfärbung nach Ehrlich: nach Vorfärbung mit Hämalaun wurde mit der unverdünnten Farblösung 15 Minuten gefärbt und in Azeton entwässert.

3. Giemsa-Färbung für Romanowsky-Färbung: Nach Schridde wurde mit zwei Tropfen Farbe pro ccm dest. Wassers 20 Minuten gefärbt, in Wasser abgewaschen und in Azeton entwässert. Diese Methode bringt die eosinophilen und spezialgranulierten Leukozyten gut zur Darstellung, läßt aber auch Plasma- und Mastzellen schön hervortreten.

4. Methylgrün-Pyroninfärbung nach Pappenheim: 35 Teile 1% Pyronin wurden mit 15 Teilen 1% Methylgrünlösung frisch zusammengegossen, mit dieser Mischung 3 Minuten gefärbt. Die Schnitte wurden in Wasser kurz abgewaschen und in Azeton entwässert. Wir stellen damit speziell die basophilen Elemente, also die großen und kleinen Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen dar.

L iteratur.

Speziell für die azidophilen Zellen im Polypengewebe hat E. Schwarz erst vor kurzem in seinem Referat über „die Lehre von der allgemeinen und örtlichen Eosinophilie“ eine ausführliche Darstellung gegeben, so daß wir hier nur kurz darauf einzugehen brauchen.

Hemmrich fand in den Schleimpolypen reichlich eosinophile Zellen. Er stellt in fast allen Eosinophilen „rege Kernteilung“ fest: „Ich habe nur sehr wenig einkernige, aber um so mehr zweikernige und einige Präparate sogar mit Zellen von drei und vier Kernen gesehen.“ Marcano registriert lediglich das Vorkommen polymorphkerniger Zellen in Nasenpolypen, Funkenstein in Darmpolypen; in letzteren, aber auch in Nasen-, Hals- und Ohrenpolypen hat sie Oehler reichlich feststellen können, sie entstehen nach seiner Ansicht als Folgen des chronischen Reizzustandes. Nur an Abstrichen, nicht an Schnittpräparaten fand Grünwald Eosinophile mit einem oder zwei Kernen. Als eine „Reaktion des Organismus im Sinne der Abwehr entzündlicher Stoffe“ faßt Noesske das Auftreten der Azidophilen in ulzerierenden Geschwüsten auf; denn solange das Epithel intakt bleibt, sind sie spärlich, ihre Zahl vermehrt sich erst, wenn Erosionen sich einstellen. Dagegen hat Fischer auch in ganz intakten Polypen reichlich azidophile Elemente auffinden können.

Was die übrigen in Polypen vorkommenden Elemente der lymphoiden Zellreihe betrifft, so ist darüber nicht viel zu sagen: Ribbert betont, daß in der Umgebung der Gefäße Ansammlungen von Lymphozyten vorkämen, Marcano erwähnt reichlich Plasmazellen und junges Bindegewebe.

B e f u n d b e s c h r e i b u n g .

Bevor wir auf die Besprechung der einzelnen Zellformen eingehen, müssen wir uns noch kurz mit der allgemeinen Struktur der von uns untersuchten Tumoren beschäftigen. Polyp 1 und 2, die Nasenpolypen, hatten allseitig ganz intaktes zylindrisches Epithel, das Stroma bestand aus einem weitmaschigen, kernarmen Bindegewebsnetz, dessen Hohlräume die später zu beschreibenden Elemente enthielten. Der Gefäßreichtum dieser Tumoren ist nicht bedeutend. Wesentlich anders stellt sich der untersuchte Uteruspolyp bei schwacher Vergrößerung dar. Das Epithel bestand zur Hälfte aus Zylinder-, zur anderen Hälfte aus Plattenepithel, aber nur das Zylinderepithel wies an vielen Stellen tiefgehende Erosionen auf. Das bindegewebige Stroma war nur an einzelnen Stellen gut zu sehen, denn es wurde überdeckt von der dichten „klein- und rundzelligen Infiltration“, die sich hauptsächlich gegen die mit Plattenepithel bekleidete Hälfte des

Polypen erstreckte. Dagegen wies die Zylinderepithelseite des Tumors zwar eine reichliche Durchsetzung mit Zellen auf, aber zur Bildung größerer Zellhaufen kam es hier nicht. Die Gefäße sind im ganzen Tumor zahlreich, sehr weit und mit vielen Leukozyten bevölkert. An einer Stelle in der Nähe des Zylinderepithels kam es zur Bildung eines Exsudates.

1. Granulierte Elemente.

a) Eosinophilgranulierte Zellen.

Formen, deren Plasma azidophile Granula aufweist, trifft man in jedem Schnitt, aber ihre Zahl schwankt sehr bei den einzelnen untersuchten Tumoren. In den beiden Nasenpolypen sieht man sie ganz vereinzelt entweder mitten im Bindegewebe oder aber in den mehr oder weniger großen Ansammlungen lymphoider Zellen, welche hauptsächlich die direkt unter dem Epithel gelegenen Lücken oder die Räume um die Blutgefäße herum bevölkern. Ganz anders ist das Bild, wenn man den Uteruspolyphen betrachtet. Es fällt schon bei schwacher Vergrößerung der Reichtum an rotgefärbten Elementen auf, von denen man kleinere oder umfangreichere Herde innerhalb des gesamten Tumorstromas liegen sieht, doch scheinen sie die mit Plattenepithel bekleidete Seite besonders zu bevorzugen. Bei Betrachtung mit stärkeren Vergrößerungen lösen sich die Herde in Ansammlungen eosinophiler Zellen auf, welche gemischt mit ungranulierten Elementen vom Typus der Lymphozyten und Plasmazellen die Maschenräume des bindegewebigen Netzes bevölkern oder mehr vereinzelt in den fast ausschließlich aus Lymphozyten gebildeten Herden liegen, schließlich auch in reichlichem Maße die Spalten zwischen den Plattenepithelzellen durchsetzen (Fig. 1, Taf. I). Das zylindrische Epithel ist fast frei von eosinophilen Zellen, doch enthält das vorher erwähnte Exsudat in spärlicher Menge solche Formen.

Die Größe der einzelnen Zellen ist ziemlich konstant, ihre Gestalt wechselnd. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Form dieser Elemente sich nach ihrer Umgebung richtet: Sie ist rund (Fig. 1 *emy* 4) oder oval (Fig. 1 *emy* 5, *el* 2, Taf. I) und weist mehr oder weniger lange Fortsatzbildung auf. Speziell in den engen Zwischenräumen zwischen den Epithelzellen oder im dichten bindegewebigen Gefüge kommt es vor, daß eine Zelle so schmale Gestalt annimmt, daß ihre Länge mindestens um das Doppelte zunimmt, wobei natürlich die Breite dementsprechend abnimmt. Da wo die azidophilen Zellen innerhalb größerer Haufen von lymphoiden Formen liegen, platten sie sich gegenseitig ab, so daß sehr oft polygonale Konturen entstehen.

Der Kern weist wechselnde Größe und Gestalt auf. Meistens liegt er zentral (Fig. 1 *el* 1, Taf. I), seltener an der Peripherie der Zelle (Fig. 1 *emy* 3, Taf. I). Immer ist er basophil, seine Form ist entweder polymorph, dabei besteht er meist aus zwei durch einen Chromatinfaden miteinander verbundenen Fragmenten (Fig. 1, *el* 2, Taf. I), oder aber er besitzt bohnenähnliche Gestalt mit einer mehr oder weniger tiefen seitlichen Einbuchtung (Fig. 1 *el* 1, Taf. I). Nicht gering an Zahl sind die Kernformen mit vollständig runden, jedenfalls an keiner Seite eingebuchten Konturen. Hier lassen sich deutlich zwei Typen unterscheiden: zunächst diejenigen Kernelemente, welche bei zentraler Lage fast die ganze Zelle ausfüllen und runde (Fig. 1 *emy* 1, 2, 4, Taf. I) oder ovale Gestalt (Fig. 1 *emy* 5, Taf. I) besitzen; sodann aber Zellen mit relativ kleineren Kernen (Fig. 1 *emy* 3, Taf. I), die auch in bezug auf ihren Chromatingehalt sich von den soeben beschriebenen deutlich unterscheiden. Denn sie weisen mehr oder weniger ausgesprochene „Radstruktur“ auf, also erheblichen Reichtum an Chromatin und regelmäßige Verteilung der chromatischen Substanz. Dagegen sind die größeren Kerntypen (Fig. 1 *emy* 1, 2, Taf. I) ausgezeichnet durch eine hellere Färbung ihrer Grundsubstanz und unregelmäßig angeordnete Chromatinfäden und -balken. Auch bei den als bohnen- oder nierenförmig zu bezeichnenden Kernen (Fig. 1 *el* 1, Taf. I) läßt sich zum Teil noch eine solche Unterscheidung in dunklere und

helle Elemente durchführen, bei weitergehender Fragmentierung wird die Grundsubstanz und auch die Chromatinzeichnung einförmiger (Fig. 1 *el 2*, Taf. I).

Über das Protoplasma dieser Zellen ist nicht viel zu sagen, es färbt sich nach Behandlung mit Giemsa oder Eosin rosa, ist also leicht azidophil; es ist gleichmäßig erfüllt von runden, rotgefärbten Körnern, welche unter sich gleich groß erscheinen. Oft lassen die Granula in der Nähe des kompakten Kerns eine Stelle frei, das Mikrozentrum. Bei gut gelungener Färbung erscheinen die Körnchen zusammengesetzt aus einer helleren zentralen Scheibe, welche umgeben wird von einem dunkler gefärbten Ring.

Was die quantitative Verteilung der eben als rund- oder ovalkernig sowie als polymorphkernig geschilderten Elemente anbelangt, so trifft man in den beiden untersuchten Nasenpolypen ausschließlich die letzteren, während im Uteruspolyp sich beide Formen durcheinander finden mit Ausnahme des Plattenepithels, in welchem die granulierten Zellen sich fast ausschließlich aus rundkernigen Formen zusammensetzen, auch an einzelnen Stellen des Stromas, besonders in den Lagen direkt unter dem Plattenepithel oder seinen papillenartigen Erhebungen bilden sie oft die überwiegende Mehrheit. Je weiter man sich vom Epithel entfernt, um so mehr nehmen die polymorphkernigen Elemente an Zahl zu. Natürlich bestehen zwischen den geschilderten Lokalisationen alle Übergänge.

Es kann nach dieser kurzen Besprechung der azidophil granulierten Elemente nicht zweifelhaft sein, und ein Blick auf unsere Figur 1 bestätigt dies zur Genüge, daß wir hier eosinophile Leukozyten vor uns haben, und zwar solche Elemente, wie wir sie als polymorphkernige Formen im strömenden Blute, als kompaktkernige in jedem leukopoetischen Organ feststellen können. Genau wie in letzteren läßt sich auch in unseren Präparaten die ganze Entwicklungsreihe von der typischen polymorphkernigen Zelle mit zwei Kernlappen, über die Zelle mit Hantel-, Nieren- und Bohnenkern bis zu der kompakt- oder rundkernigen Form, dem „Myelozyten“ mit allen Übergängen verfolgen. Wir sind also berechtigt, aus unseren Befunden zu schließen, daß im Polypengewebe eine lokale Bildung von polymorphkernigen eosinophilen Leukozyten aus „Myelozyten“ statthat. Über die Herkunft der letzteren werden wir später berichten.

b) Basophilgranulierte Zellen.

In allen drei untersuchten Tumoren treten die basophilgranulierten Elemente an Zahl weit hinter den azidophilgranulierten zurück. Sie heben sich sowohl bei Giemsa-Färbung als auch nach Methylgrün-Pyroninfärbung durch die intensive Blau- bzw. Rotfärbung ihrer Granulationen deutlich ab. Man trifft diese Elemente vereinzelt sowohl im epithelialen als auch bindegewebigen Teil der Polypen; zur Bildung von Gruppen oder Herden kommt es hier nie. Die beiden Nasenpolypen wiesen ungefähr die gleiche Zahl solcher Elemente auf, etwas mehr dagegen fanden wir im Uteruspolypen. Wenn sie im Zylinderepithel des letzteren ziemlich häufig anzutreffen waren, so fanden wir sie im Plattenepithel viel seltener.

Die Gestalt dieser Zellen ist im allgemeinen rund, zeigt aber sehr oft kürzere oder längere Pseudopodienbildung, ein Beweis amöboider Beweglichkeit. Im übrigen richtet sich ihre Form wie die der Eosinophilen nach ihrer Umgebung: neben vollständig kugeligen Elementen trifft man ganz lang ausgezogene Zellen, letztere hauptsächlich in den engen interepithelialen Spalten. Außerdem sieht man aber noch — diesen Befund konnten wir nur im Uteruspolypen erheben — im lockern Bindegewebe spindlig geformte Zellen (Fig. 3, Taf. I), welche sich mit ihren Enden oft zu berühren scheinen.

Der Kern ist bei der dichten Anordnung der Granula meist nicht sichtbar. Wo er deutlich hervortritt (Fig. 2 *mz*, Taf. I), liegt er zentral und besitzt runde oder ovale Gestalt. Tiefe Einbuchtungen haben wir niemals wahrnehmen können. Er ist basophil oder schwach metachromatisch, hat meistens ausgesprochene „Radstruktur“, doch zeigt

er auch, wie in Fig. 2, bei etwas größerer Gestalt helle Färbung der Grundsubstanz und unregelmäßige Verteilung der Chromatinfäden und -balken. Soweit man die Kernkonfiguration bei der Fülle der Granula noch beurteilen kann, bleibt sie unverändert; allerdings sieht man in den vollständig granulierten Zellen meist nur die Kernkonturen undeutlich durchschimmern. Von diesen Formen weichen die in Fig. 3, Taf. I dargestellten Kerne in jeder Hinsicht ab: der gesamte Habitus ist ein anderer. Im Verhältnis zur Zellgröße ist der Kern umfangreicher, seine Gestalt ist eine langgestreckt-ovale, die Färbung seiner Grundsubstanz sehr gering. Infolge seines spärlichen Chromatingehaltes sieht man in seinem Innern kleine, ziemlich hellgefärbte Fäden und Bröckel, die niemals die tiefen Basophilie oder Metachromasie zeigen wie oben.

Da wo das Plasma infolge der wenig dichten Lagerung der Granula deutlich hervortritt, ist es leicht basophil (Fig. 3 *mz*, Taf. I) oder metachromatisch (Fig. 2 *mz*). Es wurde schon betont, daß die Zahl der granulären Einlagerungen eine sehr schwankende ist. Während einzelne Zellen (Fig. 2 *mz*, Taf. I) nur wenige metachromatische Körnchen enthalten — diese hauptsächlich in den Randteilen des Protoplasmas —, erscheinen die meisten anderen Formen so von Körnern vollgepropft, daß von den übrigen Zellbestandteilen nichts sichtbar wird. Die in den weniger granulierten Zellen metachromatisch, sonst tief basophilen Granulationen sind im ersten Falle ziemlich fein, staubförmig, kugelrund, unter sich nicht gleich groß (Fig. 2 *mz*, Taf. I), während sie andernfalls alle von gleichem Volumen, aber etwas größer erscheinen. Von der in Fig. 2 *mz*, Taf. I dargestellten, nur spärlich granulierten Form bis zu den mit Körnchen ganz angefüllten Zelle sind alle Übergänge anzutreffen, allerdings nur im Stroma der Polypen. Auffallend und für unsere späteren Betrachtungen von Wichtigkeit ist, daß sich im Zylinderepithel die basophilgranulierten Zellen fast ausschließlich aus wenig granulierten (Fig. 2 *mz*, Taf. I) zusammensetzen, während das Plattenepithel hauptsächlich vollständig granulierte Elemente aufweist. Was die Einlagerungen in den als spindelförmig beschriebenen, mit ovalen Kernen versehenen Zellen anbetrifft (Fig. 3 *mz*), so haben wir nur solche feststellen können, deren Zelleib ganz und gar von feinen, basophilen Körnchen erfüllt war. Das Volumen der letzteren entspricht ungefähr den feineren Granulationen der oben besprochenen wenig granulierten Formen.

Eine Identifizierung dieser Zellen ist nicht schwer: Es handelt sich um typische „histiogene“ Mastzellen, wie man sie hier und da überall im Bindegewebe antrifft, und zwar haben wir sämtliche Entwicklungsstufen von der nur wenig granulierten Form (Fig. 2, Taf. I) bis den mit Mastkörnelung vollständig angefüllten Elementen feststellen können. Auf den schon oben besonders betonten Punkt des Vorkommens der spärlich granulierten im Epithel wie auf die Frage nach der Entstehung dieser Elemente werden wir später eingehen.

Die in Fig. 3, Taf. I dargestellten Typen bedürfen noch einer kurzen Erwähnung. Sieht man von der Körnelung ab, so haben wir Zellformen vor uns, welche dem Verhalten ihres Kernes und der Ausbildung ihres Plasmas nach als Elemente der „sessilen“ Bindegewebsreihe angesprochen werden müssen. Wenig und dicht granulierte Zellen haben wir nicht feststellen können. Jedenfalls unterscheiden sie sich nicht un wesentlich von den oben besprochenen Elementen, so daß eine Identifizierung mit ihnen nicht ohne weiteres möglich erscheint. Auch diesen Punkt werden wir weiter unten ausführlicher besprechen.

c) Neutrophile granulierte Zellen.

Bei der Beschreibung der neutrophilen Elemente können wir uns kurz fassen. Sie sind in den beiden Nasenpolypen sehr spärlich vertreten, auch in der mit Plattenepithel bekleideten Hälfte der Uteruspolyphen trifft man sie nicht häufig, dagegen sind sie in der „Zylinderepithelseite“ des letzteren sehr zahlreich. Das eingangs erwähnte Exsudat an

dieser Stelle setzt sich zum größten Teil aus diesen Elementen zusammen, auch zwischen den Epithelzellen selbst und in den Räumen unterhalb des epithelialen Randes, in der nächsten Umgebung der Blutgefäße wie in ihrem Innern stellen sie einen häufigen Befund dar.

Die Kernformen sind ohne Ausnahme drei- und mehrfach gelappte Kerne, der Zellleib zeigt außer der Spezialkörnelung keine Besonderheiten. Wir haben also hier typische polymorphe kernige Spezialleukozyten vor uns, wie sie vereinzelt überall im Bindegewebe zu treffen sind, in größeren Mengen wie in der einen Hälfte des Uteruspolypen nur dann, wenn Entzündungserscheinungen im Gewebe spielen. Die einheitliche polymorphe Kernform beweist, daß es sich ausschließlich um Elemente handelt, welche aus den Blutgefäßen ausgewandert sind.

2. Ungranulierte Elemente.

a) Lymphozyten.

Den Hauptanteil an der Zahl der Wanderzellen, die das Stroma der Polypen durchsetzen, liefern die Zellen lymphozytärer Natur. In den beiden Nasenpolypen bilden sie vor allem in der Umgebung der Gefäße dichtere Haufen, sonst liegen sie mehr vereinzelt oder in kleineren Gruppen. Der Uteruspolyp ist besonders in seiner Plattenepithelseite von größeren Herden von lymphoiden Elementen durchsetzt, seine andere Hälfte zeigt in ihrem locker entwickelten Stroma mehr das Bild der Nasenpolypen. Das Epithel aller drei untersuchten Tumoren erwies sich ziemlich reich an solchen Elementen.

Morphologisch lassen sich zwei Typen unterscheiden, die „kleine“ und „große“ Form. Was zunächst die erstere betrifft, so ist sie charakterisiert durch ihre runde Gestalt, einen schmalen leicht basophilen Zellleib, einen relativ großen runden, zentralen Kern, der in typischer Ausbildung „Radstruktur“ zeigt. Die „großen Lymphozyten“ sind Elemente von größerer Gestalt, einem reichlich entwickelten, leicht basophilen Protoplasma, das in seinem Innern zentral oder peripher einen runden oder leicht eingebuchten Kern aufweist. Letzteres ist durch seinen geringen Chromatingehalt ziemlich hell gefärbt, regelmäßige Anordnung des Chromatingerüsts ist nicht nachweisbar. Zwischen diesen „kleinen“ und „großen“ Lymphozyten bestehen alle Übergänge sowohl in bezug auf die Ausbildung des Plasmas als die Kerngröße oder -struktur. Mitotische Teilungsfiguren sind hauptsächlich in den größeren Ansammlungen lymphoider Elemente nicht selten; sie erweisen durch die meist reichliche Ausbildung des Plasmas ihre Zugehörigkeit zu den „großen“ Lymphozyten; das Vorkommen richtiger „Keimzentren“ haben wir dagegen nicht feststellen können. Was die quantitative Verteilung zwischen großen und kleinen Lymphozyten betrifft, so bilden die letzteren die weitaus überwiegende Mehrheit. Alle jene Elemente, die man im Epithel — sei es Platten- oder Zylinderepithel antrifft — sind „kleine Lymphozyten“.

b) Plasmazellen und Russelsche Fuchsinkörperchen.

In allen drei untersuchten Polypen bilden die Plasmazellen einen häufigen Befund: in den beiden Nasenpolypen liegen sie vereinzelt oder in kleinen Herden zu zweien oder mehreren im Bindegewebe, finden sich auch oft in den größeren Ansammlungen von Lymphozyten. Der Uteruspolyp weist diese Elemente in größerer Zahl auf, hauptsächlich in seinen follikelähnlichen Ansammlungen lymphoider Formen machen sie einen wesentlichen Bestandteil aus. Zu bemerken ist, daß wir im Epithel bei allen drei Tumoren keine Plasmazellen auffinden konnten.

Was die Morphologie dieser Elemente betrifft, so stellen sie in ihrer charakteristischen Ausbildung Plasmazellen vom Marschalkoschen Typus dar, d. h. es sind ovale Formen ohne wesentliche Fortsatzbildungen (Fig. 3 *pz1*, Fig. 4 *pz1* Taf. I). Das Protoplasma, welches den größten Raum in der Zelle einnimmt, besitzt eine tiefe Basophilie, es färbt sich also nach Giemsa dunkelblau, nach Pappenheimscher Methylgrün-Pyroninfärbung leuch-

tend rot. Eine Einlagerung distinkter Granulationen ist nicht nachzuweisen, dagegen besitzt es eine mehr oder weniger ausgesprochene „schollige“ Struktur. Die zwischen den einzelnen Schollen sichtbaren Plasmateilchen erscheinen bei gut gelungener Giemsafärbung oft leicht rosa gefärbt, also azidophil (Fig. 3 *pz*, Taf. I). An einer Stelle zeigt das Plasma noch eine Veränderung: neben dem Kern findet man nämlich regelmäßig einen hellen, scharf vom übrigen Zelleib abgegrenzten Hof, die „juxtanukleäre Vakuole“, welche den Sitz des Mikrozentrums darstellt (Fig. 3 *pz*, Fig. 4 *pzi*).

Der basophile Kern liegt am Rande der Zelle, ist meistens rund und weist „Radstruktur“ auf. Zweikernige Formen stellen keinen seltenen Befund dar.

Außer diesen sehr häufig anzutreffenden Formen findet man aber in den Polypen noch massenhaft Zellen, welche eines der eben erwähnten Charakteristika nicht so deutlich erkennen oder ganz vermissen lassen. So kann z. B. die distinkte Ausbildung der Vakuole fehlen, oder aber der Kern weist nicht die regelmäßige Radstruktur auf (Fig. 4 *pz2*) Taf. I), oder, was meistens der Fall ist, der Zelleib ist nicht so reichlich ausgebildet, wie wir es oben dargestellt haben. Alle diese Zellformen sind jedoch nach Weidenreich ebenfalls als „Plasmazellen“ zu betrachten.

Hin und wieder trifft man im Bindegewebe der Polypen ein „Russelsches Fuchsinkörperchen“. Es sind dies umfangreiche Gebilde, deren Zelleib ganz ausgefüllt wird von ungleich großen, leicht azidophilen Vakuolen, welche oft infolge gegenseitiger Abplattung Abweichungen der ursprünglichen Kugelgestalt erfahren. Der Kern dieser Elemente besteht meist aus einem schmalen, ganz an die Zellperipherie gelagerten Chromatinstreifen, welcher keine deutliche Struktur erkennen läßt. Verwandtschaftliche Beziehungen zu den Plasmazellen werden deutlich, wenn man Formen auffindet, wie wir sie in Fig. 4 *pz2* zur Darstellung bringen. Diese Zelle weist nämlich außer der juxtanukleären Vakuole mitten in ihrem Leib einen großen Hohlraum auf, welcher deutlich saure Farbenaffinität besitzt. Erinnern wir uns der weiter oben erwähnten leicht azidophilen Stellen des sonst tief basophilen Plasmas, welche auch in dieser Zelle gut sichtbar sind, und berücksichtigen wir ferner, daß man, ausgehend von dieser Form, alle Übergänge von der Zelle mit einer Vakuole bis zu der vollständig vakuolisierten feststellen kann, so wird man nicht daran zweifeln, daß diese merkwürdigen Gebilde aus Plasmazellen ihren Ursprung nehmen. Ich habe diese Beziehungen schon ausführlich dargestellt, im Karzinom und in der Darm schleimhaut, so daß auf jene Zeilen verwiesen werden kann. Der Ursprung der Plasmazellen wird uns gleich zu beschäftigen haben.

Kritische Erörterungen.

Aus unserer Befundbeschreibung geht hervor, daß das Polypengewebe in wechselnder Zahl polymorphkernige eosinophile Zellen enthält, welche sich daselbst — z. T. wenigstens — aus kompaktkernigen durch Kernumformung heranbilden. Es erhebt sich nun die Frage nach dem Ursprung der letztern, der „Myelozyten“. Wenn wir uns kurz vergegenwärtigen, auf welche Art und Weise diese Zellen in den leukozytenbildenden Organen, z. B. dem Knochenmark, sich entwickeln, so zeigt sich, daß dort die Mutterzellen der granulierten Myelozyten ungranulierte Zellformen, „Myeloblasten“ darstellen; außerdem findet eine Vermehrung der Azidophilen auf dem Wege mitotischer Kernteilung statt. Wie die ungranulierten Elemente sich in gekörnte Zellen umbilden — ob durch exogene Aufnahme von zerfallenen Zellen bzw. Zellprodukten oder durch endogene Produktion von Körnern —, ist eine Frage, die hier keine Rolle spielt: man folgert die genetischen Beziehungen beider

Zellarten aus der vollkommenen Analogie der Kernformen von „Myelozyten“ und „Myeloblasten“. Nun stellen aber die letztern nach Weidenreich u. a. Zellen dar, welche durchaus morphologisch den Typen der „lymphoiden“ Reihe, also in erster Linie den „großen Lymphozyten“ entsprechen, d. h. mit ihnen völlig identisch sind. Die Nutzanwendung auf den vorliegenden Fall ergibt, daß bei Vergleich der „eosinophilen Myelozyten“ (Fig. 1, Taf. I) mit den Zellformen des umgebenden Gewebes eine vollkommene Übereinstimmung in der Morphologie der Kernformen der ersteren mit denen der „großen Lymphozyten“ ohne weiteres festzustellen ist. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß die eosinophilen „mononukleären“ Zellen im Polypengewebe lokalen Ursprungs sind.

Schon weiter vorn wurde auf die Unterschiede aufmerksam gemacht, welche die Kernformen der eosinophilen Myelozyten aufweisen. Wir haben daselbst die häufigere Form, den hellen, voluminösen, relativ chromatinarmen Kern festgestellt (Fig. 1 *eny*₁, *emy*₂, Taf. I), daneben auch — vornehmlich im Epithel — dunkelkernige Elemente, welche oft ausgesprochene „Radstruktur“ zeigten (Fig. 1 *emy*₃, Taf. I). Diese Befunde ergeben im Hinblick auf die Verhältnisse bei den lymphoiden Zellformen, welche wir kurz besprochen haben, daß auch aus den dunkelkernigen, „kleinen“ Lymphozyten eine Umbildung in granulierte Formen stattfindet. Weshalb man die letztern hauptsächlich im Epithel auffindet, wird später zu besprechen sein, jedenfalls geht im Polypengewebe genau wie im Knochenmark die Bildung der eosinophilen Myelozyten von groß- und hellkernigen, bezw. klein- und dunkelkernigen ungranulierten Elementen aus. Bei der weitern Umformung, der Entwicklung von Zellen mit Bohnen-Nieren- und Zwerchsackkernen verliert sich der spezielle Zellcharakter allmählich, so daß das Endprodukt, der polymorphekernige eosinophile Leukozyt keinerlei morphologischen Anhaltspunkt für seine Entstehung aus der einen oder andern Myelozytenform mehr gibt.

Mitotische Kernteilungsfiguren, nach Schridde die hauptsächliche und erste Vorbedingung für die Annahme einer lokalen Entstehung granulierter Leukozyten, konnten wir nicht nachweisen. Aber nichtsdestoweniger erscheint uns die Bildung der eosinophilen Elemente an Ort und Stelle klar, wenn wir außer den weiter oben besprochenen Punkten noch folgendes berücksichtigen: Eine lokale Genese der eosinophilen Leukozyten ausschließen, heißt eine Einwanderung sämtlicher eosinophil granulierten Elemente auf dem Blutwege annehmen (Hemmrich, Marcano, Fischer). Für die polymorphekernigen Leukozyten läßt sich diese Herkunft nicht ohne weiteres ausschließen, wenn auch aus gleich zu besprechenden Gründen es auf der Hand liegt, daß speziell im Uteruspolypen die weitaus größte Mehrzahl dieser Zellen nicht aus den Blutgefäßen eingewandert sein kann. Anders verhält es sich aber mit den „mononukleären“ Zellformen; bekanntlich findet man diese normalerweise im strömenden Blute überhaupt nicht oder nur in sehr ge-

riger Menge (Weidenreich, 1898), daß bei Polypenerkrankungen eine Zunahme der eosinophilen Myelozyten im Blute stattfindet, darüber läßt sich in der Literatur nichts auffinden. Berücksichtigt man aber nur die physiologisch zirkulierenden Elemente mononukleärer Art, so reicht ihre Menge gewiß nicht aus, um die Befunde zu erklären, wie wir sie weiter vorn ausführlich dargestellt und auch in Fig. 1, Taf. I bildlich belegt haben: An einzelnen Stellen, insbesondere in der Nähe des Epithels, sieht man oft ein Überwiegen der Myelozyten, die da mindestens 75% der gesamten eosinophilen Zellen, im Epithel selbst 90% betragen. Dazu kommt noch die topographische Verteilung der „klein-“ und „großkernigen“ Elemente, auf die wir schon aufmerksam gemacht haben. Wie ist diese Erscheinung zu erklären, wenn man die Myelozyten als myelogenen Ursprungs ansieht? Um einen solchen Reichtum an Eosinophilen, wie sie der Uteruspolyp zeigt, hervorzubringen, müßte eine lebhafte Einwanderung aus den Blutgefäßen stattfinden: es ließ sich aber innerhalb des Tumors in den getroffenen Gefäßschnitten nirgends eine auffallend große Zahl eosinophiler Elemente feststellen. Eine Emigration aus den Blutgefäßen findet also nicht statt, umgekehrt aber auch keine Immigration in die Gefäße, ein Punkt, der für unsere späteren Betrachtungen von Wichtigkeit ist.

Aber abgesehen von allen diesen sekundären Gründen, welche für die lokale Bildung eosinophilgranulierter Zellen sprechen, genügt schon der direkte Nachweis der ganzen Entwicklungsreihe vom Myelozyten bis zum polymorphkernigen Leukozyten einerseits und die völlige Übereinstimmung der Myelozyten- mit den Lymphozytenkernen andererseits, um die autochthone Entstehung der eosinophilen Leukozyten im Polypengewebe mit Bestimmtheit zu beweisen.

Die Mastzellen sind nach unsrern Befunden gleichfalls ein konstanter Zellbestandteil in den Polypen, und zwar finden wir nicht nur die typische voll entwickelte Mastzelle, sondern sehr häufig Elemente, welche Granulationen in nur geringer Anzahl enthalten (Fig. 2 *mz*, Taf. I). Daß man sämtliche Übergänge von der letzteren bis zu der mit basophilen Körnern vollgepfropften Form auffinden kann, wurde bereits in der Befundbeschreibung erwähnt. Die Kerne dieser Art von basophil granulierten Zellen sind durchweg ungelappt, es versagt also in diesem Falle für den Nachweis ihrer Entstehung das bei den anderen granulierten Leukozyten angewandte Kriterium der Kernform. Trotzdem kann man auch für diese Elemente zeigen, daß sie lokal entstehen. Dafür spricht erstens das Vorhandensein von völlig mit Granulationen erfüllten neben fast granulafreien Formen mit sämtlichen Übergängen, zweitens die vollständige Analogie der Kerne der letzteren mit den Lymphozytenkernen, meist den Radkernen der „kleinen Lymphozyten“. Sogenannte Plasmamastzellen, wie sie von Downey in den Katzenlymphdrüsen, von mir (1913) in der menschlichen Thymus festgestellt wurden, haben

wir nicht gesehen. Es liegt also kein Grund vor, die lokale Bildung von histiogenen Mastzellen im Polypengewebe aus Lymphozyten zu bestreiten.

Es wurde aber noch eine andere Art basophil granulierter Zellen festgestellt, welche den oben besprochenen Formen gegenüber erhebliche Unterschiede aufweisen (s. Befundbeschreibung). Wir haben es hier anscheinend (Fig. 3 *mz*, Taf. I) mit Elementen von Mastzellencharakter zu tun, welche Beziehungen zu den Zellen bindegewebiger Natur, den Fibroblasten, vielleicht auch den „Clasmatozyten“ von Ranzier aufweisen. Ich beabsichtige in nächster Zeit über die Bildung von Mastzellen im Bindegewebe Ausführliches an anderer Stelle zu publizieren, möchte aber hier nicht weiter auf diesen Punkt eingehen. Es sei nur noch bemerkt, daß die Angaben der Autoren über diesen Bildungsmodus sehr spärlich sind; Pappenheim spricht von einer Entwicklung aus „fixen, ungekörnten, vielleicht auch basophil gekörnten Spindelzellen“ im Bindegewebe der Säuger, Maximow, Weidenreich verneinen einen Zusammenhang mit den Clasmatozyten.

Was die spezialgranulierten Elemente betrifft, so sind sie nach unseren Befunden nur in Form der polymorphkernigen Leukozyten vertreten. Es fehlt also hier jede morphologische Grundlage für die Annahme einer autotochthonen, lokalen Bildung, zumal wir auch aus anderen, später zu besprechenden Gründen sie unbedingt als ortfremde, aus dem Blute eingewanderte Zellen ansehen müssen.

Die längst bekannten Befunde von Plasmazellen konnten wir für alle unsere Tumoren bestätigen. Es handelt sich hier, wie noch einmal festgestellt sei, nicht allein um die Formen des Marschalkoschen Typus, sondern auch um alle jene Elemente, welche ihrem Kerncharakter nach Beziehungen zu den verschiedenen Lymphozytenformen aufweisen, und welche Weidenreich (1909) wegen ihrer Plasmabeschaffenheit den Plasmazellen zurechnet. Es sind im Gewebe alle Übergänge zwischen Plasmazellen und solchen Formen nachweisbar, welche man als gewöhnliche Lymphozyten bezeichnen muß; deshalb kann es nicht zweifelhaft sein, daß die Plasmazellen in den Polypen selbst entstehen. Auch für die sogenannten Degenerationsprodukte der Plasmazellen, die „Russelschen Fuchsinkörperchen“, ließ sich zeigen, daß sie aus solchen lokal gebildet werden. Ich habe diese Beziehungen schon früher in der Darmschleimhaut und auch im Karzinomgewebe ausführlich besprochen, kann also darauf verweisen.

Es bleiben nur noch kurz die Lymphozyten zu besprechen, welche nach Ribbert sich hauptsächlich in der Umgebung der Gefäße lokalisieren. Daß sich aber außerdem noch mehr oder minder umfangreiche Ansammlungen solcher Elemente feststellen lassen, wurde in der Befundbeschreibung gesagt. Ihren morphologischen Charakteren nach sind sie als „große“ bzw. „kleine“ Lymphozyten anzusprechen, daneben kommen noch sämtliche Übergänge

zwischen beiden Typen vor. Was nun die Frage nach ihrer Herkunft anbelangt, so streifen wir damit ein heißumstrittenes Gebiet der hämatologischen Wissenschaft, spez. der Entzündungslehre. Es ist hier nicht der Ort, darauf näher einzugehen. Zweifellos rekrutiert sich ein Teil der Lymphozyten aus den bereits normalerweise im bindegewebigen Stroma der Nasen- bzw. Uterusschleimhaut vorhandenen Formen, ein anderer Teil ist durch Auswanderung aus den Gefäßen in das Polypengewebe gelangt. Daß bei den lebhaften entzündlichen Erscheinungen im Uteruspolyphen, auf die wir nachher noch kurz zu sprechen kommen, die Bildung lymphoider Elemente aus Adventitiazellen (Marchand) eine Rolle spielt, ist sehr wahrscheinlich, doch für unsere vorliegenden Betrachtungen ohne Belang. Der Nachweis granulierter Leukozyten aus ungranulierten, wie wir ihn hier erstrebten, bedarf nur der Feststellung genetischer Beziehungen zu den lymphoiden Zellformen überhaupt ohne Rücksicht auf die Herkunft der letzteren.

Es wurde schon hervorgehoben, daß sowohl im Platten- als auch Zylinderepithel Lymphozyten keinen seltenen Befund darstellen. Nun haben wir weiterhin gesehen, daß im Zylinderepithel hauptsächlich spärlich granulierte Mastzellen, im Plattenepithel fast ausschließlich dunkelkernige eosinophile Myelozyten vorkommen. Der Schluß liegt also nahe, daß im Zylinderepithel aus Lymphozyten Mastzellen, im Plattenepithel eosinophile Myelozyten gebildet werden. Den letzteren Befund konnte ich auch in der Darmschleimhaut der Säugetiere, hauptsächlich des Hundes, erheben. Die Wichtigkeit dieser Feststellung für die Beurteilung des Gewebscharakters der Polypen wird uns gleich zu beschäftigen haben.

Fassen wir unsere Befunde noch einmal kurz zusammen, so können wir sagen, daß im Polypengewebe — quantitativ verschieden — aus ungranulierten Zellformen, großen und kleinen Lymphozyten, durch Aufnahme oder Ausarbeitung von Körnchen eine autochthone, lokale Bildung von azidophil- und basophilgranulierten Leukozyten stattfindet, daß außerdem aber noch ein nicht unbeträchtlicher Teil der lymphoiden Formen sich in solche von Plasmazellencharakter und ihrer Umwandlungsprodukte umbildet.

Will man also auf Grund der vorliegenden Befunde den Gewebscharakter der untersuchten Polypen definieren, so muß man wohl in Betracht ziehen, daß quantitativ und vor allem qualitativ die Leukozyten in den drei untersuchten Tumoren ein durchaus verschiedenartiges Bild zeigen. Die Nasenpolypen weisen in einem lockeren Bindegewebe im wesentlichen dieselben Zellformen nach Zahl und Art auf, wie man sie auch sonst in nicht polypös gewucherten Schleimhautschnitten der Nase finden kann; vielleicht ist der Reichtum an lymphoiden Formen etwas größer, aber im übrigen trifft man Plasmazellen, vereinzelt eosinophile polymorphkernige Leukozyten, Mastzellen, hin und wieder auch einen spezialgranulierten, genau wie in der

Tunica propria. Auffallend ist hier nur die Lokalisation der Mastzellenbildung zwischen den Zylinderepithelzellen. Im großen und ganzen gewinnt man aber das Bild eines durch keinerlei Einfluß in einen Reizungszustand versetzten Gewebes. Ob die Entwicklung von Mastzellen im Epithel mit einem pathologischen Reiz zusammenhängt, ist kaum anzunehmen; es erscheint bei dem Reichtum des normalen Nasenepithels an durchwandernden Lymphozyten wahrscheinlich, daß dort auch physiologischerweise eine Entstehung solcher Elemente nachweisbar ist, wenn auch zurzeit darüber keine Untersuchungen vorliegen.

Beim Uteruspolyphen fällt auf, daß das Bild der leukozytären Infiltration zunächst ein ganz verschiedenes ist von dem oben skizzierten, dann aber auch völlig ungleichartig, je nachdem man die „Zylinder- oder Plattenepithelseite“ der Schnitte ins Auge faßt. Auf der ersten — der Zylinderepithelseite — trifft man das bekannte Bild der frischen entzündlichen Reaktion im Bindegewebe: weite, mit Lymphozyten und hauptsächlich neutrophilen Leukozyten angefüllte Kapillaren, reichliche Infiltration beider Zellarten im umgebenden Bindegewebe, an einer Stelle Bildung eines kleinen eitrigen Exsudats, das in erster Linie aus Eiterzellen und nur ganz vereinzelt aus Eosinophilen besteht. Das Zylinderepithel zeigt einen gewissen Reichtum an Mastzellen, welche eben mit der Ausbildung ihrer Granulationen begonnen haben. Völlig abweichend ist der Befund in der anderen Hälfte des Tumors. Hier haben wir schon verschiedene Male hervorgehoben, daß die eosinophilen Zellen das Bild beherrschen in Form größerer Ansammlungen oder lebhafter Durchsetzung des Plattenepithels. Die lymphoiden Elemente bilden zum Teil recht umfangreiche Haufen, doch kommt es nicht zur Bildung richtiger Keimzentren, aber immerhin ist die Proliferation dieser Elemente eine bedeutende. Trotz des nicht unbeträchtlichen Gehaltes der normalen Cervix an leukozytären Formen erscheint auf den ersten Blick klar, daß daß hier durch irgendeinen Reiz ein Einfluß auf die Quantität und Qualität der Leukozyten ausgeübt wurde. Die Kontinuität des Zylinderepithels war verschiedentlich unterbrochen, der Eintritt eines entzündserregenden Körpers also gegeben und damit auch der eine Befund klar. Nicht ohne weiteres kann man hier die analog den Nasenpolyphen im Zylinderepithel lokalisierte Bildung von Mastzellen erklären; doch gilt auch dafür das weiter oben bei den Nasenpolyphen Gesagte. Die Plattenepithelseite dagegen besitzt ununterbrochene Struktur, in ihrem Stroma, aber auch im Epithel selbst bilden sich ungezählte, eosinophile Zellen neben den Elementen lymphoider Natur und den Mastzellen. Daß der in der Nähe gesetzte akute Entzündungsreiz ohne Wirkung geblieben ist, zeigt das völlig verschiedene Bild ohne weiteres. Und doch sind hier Zellformen vorhanden, die physiologisch nicht nur in geringerer Zahl und anderer Qualität zu treffen sind. Es muß also an dieser Stelle — im Bindegewebe sowohl als im Epithel — eine Einwirkung statt-

gefunden haben, welche zur Bildung aller dieser Zellformen, hauptsächlich der eosinophilen Leukozyten, geführt hat. Jedenfalls ist die Reaktion der bindegewebigen Infiltration und auch der das Epithel bevölkernden Formen eine völlig verschiedene von der der Nasenpolypen und auch der Zylinderepithelseite des Uteruspolyphen. In letzterem haben wir ein Bild vor uns, das uns mit der Sicherheit des Experiments die Wirkung eines entzündlichen Reizes auf der einen Seite, auf der anderen das Verhalten des Gewebes nach einer vorläufig nicht näher zu definierenden Beeinflussung veranschaulicht. Wenn man also von dem für die vorliegenden Betrachtungen nebenschälichen Befund der akuten Entzündung in der einen Hälfte des Uteruspolyphen absieht, kann man den Gewebscharakter des Polypen bestimmen als eines aus Bindegewebe und Epithel bestehenden gutartigen Tumors, in welchem im allgemeinen keine Veränderung der leukozytären Bevölkerung, die wesentlich vom Physiologischen abweicht, stattfindet, in dem aber aus vorläufig nicht näher bekannten Gründen eine lebhafte autochthone, lokale Neubildung granulierter Zellen einsetzen kann. Wir haben in erster Linie die eosinophilen Leukozyten berücksichtigt, weil diese für die Beurteilung der Polypen als leukozytenbildende Organe im Hinblick auf die Verhältnisse im strömenden Blute hauptsächlich in Betracht kommen, auf die übrigen Zellformen kommen wir in einem anderen Zusammenhang noch zurück.

Die Erkenntnis, daß wir hier leukozytenbildende Vorgänge lokaler Art vor uns haben, ist in verschiedener Hinsicht wichtig und interessant. In erster Linie müssen wir uns fragen, welche Umstände die Entstehung der verschiedenen Leukozytenarten bewerkstelligen, und da tappen wir, wie schon oben bemerkt wurde, vollständig im Dunkeln. Daß in bezug auf die Entstehung der eosinophilen Erscheinungen von Blutzerfall sich bemerkbar gemacht hätten, können wir nicht mit Bestimmtheit behaupten; daß ein großer Teil insbesondere der dunkelkernigen Myelozyten im Plattenepithel gebildet wird, rückt den Gedanken nahe, Einflüsse unbekannter Art von seiten des Epithels anzunehmen. Für die Mastzellen, deren Entstehung zum Teil auch in das Epithel verlegt werden muß, gilt dasselbe. Welche Gründe schließlich dazu führen, eine gesteigerte Produktion von Leukozyten und Plasmazellen hervorzurufen, kann auch nicht gesagt, nicht einmal vermutet werden. Es hat daher wenig Zweck, auf die verschiedenen Erklärungsversuche einzugehen, welche für das Auftreten leukozytärer Zellformen unter nicht physiologischen Bedingungen außerhalb der leukopoëtischen Organe herangezogen wurden. Viel einfacher und ungezwungener, speziell in Beziehung auf die Eosinophilen ist es, statt der Hypothesen und Hilfshypothesen, nach welchen ein besonderer Reiz auf das Knochenmark wirke, um die Einschwemmung an entfernteren Orten zu erklären (nervöse Einflüsse nach Hemmrich z. B.), eine Entstehung dieser

Elemente an Ort und Stelle anzunehmen, zumal uns der Beweis für ihre lokale Bildung voll und ganz geglückt ist. Wenn Fischer sich gegen eine solche ausspricht, weil das Fehlen von Knochenmarks-Riesenzellen und Erythroblasten die Annahme einer lokalen Entstehung nicht zulasse, so beweist dieser Umstand nur, daß ebensowenig von einem angeschwemmten „myeloiden“ Gewebe die Rede sein kann wie etwa von einem Rest aus embryonaler Zeit.

Man kann also nicht von einer Funktion der in den Polypen gebildeten Leukozyten sprechen, denn es fehlen uns zu funktioneller Beurteilung sämtliche Unterlagen. Zweifellos werden hier Stoffe in den Zellen verarbeitet, aber welcher Natur sie sind und woher sie kommen, läßt sich aus dem morphologischen Bild nicht ersehen. Indessen läßt dieses die Beantwortung einer anderen Frage zu, nämlich der nach dem Schicksal der verschiedenen Zellformen. Um zunächst wieder von den eosinophilen Zellen zu reden, spielt die Auswanderung in die Blutgefäße eine untergeordnete Rolle, wie die Befunde an den getroffenen Gefäßschnitten beweisen. Der weitaus größte Teil wandert in das tieferliegende Bindegewebe des Tumors und seiner Umgebung aus. Das gleiche gilt von den Mastzellen: auch sie trifft man in ihren vollentwickelten Formen in den dem Epithel fernerliegenden Teilen des Bindegewebes auf der Wanderung. Die Lymphozyten bleiben meist an Ort und Stelle, ein Teil wird in granulierte Formen, eine große Anzahl in Plasmazellen umgewandelt. Letztere werden auch hier, wie anderswo im Gewebe, durch Abgabe von Plasmateilchen wieder zu Lymphozyten. Im großen und ganzen spielt sich also das Werden und Vergehen der leukozytären Zellformen an Ort und Stelle, wenigstens aber im umgebenden Bindegewebe ab. Die Auswanderung durch das Epithel ist nicht beträchtlich. Ein Teil der durchwandernden Lymphozyten wandelt sich in basophil- bzw. azidophilgranulierte Zellen um.

Es ist auffallend, daß qualitativ sowohl als quantitativ die Bilder bei den Polypen im wesentlichen übereinstimmen mit den Befunden, die ich kürzlich an Portiokarzinomen erhoben habe, dann aber auch weitgehende Analogie mit den leukozytären Formen der Darmschleimhaut des normalen Menschen und Säugetieres aufweisen, wie ich sie ebenfalls vor einiger Zeit dargestellt habe. Auch hier — im Karzinom, ebenso wie in der Nasenschleimhaut — spielen von den granulierten Blutleukozyten die eosinophilen Zellen die Hauptrolle; neutrophile Elemente kommen erst in Frage, wenn sekundär entzündliche Erscheinungen sich geltend machen. Bei all diesen Prozessen, mögen es solche physiologischer Natur sein wie im Darm, oder aber in pathologisch verändertem Gewebe, sind also die leukopoëtischen Organe, welche die Blutleukozyten liefern, nicht beteiligt, es sind lediglich Reaktionsvorgänge des Bindegewebes und seiner Wanderzellen. Daß diese Erkenntnis für die Beurteilung von Leukozytenregeneration außerhalb der blutbildenden Organe von großer Wichtigkeit ist, liegt klar auf der Hand.

Gerade bei pathologischen Prozessen spielt im klinischen Betriebe die Untersuchung des Blutbildes eine gewisse Rolle. Wenn auch bei Polypenerkrankungen die Verwertung des weißen Blutbildes gewiß nicht praktisch verwertet wird, so mögen doch einige Bemerkungen allgemeiner Natur an dieser Stelle gestattet sein. Daß sich krankhafte Einflüsse auf das Leukozytensystem im Blute bemerkbar machen, soll natürlich nicht bestritten werden. Vergleicht man aber z. B., wie ich es kürzlich an anderer Stelle ausführlich getan habe, die „Verdauungs“-Leukozytose des Blutes mit den quantitativen und qualitativen Veränderungen der weißen Blutkörperchen in der Darmschleimhaut während der Verdauung, so wird man über das völlig verschiedene Schlußurteil erstaunt sein, welches sich aus der Beurteilung des Blutausstriches und der Resultate aus dem Schnittpräparate ergibt. So auch im Karzinomgewebe, wo das Blutbild keinerlei Anhaltspunkte für die leukozytären Verhältnisse im Gewebe ergab. Unsere oben beschriebenen Befunde bieten wieder einen neuen Beweis dafür, wie ausgedehnt die lokale Reaktion sein kann, ohne daß die Blutuntersuchung etwas Bemerkenswertes ergibt. Gewiß, das Blutbild kann unter Umständen Rückschlüsse auf krankhafte Veränderungen im Organismus erlauben, es muß dies aber nicht. Wenn man noch mehr dazu übergehen wird, auf die granulierten Leukozytenformen im erkrankten Gewebe in ihren qualitativen Beziehungen zu achten, wird sich die Zahl der angeführten Beispiele gewiß noch um viele vermehren.

Das weiße Blutbild müßte jedoch ein getreues Spiegelbild der im erkrankten Organ vorgefundenen Leukozytenformen — sowohl quantitativ als qualitativ — sein, wenn das Knochenmark, bzw. die leukopoietischen Organe die alleinigen Bildungsstätten für granulierte Blutkörperchen darstellen würden. Nach der heute gerade in klinischen Kreisen am weitesten verbreiteten Meinung entstammen ja nach der Ehrlichschen Lehre sämtliche granulierte Leukozyten ausschließlich dem Knochenmark. Wo sie außerhalb desselben sich finden, müssen sie ausgeschwemmte Elemente darstellen, ob sie nun kompakt- oder polymorphkernig sind. Es ist nun hauptsächlich von Weidenreich in zahlreichen Abhandlungen immer wieder betont worden, und ich brauche alle die von ihm zusammengestellten Beweise nicht noch zu erörtern, daß im normalen Organismus das Knochenmark nicht die Bildungsstätte, sondern einen Ort darstellt, wo granulierte Zellen sich entwickeln, daß physiologisch in der Milz, den Lymphdrüsen, Tonsillen, im Bindegewebe genau dieselbe Bildung stattfindet. Einen wesentlichen Anteil an die Zahl der Leukozyten liefert unter normalen Umständen die Thymus, wie aus den Untersuchungen von Weidenreich und mir hervorgeht. Aber auch im pathologisch veränderten Gewebe bilden sich, wie in neuerer Zeit u. a. Herzog bei experimentellen Entzündungsversuchen gezeigt hat, wie ich im Karzinomgewebe feststellen konnte, granulierte Leukozyten aus ungranulierten Zellen, ohne daß eine Mitwirkung des

Knochenmarks, sei es durch Ausschwemmung von Myeloblasten oder granulierten Myelozyten stattfindet. Es handelt sich vielmehr, genau wie bei den dargestellten Polypenbefunden, um Vorgänge rein lokaler Natur. Daß dabei keine „myeloide“ Reaktion des Gewebes vorliegt, geht aus unsren Befunden ohne weiteres hervor. Ob die Lymphozyten, welche die Mutterformen der Granulozyten darstellen, wieder Lymphozyten entstammen oder aus Adventitialzellen hervorgehen (Marchand, Herzog), bleibt sich bei der nahen Verwandtschaft beider Formen gleich; die Hauptsache ist, festgestellt zu haben, daß im Polypengewebe sich aus ungranulierten Formen lymphozytärer Natur granulierte Elemente entwickeln.

Literaturverzeichnis.

- Downey, H., Die Entstehung von Mastzellen aus Lymphozyten und Plasmazellen. Verh. Anat. Ges., Leipzig 1911. — Ehrlich, P., und Lazarus, A., Die Anämie. 1. Abt: Normale und pathologische Histologie des Blutes, 1. Auflage, 1898. — Fischer, W., Über die lokale Anhäufung eosinophilgekörnster Leukozyten in den Geweben, besonders beim Krebs. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 55, S. 1, 1912. — Funkenstein, O., Über polyposis intestinalis. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 55, S. 536, 1904. — Grünwald, L., Studien über die Zellen im Auswurf und in entzündlichen Ausscheidungen des Menschen. Virch. Arch., Bd. 158, S. 297, 1899. — Hemmrich, Über eosinophile Zellen in Schleimpolypen. Inaug.-Diss. Würzburg, 1895. — Herzog, G., Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Habilitationsschr., Jena 1915. — Marcano, M. G., Recherches sur l'histologie pathologique des polypes muqueux du cornet moyen des fosses nasales. Arch. de med. expérим., Bd. 18, S. 495, 1906. — Marchand, F., Über Klasmatozyten, Mastzellen und Phagozyten des Netzes. Verh. Pathol. Ges., IV. Tagung, 1901, S. 124, 1902. — Maximow, A., Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 67, S. 680, 1906. — Noesske, H., Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten. Deutsche Ztschr. f. Chir., Bd. 55, 1900. — Oehler, J., Beitrag zur Kenntnis der lokalen Eosinophilie bei chirurgischen Darmaffektionen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 25, S. 568, 1912. — Pappenheim, A., Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virch. Arch. Bd. 166, S. 424, 1901. — Ribbert, H., Beiträge zur Entzündung. Virch. Arch., Bd. 150, S. 391, 1897. — Schridde, H., Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Jena 1910. — Schwarz, E., Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen „Eosinophilie“. Lubarsch und Ostertag, Ergebni. d. allgem. Pathol., Bd. 17, 1. Abt. 1913, S. 137, 1914. — Weidenreich, F., Zur Kenntnis der granulierten Leukozyten. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 72, 1908. — Derselbe, Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukozyten — Lymphozyten des Blutes und der Lymphe. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 73, 1909. — Derselbe, Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911. — Derselbe, Die Thymus des erwachsenen Menschen als Bildungsstätte ungranulierter und granulierte Leukozyten. Münch. med. Wochenschr. Nr. 48, 1912. — Weill, P., Über die Bildung von Leukozyten in der menschlichen und tierischen Thymus des erwachsenen Organismus. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 83, S. 305, 1913. — Derselbe, Die leukozytären Zellformen in der Darmschleimhaut der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. 1918. — Derselbe, Über die Bildung von Leukozyten im Karzinomgewebe. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1918. — Derselbe, Über Leukozyten und Tuberkulose. III. Die Verdauungsleukozytose. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1918.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Über Fixation und Färbung vgl. den Text. Sämtliche Präparate sind nach Giemsa gefärbt. Die Zeichnungen sind auf Objektivhöhe aufgenommen mit Zeiss Apochr. 2 mm und Komp. Okul. 12, Nr. 1 mit Komp. Okul. 8.

el = eosinophiler Leukozyt,

emy = eosinophiler Myelozyt,

mz = Mastzelle,

pz = Plasmazelle.

Fig. 1: Herd von eosinophilen Myelozyten und Leukozyten im Epithel und Stroma des Uteruspolyphen.

Fig. 2: Mastzelle im Werden aus dem Epithel des Nasenpolyphen Nr. 2.

Fig. 3: Spindelförmige basophilgekörnte Zellen von Mastzellencharakter aus dem Stroma des Uteruspolyphen.

Fig. 4: Plasmazellen aus dem Stroma des Nasenpolyphen Nr. 2.

XI.

Über Substitution von Bindegewebe und Leberparenchym durch Karzinome.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Grawitz.)

Von

Dr. med. Ernst Hannemann, I. Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. VII.)

Über das Verhalten der krebsigen Wucherung gegenüber dem angrenzenden Bindegewebe besteht seit langer Zeit eine geteilte Meinung. Einmal wird über die Genese der Karzinome behauptet, daß sie rein auf das Epithel zurückzuführen sei. Diese Anschauung ist wohl heute die allgemein anerkannte. Sie wird auch von Borst in seinem Geschwulstwerke als richtig anerkannt. Demgegenüber behauptet eine kleine Gruppe von Forschern, an ihrer Spitze Ribbert, daß der erste Impuls zur krebsigen Wucherung vom Bindegewebe ausgehe. Und zum dritten finden sich etliche zu einem vermittelnden Standpunkte bereit, die in den Veränderungen des Bindegewebes wohl vorbereitende Maßnahmen erblicken, aber letzten Endes doch auch dem Epithel die Ursache der krebsigen Wucherung zuschreiben.

Ribbert begründet seine Anschauungen mit Befunden, die er an einer großen Reihe von Karzinomen erheben konnte, welche ganz im Beginne ihrer Entwicklung standen. Seine Beobachtungen sind zusammengefaßt in einer 1907 erschienenen Schrift: „Die Entstehung des Karzinoms“. Ich zitiere aus dieser Arbeit einzelne mir hier besonders wichtig erscheinende und für mein Thema in Betracht kom-