

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

# Über die Bildung Russellscher Körperchen in den Plasmazellen multipler Myelome.

## (2. Beitrag zur Pathologie des Zellkernes.)

Von

Dr. med. habil. **Kurt Apitz**,

Oberassistent am Institut.

Mit 3 teils farbigen Abbildungen im Text.

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Beobachtung eines plasmocytären Myeolms angeregt, in dessen Zellen die Bildung fuchsinophiler Körperchen zu erkennen war. Dieser Befund schien geeignet, zum besseren Verständnis der Natur myeloischer Plasmazellen beizutragen. Eines genaueren Studiums wurde die Erscheinung weiterhin deswegen für wert gehalten, weil die fuchsinophilen Körper nicht nur im Zellplasma, sondern auch im Kern gebildet wurden. Also erschien hier im Karyoplasma von Geschwulstzellen eine Ablagerung, welche nach den Angaben früherer Untersucher als ein für die betreffende Zellart spezifisches Produkt des Cytoplasmas anzusehen war. Damit war eine auffällige Parallele zum Verhalten der Melaninbildung in manchen Melanosarkomen und Pigmentmälern gegeben, welches den Gegenstand eines vorausgehenden Beitrags zur Kernpathologie bildete. Es war zu hoffen, daß das Studium dieser Kernveränderung einen Einblick in den Stoffwechsel des Kerns gewähren könnte.

### Ergebnisse.

*Material.* Die histologischen Untersuchungen wurden an Organschnitten von 14 Myelomfällen angestellt. Herr Prof. Rössle gestattete mir, die von ihm seit Jahren gesammelten Myelomfälle auf die hier interessierenden Zellveränderungen hin zu untersuchen. Ferner wurden Schnitte von 3 Myelomfällen mitverwertet, welche ich mir aus früherer Assistententätigkeit in Jena aufbewahrt hatte. Von den meisten Fällen des Berliner Sektionsmaterials standen mir formolfixierte Organteile und Paraffinblöcke zur Verfügung, von denen frische Schnitte angefertigt und nach den in Betracht kommenden Methoden gefärbt wurden.

Für die feineren Zellveränderungen, welche im folgenden beschrieben werden sollen, ist die Kenntnis des ganzen Falles hinsichtlich klinischer Befunde, Ausbreitung des Prozesses, Eiweißablagerungen im Gewebe, Nierenbefund usw. belanglos. Auf diese Punkte wird im allgemeinen nicht eingegangen werden.

*Zur Cytologie der untersuchten Myelome.* Dagegen ist naturgemäß großer Wert auf eine Bestimmung der Zellen zu legen, welche die untersuchten Myelome zusammensetzen. Man kann schon aus dem umfangreichen Schrifttum die Schwierigkeiten, welche einer verlässlichen Zell-diagnostik der Myelome entgegenstehen, entnehmen. Ein Teil der Untersucher, besonders die älteren unter ihnen, teilt die Myelome in myeloblastische, myelocytäre, erythroblastische, plasmocytäre usw. ein. Der verständliche Wunsch nach einer genetischen Charakterisierung der wuchernden Zellen stößt aber oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten, wenn starke Polymorphie, weitgehende Entdifferenzierungen oder Zwischenstufen der genannten Zellarten vorliegen. So betonen neuere Arbeiter, am nachdrücklichsten *Wallgren*, die Gemeinsamkeiten im Bau aller Myelomzellen, glauben sie keiner der genannten Gruppen einordnen zu können und bestreiten damit, daß in den Myelomen echte Plasmazellen, Myeloblasten usw. wuchern. Nun weisen die Myelome tatsächlich eine Vielgestaltigkeit von Zelltypen auf, die für jeden Fall eine Charakterisierung mit kurz beschreibenden Namen dringend erwünscht macht. Aus solchen und anderen Bedenken heraus habe ich weder auf jede cytologische Unterteilung der Myelome verzichten noch die ältere cyto-genetische Einteilung ohne Einschränkung übernehmen können.

Vielmehr hat sich mir auf Grund eines genauen Studiums der zur Verfügung stehenden Fälle eine andere Einteilung der Myelome als zweckmäßig erwiesen. Es ergab sich in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Untersucher, daß sämtliche Myelomzellarten dem Bau der Plasmazelle mehr oder weniger vollkommen angenähert waren. Hierin bestand ihr Gemeinsames. Unterschieden aber waren die Zellen durch den Grad ihrer Ähnlichkeit mit normalen Zellen des Knochenmarks wie auch durch die Differenzierungshöhe.

In einigen Fällen war die Entwicklung in Richtung auf Plasmazellen nur angedeutet, indem eine geringe Klumpung des Chromatins oder Ab-rundung des sonst ovalen Kernes oder auch reichlicheres, etwas mehr basophiles Plasma auffielen. Im übrigen aber hatten diese Zellen den Bau von Myeloblasten. Mangels darauf gerichteter besonderer Untersuchungen, Oxydasereaktion usw. muß ich allerdings die Bezeichnung „Myeloblastenmyelome“ für solche Fälle unter Berufung auf die hinreichend begründeten Angaben der Literatur verwenden.

Andererseits war ein Teil der Fälle zweifellos aus typischen reifen Plasmazellen aufgebaut. Darunter verstehe ich Zellen, deren runde Kerne kernrandnahes, verklumptes Chromatin und einen kleinen Nucleolus haben, exzentrisch und nicht selten zu zweit in einer Zelle liegen; deren Plasma sehr reichlich ist, sich mit Methylgrünpyronin intensiv rot färbt und eine juxtanucleäre Aufhellung zeigt.

Zwischen den myeloblastischen Myelomen einerseits, den plasmocytären andererseits liegt nun eine Gruppe, deren Zellen man am besten

als unvollkommene Entwicklung von Myeloblasten zu Plasmazellen versteht. Die Unvollkommenheit kann das Plasma betreffen, welches dann spärlich ist oder die neben dem Kern gelegene Aufhellung vermissen läßt; oder sie betrifft den Kern, welcher dann größer und kurzoval ist oder ein feiner verteiltes Chromatin besitzt. Weder die Kernstruktur allein noch die Beschaffenheit des Plasmas allein können als das ausschlaggebende Kriterium der Plasmazelle angesehen werden. Vielmehr darf man in Geschwülsten offenbar jedem von beiden ein gewisses Maß an Variationen zugestehen. Die Zellen mit den genannten Abweichungen werden im folgenden als „unreife Plasmazellen“ bezeichnet. Ihre sichere Erkennung wird in polymorphen Myelomen dadurch erleichtert, daß neben ganz uncharakteristischen Formen auch reifere Zellen auftreten, welche alle wesentlichen Kennzeichen von Plasmazellen besitzen.

Unter Zugrundelegung der hier umrissenen Einteilung der Myelome setzt sich das im folgenden besprochene Material wie folgt zusammen: 2 Myeloblastenmyelome, 6 unreife plasmocytäre Myelome, 6 reife plasmocytäre Myelome.

*Fall I.* Zur genaueren Beschreibung der hier mitzuteilenden Befunde wird ein Myelomfall (S. N. 349/35, P. I. d. Univ. Berlin) ausgewählt, bei dessen makroskopischem Sektionsbefund neben ausgedehnter Durchsetzung der Knochen eine Tumorbildung an der Beckenschaukel und metastatische Knotenbildung innerer Organe bemerkenswert sind.

Das Zellbild ist an verschiedenen Stellen des Myeloms, auch in den kleinknotigen Tochterherden der Leber, gleich. In einem sehr dürtigen Fasergerüst liegen etwa 15—20  $\mu$  große Zellen, die wenig Formabwandlungen zeigen. Der Kern ist rundlich oder kurzoval, das Chromatin randständig und verklumpt, recht häufig mit typischen Radspeichenbildern. In fast jedem Kern ist ein sehr kleiner Nucleolus erkennbar. Die Kerne liegen exzentrisch, nicht selten zu zweit in einer Zelle. Das reichliche Protoplasma färbt sich mit Methylgrün-Pyronin intensiv rot, in den meisten Zellen bleibt dabei ein neben dem Kern gelegenes halbkugeliges Gebiet blaß. Das Plasma ist dicht, nur selten vakuolär und setzt am Rand scharf ab. Durch gegenseitige Aneinanderlagerung sind die Umrisse der Zellen gekantet, mosaikartig.

Nach dieser Beschreibung, welche durch Abb. 1 und 2 ergänzt wird, handelt es sich also um ein reifes plasmocytäres Myelom. In den wuchernden Plasmazellen findet man nun eigenartige Veränderungen, welche sowohl Kern wie Plasma betreffen.

Im Plasma treten kugelige Gebilde auf, die bei Hämatoxylin-Eosinfärbung nur wenig deutlich als hellere Tropfen zu erkennen sind. Dagegen werden sie durch *Weigerts* Fibrinfärbung in tiefblauer Farbe dargestellt und heben sich scharf von den übrigen Zellteilen ab. Die runden Tropfen können von staubartiger Feinheit bis zu über Kerngröße angetroffen werden, in Ein- oder Mehrzahl. Die Zellen a—d der Abb. 3

sowie a und b der Abb. 1 geben einen Begriff von der Veränderlichkeit der Gebilde hinsichtlich Größe und Zahl. Wenn nur vereinzelte kleine Körnchen in der Zelle liegen, so findet man sie öfter gerade am Rand der juxtannukleären Aufhellung (Abb. 3a), welche selbst bei dichter Ausfüllung der Zelle lange Zeit von den hyalinen Tröpfchen frei bleiben kann (Abb. 3b und c). Mit Fuchsinfärbung nach *Kühne* und Bindegewebsfärbung nach *Masson* sind die Tropfen in roter Farbe darstellbar, bei

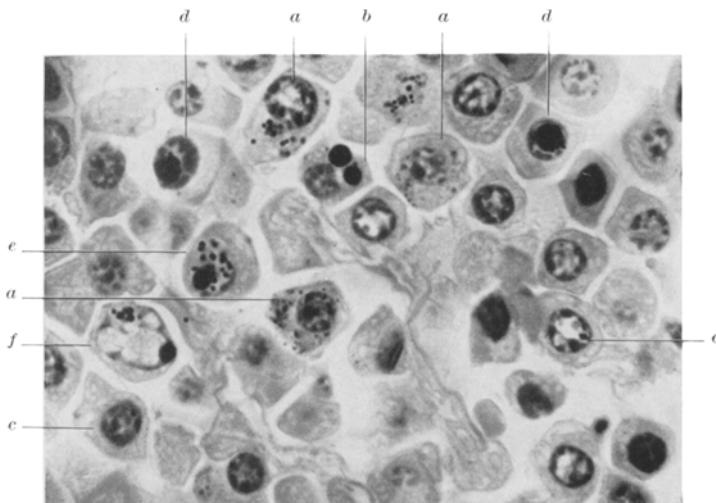


Abb. 1. Sek.-Nr. 439/35, Vergr. etwa 1300mal. *Weigerts* Fibrinfärbung. Aus einem metastatischen Leberknoten. *a* feinkörnige, *b* grobtropfige fuchsinophile Körper im Plasma, *c* kleinste, *d* größere intranukleäre RK., *e* verschieden große Kerneinschlüsse, *f* starke Entstellung der Kerngestalt, vorwiegend durch amorphes Eiweiß.

Färbung nach *v. Gieson* werden sie gelb; in H-E-Schnitten besitzen sie einen wachsartigen Glanz.

Aus dem angegebenen färberischen Verhalten geht hervor, daß die im Plasmaleib auftretenden Gebilde den *Russellschen* Körperchen nach den Angaben des Schrifttums voll entsprechen. Es kann hier vorweggenommen werden, daß ich mich durch Untersuchung *Russellscher* Körperchen an verschiedenem pathologischen Material, vor allem durch Beachtung ihrer Bildungsstadien, von der vollständigen färberischen und gestaltlichen Übereinstimmung mit den hyalinen Kugeln der Myelomzellen selbst überzeugt habe.

Die gleichen Gebilde treten auch im Kern von Myelomzellen auf. Der Schwere nach lassen sich verschiedene Formen der Kernveränderung zeigen, welche ohne scharfe Grenze ineinander übergehen.

Bei dem geringsten Grad der Kernveränderung erscheinen nach *Weigert* färbbare, scharf begrenzte kugelige Körperchen, welche deutlich erkennbar werden, wenn sie etwa die Größe des Nucleolus besitzen

(Abb. 1c). Daß es sich bei diesen Kerneinschlüssen nicht etwa um veränderte Nucleolen handelt, geht aus verschiedenem hervor. Man kann nämlich neben den Einschlüssen den intakten, unbeteiligten Nucleolus anders gefärbt darstellen; auch sind die Einschlüsse häufig von vornherein in größerer Zahl vorhanden; gewöhnlich weicht schließlich das Chromatin von den fuchsinophilen Körperchen etwas zurück, so daß sie in einer kleinen Höhlung des Kernes zu liegen scheinen (Abb. 3e und f), was für die Nucleolen mindestens nicht im selben Maße zutrifft. Die hyalinen Kugeln können nach Zahl und Größe zunehmen, so daß sie etwa den halben Kerndurchmesser ausmachen, ohne daß der Kern wesentlich vergrößert wird (Abbildung 3g und h, Abb. 1d). Das Chromatin wird dabei zur Seite gedrängt und enthält, wie Methylgrün-Pyroninfärbung am deutlichsten zeigt, den gleichfalls verdrängten Nucleolus.

Im H-E-Bild sind die entsprechenden Kerne durch eine zentrale Aufhellung gekennzeichnet, welche nur bei größeren Einschlüssen auffällig ist. Bei *Masson*-Färbung sind die Einschlüsse im allgemeinen stark rot; gelegentlich sieht man aber ähnlich

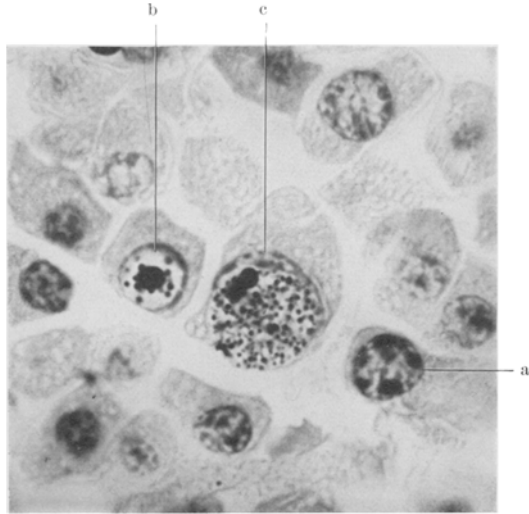


Abb. 2. Aus dem gleichen Schnitt wie Abb. 1, Vergr. 1400mal. a deutliche Radspeichenstruktur, b fuchsinophile Körnchen im Kern mit noch geschlossenem Chromatinring, c mit teilweisem Schwund der Kernmembran.

gestaltete, etwas weniger dichte blaugefärbte Einlagerungen. Damit kündigt sich schon die Mitwirkung eines andersartigen Eiweißkörpers an, der bei den stärkeren Kernveränderungen deutlicher in Erscheinung tritt.

Der Kern wird dann aufgetrieben und nimmt gleichviel oder mehr Raum als das Plasma ein. Bei Fibrinfärbung findet man etwa die gleichen Abwandlungen der hyalinen Tropfen hinsichtlich Zahl und Größe wie bei der intraplasmatischen Bildung *Russellscher* Körperchen (Abb. 2b, 3i—l). In diesem Stadium wird deutlich, daß die fuchsinophilen Körper häufig nur einen Teil des im Kern entstandenen Hohlraumes ausfüllen. Der Rest des Raumes enthält blaß eosinrote Massen, die bei Fibrinfärbung nur ganz gering rosa angefärbt sind und fast weiß erscheinen. Erst die *Masson*-Färbung klärt darüber auf, daß dieser scheinbar leere

Kernraum durch ein weiteres andersartiges Eiweiß ausgefüllt wird. Es ist blau gefärbt und völlig scharf von den fuchsinophilen Tropfen abgesetzt. Seine Dichtigkeit kann wechseln. Ist es heller, so meist auch

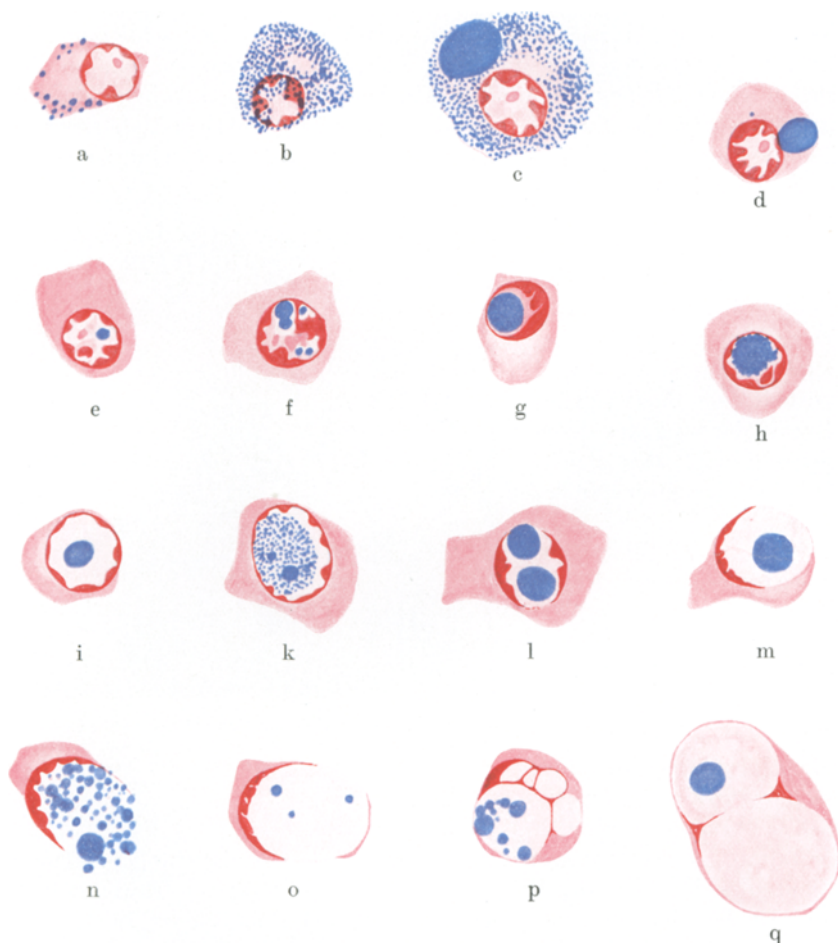


Abb. 3. Aus dem gleichen Schnitt wie Abb. 1, Vergr. 1280mal. Mit dem Abbeschen Apparat gezeichnet. Das Plasma halbschematisch getönt. a—d intraplasmatische Bildung von RK. e—l hyaline Kugeln im geschlossenen Chromatinring, m—q Entstellung der Kerngestalt und Sprengung des Chromatinrings, Kerneiweiß häufig amorph, blaßgefärbt.

etwas körnig geronnen, während die dunkleren dichten Massen homogen erscheinen. Dabei kann man öfter verschieden dichtes, blaugefärbtes Eiweiß nebeneinander im gleichen Zellkern sehen; die hellen und die dunklen Teile setzen sich dann scharf gegeneinander ab, ohne sich je zu mischen. Amyloidreaktionen konnte ich an beiden Arten von Kerneinschlüssen nicht erhalten.

Schließlich kommt es durch Zunahme der Einlagerungen zu so starker Aufblähung des Kerns, daß die Kernmembran teilweise verschwunden ist und die Kerngestalt bizarr entstellt wird. Dabei nehmen die hyalinen Tropfen an Zahl oder Größe nur noch ausnahmsweise in wesentlichem Umfange zu (s. Abb. 1e u. f, 2c, 3m—q). Vielmehr geht die Vergrößerung der Kerne nunmehr hauptsächlich durch Zunahme der amorphen, nach *Masson* blau gefärbten Eiweißmassen vor sich.

Im Verhalten des fuchsinophilen und des blau färbbaren Eiweißes sind bei diesen größten Kernen die verschiedensten Abwandlungen möglich. Die große Abwechslung und Farbigkeit der Bilder, welche dabei entstehen, kann durch Abbildungen nicht annähernd wiedergegeben werden. Besonders farbenprächtigt sind die Zellen bei *Masson*-Färbung. Von lediglich blau gefärbten Inhaltsmassen zu dichter Ausfüllung des Kerns mit leuchtend roten Tröpfchen führt eine Reihe verschiedenster Kombinationen von klein- oder großtropfigen Einlagerungen im blauen Medium.

Bei der Bildung der Eiweißeinschlüsse findet kein Verbrauch von Chromatin statt. Seine Substanz bleibt auch bei starker Kernentstellung unvermindert und wird lediglich mechanisch verdrängt oder zu fädigen Gebilden ausgezogen. Die Kernmembran kann dabei oft nicht mehr den ganzen Kernumfang umkleiden; trotzdem mischt sich der eiweißartige Kerninhalt niemals mit dem Protoplasma. Auch die Nukleolen liegen während des ganzen Ablaufs der Kernveränderungen unbeteiligt neben den Eiweißeinschlüssen, wie man am besten mit Methylgrün-Pyroninfärbung nachweisen kann. In keinem Falle war ein Übertritt hyaliner Kugeln aus dem Kern in das Protoplasma nachzuweisen.

Einige Bemerkungen über das Verhalten der Einschlüsse bei verschiedenen Färbungen seien angefügt. Zur vollen Analyse der Zellveränderungen ist die Anwendung mehrerer Färbungen erforderlich. Die *Weigert*-sche Fibrinfärbung wurde verwertet, wenn es darauf ankam, die hyalinen Kugeln in jeder Größe elektiv und scharf darzustellen. Die Bindegewebsfärbung nach *Masson* war wertvoll, um im Kern nebeneinander die hyalinen Tropfen mit Fuchsin und das amorphe Eiweiß mit Anilinblau darzustellen. Die Methylgrün-Pyroninfärbung gibt Einblick in das Verhalten der Nukleolen. Die Gelbfärbung mit *v. Gieson* und die Rotfärbung mit Fuchsin nach *Kühne* dienen schließlich dazu, die vollständige Übereinstimmung mit den *Russellschen* Körperchen des Protoplasmas zu bestätigen.

Tausend Myelomzellen wurden auf die prozentuale Häufigkeit der hyalinen Einschlüsse hin durchgemustert. In insgesamt 74 Zellen (7,4%) wurden solche Einschlüsse gefunden. Dabei waren die Kerne 52mal, das Plasma 19mal, sowohl Kern wie Plasma 3mal betroffen. Die Kernveränderung ist also nur ausnahmsweise von einer gleichartigen Plasmabeschaffenheit begleitet. Im Plasma konnten Eiweißeinschlüsse, welche

sich ebenso wie das amorphe, bei *Masson*-Färbung blaue Kerneiweiß verhielten, nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, wenn man von gelegentlicher Blaufärbung der juxtanukleären Zone absieht.

*Die Befunde an einem reifen plasmocytären Myelom lassen sich also dahingehend zusammenfassen, daß es sowohl im Kern wie im Plasma zur Entstehung hyalintropfiger Gebilde kommt, die auf Grund ihrer färberrischen und gestaltlichen Eigenschaften als hyaline Körperchen bzw. deren Vorstadien anzusehen sind. Dabei unterscheidet sich die Entstehung der Gebilde im Kern von der protoplasmatischen Bildung durch die häufige Vergesellschaftung mit homogen-amorphen Eiweißmassen von abweichender Färbbarkeit. Kernstrukturen gehen nicht direkt in die Eiweißeinschlüsse des Kerns über; die protoplasmatischen Einschlüsse entstehen nicht durch Ausstoßung aus dem Kern.*

*Fall II.* Schnitte von einem multiplen Myelom (S. 493/33, P. I. d. Univ. Jena) mit typischem makroskopischem Sektionsbefund zeigten die gleiche eben beschriebene Zellveränderung. Sie wurde zwar sehr selten, aber in ganz charakteristischer Ausbildung sowohl im Kern wie im Plasma angetroffen. Die hyalinen Kugeln des Plasmas waren oft noch bedeutend größer als im vorausgehenden Fall. Die wuchernden Elemente waren durch reichlich basophiles, vakuolisirtes Plasma, exzentrische Kernlage und häufige Radspeichenstruktur der runden Kerne als reife Plasmazellen gekennzeichnet. Somit bildet dieser Fall eine Parallele zum eben geschilderten, wenn auch mit weitaus geringerer Häufigkeit der hyalinen Tropfenbildung.

*Fall III.* Bei einem diffusen Myelom des Schädeldaches mit Infiltration der Dura (S. 421/33, P. I. d. Univ. Jena) lagen mir Schnitte von der Dura und dem Knochen vor, welche mit Hämatoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin und Azanfärbung behandelt waren.

Das Zellbild hat manches mit demjenigen des nächsten, genauer zu schildernden Falles gemeinsam. Die Entwicklung des Plasmas zeigt starke Schwankungen bei den verschiedenen Zellen. Die Mehrzahl der Kerne besitzt einen ganz schmalen, bei Methylgrün-Pyroninfärbung blaßblauen Plasmasaum. Etwa  $\frac{1}{10}$  der Zellen, welche stellenweise in Haufen beisammenliegen, zeigt aber bei der gleichen Färbung tiefrotes, üppiges und vakuoläres Plasma, zugleich mit neben dem Kern gelegener Aufhellung, exzentrischer Kernlage und häufiger Doppelkernigkeit. Die Kerne sind durchweg rund mit verklumptem kernrandnahe Chromatin, so daß die Radspeichenstruktur auch in den Zellen mit fast fehlendem PlasmaleiB meist deutlich entwickelt ist. Die Geschwulst ist also als ein unreifes plasmocytäres Myelom anzusprechen.

In diesem Plasmacytom der Kalotte werden reichlich große, vorwiegend noch intracellulär gelegene *Russellsche* Körperchen gefunden, die besonders bei Azanfärbung als leuchtend rote, die Größe mehrerer Zellen erreichende Kugeln ins Auge fallen. Daneben sieht man seltener



feinkörnige Tropfenbildungen im Plasma. In den Zellkernen aber waren eiweißartige Ablagerungen nirgends nachzuweisen. Es handelt sich also um die Bildung fuchsinophiler Körperchen in einem unreifen plasmocytären Myelom, welche auf das Protoplasma beschränkt ist.

*Fall IV.* In noch auffälligerer Weise als bei den bisher beschriebenen Fällen wurde die Bildung *Russellscher* Körperchen bei einer extramedullären Geschwulst gefunden, die den echten Myelomen nahe steht und deswegen gleichfalls hier erörtert wird (S. 1518/31, P. I. d. Univ. Berlin). Es handelte sich um eine Geschwulst der Oberschenkelweichteile mit Absiedelungen im Retroperitoneum, welche mit lokalem Amyloid einherging und zu *Bence-Jonesscher* Albuminurie geführt hatte.

Das Zellbild der Geschwulst ist ausgesprochen polymorph, sowohl hinsichtlich Größe wie Gestalt der Zellen. Die Formveränderlichkeit betrifft vor allem das Plasma. Man kann 2 Zelltypen unterscheiden, welche durch viele Übergangsformen verbunden sind. Bei beiden Typen ist der Kern ganz ähnlich, nämlich kurzoval bis rund, nicht gekerbt, das Chromatin vorwiegend randständig, meist etwas klumpig, aber nur ausnahmsweise radspeichenartig angeordnet. Fast jeder Kern besitzt einen Nucleolus. Diese Kernform kann nun mit einem schmalen, mit Methylgrün-Pyronin schwach blau gefärbten Saum auftreten, so daß Ähnlichkeit mit Lymphoblasten entsteht. Bei der Mehrzahl der Zellen aber kommt es zur Entwicklung reichlicheren Protoplasmas, das sich dann mit Pyronin rot färbt und häufig vakuolig ist. Wo es in großer Menge vorhanden ist, liegt der Kern meist stark exzentrisch und ist rund; neben dem Kern findet man dann oft die typische Aufhellungszone des Plasmas. Doppelkerne sind in plasmareichen Zellen häufig. Das Aussehen der plasmareichen Zellen weicht von typischen Plasmazellen nur hinsichtlich der Anordnung des Chromatins ab.

Es handelt sich also um unreife und polymorphe Zellen, deren Plasmazellnatur bei einem Teil von ihnen durch die Menge und Färbbarkeit des Plasmas und weitere Kennzeichen erwiesen ist. Diese Geschwulst, welche man ebensogut als plasmocytäres Sarkom bezeichnen könnte, wird hier mit Rücksicht auf die oben genannten klinischen Befunde als extramedulläres Myelom geführt.

In diesem extramedullären Myelom findet man hyalintropfige Ablagerungen in Kern und Plasma, welche in allen wesentlichen Zügen mit den Befunden des ersten Falles übereinstimmen. Einige geringere Abweichungen sollen in der folgenden kurzen Beschreibung betont werden.

Die hyalintropfigen Bildungen des Plasmas finden sich in besonders reichlichem Maße in der Geschwulst des Oberschenkels, wo bei grober Schätzung etwa jede dritte Zelle befallen ist. Die hyalinen Kugeln sind meist recht groß, treten in Ein- oder Mehrzahl auf und führen zu erheblichen Gestaltveränderungen der Zellen. Bei den größten Kugeln erscheint der Kern als ein unwesentlicher, zur Seite gedrängter Anhang.

Man findet auch Kugeln, die frei in Gewebsspalten liegen und dann durch ihre besondere Größe auffallen.

Auch die Kerneinschlüsse sind im ganzen recht grobtropfig. Oft füllt ein einziger fuchsinophiler Tropfen das Innere eines stark geblähten Kernes. Während bei den vorher geschilderten Myelomen die nach *Masson* rot bzw. blau gefärbten Kerneinschlüsse fast stets scharf voneinander getrennt sind, kommen hier fließende Farbübergänge vor. Am häufigsten sieht man große Eiweißtropfen, bei denen eine schmale Außenzone blau gefärbt ist und mit verwaschener Grenze in das purpurrote Zentrum übergeht. Außerdem werden auch sowohl rein blau gefärbte, amorphe wie ausschließlich rote, kugelig gestaltete Einschlüsse gefunden. Die Kernentstellung erreicht auch hier hohe Grade.

Die Zellveränderungen bei einem extramedullären Myelom sind also von den früher geschilderten wenig verschieden. Die einzigen Abweichungen sind die besondere Größe, zu der die plasmatischen Einschlüsse heranwachsen und die häufig unscharfe Begrenzung zwischen amorphem und fuchsinophilem Kerneiweiß. Im übrigen unterscheidet sich dieser Fall vom Fall I durch die große Unreife der in Wucherung geratenen Plasmazellen.

*Die Bildung Russellscher Körperchen in den Plasmazellen chronisch entzündlicher Infiltrate.* Verschiedenes plasmazellreiches Material, das auch *Russellsche Körperchen* enthielt, wurde mit den gleichen Färbungen untersucht, die bei Myelomen angewandt wurden. Unter anderem kam folgendes Material zur Untersuchung: chronische Salpingitis, entzündlich veränderte Magenschleimhaut, eine *Epulis granulomatosa*, Magenkrebs mit starker Stromareaktion, Stroma eines Hautpapilloms und eines Chondroosteoidsarkoms. In einem Teil der Fälle war ebenso wie in einem gutartigen Plasmocytom des Gaumens die Entstehung der hyalinen Kugeln von den ersten feintropfigen Gebilden an gut zu verfolgen. Die *Russellschen Körperchen* verhielten sich färberisch völlig identisch mit den entsprechenden Bildungen der Myelome. Jedoch war in den Zellkernen trotz sorgfältigsten Suchens keinerlei Eiweißablagerung nachzuweisen. Die intranukleäre Bildung *Russellscher Körperchen* scheint demnach auf Tumorzellen beschränkt zu sein.

### Besprechung.

Bei der Untersuchung von 14 Myelomfällen wurde also die Bildung von *Russellschen Körperchen* (R.K.) in 4 Fällen angetroffen, und zwar 2mal in reifen und 2mal in unreifen Plasmazellmyelomen. In 2 Myeloblastenmyelomen konnten keine R.K. nachgewiesen werden. Kontrolluntersuchungen ergaben in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums, daß die gewöhnliche Bildung von R.K. bei chronischer Entzündung niemals im Kern der Plasmazellen abläuft.

In der folgenden Erörterung wird zunächst darauf eingegangen, welche Rückschlüsse man aus diesen Befunden auf die Natur der mye-

loischen Plasmazellen ziehen darf und inwieweit sie für die Auffassung der Myelome überhaupt von Bedeutung sind. Anschließend werden die vermutlichen Ursachen der Eiweißablagerung im Zellkern besprochen. Als Abschluß wird eine kurze Übersicht der bisher am „Ruhekern“ erhobenen pathologischen Befunde gegeben und erörtert, welche Schlüsse aus solchen Befunden auf den Stoffaustausch zwischen Kern und Plasma gezogen werden können.

*Zur Natur der myeloischen Plasmazellen.* Falls feststeht, daß die RK. ein spezifisches Produkt der Plasmazellen sind und nur in solchen gefunden werden, besitzt ihr Nachweis in Myelomen Bedeutung zur Kennzeichnung der Myelomzellen. Es muß also zunächst kurz auf das Schrifttum über die Beziehung zwischen RK. und Plasmazellen eingegangen werden.

Im Beginn ihrer Erforschung wurden die RK. von sonstigen hyalinen, kugeligen Bildungen nicht scharf unterschieden. So hatten *Klien*, *Lubarsch*, *Thorel* und *Hansemann* in den Begriff der RK. ganz heterogene Stoffe miteinbezogen wie hyaline Thromben und epitheliale Zellprodukte (*Lubarsch*), ja sogar vergrößerte Nukleolen von Plattenepithelzellen (*Shattock* und *Balance*). Solche Angaben entstanden noch in Unkenntnis der Arbeiten *Unnas*, welcher ganz klar die RK. als das Produkt einer hyalinen Degeneration von Plasmazellen bezeichnete. Im Anschluß an *Unna* wurde von verschiedenen Seiten die Entstehung der RK. aus Plasmazellen bestätigt, genau beschrieben und durch Abbildungen belegt (*Marschalko*, *Fabian*, *Schridde*, *Fick*, *Miller*).

Unter den späteren Arbeiten steht die Auffassung *Ernestine v. Müllers* ganz allein da, welche in den Zellen eines Sarkoms der Mamma typische RK. gefunden hat und daher die Spezifität ihrer Beziehung zu Plasmazellen leugnen möchte. Nun ist die Bezeichnung des in Frage stehenden Tumors als Spindelzellensarkom durch die kurze und nicht durch Abbildungen belegte Beschreibung in keiner Weise gesichert. Es wird erwähnt, daß neben spindelförmigen Zellen solche „von runder oder polygonaler Form“ wuchern, deren Zellkerne „groß, bläschenförmig, oval oder rund sind“ und „ein großes rundes Kernkörperchen“ enthalten. Über die Färbbarkeit mit Methylgrün-Pyronin und das sonstige Verhalten des Plasmas sind keine Angaben gemacht. Nach alledem erscheint es keineswegs als ausgeschlossen, daß *v. Müller* mit einem sehr unreifen plasmocytären Sarkom zu tun hatte, wodurch ihre ganzen Einwendungen gegen die Spezifität der RK.-Bildung hinfällig würden.

Lediglich die hyalin-tropfige Entartung von Nierenepithelien führt zu Zellprodukten, welche von beginnender RK.-Bildung nicht zu trennen sind. Ich habe an einer nephrotischen Niere bei *Bence-Jonesscher* Albuminurie die gleichen Färbungen angestellt, welche ich sonst für die Untersuchung der RK. verwendet habe (Fibrinfärbung nach *Weigert*, Fuchsinfärbung nach *Kühne*, Bindegewebsfärbung nach *Masson* und *v. Gieson*) und fand eine vollständige Übereinstimmung im färberischen Verhalten, wie das nach den Angaben des Schrifttums (*Fahr*) auch zu

erwarten war. Allerdings kommt es bei der hyalin-tropfigen Epithel-degeneration im allgemeinen nicht zur Entstehung der großen, die Kerngröße weit überschreitenden Gebilde, welche für die Ausgangsstadien der R.K. charakteristisch sind.

Sieht man von den eiweißartigen Nierenzelleinschlüssen bei hyalin-tropfiger Entartung ab, die sich nur in den Endstadien von R.K. unterscheiden, so ist die Bildung von R.K. streng auf Plasmazellen beschränkt. Der hier mitgeteilte Befund der Bildung von R.K. in Myelomzellen beweist also, daß die Plasmazellen des Myeloms mit denjenigen des chronisch entzündeten Bindegewebes identisch sind. Da auch in unreifen Plasmazellen, welche nicht alle gestaltlichen Kennzeichen der reifen Zelle besaßen, R.K.-Bildung beobachtet wurde, ist dadurch die Berechtigung der Aufstellung einer Gruppe „unreifer Plasmazellenmyelome“ erwiesen.

Auch das färberische Verhalten läßt keinen Zweifel darüber, daß viele Myelome aus typischen Plasmazellen aufgebaut sind. Im Gegensatz zu *Wallgren* sowie *Geschickter* und *Copeland* habe ich neben den früher aufgeführten Merkmalen nicht nur bei reifen, sondern auch bei den im sonstigen Bau ganz unreifen Plasmazellmyelomen die typische Rotfärbung des Plasmas mit Methyln-Grün-Pyronin erhalten.

Eine weitere Übereinstimmung zwischen *Unnas*chen und myeloischen Plasmazellen liegt in der Befähigung beider, bei Geschwulstbildung Amyloid zu bilden. Von den extramedullären Tumoren zeigen besonders die Plasmocytome der Conjunctiva (*Löhlein*) häufige Amyloidbildung, welche bei Myelomen oft beschrieben wurde (*Magnus-Levy*, späteres Schrifttum bei *Bürgi*).

Wenn auch die echte Plasmazellnatur von Myelomzellen als erwiesen gelten kann, wird man andererseits kaum annehmen können, daß sie von den gleichen Mutterzellen wie die extramedullär gebildeten Plasmazellen abstammen. Für die Abstammung der myeloischen Plasmazellen von Myeloblasten spricht nicht nur die Lokalisation der Plasmazellmyelome im Knochenmark und die Seltenheit des Vorkommens entsprechender Geschwülste an sonstigen Orten. Auch die fließenden Übergänge zwischen unreifen plasmocytären und den myeloblastischen Myelomen sowie der gelegentlich positive Ausfall der Oxydasereaktion in solchen Zwischenformen sind recht eindeutige Zeichen für die Herkunft der myeloischen Plasmazellen von Knochenmarkszellen. Angesichts der genannten Tatsachen wird man der Hypothese von *Osgood* und *Hunter* nicht zustimmen, welche die Plasmazellen als selbständige Blutelemente mit eigenem Bildungsmodus ansehen.

Andererseits können Plasmazellen aus Lymphoblasten [*Schridde* (2, 3)] entstehen, was besonders die Blutbefunde bei Röteln (*Nägeli*) deutlich zeigen. Auch für die Bildung von Plasmazellen durch adventitielle Zellen bei chronischer Entzündung liegen Anhaltspunkte vor<sup>1</sup>. Plasmazellen

<sup>1</sup> Schrifttum über Herkunft der Plasmazellen bei *Michels*.

können also von myeloischen, lymphatischen und adventitiellen Elementen gebildet werden, von Zellen, deren Entwicklungsrichtung zur Zeit der Plasmazellbildung offenbar schon in spezifischer Weise festgelegt war. Somit würden die *Unnaschen* Zellen gewissermaßen als abwegige Entwicklung oder „Seitenlinie“ verschiedener Zellarten anzusehen sein, deren Entstehung vielleicht durch Infekte, resorbierende Entzündung und dergleichen ausgelöst wird.

In der Phylogenese wird für die milieubedingte Angleichung nicht verwandter Formen der Ausdruck „Konvergenz“ gebraucht. Auch bei der Entstehung der Plasmazelle könnte man in einem ähnlichen Sinne von Konvergenz sprechen, da hier eine gleichgerichtete, abwegige Differenzierung verschiedener Zellgattungen vorliegt, welche wahrscheinlich gleichfalls durch äußere Faktoren veranlaßt wird. Ein genauer untersuchtes und in seinen Einzelheiten unvergleichlich besser bekanntes Beispiel für Konvergenz ist die von *Hamperl* beschriebene Bildung der Onkocyten. Aus voll differenzierten, untereinander nicht verwandten Epithelzellen entsteht hier eine gestaltlich einheitliche neue Zellart, vermutlich im Zusammenhang mit Alterungsvorgängen in der Zelle oder im Organismus. Diese Befunde zeigen, daß die Annahme der Identität von Zellen verschiedener Herkunft nichts ganz Neues ist, so daß die Abstammung der Myelomzellen von Knochenmarkszellen keinen ernstlichen Einwand gegen ihre wahre Plasmazellnatur bilden kann.

*Der zellige Aufbau multipler Myelome.* Der Nachweis von RK. in Myelomformen, deren zelliger Aufbau bisher als recht problematisch gelten mußte, hat ebenso wie das Studium des feineren Zellbaues zur Aufstellung des Begriffes der unreifen plasmocytären Myelome geführt. Durch unvollkommene Ausdifferenzierung oder durch sarkomartige Verwilderung können Abortivformen von Plasmazellen entstehen, die frühere Untersucher nicht zu deuten wußten. Es ist dazu Stellung zu nehmen, welcher Anteil solchen Zellformen am Aufbau der Myelome überhaupt zukommen kann.

Der Skepsis, mit welcher neuere Untersucher (*Wallgren*, *Geschickter* und *Copeland*, auch *Christian*) die früher geübte Cytdiagnostik der Myelome beurteilen, ist nur zuzustimmen. Myelocytäre Myelome, von denen *Sternbergs* Fall am bekanntesten geworden ist, sind aus Zellen aufgebaut, die sich von gewöhnlichen Plasmazellen lediglich durch den Gehalt an Granula unterscheiden. Da aber *Schridde* (2) die verschiedensten, auch neutrophile Granulationen in gewöhnlichen Plasmazellen gefunden hat, müßte man zur Annahme von Myelocytomyelomen noch weitere Kennzeichen zur Sicherung der Diagnose verlangen. Erythroblastische Myelome sollten nur dann anerkannt werden, wenn durch spezifische Hämoglobinreaktionen (z. B. nach *Lepehne*) in Myelomzellen Hämoglobin nachgewiesen wird. Bezüglich der schon beschriebenen Fälle der Literatur teile ich die Bedenken *Wallgrens* ebenso wie hinsichtlich der sog. lymphocytären Myelome.

Andererseits läßt sich doch nicht leugnen, daß im zelligen Aufbau der Myelome grundlegende Verschiedenheiten vorkommen, welche die Aufstellung von Untergruppen erfordern. Das Vorkommen einer besonderen „Myelomzelle“ (*Wallgren*), welche nur als Tumorzelle im Organismus vorkommt, wäre ein biologisches Unikum. Es kann hier auf die einführenden cytologischen Bemerkungen verwiesen werden, welche genügend Anhaltspunkte für die Aufstellung von 3 Myelomformen enthalten, nämlich reife und unreife plasmocytäre sowie myeloblastische Myelome. Daß diese Formen untereinander im Sinne einer fortschreitenden Übergangsreihe verbunden sind, ist nur ein anderer Ausdruck dafür, daß die Umwandlung von Knochenmarkszellen in Plasmazellen mit der Entstehung von Myelomen eng verknüpft ist. Nach der hier vertretenen Auffassung sind die multiplen Myelome Geschwülste myeloischer Zellen, denen die wechselnd stark ausgeprägte Differenzierung der Geschwulstzellen in Richtung auf Plasmazellen gemeinsam ist. Der zellige Aufbau eines Myeloms wird davon abhängig sein, wie weit die Geschwulstzellen die Zeichen ihrer Herkunft abgestreift und sich dem Plasmazelltyp angenähert haben. Außerdem hat man stets mit der Möglichkeit sarkomartiger Verwilderung und Entdifferenzierung auch von Plasmazellen zu rechnen.

*Die Bildung Russelscher Körperchen in Zellkernen.* Die Entstehung von R.K. im Zellkern ist wenig von ihrer Bildung im Plasma unterschieden. Vor allem ist bemerkenswert, daß die hyalinen Kugeln häufig von einem amorphen, nach *Masson* blau gefärbten Eiweiß umgeben sind, aus welchem sie durch Verdichtungs- oder Koagulationsvorgänge zu entstehen scheinen. Das amorphe Eiweiß tritt nicht selten auch ohne hyaline Kugeln im Kern auf.

Als Ursache der intranukleären Bildung von R.K. sind verschiedene Möglichkeiten zu erwägen. Zunächst liegt es nahe, an eine Undichtigkeit der Kernmembran zu denken, die den Übertritt im Plasma gebildeter Stoffe in den Kern ermöglichen würde. Es müßten sich dann Kern und Plasma wie ein einheitliches Gebilde verhalten, d. h. das Auftreten von Eiweißablagerungen in Kern und Plasma müßte im allgemeinen gleichzeitig erfolgen. In Wirklichkeit ist aber in Zellen mit intranukleären R.K. das Plasma meist frei. Die hochgradigen, oft ballonartigen Kernaufreibungen zeigen ferner, daß nicht einfach Stoffe von außen in den Kern hineindiffundieren, sondern von innen her unter beträchtlichem Sekretionsdruck die Kernmembran spannen und erweitern. Eine einfache Aufhebung der Kern-Plasmaschranke kann also nicht die Ursache der Erscheinung sein.

Andererseits ist zu erwägen, ob etwa die Verhaltung eines physiologischen Kernsekrets, ähnlich wie beim Kernmelanin, zum Sichtbarwerden der Eiweißstoffe im Kern führt. Nun kann aber das Kerneiweiß der Plasmazellen in der Form, wie es hier beobachtet wurde, gar nicht einem Kernsekret entsprechen. Denn es ist nicht mit Protoplasma

mischbar. Für die hyalinen Kugeln geht das schon aus ihrem Verhalten bei der Entstehung im Plasma hervor. Auch das amorphe, nach *Masson* blau färbbare Eiweiß strömt nicht in das Protoplasma aus, obwohl es ihm infolge Überdehnung der Kernmembran oft unmittelbar anliegt. Es besitzt offenbar schon während des Lebens einen gelartigen Zustand; man erkennt das daran, daß verschieden dichte Tropfen im gleichen Kern sich nicht miteinander vermischen. Natürlich können gelartige Stoffe auch eine intakte Kernmembran nicht passieren, so daß eine pathologische Undurchlässigkeit allein noch nicht das Auftreten der Eiweißstoffe im Kern erklären kann.

Es müssen also auf jeden Fall Störungen des Kernstoffwechsels der Bildung intranukleärer R.K. vorausgegangen sein. Wie weit bei diesen morphologisch nicht faßbaren Vorgängen eine Veränderung der Durchlässigkeit der Kernmembran beteiligt ist, läßt sich nicht sagen. Immerhin ist es denkbar, daß auch die Bildung von R.K. im Plasma infolge der Störung einer Stoffabgabe aus dem Kern vor sich geht, ferner daß die Bildung von R.K. sowohl inner- wie außerhalb des Kerns mit der von *Magnus-Levy* angenommenen lebhaften Eiweißsekretion der Myelomzellen zusammenhängt.

Aus den erhobenen Befunden kann also geschlossen werden, daß die pathologischen Eiweißeinschlüsse des Kernes mit dem protoplasmatischen identisch sind, aber nicht aus dem Plasma stammen, sondern im Kern entstehen und zwar als Folgeerscheinung eines gestörten Eiweißstoffwechsels im Zellkern.

*Zur Pathologie des Zellkerns.* Im allgemeinen bieten die Zellkerne wenig morphologisch faßbare Zeichen für einen Stoffaustausch mit dem Protoplasma. Wenn ein solcher Stoffaustausch in größerem Umfange statthaben soll, muß also angenommen werden, daß vom Kern gebildete Stoffe im allgemeinen sogleich nach ihrer Entstehung an das Plasma abgegeben werden. Nur ausnahmsweise bestehen Zeichen dafür, daß „Kernsekrete“ in vakuolärer Form aufgespeichert werden, am häufigsten in den Zellkernen der Leber, der Zirbel [*Meyer* (2)] und des Nebenhodens (*Gilmour*). Wenn die abgegebenen Stoffe eiweißartiger Natur sind, werden sie sich dem histologischen Nachweis meist entziehen; denn bei der bekannten Beschaffenheit der Kernmembran ist der Austritt in das Plasma im allgemeinen nicht in korpuskulärer, sondern nur in molekularer Form denkbar. Der von *Berg* beschriebene Ausschleusungsmechanismus mit erhaltener Kontinuität der Kernmembran bildet hier- von möglicherweise eine Ausnahme.

So stützt sich die Überzeugung, daß der Kern durch Stoffaustausch mit dem Plasma wesentlichen Anteil an den Lebensäußerungen der Zelle nimmt, vorwiegend auf indirekte Beweismittel. Nicht nur setzt der Vorgang der somatischen Differenzierung eine Stoffabgabe des Kerns als notwendig voraus; auch aus den Formänderungen des Kerns während der Sekretionsvorgänge, dem Sistieren der Sekretbildung während der

Mitose (*Zimmermann, Peter*), dem Verlust wichtiger Lebensäußerungen bei kernberaubten Protozoen und anderen Beobachtungen kann die bedeutende Rolle des Kerns im Stoffwechsel erschlossen werden.

Ebenso wie Steigerungen oder Störungen der Lebenstätigkeit über den Stoffwechsel des Protoplasmas Aufschlüsse geben, kann nun auch das Auftreten pathologischer Produkte im Kern einen Einblick in seinen verborgenen Stoffumsatz gewähren. Hierin liegt wohl die Hauptbedeutung der Untersuchung von „Kernkrankheiten“. Faßt man die bisherigen Befunde abnormer Kerneinschlüsse zusammen, so ist die bemerkenswerte Tatsache festzuhalten, daß fast alle gewöhnlichen, histologisch nachweisbaren Stoffwechselprodukte des Plasmas gelegentlich auch im Kern auftreten können. Am genauesten ist das Auftreten von Glykogen im Zellkern untersucht (Schrifttum bei *Klestadt*). In Leberzellkernen kommt es ferner zur Ablagerung von Fett [*Wegelin, Barelli, Berg* (1) u. a.]. Lipofuscin wird in Zellkernen der Leber [*Browicz, Brandts, Berg* (1) u. a.] und der Zirbel [*Meyer* (2)] angetroffen. Kernkrystalle hat man in Leber- und Nierenzellkernen des Hundes gefunden [*Marchand, Browicz, Brandts, Berg* (2) u. a.]. Eisenhaltige Zellkerne sind von *Lauda* und *Haam* sowie *Meyer* (1) beschrieben worden.

Über die Bedingungen des Zellebens, welche zum Auftreten solcher Kerneinschlüsse führen, ist nichts Sicheres bekannt. Auch läßt es sich im Einzelfalle nicht sagen, ob man die gestapelten Substanzen als Reservestoffe, Degenerationsprodukte oder retinierte Stoffwechselabfälle ansehen soll. Aber nach Ansicht der meisten Untersucher kann daran kein Zweifel sein, daß die Stoffe im Kerne selbst gebildet worden sind. Daraus geht hervor, daß der Kern offenbar zu einem großen Teil der gleichen Stoffwechselleistungen fähig ist, die im Plasma ablaufen.

Gegenüber den bisher bekannten pathologischen Kerneinlagerungen sind die in den vorliegenden Beiträgen mitgeteilten Kernveränderungen in zweifacher Hinsicht neuartig. Es handelt sich einerseits um Zellprodukte, deren Spezifität für die betroffene Zellart sichergestellt ist, so daß aus ihrem Auftreten im Kern hervorgeht, daß er unter Umständen zu weitgehend zellspezifischen Stoffwechselvorgängen befähigt ist. Außerdem ist aber auch wenigstens ein ursächlicher Faktor für das Zustandekommen der Kernkrankheit zu erkennen, das ist das geschwulstmäßige Wachstum. Aus der Tatsache, daß nur ein kleiner Bruchteil der Kerne die spezifischen Zellprodukte enthält, geht allerdings hervor, daß neben dem neoplastischen Charakter der Zellen noch andere unbekannte Ursachen im Spiele sein müssen.

Bei der großen Mehrzahl sonstiger maligner oder gutartiger Geschwülste, welche spezifische, histologisch darstellbare Zellprodukte hervorbringen, kommt es jedoch nicht zur Verlegung spezifischer Zellleistungen in den Kern. Man darf daher annehmen, daß in diesen Fällen dem Kern nur ein Teil der Zelleistung, am ehesten deren Anregung und Regulation zufällt, während ein anderer, energetisch vielleicht der wesent-



liche Teil im Protoplasma abläuft. Immerhin zeigen so extreme Vorkommnisse wie die hier mitgeteilten doch, daß die verbreitete Vorstellung vom „Ruhekern“ als eines gegen das vegetative Zelleben abgeschlossenen Bewahrers der Erbmasse unhaltbar ist.

### Zusammenfassung.

Die Bildung *Russellscher* Körperchen in Myelomzellen wird als ein Beweis ihrer echten Plasmazellnatur angesehen. Die Natur der myeloischen Plasmazelle und ihr Anteil am zelligen Aufbau der multiplen Myelome wird besprochen.

Ferner wird die Bildung intranukleärer *Russellscher* Körperchen in plasmocytären Myelomen beschrieben und auf eine Störung im Eiweißstoffwechsel des Zellkernes zurückgeführt.

Aus dem Auftreten verschiedener Stoffwechselprodukte im Kern, zum Teil zellspezifischen Charakters, kann gefolgert werden, daß der Zellkern zu Stoffwechselleistungen befähigt ist und an spezifischen Zellleistungen maßgeblichen Anteil nehmen kann.

### Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **300**, 89 (1937). — *Barelli*: Z. Zellforsch. **12**, 470 (1931). — *Berg*: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **38**, 644 (1935). (2) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **16**, 213 (1929). — *Bürgi*: Frankf. Z. Path. **50**, 410 (1937). — *Brandts*: Beitr. path. Anat. **45**, 457 (1909). — *Browicz*: Virchows Arch. **168**, 1 (1902). — *Christian*: J. of exper. Med. **9**, 325 (1907). — *Fabian*: Zbl. Path. **18**, 689 (1907). — *Fahr*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6/I, S. 176. Berlin: Julius Springer 1925. — *Fick*: Virchows Arch. **193**, 121 (1908). — *Geschickter* and *Copeland*: Arch. Surg. **16**, 807 (1928). — *Gilmour*: Lancet **1937 I**, 373. — *Hamperl*: Virchows Arch. **298**, 327 (1936). — *Hanse mann*: Virchows Arch. **148**, 349 (1897). — *Laruda* u. *Haam*: Beitr. path. Anat. **74**, 316 (1925). — *Löhlein*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 11/I, S. 162. Berlin: Julius Springer 1928. — *Lubarsch*: Erg. Path. **1 II**, 180 (1895). — *Klestadt*: Erg. Path. **15 II**, 349 (1911). — *Klien*: Beitr. path. Anat. **11**, 125 (1892). — *Magnus-Levy*: Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 703, 751. — *Marchand*: Beitr. path. Anat. **45**, 507 (1909). — *Marschalko*: Zbl. Path. **10**, 851 (1899). — *Meyer, R.*: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35**, 517 (1934). (2) Z. Zellforsch. **25**, 83, 173 (1936). — *Michels*: Arch. of Path. **11**, 775 (1931). — *Miller*: Virchows Arch. **199**, 482 (1910). — *Müller, v.*: Frankf. Z. Path. **23**, 34 (1920). — *Nägeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, S. 195. Berlin: Julius Springer 1931. — *Osgood* u. *Humter*: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 369 (1934). — *Peter*: Z. Anat. **72**, 463 (1924). — *Schridde*: (1) Arch. f. Dermat. **73**, 107 (1905). (2) Anat. H. **28**, 691 (1905). (3) Pathologische Anatomie, herausgeg. von *L. Aschoff*, Bd. 2, S. 128. Jena: Gustav Fischer 1928. — *Shattock* and *Ballance*: Brit. med. J. **1891**, 565. — *Sternberg*: Z. Heilk., path. Anat. **25**, 89 (1904). — *Thorel*: Virchows Arch. **151**, 319 (1898). — *Unna*: Mschr. Dermat. **19**, 595 (1894). — *Wallgren*: Virchows Arch. **232**, 381 (1921). — *Wegelin*: Verh. path. Ges. **23**, 519 (1928). — *Zimmermann*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von *W. v. Möllendorff*, Bd. 5/1, S. 153. Berlin: Julius Springer 127.