

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät, Okayama  
[Direktor: Prof. Dr. O. Tamura].)

## Über ein neues, säurefeste Substanz führendes Spindelkörperchen der menschlichen Lymphdrüsen.

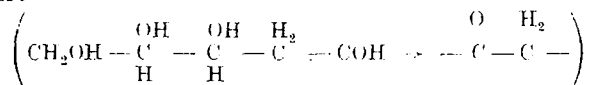
Von

ao. Prof. Dr. Y. Hamazaki.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. August 1937.)

Seit 5 Jahren habe ich mich nach einem eigenen Forschungsverfahren, welches in der Fixation mit Schwermetallsalzen und der Färbung nach der Karbolfuchsin-Jod-Methode (KFJ-Methode) besteht, mit säurefesten Substanzen, die Abbauprodukte der Nucleoproteide sind, beschäftigt. Die KFJ-Methode<sup>1</sup> ist keine einfache Färbung, sondern eine Art chemischer Reaktion. Bei der Fixation durch Müllersche Lösung mit Eisessig wird l-Thyminose, welche die Zuckergruppe der tierischen Nucleinsäure ist, oxydiert



und dann durch Mobilisierung des Wasserstoffes enolsiert  $\left( \underset{\text{OH}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} = \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} \right)$ , damit sie an der betreffenden Stelle eine bedeutende saure Beschaffenheit aufweist. Bei nachfolgender Behandlung mit basischem Fuchsin und Jod werden der Farbstoff und das Metall an der oxydierten Stelle fixiert; durch sog. Lackbildung tritt dabei ein säurefester violetter Farbstoff auf. Dieser Farbenlack zeigt eine deutliche Säurefestigkeit, und man kann deshalb mit HCl-Lösung grundsätzliche Differenzierungen ausführen. Im gleichen Chemismus weist Cholsäure diese Reaktion deutlich auf.

Die eben genannte Farbenreaktion fällt dagegen bei d-Ribose negativ aus, weil sie schwer oxydierbar bzw. enolsierbar ist. Bei der Fixation mit Sublimatgemisch-Eisessig wird Purinkörper oxydiert, und es kommt derselbe chemische Vorgang zustande. Demgemäß weisen verschiedene Purinkörper und Purinderivate mehr oder weniger diese Reaktion auf, besonders dann, wenn dabei Adenin oder Guanin vorhanden ist.

In gesunden Zellkernen findet bei histologischen Präparaten diese Farbenreaktion kaum statt, dagegen sicher in physiologischen Stoffwechselprodukten des Kerns, z. B. in Kernkörperchen, und pathologischen Abbauprodukten des Kerneiweißes, z. B. Kernwandsprossung (s. unten). Auf Grund dieser chemischen und morphologischen Daten muß man wohl annehmen, daß dieses Verfahren ein histochemischer Nachweis der tierischen Nucleinsäure und ihrer Abbauprodukte ist.

Die eingehende Beschreibung des Chemismus der KFJ-Methode behalte ich mir für die nächste Mitteilung vor.

Als histochemischer Nachweis der Nucleinsäure ist *Feulgens*<sup>2</sup> Reaktion, welche man für die histologische Anwendung der *Schiff*'schen Aldehydreaktion erklären kann, wohl bekannt. Durch die Vorbehandlung mit warmer Salzsäure wird etwaige freie Nucleinsäure — bei normalem Stoffwechsel ist freie Nucleinsäure im Kern überhaupt nicht vorhanden — aufgelöst, und die der Nucleoproteide hydrolysiert, welche dann Aldehydreaktion aufweist. Bei der histologischen Beobachtung gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen *Feulgens* und meiner Reaktion. Die erstere tritt im normalen gesunden Zellkern deutlich auf, wie etwa Kernfärbung mit Hämatoxylin u. a., aber sie ist natürlich ganz spezifisch für das Kerneiweiß. Allerdings reagieren dabei nur Chromatinstränge und Kernmembran, während Kernkörperchen sowie pathologische Kernzerfallprodukte (Kernwandhyperchromatose, Kerntrümmer usw.) es nur schwach oder gar nicht tun; meine KFJ-Methode gibt dagegen ganz und gar umgekehrte Resultate. Ich habe mich davon überzeugt, daß, wie schon *Feulgen* und seine Schüler berichteten, die Reaktion nicht nur bei animalischen Zellkernen, sondern auch bei pflanzlichen sowie Protozoenkernen positiv ausfällt. Meiner Erfahrung nach findet *Feulgens* Reaktion höchstwahrscheinlich nur bei den mit Proteinen verbundenen Polynucleotiden von lebendig fixierten Geweben statt. Man kann also sagen, daß es in der Regel „keine Reaktion ohne lebenden Zellkern gibt“, ein wichtiger Punkt, den ich später noch einmal berühren möchte.

Ihrer Herkunft nach werden die mit der KFJ-Methode nachweisbaren säurefesten Substanzen in 2 Arten eingeteilt, nämlich in exogene und endogene säurefeste Substanz (oder Granula)<sup>3</sup>. Die exogene säurefeste Substanz wird als Nährstoff vom Dünndarm resorbiert und im Protoplasma der Körperzellen als Reservestoff aufgespeichert. Die endogene säurefeste Substanz entsteht als physiologisches und pathologisches Stoffwechselprodukt des Zellkerns.

Was das Schicksal der Pyrimidinderivate bei Nucleinstoffwechsel betrifft, so wissen wir heute noch wenig darüber. Pyrimidinmononucleotide werden vielleicht im Darm nicht weiter gespalten und auch nicht resorbiert<sup>4</sup>. Deshalb kann man sich leicht vorstellen, daß die exogene säurefeste Substanz die Pyrimidinderivate entbehren kann und hauptsächlich aus Purinderivaten zusammengesetzt ist. Dagegen enthält die endogene säurefeste Substanz naturgemäß Pyrimidinderivate und bei weiterer Spaltung der Nucleinsäure dürften diese Basen allein in den Zellen länger zurückbleiben, insofern als die Pyrimidinmononucleotide durch fermentative Wirkung schwer angreifbar sind, während die Purinderivate in den Geweben durch entsprechende Fermente bis zur Harnsäure leicht gespalten werden. Pyrimidinnucleoside werden im Gewebe durch Deaminase in Uridin und Cystidin gespalten, aber welches Schicksal

die beiden Pyrimidinderivate haben, darüber können wir nichts Sicheres aussagen, weil der Nachweis dieser Basen im Gewebe heutzutage noch nicht erbracht worden ist.

Bei morphologischen Untersuchungen ergeben sich merkwürdige Unterschiede zwischen den exogenen, die Pyrimidinbasen entbehrenden säurefesten Granula und den endogenen, Pyrimidinbasen enthaltenden, was für das Schicksal der letzteren Basen von großer Bedeutung sein dürfte. Bei Hungerversuch vermindern sich die exogenen säurefesten Granula sehr deutlich, in manchen Geweben verschwinden sie sogar spurlos. Die endogenen säurefesten Granula verringern sich in der Regel bei Hunger ebenfalls, vermehren sich aber in bestimmten Organen, wie Leber, Niere, Lunge, Speicheldrüsen u. a. Die abnorm vermehrten säurefesten Granula sind kleinschollig, scharfbegrenzt, und ihre Form und Größe überhaupt ist gleichmäßig. Es ist sehr charakteristisch, daß solche endogenen säurefesten Granula bald nachher einen braunen Ton bekommen, nach und nach ihre Säurefestigkeit verlieren und schließlich ein braunes Pigment werden. Also, während die exogenen säurefesten Granula spurlos verschwinden können, bleiben die endogenen säurefesten Granula teilweise im Gewebe als braunes Pigment zurück. Dieser Unterschied, glaube ich, rührt vielleicht von der Abwesenheit oder Anwesenheit der Pyrimidinbasen her, welche in Geweben nur schwer abgebaut werden und deren Schicksal im tierischen Organismus noch unbekannt ist. Außerdem ist die pigmentbildende Beschaffenheit der Pyrimidinderivate wohl bekannt, z. B. des Thiochroms. Die gelbe Nuance kann auch durch Lipoidadsorption der betreffenden Granula entstehen, aber es ist schon bekannt, daß die lipoidfreien Abnutzungspigmente in gewissen Geweben sicher vorhanden sind (*Rössle*)<sup>5</sup>.

Im letzten Jahre teilte ich<sup>6</sup> vorläufig mit, daß in den peritonealen Lymphdrüsen des Menschen eigenartige Körperchen zum Vorschein kommen.

Das Vorkommen der Körperchen ist in der Regel auf die Peritoneallymphdrüsen, also Mesenteriallymphdrüsen, Retroperitoneallymphdrüsen, Pankreaslymphdrüsen, Lymphdrüsen des Leberhilus und Nierenhilus, beschränkt. Ausnahmsweise sind sie in den Mediastinallymphdrüsen, die an der Oberfläche des Diaphragmas sitzen und mit der peritonealen Lymphe in inniger Beziehung stehen, nachzuweisen. Die übrigen Lymphdrüsen der anderen Körperregionen, z. B. die Lungenhiluslymphdrüsen, Achsellymphdrüsen, die Inguinallymphdrüsen sowie die des lymphadenoiden Gewebes des Magendarms, der Milz, der Tonsillen, des Zungenbalges, der Milchflecke des großen Netzes zeigen keine solche Körperchen. In der Magendarmwand freie Körperchen zu entdecken, gelang mir noch nicht.

Die Körperchen sind meist krystalloid spindelförmig, und schwach anisotropisch. Zuweilen gestalten sie sich ovoid manchmal sogar, wenn

auch selten, rundlich, messen in der Regel 1—15  $\mu$ , nur selten geht ihre Größe herab bis zu 0,5 oder hinauf bis zu 20  $\mu$ . Die Grundsubstanz der Körperchen ist im allgemeinen homogen, manchmal verdichtet sie sich jedoch in Zentrum, weswegen man bei der Färbung helle periphere und dunkle zentrale Zonen unterscheiden kann. Die Grenze der beiden Abschnitte ist manchmal ziemlich scharf, dennoch gehen die letzteren meistens allmählich ineinander über und zeigen niemals eine eigentliche Grenzmembran. Bei *Smithscher* Lipoidfärbung sind die beiden Abschnitte voneinander scharf abgesetzt, was man, wie ich schon bei merkuraffinen Körperchen nachgewiesen habe, als ein Kunstprodukt der Färbung ansehen muß. Die beiden Abschnitte sind deshalb nicht wesentlich qualitativ verschieden. Außerdem tritt bei unseren Spindelkörperchen *Fulgens* Reaktion durchaus nicht zutage; also haben sie keinen lebenden Zellkern, ganz gleich, ob es sich um tierischen oder pflanzlichen handelt. Die im Zellkern befindlichen Spindelkörperchen sind von der färbbaren Kernsubstanz durch membranös verdichtetes Chromatin ziemlich scharf abgesetzt (s. unten).

Im Zentrum der größeren Körperchen zeigen sich manchmal ein oder selten zwei tröpfchenförmige Zentralkörperchen, welche hell leuchtend und 1—2  $\mu$  groß sind. Bei Degeneration der Spindelkörperchen vergrößern sich die Zentralkörperchen vakuolenförmig, verlagern sich exzentrisch, bis sie schließlich nach außen durchbrechen. Gelegentlich treten dabei noch mehrere Vakuolen vor, und die Spindelkörperchen zerfallen in Stückchen.

Die Spindelkörperchen sind gelblich bräunlich, aber die kleineren sind sehr blaß und mit gewöhnlichen Färbungen nicht tingierbar, so daß man sie ohne spezifische Färbung nicht auffinden kann. Ich habe, wie oben schon kurz mitgeteilt, beim Studium meiner säurefesten Substanzen nach eigenem Forschungsverfahren (KFJ-Methode) diese Spindelkörperchen zufällig in menschlichen Gekröselymphdrüsen gefunden, also ungefähr unter den gleichen Umständen wie meine Glanzzellen<sup>7</sup>. Die Körperchen färben sich durch die KFJ-Methode rötlich-violett, ihr Zentralteil dunkel-violett; die Zentralkörperchen färben sich nur ganz blaß oder, wie die Vakuolen, gar nicht. Auf Grund ihres Ansprechens bei der KFJ-Methode, d. h. auf Grund ihrer Säurefestigkeit, nehmen wir an, daß die Spindelkörperchen auch säurefeste Substanz enthalten. Die mittelgroßen Körperchen färben sich im allgemeinen gut, während sich die größeren schwächer färben, sogar manchmal überhaupt keine Fuchsinfarbe annehmen und demzufolge durch eigene Farbe als braune Körperchen erscheinen. Bei den Gekröselymphdrüsen des erwachsenen Menschen sind stets, mehr oder weniger Spindelkörperchen zu finden. Sie kommen vorzüglich im Marksinus und auch im Intermediärsinus vor, sind aber im Randsinus eher selten. Im Parenchym zeigen sie sich gewöhnlich nicht, nur ausnahmsweise in der subendothelialen Schicht des Lymphsinus und in der peri-

vasculären oder peritrabekulären Gegend. Allerdings können die Spindelkörperchen überall, ausgenommen die sekundären Knötchen, im Lymphdrüsengewebe auftreten, besonders dann, wenn die Lymphdrüsen durch chronische Reize eine Vermehrung und Degeneration der reticuloendothelialen Zellen erleiden; also, sie erscheinen im Parenchym, in den Gewebsspalten des Trabekels und der Kapsel, in den perivascularären Lymphräumen der Kapsel. Die Spindelkörperchen können im Sinus frei vorhanden sein, gewöhnlich kommen sie jedoch in den reticuloendothelialen Zellen und in oder an den Reticulumfasern vor. Während bei tierischen Gekröselymphdrüsen, wie demnächst beschrieben wird, eine Art von bräunlichem Pigment in den reticuloendothelialen Zellen des Sinus reichlich zu finden ist, ist dies merkwürdigerweise bei den menschlichen nicht der Fall; statt dessen kommen zahlreiche Spindelkörperchen vor. Bei *Feulgens* Reaktion kann man jedoch im Sinusendothel ganz blaßbraune, mit den tierischen vergleichbare Granula am Kernpol vorfinden, weil bei diesem Verfahren das Protoplasma streng ungefärbt bleibt. Die Beziehung zwischen den tierischen bräunlichen Pigmenten und den menschlichen Spindelkörperchen wird im Verlauf der Beschreibung allmählich zutage treten. Weitere Beschaffenheiten der menschlichen Spindelkörperchen möchte ich nachher bei Behandlung des Entwicklungsmechanismus derselben ausführlich erörtern.

Die typischen Spindelkörperchen, wie schon vorläufig mitgeteilt, sind in tierischen Lymphdrüsen so gut wie gar nicht zu finden. Diesmal habe ich mich noch näher mit verschiedenen Materialien (Affe, Rind, Pferd, Schwein, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte) beschäftigt. Als Menschenmaterial wurden 75 Sektionsfälle, je 2 Fälle von Hinrichtung und Selbstmord, 1 Fall von Verblutungstod untersucht. Außerdem konnte ich ausländisches Sektionsmaterial aus Berlin (21 Fälle), für die ich Herrn Professor Dr. R. Rössle meinen verbindlichsten Dank ausspreche, verwenden.

Die folgende histologische Beschreibung und Erörterung beruht im Grunde genommen auf den Untersuchungen mittels der KFJ-Methode. Neuerdings haben *Takeda* und *Ono*<sup>8</sup> für Lipofuscinfärbung eine neue interessante Methode erfunden, welche, weil sie die gereiften Granula allein färbt, die Vorstufen derselben aber nicht, ich durch eigene Fixationsmethode modifiziert habe. Man fixiert Gewebstückchen mit *Zenkers* Gemisch, das Sublimat zu 3% enthält, in 3 Tagen, nach Auswaschen stellt man Paraffinschnitte her. Das Präparat wird dann in 0,5%iger Anilinwasserdahlialösung, die auf 60° C erwärmt wurde, 40 Min. behandelt; dann folgt Differenzierung und gleichzeitige Entwässerung mit aufsteigenden konzentrierten Alkohol, Aufhellung in Xylol, endlich Einschluß in Balsam. Die kleineren bis ganz winzigen (0,5  $\mu$ ) Spindelkörperchen lassen sich durch Dahlia dunkelviolettfärben und sind durch ihren extranucleären Anwuchs sehr deutlich zu erkennen, dagegen läßt

sich die intranucleäre Entwicklung nicht so deutlich verfolgen wie bei der KFJ-Methode.

Ein Punkt, der wohl zu beachten ist, ist die unspezifische Färbung der Dahialösung; das will sagen: Sie färbt fast alle Degenerationsprodukte der Chromatinsubstanz, während sich die letztere später nur teilweise in säurefeste bräunliche Körperchen umwandelt. Der schnellste und sicherste Nachweis der Spindelkörperchen besteht darin, daß man eine breiige Masse aus frischer Lymphdrüse herstellt, sie ziemlich reichlich auf dem Objektglas austreicht, antrocknet und dann mit Formollösung fixiert, nach dem Auswaschen das Ausstrichpräparat mit der KFJ-Methode behandelt. Andere Kernfärbungen wie *Delafields* Hämatoxylin, *Heidenhains* Eisenhämatoxylin und Kernechtrot, Lipoidfärbungen wie *Ciaccios*, *Fischlers* und *Smiths* Verfahren habe ich zu meiner Information über die spezifische Färbung gebraucht.

### Tierversuch.

*Kaninchen.* Die mit der KFJ-Methode behandelten Präparate zeigen reichlich Lipoid führende, angeschwollene Reticulumzellen. Das Lipoid hat gewöhnlich die Form von rundlichen oder tröpfchenförmigen Granula und färbt sich matt rötlich violett. Die Lipoidzellen sehen äußerlich wie diejenigen der Milz oder des Thymus aus. Die morphologischen bzw. biologischen Unterschiede der beiden Lipoidzellen werden jedoch durch die folgenden Untersuchungen deutlich gekennzeichnet.

Im Sacculus rotundus treten die Lipoidzellen vorzüglich in perifollikulärem, besonders in dem dem submukösen Bindegewebe angrenzenden Gewebe auf. Die Lipoidgranula sind manchmal deutlich begrenzt, aber zuweilen verschmelzen sie miteinander und es entstehen gröbere (3--8  $\mu$ ) rundliche Körperchen. Ihre Grundsubstanz ist homogen; sie färben sich in einem glänzenden, tief rötlich-violetten Farbenton. Bei *Feulgens* Reaktion und bei verschiedenen Kernfärbungen zeigen die mit Lipoid maximal beladenen Reticulumzellen einen schwer färbbaren Kern, häufig sogar überhaupt keine Kernfärbung. Ihre Kerne sind zum Teil blaß homogen, chromatolytisch und unscharf vom Protoplasma abgesetzt, zum Teil ist die Kernsubstanz grob körnig umgewandelt und weist Kernwandhyperchromatose bzw. Kernwandsprossung auf. Solche angeschwollene Reticulumzellen haben eine undeutliche Zellgrenze, und ihre Lipoidgranula liegen zerstreut in der Umgebung herum. Unter Umständen konfluieren alle Lipoidgranula einer Zelle miteinander, und das Protoplasma wandelt sich in eine bräunlich-rosige, homogene Masse um, welche wahrscheinlich durch Mischung von aufgelösten Lipoidgranula mit Kernsubstanz entsteht. Zu beachten ist, daß sich im bräunlich-rosigen Protoplasma, allerdings nur selten, einige Mikren große, eckige, zuweilen nadelförmige oder spindelförmige carminrote Granula darstellen, welche sich bei Hungerversuch deutlich vergrößern (Abb. 2, 1). In den Reticuloendothelien des perifollikulären Sinus kommt eine geringe Zahl kleiner (2--3  $\mu$ ) bräunlicher Granula zum Vorschein. Die Granula sind unregelmäßig schollig geformt, verbinden sich manchmal kettenartig, und dazwischen finden sich zuweilen solche von länglicher oder spindelförmiger Form.

In Gekröselymphdrüsen treten die Lipoidzellen in geringerer Zahl als im Sacculus auf. Diese Zellen kommen meist in der perifollikulären Rindensubstanz vor. Ihre Lipoidgranula bilden auch die eben genannten rundlichen Körperchen, welche mäßig säurefest sind und manchmal auch bräunlich schimmern. Aber eine Homogenisierung des ganzen Zelleibes ist in diesen Lymphdrüsen nicht festzustellen. Im Reticulumgewebe des Marksinus finden sich die Lipoidzellen seltener, ihre Lipoid-

granula sind im allgemeinen gering, und der Zellkern ist meist nicht degeneriert. Beim erwachsenen Kaninchen kommen die bräunlichen Granula in den Reticuloendothelien des Sinus schon ziemlich reichlich vor. Im perifollikulären Intermediärsinus findet man die bräunlichen Granula dagegen nicht sehr zahlreich, allerdings zeigen sie sehr lehrreiche Befunde. Die bräunlichen Granula sind manchmal größer ( $3-4\mu$ ), und unter den unregelmäßigen Schollen finden sich auch ziemlich regelmäßig rundlich oder ovoid geformte Granula. Sie sind bräunlich und haben manchmal eine schwache Säurefestigkeit, und nur selten zeigen sie Zentralkörperchen oder Vakuolen wie die der menschlichen Spindelkörperchen. Es ist eigentümlich, daß der Randsinus in der Regel nur selten bräunliche Granula zeigt; das ist auch bei

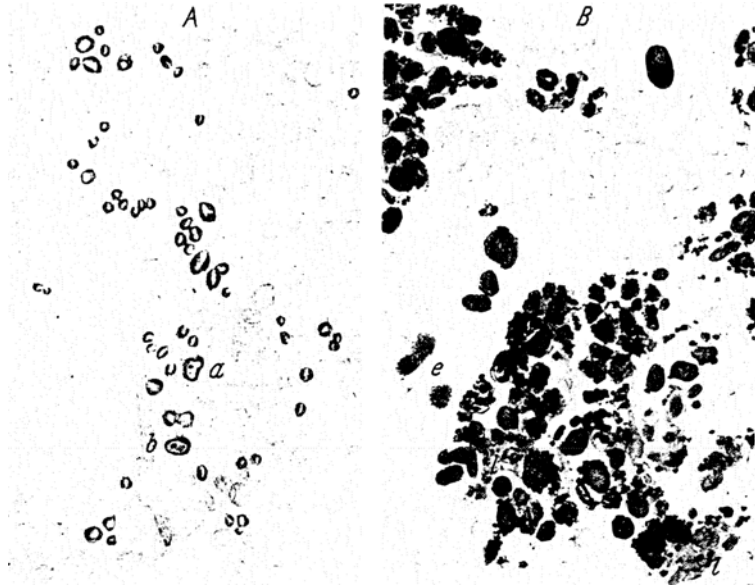


Abb. 1. A Zahlreiche blaß bräunlich-rötliche, hefeähnliche Körperchen. *a* und *b* an einen Zellkern erinnernde Gestalt. Gekröselymphdrüse des verhungerten Kaninchens, Nr. 1. KfJ-Methode. B Zahlreiche größere, bräunlich-rötliche Körperchen und kleinere, dunkelbräunliche Schollen im Sinusreticulum. Dazwischen *l* Lipoidmasse, *e* Erythrocyten. Gekröselymphdrüse des Schweines, Nr. 3. KfJ-Methode.

den menschlichen Spindelkörperchen der Fall. Die Säurefestigkeit der bräunlichen Granula ist überhaupt nicht deutlich, aber die Lipoidgranula der Reticulumzellen, die deutlich säurefest sind, werden manchmal blässer und bekommen allmählich einen braunen Ton, und schaffen so einen Übergangsfarbbeton zwischen den bräunlichen Granula und den säurefesten Lipoidgranula.

Die Lymphdrüsen des gealterten und des verhungerten Kaninchens zeigen beide fast die gleichen Vorgänge in der Pigmentbildung. Bei beiden kann man schon mit bloßem Auge ziemlich deutlich die braune Nuance der atrophischen Lymphapparate wahrnehmen. Im Sacculus rotundus vermehren sich die Lipoidzellen auffallend, besonders auf der submukösen Seite. In dem Protoplasma finden sich bräunlich-rosige, klein-schollige, scharf begrenzte Granula und auch oft kleine nadelförmige oder lanzettförmige Krystalloide. Sie sind meist einige Mikren groß, selten über  $10\mu$ , und zeigen eine blaß bräunliche bis bräunlich rötliche Farbe. Die lanzettförmigen Krystalloide erinnern wohl an die Spindelkörperchen des Menschen. In

der Serosaseite des Lymphdrüsengewebes finden sich auch viele Lipoidzellengruppen, die säurefeste Granula reichlich führen. Der Zelleib ist unscharf begrenzt oder ganz unregelmäßig zerfallen, und die Lipoidgranula sind zerstreut. Sie verschmelzen miteinander und formen gröbere rundliche Körperchen, welche sich oft ovoid,

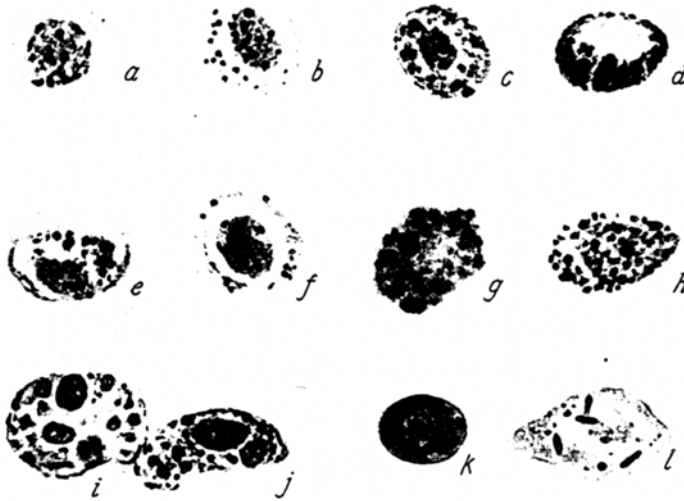


Abb. 2. Entwicklungsweise der bräunlichen Granula und Körperchen in tierischen Reticulumzellen der Lymphdrüsen. KFJ-Methode. a Anfangsstadium der betreffenden Veränderung; Zellkern wird diffus säurefest und zeigt bräunlich-rötliche Granula. Gekrüeselymphdrüsen des Rindes, Nr. 3. b Übergang der bräunlichen Granula aus säurefestem Kern ins Protoplasma. Gekrüeselymphdrüse des Rindes, Nr. 6. c Der Kern geschrumpft, hat seine Säurefestigkeit verloren und ist bräunlich umgewandelt. Zahlreiche bräunliche schollige Granula im Kern und Protoplasma. Dasselbe Material. d Der Kern verwischt. Zusammensintern der bräunlichen Granula in ovale oder spindelförmige Körperchen. Dasselbe Material. e Das Protoplasma teilweise verschmolzen; unten ist die Kernkontur noch sichtbar. Dasselbe Material. f Der ziemlich homogene, bräunlich-rötliche Kern durch einen Hellhof vom Protoplasma scharf abgesetzt. Dasselbe Material. g Mit Lipoidgranula gefüllte Reticulumzelle. Die Granula sind matt rötlich mit einem Stich ins Bräunliche. Gekrüeselymphdrüse des verhungerten Kaninchens, Nr. 25. h Gleichartige Zelle mit Kernschwund und verschmolzenen Lipoidgranula. Deutliche Entwicklung der bräunlich-rötlichen Schollen. Dasselbe Material. i Degenerierte, angeschwollene Lipoidzelle mit Kernschwund. Entstehung von vielen größeren, bräunlich-rötlichen Körperchen. Dasselbe Material. j Gleichartige Zelle mit spindelförmigen größeren Körperchen. Dasselbe Material. k Geschrumpfte Lipoidzelle; ihre Lipoidgranula verschmelzen miteinander. Kern und Protoplasma zusammen diffus bräunlich-rötlich tingiert. Saccus rotundus des verhungerten Kaninchens, Nr. 28. l Gleichartige, deutlich angeschwollene Zelle mit Karyolyse. Im Protoplasma sind stäbchenförmige oder spindelförmige säurefeste Krystalloiden zu sehen (vgl. Abb. 5). Dasselbe Material.

selten kurzspindelförmig, gestalten. Die Grundsubstanz der regelmäßig geformten Körperchen ist immer homogen und manchmal schimmern sie bräunlich oder tief violett. Letzteres ist meistens bei den größeren Körperchen der Fall, aber die äußere Zone ist oft bräunlich glänzend und weist infolgedessen eine scheinbare Doppelstruktur auf.

Außerdem findet man darin ein hell leuchtendes, ganz kleines Körperchen vor, welches mit dem Zentralkörperchen der menschlichen Spindelkörperchen übereinstimmt. Die Kerne der Lipoidzellen geraten in Degeneration und ihre Grenzen



sind oft verwischt, wie schon oben erwähnt wurde. Bei protrahiertem Hungerversuch vermehren sich die größeren scharf begrenzten Körperchen, welche sich häufig kurzspindelförmig gestalten und nur selten genau so beschaffen sind wie die menschlichen Spindelkörperchen.

In den Gekröselymphdrüsen des gealterten oder verhungerten Kaninchens findet man weder Homogenisation der Lipoidzellen noch krystalloide Spindelkörperchen vor, jedoch vermehren und vergrößern sich die bräunlichen Granula der Reticuloendothelien deutlich. Mit andauerndem Hunger werden die Lipoidzellen allmählich schmaler und die Säurefestigkeit der Granula nimmt ab, dann kommt die braune Nuance und der Glanz zum Vorschein. Die Lipoidgranula verschmelzen miteinander und bilden viele rundlich oder ovoid geformte Körperchen, unter welchen man, wenn auch selten, in jeder Hinsicht den menschlichen Spindelkörperchen ähnliche Gebilde vorfinden kann (Abb. 2, g—j).

Der lehrreichste Befund ist aber die Kernveränderung der reticuloendothelialen Zellen. Ihre Kerne werden manchmal säurefest und sind ganz diffus oder granuliert rötlich gefärbt. Sie vergrößern sich meist und die rötliche Chromatinsubstanz hat auch oft einen braunen Ton. Die Kerngrundsubstanz wird ganz wasserhell und die bräunlich rötliche Chromatinsubstanz haftet in Schollen an der Kernmembran. Hier spielen sich also hintereinander Chromatinauslaugung, Chromatinumlagerung und Kernwandhyperchromatose im Sinne von *Schmaus* und *Albrecht*<sup>9</sup> (s. unten) ab. Die Schollen der Chromatinsubstanz formen oft scharf begrenzte braune Körperchen, die meist kurz spindelförmig oder birnförmig sind. Zuweilen sind die birnförmigen Körperchen an der Innenseite der Kernmembran radspeichenähnlich angeordnet, oder die ganze Chromatinsubstanz verwandelt sich in ein kurzspindelförmiges, großes Körperchen. Das letztere sitzt im Kern exzentrisch und eine Seite schmiegt sich ganz an die Kernmembran an und die andere Seite ist durch scharfe halbmondförmige Spalte von der übrigen Kernmembran abgesetzt. Durch allmählichen Schwund der Kernmembran werden die Körperchen im Reticulumgewebe frei. Die größeren Körperchen bestehen aus fast homogener Grundsubstanz und messen 5—18  $\mu$ , die übrigen Beschaffenheiten stimmen mit denjenigen der aus Lipoidgranula entstandenen braunen Körperchen überein. In den von Zelleib befreiten Granula ergeben sich später kleine Vakuolen, welche nichts anderes als das degenerative Produkt der Zentralkörperchen sind. Mit der Vergrößerung der Vakuolen werden die Granula aufgebläht und formen sich ovoid. Das Bläschen sitzt manchmal im Zentrum, aber auch etwas exzentrisch, so daß die Granula Hefe zum Verwechseln ähnlich sehen (Abb. 1, A). Die Vakuolen werden immer größer und die Granula blähen sich wie Luftblasen bis zum Platzen auf. In den Rindenknötchen finden sich auch blaß angeschwollene Reticulumzellen, sie führen bräunlich-rötliche kleine Körperchen. Sie können aus eigener Kernsubstanz sowie auch wohl aus phagocytierten Kerntrümmern entstehen, allerdings entwickeln sie sich merkwürdigerweise zu keinen typischen bräunlichen Granula.

Das auffallendste Resultat ergibt ein Versuch, bei dem man die Emulsion der Gekröselymphdrüse in die gleichnamige Drüse des gesunden Kaninchens einspritzt. 3 Tage nach Beginn des Versuches stellt man durch histologische Untersuchung der Lymphdrüse des gesunden Kaninchens fest, daß die kleinen und größeren bräunlichen Granula, welche durch Verarbeitung der zerriebenen Zellkerne und auch durch Stoffwechselstörung der Zellkerne des Wirtstieres entstanden sein dürften, eine außerordentliche Zahlenzunahme zeigen. Am deutlichsten verraten sich die oben genannten verschiedenen Entstehungsvorgänge bei den bräunlichen Granula und den Körperchen. Als besonders ausgeprägt ist die intranucleäre Entwicklung hervorzuheben: die bräunlichen Körperchen entwickeln sich aus der umgelagerten säurefesten Chromatinsubstanz an der Kernwand und auch manchmal aus dem angeschwollenen säurefesten Nucleolus. Die kleinen Schollen verbinden sich miteinander und formen sich in größere stäbchenförmige oder länglich spindelförmige Körperchen,

welche oft hefesproß- oder kettenähnliche Gebilde darstellen. Die experimentell erzeugten Körperchen sind ziemlich häufig im Sinusraum frei vorhanden, was in normalem Zustand als Ausnahme anzusehen ist. Bei diesem Experiment wurden die krystalloiden Spindelkörperchen, welche nur im Sacculus rotundus vorzufinden waren, im Sinusreticulum der Gekröselymphdrüsen erzeugt. Die Lipoidzellen sind auffallend angeschwollen und ihre Zellgrenze setzt sich sehr undeutlich ab, dadurch daß die Lipoidgranula in der Umgebung verstreut sind. Die Granula tingieren sich vorzüglich blaß violett und sind unscharf begrenzt. Unter ihnen findet man dunkelviolet bis dunkelbräunlich rötlich gefärbte, welche deutlich verschiedene Übergänge zur bräunlichen Granula bzw. Spindelkörperchen darstellen. Die experimentell erzeugten Granula vermindern sich im Verlauf einer Woche allmählich.

Man kann auch durch perorale Darreichung von nucleinsäuren Natron (täglich 2 g) bei Hungerkaninchen im Sacculus rotundus die entsprechenden Veränderungen, wie oben, im Sacculus erzeugen. Nach 2- oder 3maliger Darreichung ergeben sich besonders auf der Mucosaseite des Apparates viele Lipoidzellen, welche gelblich bräunlich schimmernde, feine und gröbere Körperchen beherbergen. Unter den letzteren zeigen sich manchmal ovale oder spindelförmige Körperchen, welche scheinbare Doppelstruktur sowie Zentralkörperchen führen. Im allgemeinen nimmt die Säurefestigkeit der Lipoidgranula ab, dagegen der bräunliche Ton zu. Die Homogenisierung der Lipoidzellen ist auch bezeichnend; der Kern verschwindet meist. In diesem Zelleib kann man oft krystalloide, rötliche oder rötlich-bräunliche Körperchen vorfinden. Sie sind klein nadelförmig, grob spindelförmig oder auch lanzettförmig, messen 3—15  $\mu$  in der Länge, sind vom Zelleib losgelöst und zeigen sich in der Umgebung zerstreut. Die gröberen Krystalloide zeigen auch 2 Schichtungen; scheinbare Doppelstruktur, wie schon oben geschildert wurde.

Bei den pyknotischen Kernen der Reticulumzellen ergibt sich hier und da eine gewisse Säurefestigkeit. Selten trifft man zwei homogene violette Kerne in einem Zelleib; die beiden Kerne sind dann gegenseitig facettiert wie die Knorpelzellen in der Knorpelhöhle. Vielleicht bedeutet das eine Kernteilung ohne Protoplasmatteilung. Derselbe Versuch mit Lanolin-Olivenöl ergibt im allgemeinen eine deutliche Zahlenzunahme der Lipoidzellen mit gröberen säurefesten Körperchen, welche aber den bräunlichen Ton nicht sehr deutlich zeigen. Die degenerierten Kerne der angeschwollenen Reticulumzellen weisen manchmal keine *Feulgens* Reaktion auf; sie sind alle mit blaß bräunlichen Granula gefüllt, welche man bis ins Protoplasma verfolgen kann. Bei Dahliafärbung werden die bräunlichen Granula in der Rindensubstanz im allgemeinen dunkelviolet tingiert, während die der Marksubstanz blaß violett und bräunlich schimmern. Die ersten sehen bei Hämatoxylin-Eosinfärbung so blaß aus, daß man sie kaum als braunes Pigment wahrnehmen kann, sie gehören also ganz unreifen bräunlichen Granula an. Die durch Dahlia gefärbten Granula (Dahliagranula) erfüllen nicht nur die reticuloendothelialen Zellen, sondern sind auch überall in den Reticulumfasern und in der Endothelschicht unregelmäßig zerstreut vorhanden. Die Kerne der Reticulumzellen sind oft durch Dahliagranula verdeckt; auch finden sich zuweilen gröbere Dahliagranula an der Kernmembran sowie im Kerninnern. Solche Granula lassen sich am deutlichsten durch Einspritzung von Lymphdrüsenemulsion und auch bei protrahiertem Hunger färben. Die ovoiden oder spindelförmigen gröberen Körperchen tingieren sich auch durch den Farbstoff ganz diffus dunkelviolet; dabei wird ihre Innenstruktur ganz verdeckt, ausgenommen bei gröberen Zentralkörperchen. Das bräunliche Pigment der atrophischen Fettzellen und der Gefäßintima nimmt dabei ebenfalls den gleichen Farbenton an.

Hals- und Inguinallymphdrüsen zeigen weder die bräunlichen Granula noch die spindelförmigen Krystalloide. Sie führen aber eine geringe Zahl von Reticulumzellen, welche selten grob rundlich verschmolzene Lipoidgranula besitzen. Bei der

Darreichung des nucleinsäuren Natrons konnte ich einmal etliche bräunliche Granula im Sinusendothel der Halslymphdrüse finden. Die Lipoidzellen der Milz und des Thymus sind äußerlich denjenigen der Gekröselymphdrüsen sehr ähnlich, aber weder bei gesunden noch bei Versuchstieren bilden sie größere rundliche, säurefeste Körperchen. Nur bei chronischem Hunger wird die Säurefestigkeit der Lipoidgranula allmählich undeutlich, und ein Stich ins Braune tritt zutage.

Die bräunlichen Granula der Gekröselymphdrüsen sind im allgemeinen bei farbigen Kaninchen viel deutlicher als bei Albinos. Welcher Zusammenhang zwischen den bräunlichen Granula und dem Melaninpigment besteht, mag eine reizende Frage für eine zukünftige Untersuchung sein.

Über die Melaninbildung gibt es eine Menge von Arbeiten, welche die nucleogene Herkunft des Pigmentes nachgewiesen haben (*Szily* u. a.). Unter ihnen ist diejenige über den Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom von *Rössle* \* besonders lehrreich. *Rössle* hat den betreffenden Vorgang ausführlich beschrieben und in schönen Abbildungen dargestellt; er hat gezeigt, daß mit dem Anwachsen der jugendlichen Sarkomzellen die Nucleolarsubstanz übermäßig zunimmt, die Chromatinsubstanz dagegen ungewöhnlich abnimmt bis der Kern fast vollkommen ausgeleert erscheint. Die vermehrte Nucleolarsubstanz bildet mitunter riesenhafte Körperchen, oder zeigt sich als Kernwandhyperchromatose, sogar auch wohl als Kernwandsprossung. Die Nucleolarsubstanz läßt sich ferner um den Kern herum im Protoplasma als fuchsinophile Körperchen nachweisen und bildet sich gegen die Randpartie des Zelleihs in fein körniges braunes Pigment um.

Im großen und ganzen stimmen also seine Beobachtungen über die Pigmentbildung im Melanosarkom mit denjenigen über die Spindelkörperchen- oder Lipofuscinbildung in Gekröselymphdrüsen überein. Da das epitheliale Pigment (Melanin) niemals Säurefestigkeit zeigt, bleibt mir aber noch der Zusammenhang des Melanins mit dem Lipofuscin fraglich, obwohl der letztere von *Kutscher-Bichbergen* (1922) auf Grund seiner histochemischen Forschungen behauptet wurde.

Durch diese histologischen Ergebnisse wird unumstößlich bewiesen, daß sich die bräunlichen Granula oder Körperchen auf der einen Seite auf die Lipoidgranula beziehen und auf der anderen Seite auf die Chromatinsubstanz. Die größeren rundlichen oder ovalen Körperchen entstehen allermeist aus Lipoidgranula, welche die aufgelöste Kernsubstanz der betreffenden Zellen adsorbieren, während die kleineren scholligen Granula aus degenerierter Chromatinsubstanz, welche gelegentlich Lipoidschollen resorbiert, entstehen.

Die Lipoidzellen sind keineswegs eine Eigenheit der Gekröselymphdrüsen allein, sie finden sich auch in vielen anderen lymphadenoiden Geweben. Allerdings ist die Pigmentbildung der Lipoidgranula in den letzteren sehr beschränkt, die größeren bräunlichen Körperchen zeigen sich nur ausnahmsweise und die spindelförmigen treten gar nicht zutage. Auf Grund dieser Tatsachen muß man wohl daran denken, daß der ursprüngliche Anstoß zur Körperchenbildung höchstwahrscheinlich auf Reichtum an Fett, Stromstärke sowie Alkalität der Chyluslymphe beruht (s. unten). Für die karyogene Herkunft des braunen Tons in den Körperchen spricht die Tatsache, daß der Reticulumzellkern sich manchmal als Ganzes in eine bräunliche Masse umwandelt und nachher in bräunliche Schollen zerfällt. Diese Annahme wird auch tatsächlich durch die

\* *Rössle*: Krebsforschg 2 (1904).

experimentelle Darreichung des nucleinsäuren Natrons bestärkt. Die bräunlichen Granula des Kaninchens nehmen mit der Lebensdauer allmählich zu, noch auffallender durch Verhungern des Organismus. Die experimentelle Erzeugung der Granula erzielt man leicht durch Einspritzung von Lymphdrüsenemulsion. Aber die den menschlichen Spindeldrüsen ähnlichen Granula fanden sich am häufigsten im Sacculus rotundus bei protrahiertem Hungerversuch vor.

Die wichtigsten Characteristica der menschlichen Spindeldrüsen — Spindelform, scheinbare Doppelstruktur, homogen leuchtende Grundsubstanz, Zentralkörperchen u. a. — stimmen wohl mit den bräunlichen Körperchen des Kaninchens überein. Allerdings führen die einzelnen Körperchen gewöhnlich nur einige der eben beschriebenen Merkmale.

Die bräunliche sowie säurefeste Entartung des Kernes tritt vorwiegend in den Gekröselymphdrüsen auf, während die krystalloiden lanzettförmigen Körperchen in der Regel nur auf den Sacculus rotundus beschränkt sind. Deshalb liegt es nahe anzunehmen, daß bei Kaninchen die Entstehungsbedingungen der typischen Spindeldrüsen auf zwei verschiedene Lymphgewebe, d. h. auf Gekrösedrüsen und Sacculus rotundus verteilt sind, während dies beim menschlichen Lymphapparat der Darmwand nicht der Fall ist.

*Affe.* Die Gekröselymphdrüsen der gesunden Affen haben auch viele bräunliche Granula im Marksinus wie die der Kaninchen. Sie sind gleich groß und meist fein schollig geformt. Sie sind fast immer bräunlich-rötlich; einfach bräunliche Granula sind schwer zu finden. Im Zelleib der Reticulumzellen sind die Granula regelmäßig zerstreut und zeigen wenig Neigung zur Verschmelzung. In der Rindensubstanz findet man angeschwollene helle Reticulumzellen, welche mit einigen ovoiden bräunlich-rötlichen Körperchen versehen sind. Diese Körperchen messen 3—15  $\mu$ , und zeigen manchmal eine äußere schmale bräunliche Zone und eine innere violett-rötliche Zone, in der man zuweilen Zentralkörperchen nachweisen kann. Diese Körperchen stammen vielleicht aus durch Reticulumzellen phagocytierten Kernklumpen und wohl auch aus eigenem degenerierten Kern, wie es schon bei den Kaninchen beschrieben wurde.

Die Körperchen gestalten sich bisweilen spindelförmig und den menschlichen Spindeldrüsen ziemlich ähnlich. Die Lipoidzellen sind sehr klein, haben viel weniger Lipoidgranula als die des Kaninchens, und der Übergang der letzteren in bräunliche Granula ist schwer nachweisbar. Einen sehr lehrreichen Befund bei Affen bietet die intrakaryogene Entwicklung des säurefesten Körperchens. Das Körperchen entsteht offenbar aus dem Nucleolus und zeigt manchmal einen braunen Ton. Es mißt 1—3  $\mu$  und ist rundlich oder ovoid. Dieses Körperchen besitzt oft ein feines hell leuchtendes Körperchen im Zentrum, was auf einen allgemeinen Ursprung des Zentralkörperchens in den Spindeldrüsen hindeutet. Der säurefest umgewandelte Nucleolus wächst durch appositionelle Hinzufügung der säurefest entarteten Chromatinsubstanz, und unter Umständen geht ein Kern als Ganzes in ein säurefestes Körperchen über. Selten ergeben sich zwei säurefeste Kerne in einem Zelleib, welche dann wie Knorpelzellen gegenseitig facettiert sind. Bei durch spontane Erkrankung gestorbenen Affen ergab sich eine Zahlenzunahme der bräunlichen Granula der reticuloendothelialen Zellen des Marksinus und der säurefesten Körperchen der angeschwollenen Reticulumzellen in der Rindensubstanz.

In Media und Intima der Lymphdrüsenarterien kommen oft zahlreiche, bräunlich-rötliche Granula vor, die sich länglich schollig gestalten und  $1-5\mu$  groß sind.

Die Dahlfärbung ergibt ungefähr die gleichen Resultate wie bei den Kaninchen, und im Randsinus findet man ein besonders schönes Bild der intranucleären Entwicklung der spindelförmigen Körperchen vor.

Kurz zusammengefaßt sind die Granula und Körperchen der Gekröselymphdrüsen bei Affen säurefester als die des Kaninchens. Bei Affen ist es auffallend, daß säurefeste Körperchen unzweideutig aus dem Nucleolus entstehen, welcher gelegentlich ein Zentralkörperchen zeigt.

*Rind.* Das Material wurde frisch vom Schlachthaus verwendet. Die Gekröselymphdrüse des Rindes ist mit mächtig entwickelten Trabekeln versehen, die hauptsächlich aus Bindegewebe und glatten Muskeln bestehen. Die Rinden- und Marksubstanz, der Intermediär- und Marksinus sind gegenseitig nicht sehr scharf abgesetzt. Die glatten Muskelfasern des Trabekels zeigen mitunter in geringer Zahl rundliche säurefeste  $1-2\mu$  große Granula, welche meist an beiden Kernpolen eingelagert sind. Außerdem haben sie zuweilen säurefeste Zellkerne, worüber ich in meiner Glanzzellenarbeit eingehend berichtet habe, jedoch zeigen sie keine sichere Beziehung zu den in Frage kommenden bräunlichen Granula.

Die Reticuloendothelien des Marksinus sind mit zahlreichen gelblich-bräunlichen, fein scholligen Granula, welche selten einen rosigen Farbenton besitzen, so dicht gefüllt, daß der betreffende Kern als ein hell rundliches Feld erscheint. Diese Granula entstehen meist in loco, teilweise werden sie jedoch durch Lymphstrom von der Rindensubstanz hierher transportiert, um dann durch die Reticuloendothelien des Marksinus aufgenommen zu werden.

Der Reticulumzellkern weist sehr lehrreiche Veränderungen auf (Abb. 2, a—f), deren Darlegung für die heute noch herrschende Pigmentlehre bestimmend sein dürfte. Die Kernsubstanz tingiert sich manchmal diffus rosig und fein granuliert. Die Granulation wird nach und nach deutlicher und bekommt allmählich einen braunen Ton. Die Säurefestigkeit der Kernsubstanz kann man im Kernkörperchen am deutlichsten nachweisen, und das Körperchen erhält diese Beschaffenheit noch weiter, während bei der üblichen Granulation die Säurefestigkeit verloren geht, und an ihrer Statt ein bräunlicher Ton in den Vordergrund tritt. Schließlich wird das Kernkörperchen ebenfalls bräunlich, und dadurch wandelt sich der Kern in eine scharf begrenzte rundliche Masse um, welche aus lauter bräunlichen Granula besteht. Diese Kerne können natürlich ihre eigene Kontur nicht lange behalten, und die bräunlichen Granula gehen ins Protoplasma über. Wenn das Protoplasma früher degenerativ aufgelöst wird als der Kern, dann wird der mit bräunlichen Granula gefüllte Kern aufgebläht und die Kerngrundsubstanz wird wasserhell. Der aufgeblähte Kern wird über  $30\mu$  große und die bräunlichen Granula kommen in der wasserhellen Grundsubstanz sehr scharf zum Vorschein. Die Granula werden zum Teil wandständig und kommen manchmal zur Verschmelzung; dadurch entstehen  $3-5\mu$  große, oval oder kurzspindelförmig gestaltete Körperchen. Teilweise häufen sich die bräunlichen Granula in zentraler Zone an und formen sich in gröbere (6 bis  $15\mu$ ), ovale oder kurzspindelförmige Körperchen um. Das Schicksal des wasserhell angeschwollenen Kerns ist gewöhnlich Ausbruch der Kernmembran und Freiwerden der bräunlichen Granula, aber gelegentlich wird er auch von den Reticulumzellen phagocytiert. Diese merkwürdige Kerndegeneration entspricht meines Erachtens der sog. Chromatinauslaugung nach *Schmaus* und *Albrecht*<sup>10</sup>, obgleich die Chromatinsubstanz schon in bräunliches Pigment umgewandelt ist. Auch *Stolnikow*<sup>11</sup> hat schon eine ähnliche Kerndegeneration bei durch Phosphor vergifteter Froschleber schön abgebildet (s. seine Abb. 49). Der aufgeblähte Kern, welcher so seinen Inhalt verloren hat, sieht wie eine Fettvakuole aus.

Also, die in den Reticuloendothelien befindlichen zahlreichen Granula werden zum Teil in denselben Zellen gebildet und zum Teil in den durch sie phagocytierten. Außerdem darf man nicht vergessen, daß sich die bräunlichen Granula in den relativ gesunden Reticulumzellen ganz langsam und ohne merkbare Kernveränderung entwickeln, ganz analog den Abnutzungspigmenten in andern parenchymatösen Organen. Aber dieser Vorgang ist im Kern schwer hervorzuheben, vielleicht sind die Granula im Kern noch farblos und werden erst im Protoplasma bräunlich. Diese Annahme gilt, wie später gezeigt wird, in gleicherweise für die Abnutzungspigmente im allgemeinen.

Die bräunlichen Granula der Rindenlymphdrüsen sind einige Mikren groß und neigen wenig zur Verschmelzung. Die Reticulumzellen des Marksinus führen nur eine geringe Menge von Lipoid und die Lipoidgranula nicht so deutlich wie die des Kaninchens und des Affen. Die kleinen Massen oder Schollen des Lipoides färben sich rötlich violett und zeigen manchmal einen bräunlichen Farbenton, aber sie haben keinen so innigen Zusammenhang mit den oben genannten bräunlichen Granula.

In der Rindensubstanz der Gekröselymphdrüsen findet man in Reticuloendothelien eine geringe Zahl bräunlicher Granula, welche vorwiegend in den Endothelien des perifollikulären Sinus vorkommen. Hier und da finden sich rötlich-bräunliche, ovale oder kurzspindelförmige Körperchen ( $3-5\mu$ ) vor, welche man wahrscheinlich als frei gewordene Kernkörperchen der Reticulumzellen ansehen kann.

Bei *Fulgens* Reaktion tingieren sich keine der oben genannten bräunlichen Granula. Anfangs kommt ein bräunliches Stich im größeren Körperchen des aufgeblähten blaß violetten Reticulumzellkerns zum Vorschein. Die Chromatinsubstanz zeigt im allgemeinen keinen deutlichen braunen Ton, solange die Kernmembran noch ihre Färbbarkeit besitzt. Inzwischen wird die Kernmembran immer blässer, bis ihre Kontinuität auf einer Seite unterbrochen wird. In einem solchen Kern entwickeln sich bräunliche Granula allmählich deutlich, insbesondere in der die Kernmembran verwischenden Seite, und die Granula gehen ins Protoplasma über. Auf der umgekehrten Seite kann man noch die die Farbenreaktion gebende Kernmembran, wo stellenweise Chromatinsubstanz angehäuft ist, und unregelmäßig geformte Chromatinstränge vorfinden.

Ein ganz anderes Bild zeigen die Hämolymphtdrüsen des Rindes. Die Sinusendothelien führen keine bräunlichen Granula, während die angeschwollenen Sinusreticulumzellen zuweilen mit Lipoid beladen sind. Das Lipoid stellt sich als ganz unscharf begrenzte Granula dar, sie tingieren sich blaß gelblich rosig. Nirgends sind die säurefesten bräunlichen Granula zu sehen. Im Sekundärknötchen treten die mit Lipoid reichlich beladenen angeschwollenen Reticulumzellen vor, deren Lipoidgranula rötlich violett gefärbt sind, und nur geringe Tendenz zum Konfluieren zeigen. Größere säurefeste Körperchen und säurefeste Zellkerne sind in den Hämolymphtdrüsen kaum zu finden.

Kurz zusammenfassend kann man sagen, daß bei den Gekröselymphdrüsen des Rindes die bräunlichen Granula der Reticuloendothelien außerordentlich deutlich sind, wodurch die nucleäre Herkunft der bräunlichen Granula sicher gestellt ist. Obgleich bei den anderen Tierarten auch die nucleogene Herkunft ziemlich deutlich darzustellen ist, ist das intranucleäre Vorkommen der in Frage kommenden Granula nicht so leicht festzustellen, wie bei dem Rinde. Die säurefesten Kernkörperchen vergrößern sich allmählich mit der Aufblähung des Kerns und wandeln sich in oval oder kurzspindelförmige, rötlich-bräunliche Körperchen um,

welche an die menschlichen Spindelkörperchen erinnern. Im letzten Stadium der Kernaufblähung sammeln sich die bräunlichen Granula im peripheren oder im zentralen Teil des Kerns, wo sie sich in schollige, ovale oder kurzspindelförmige Körperchen umformen. Die letztgenannten zweierlei Vorgänge zeigen sich vielleicht auch bei menschlichen Lymphdrüsen, wo die bräunlichen Granula auch im Kern nachzuweisen sind.

*Schwein.* Rinden- und Marksubstanz der Gekröselymphdrüsen beim Schwein sind voneinander nicht so scharf abgesetzt wie beim Kaninchen. Im dickeren Trabekel finden sich mäßig zahlreiche glatte Muskelfasern, und ihr Kern ist zuweilen säurefest, aber es sind keine säurefesten Granula perinucleär nachweisbar. In den Reticuloendothelien des Lymphsinus ist stellenweise eine ganz geringe Zahl bräunlicher Granula vorhanden. Diese Granula kommen zerstreut im Protoplasma vor und haben keine Neigung zum Verschmelzen. Im Intermediär- und Marksinus ergibt sich gelegentlich ein sehr merkwürdiges Bild (Abb. 1, B). Der Lymphsinus ist mit mannigfaltig geformten Schollen und Krystalloiden gefüllt und sehr scharf von dem Lymphdrüsenparenchym abgesetzt. Die Schollen färben sich teilweise rötlich-violett oder bräunlich-rötlich und messen meist 2—18  $\mu$ . Die größeren Schollen formen sich oval oder kurzspindelförmig; die spindelförmigen zeigen oft krystalloide Beschaffenheit und bilden Übergangsformen zu den zunächst stehenden Krystalloiden. Diese Schollen gehören schlechtweg zu den Lipoidzellen des Sinusreticulum, aber ihre Zell- und Kerngrenze ist unsicher. Mit *Feulgen's* Verfahren ergeben diese Schollen und Krystalloide keine Reaktion, und die normalerweise reagierenden Zellkerne des Reticulumsgewebes haben deutlich abgenommen. Die Krystalloide haben einen blaß-bräunlichen oder bräunlich-rötlichen Farbenton und eine stark lichtbrechende homogene Grundsubstanz. Sie gestalten sich mannigfaltig, meist aber spindelförmig, rhombisch, nadelförmig, stäbchenförmig oder unregelmäßig eckig. Ihre morphologischen Beschaffenheiten sind ganz analog den der lanzettförmigen Krystalloide des Sacculus rotundus beim Kaninchen.

In der Rindensubstanz findet sich eine geringe Zahl von Lipoidzellen. Die Lipoidgranula sind relativ spärlich und gestalten sich in 3—8  $\mu$  große rundliche oder ovale Granula, die sich allermeist rötlich violett färben, und nur selten einen braunen Ton aufweisen. Die größeren Granula sind zuweilen kurzspindelförmig, zeigen aber weder Doppelstruktur noch Zentralkörperchen. In der perifollikulären Rindensubstanz findet man gelegentlich 2—3  $\mu$  große ovale, bräunlich rosige Körperchen, die sich manchmal im Kern vorfinden und innigste Beziehung mit den Kernkörperchen haben.

*Pferd.* Die Gekröselymphdrüsen des Pferdes zeigen eine ziemlich deutliche Grenze zwischen Mark- und Rindensubstanz. Für die allgemeine Lehre der säurefesten Granula ist hervorzuheben, daß zahlreiche, säurefeste Granula führende Monocyten dicht in den Marksträngen vorhanden sind. Die säurefesten Granula sind ungefähr ein Mikron groß und kennzeichnen sich durch ihre tief violette Farbe. Sie kommen so dicht im Protoplasma vor, daß der Zellkern als ein heller Hof zutage tritt.

In den Reticuloendothelien des Sinus sind ganz spärliche bräunliche Granula zerstreut vorhanden und diese sind säurefester als die des Rindes sowie des Schweins. Säurefeste Kerne der Reticulumzellen kann man gelegentlich vorfinden, selten aber bräunlich angeschwollene Kernkörperchen, welche allem Anschein nach den menschlichen Spindelkörperchen ähneln. In der Rindensubstanz zeigen sich spärliche Lymphoidzellen, die manchmal gröbere ovale, bräunlich-rötliche Lipoidgranula führen.

*Weißes Ratte.* Die *Peyerschen* Platten des Dünndarms sind mit etlichen Lipoidzellen versehen, welche oft in Kerndegeneration — meist Chromatolyse — geraten und kleinschollige säurefeste Granula führen. Unter den zuletzt genannten sieht

man eine geringe Zahl von blaß bräunlich-rötlichen oder einfach bräunlichen Granula; größere, spindelförmige oder ovale Körperchen sind hingegen wenig vorhanden. In den Gekröselymphdrüsen kommen mäßig zahlreiche Lipoidzellen vor, welche eine ganz ähnliche Beschaffenheit wie die der *Peyerschen* Platten haben. Im Lymphsinus sieht man hier und da eine Art von chromatolytischem Vorgang der Reticulumzellen. Die Kerne schwellen an, färben sich blaß violett mit einem bräunlichen Stich, und es entstehen darin zahlreiche feinkernige bräunliche Granula. Manchmal geht die Chromatolyse so deutlich vor sich, daß der Kern ganz wasserhell wird und nur Kernkörperchen und Kernmembran ihre



Abb. 3. Entwicklungsstufen und Degenerationsformen der Spindelkörperchen (Sp.K.) in menschlichen Gekröselymphdrüsen. KFJ-Methode. a 1–2  $\mu$  große Sp.K., die durch gebräuchliche Färbungen nicht nachzuweisen sind, zeigen schon zwei Schichten. Fall eines Hingerichteten, Nr. 2 ♂, 32 Jahre alt. b Zwei typische Sp.K. Fall eines Hingerichteten, Nr. 1 ♂, 27 Jahre alt. c Vergrößerung der Körperchen durch Hinzufügung von kleineren, säurefesten Granula. Schrumpfniere, SN. 539, ♂ 50 Jahre alt. d Maulbeerartiges Körperchen aus demselben Entwicklungsmechanismus wie oben. Encephalitis epidemica, SN. 563, ♂, 60 Jahre alt. e Zwei schöne Sp.K. mit 1–2 Zentralkörperchen. Dasselbe Material. f Ein großes homogenes krystalloides Sp.K. (20  $\mu$ ). Encephalitis epidemica, SN. 595, ♂, 37 Jahre alt. g Vakulär verändertes Zentralkörperchen bricht den Seitenbauch des Sp.K. aus. Dasselbe Material. h Vakuläre Veränderung der Zentralkörperchen der Sp.K. Fall eines Erhängten, Nr. 2, ♂, 26 Jahre alt. i Mammiakrebs, SN. 600, ♀, 40 Jahre alt. j Fall eines Erhängten, Nr. 1, ♂, 32 Jahre alt und k katarrhalische Pneumonie. SN. 620, ♂, 29 Jahre alt, zeigen verschiedene vakuläre Degeneration der Sp.K. l Zwei größere, bräunliche Körperchen, die bei marantischen Krankheiten in den Fettzellen immer zu finden sind. Chronische Lungentuberkulose. SN. 633, ♂, 19 Jahre alt.

Kontur in bräunlichem Ton zeigen. Im wasserhellen Kerninhalt sieht man bisweilen feinschollige, farblos leuchtende Granula, welche der farblosen Vorstufe des Lipofuscins sehr ähnlich sind<sup>12</sup>.

Was das Wesen der eben genannten eigenartigen Kerndegeneration betrifft, so möchte ich sie vorläufig der sog. Chromatinauslaugung (*Schmaus* und *Albrecht*<sup>13</sup>) gleichstellen. Das will sagen: Der säurefest degenerierte Kern wird mit Lymphstrom durchströmt, wovon Chromatinschwund und Kernaufblähung herrühren. Stromstärke und Alkalität der Gekröse-Chyluslymphe ist begreiflicherweise deutlicher als die der Lymphe in anderen Körperregionen.

Es ist zu beachten, daß sich in den Rattenlymphdrüsen manchmal viele Fettkörnchenzellen finden. Sie sammeln sich in einem kleinen rundlichen Haufen an und führen relativ größere Fetttröpfchen, die bei Paraffineinbettung zu echten Vakuolen übergehen, und zeigen keine säurefeste Substanz.



Bei der *Hausratte* findet man in den Reticulumzellen des Sinus sowie des Markstrangs zahlreiche bräunliche Granula und säurefestes Lipoid, welches überall eine Transformation zu bräunlichen Körperchen darstellt. Im Vergleich mit der weißen Ratte ist die Reichlichkeit des bräunlichen Pigments sehr ausgeprägt, was man wahrscheinlich in einen gewissen Zusammenhang mit der Hautfarbe bringen kann. Bisweilen ergibt sich ein säurefest umgewandelter Kern, aber spindelförmige Körperchen sind noch nicht nachgewiesen worden.

*Hund.* In den Gekröselymphdrüsen des Hundes findet man eigentlich weder bräunliche Granula noch gröbere säurefeste Körperchen vor. Die Reticulumzellen des Marksinus zeigen viele kleine säurefeste Granula, sie sammeln sich manchmal an der Kernwand, zeigen jedoch kein Verhältnis zum bräunlichen Pigment. Auch enthalten diese Zellen reichliches Lipoid, welches unscharf begrenzte Schollen bildet und keine Neigung zur Bildung von ovalen oder spindelförmigen Körperchen aufweist.

*Meerschweinchen.* Die Gekröselymphdrüsen der Meerschweinchen zeigen eine ziemlich deutliche Grenze zwischen Rinden- und Marksubstanz, doch ist die letztere viel schmaler als die erstere. Im Reticulumgewebe des Marksinus ist eine geringe Zahl von Lipoidzellen verstreut. Die Zahl ihrer Lipoidgranula ist relativ gering und diese haben meist einen bräunlichen Ton. Sie sind rundlich, oval, selten kurz spindelförmig und manchmal um den hell blasigen Kern herum radspeicheartig angeordnet. Die bräunlichen Granula der Reticulumzellen sind bei Meerschweinchen ganz spärlich vorhanden.

Die angeschwollenen Reticulumzellen der Rindensubstanz besitzen bisweilen rundliche oder ovoide, rötlich-violette Granula, welche vorwiegend aus den phagocytierten Kernbröckchen hervorgehen. Man kann auch bei Meerschweinchen rötlich-bräunlich tingierte Zellkerne vorfinden, aber dies gehört im allgemeinen zu den Seltenheiten.

### Epikrise.

Auf Grund der bisher angeführten Tatsachen kann man nicht umhin anzunehmen, daß die tierischen bräunlichen Granula bzw. die säurefesten Körperchen allem Anschein nach mit den menschlichen Spindelkörperchen auf gleicher Stufe stehen. Unter den verschiedenen Beobachtungen über die bräunlichen Granula und die Spindelkörperchen sind die Entwicklungsvorgänge am lehrreichsten und am wichtigsten, weil, wenn man sie systematisch und ausführlich studiert, das Wesen der Spindelkörperchen sich mit Leichtigkeit aufklären läßt. Trotz der Mannigfaltigkeit des Entwicklungsmechanismus haben die in Frage kommenden Körperchen etwas Einheitliches: sie bestehen nämlich alle aus den Abbauprodukten der Kernsubstanz und der Lipoidsubstanz. Ungeachtet der Tierarten ist der Entwicklungsmechanismus wie folgt zusammenzufassen:

1. Umwandlung des Kernkörperchens (Abb. 4. g, h, q).

Kernkörperchen verhalten sich, wie nach *Zacharias*<sup>14</sup> bekannt, ganz anders als Chromatinkörnchen. Färberisch entwickeln die ersteren eine ausgesprochene Acidophilie, wenn sie mit einem sauer-basischen Farbgemisch, z. B. *Ehrlichs* Triacid, behandelt. Sie reagieren histochemisch ebenfalls anders als die Chromatinsubstanz, die ausschließlich aus Nucleoproteiden besteht; vor allem mit künstlichem Magensaft, konzentrierter Kochsalzlösung, Säure und Alkali. Somit gehen die Ansichten der

Untersucher darin wenig auseinander, daß die Kernkörperchen der Somazellen unorganisierte Abfallprodukte des Kernstoffwechsels sind



Abb. 4. Intracelluläre Entwicklungsmechanismus der Sp.K. in menschlichen Lymphdrüsen. a—e Hämatoxylinfärbung. f KfJ-Methode mit Hämatoxylinnachfärbung. Die übrigen Bilder KfJ-Methode. a Blaß gelbliches Flöckchen im Kerninnern. Schrumpfnüere, SN. 589. ♂, 50 Jahre alt. b Im Kerninnern ziemlich scharf begrenztes gelbliches Körperchen, welches mit Hämatoxylin noch deutlich tingierbar ist. Dasselbe Material wie oben. c Scharf begrenztes spindelförmiges Körperchen im Kerninnern. Hellhof um das Körperchen sichtbar. Dasselbe Material wie oben. d In Kerneinbuchtung eingekleistes gelblich-bräunliches Körperchen. Der Kern chromatinarm, an seinem unteren Pol ein gelbliches Flöckchen. Dasselbe Material wie oben. e Ein bräunliches großes Körperchen in oligochromatischem Kern. Dasselbe Material wie oben. f Zentralkörperchen führendes Sp.K. in mit Hämatoxylin schön gefärbtem Kern. Hellhof um das Sp.K. sichtbar. Sarkom aus Peritoneum, SN. 632, ♂, 37 Jahre alt. g Lymphocytenkern mit säurefestem Nucleolus. Der letztere besitzt ein Zentralkörperchen. Mammakarzinom, SN. 600. ♀, 40 Jahre alt. h Umlagerung und säurefeste Umwandlung der Chromatinsubstanz, die einen Stich ins Braune zeigt. Dasselbe Material wie oben. i Diffuse säurefeste Umwandlung des Lymphocytenkerns geht in unten folgende Degeneration über. Schrumpfnüere, SN. 589. ♂, 50 Jahre alt. j Ziemlich scharf begrenzte säurefeste Körperchen im Lymphocytenkern, die an die sog. grobkörnige Kernwandhyperchromatose erinnert. Dasselbe Material wie oben. k Säurefeste Umwandlung des durch Makrophagen aufgenommenen Lymphocytenkerns. Rectumkarzinom, SN. 595. ♂, 37 Jahre alt. l Entwicklung des scharf begrenzten säurefesten bräunlichen Körperchens aus chromatolytischem Kern. Dementia senilis, SN. 601. ♀, 69 Jahre alt. m Ausbildung der größeren und kleineren säurefesten bräunlichen Körperchen an degenerierter Kernwand. Dasselbe Material wie oben. n Intracelluläres, bräunlich-rosiges Körperchen an der Kernmembran der Reticulumzelle. Meningoencephalitis, SN. 491. ♂, 31 Jahre alt. o Degenerierter Kern mit halbmondförmiger Vakuole und an ihrer Konkavseite anliegendem säurefestem Körperchen. Dementia senilis, SN. 601. ♀, 69 Jahre alt. p Fast ausgereiftes Sp.K. in chromatolytischem Reticulumzellkern. Encephalitis epidemica, SN. 563. ♂, 60 Jahre alt. q Reticulumzellkern wandelt sich als Ganzes in einen großen, Sp.K. um, in dem zwei säurefeste sog. Kapselnucleoli deutlich zu sehen sind. Rectumkarzinom, SN. 595. ♂, 37 Jahre alt. r Gleichartige Umwandlung wie oben, mit deutlichem Zentralkörperchen. Um das Sp.K. zahlreiche kleine säurefeste Körnchen, die durch Kernwandspaltung entstanden sind. Dementia senilis, SN. 601. ♀, 69 Jahre alt. s Seltsame Veränderung einer kleinen geschrumpften Zelle, die als Ganzes in ein bräunliches Körperchen übergeht. Ihr Kern deutlich säurefest. Peniskarzinom, SN. 596. ♂, 67 Jahre alt.

(Haecker<sup>15</sup>, Carlier<sup>16</sup>), und daß ihre Substanz von dem Chromatin zu trennen ist (Heidenhain<sup>17</sup>). Meiner Erfahrung nach fallen die Kernkörperchen bei Feulgen-Reaktion immer negativ aus, bei der KfJ-

Methode aber oft positiv; also muß man, wie ich in der Einleitung geschrieben habe, daraus schließen, daß sie keine Nucleoproteide, sondern freie Nucleinsäure bzw. deren Abbauprodukte enthalten.

Die Säurefestigkeit und der Glanz der Kernkörperchen nehmen bei den abgenutzten reticuloendothelialen Zellen manchmal zu. Mit der Vergrößerung bekommen die Körperchen in ihrem peripherischen Teil einen Stich ins Braune. Bei dieser Umwandlung ist sehr bemerkenswert, daß im Zentrum des Nucleolus ein hell leuchtendes Körperchen erscheint, welches als Zentralkörperchen fortdauernd in reife Spindelkörperchen oder in braune Körperchen übergeht. Bei der Degeneration der letzteren schwillt das Zentralkörperchen, wie schon angeführt, vakuolär an und die ovalen Körperchen sehen dadurch der Hefe ähnlich.

Die Vakuolenbildung des Nucleolus ist seit *Lubosch*<sup>18</sup> als Kapselnucleolen in normalen Geweben schon wohl bekannt. Bei durch Phosphor vergifteter Froschleber u. a. beobachteten schon *Ogata*<sup>19</sup> und *Stolnikow*<sup>20</sup>, daß safranophile Körner (*Ogatas* Plasmosomen bzw. *Gaules*<sup>21</sup> Nebenkerne) aus dem Zellkern ins Protoplasma übergehen und sich später mit Bläschenbildung schalenförmig umwandeln (s. Abb. 4 bei *Ogata* und Abb. 2 bei *Stolnikow*). Im großen und ganzen sind diese Gebilde den der Hefe ähnlichen Spindelkörperchen fast gleich. Beim Menschen bricht das Zentralkörperchen vorzugsweise aus dem Seitenbauch der Spindelkörperchen aus und entwickelt sich an der Oberfläche in kleiner Vakuole (Abb. 3. g). Der säurefest umgewandelte Nucleolus nimmt nach und nach an Größe, an Glanz und am braunen Ton zu und mit der Kernwanddegeneration werden sie ins Protoplasma befreit. Den eben beschriebenen Entwicklungsvorgang trifft man vor allem bei lymphatischen Zellen der menschlichen Lymphdrüsen deutlich an, bei tierischen Lymphdrüsen findet er dagegen meist im Reticulumzellkern statt.

2. Umlagerung und säurefeste Umwandlung der Chromatinsubstanz (Abb. 4, f—p).

Die Chromatinsubstanz des ganz gesunden Zellkerns zeigt wenig Säurefestigkeit, doch kommen in anscheinend unveränderten Kernen auch wohl Anhäufungen von säurefester Chromatinsubstanz an der Kernwand zum Vorschein und zeigen teilweise schon einen blaß bräunlichen Ton, indem sie sich allmählich oval oder spindelförmig von der Umgebung absetzen. Hinsichtlich des menschlichen Materials ist dieser Vorgang besonders bei chronischen Krankheiten der Bauchhöhle (Ascites, unspezifische sowie tuberkulöse chronische Peritonitis) und bei marantischen und kachektischen Krankheiten (chronische allgemeine Tuberkulose, Dementia senilis, Schrumpfnieren, Anämie, bösartige Geschwülste), ferner bei subakuten und chronischen Entzündungen der Gekröselymphdrüsen selbst, deutlich ausgeprägt. In solchen Fällen entstehen an der Kernmembran mehrere säurefeste unregelmäßige Chromatinanhäufungen, welche nach der Degeneration der Kernmembran als freie säurefeste

Körperchen erscheinen und sich in spindelförmige Körperchen umformen. Je zahlreicher und größer die Körperchen werden, desto blässer, d. h. oligochromatischer wird der betreffende Kern, bis er ganz wasserhell wird (Abb. 4, e, l, m).

Die oben genannte Kernveränderung stimmt wohl mit der bisher schon bekannten Kernwandhyperchromatose, namentlich der grobkörnigen, und in gewissem Maße mit der Karyorrhesis überein. Von der grobkörnigen Kernwandhyperchromatose (Abb. 4, j) ist schon früher bekannt, wie *Schmaus* und *Albrecht*<sup>22</sup> schön abgebildet haben, daß bei ihr scharf begrenzte ovale oder kurzspindelförmige Körperchen sich an der Kernmembran befinden. Allerdings werden die Körperchen nicht immer säurefest, sondern sie bekommen nur unter bestimmten Bedingungen Säurefestigkeit und nur in Peritoneallymphdrüsen können sie sich weiter in besondere Körperchen entwickeln. Dabei dürfte man vielleicht die Auslaugung des degenerierten Kerns durch lipoidreiche Chyluslymphe ins Auge fassen. Unter den verschiedenen Tierarten zeigen gealterte und verhungerte Kaninchen diesen Vorgang ziemlich deutlich. Er ähnelt dem bei Menschen mit den obengenannten Krankheiten, bloß sind die Körperchen des Kaninchens nicht so säurefest wie beim Menschen. Mit der Zunahme der Säurefestigkeit und der Größe wandeln sie sich allmählich in scharf begrenzte kurzspindelförmige Körperchen um, deren Außenseite der Kernmembran angeschmiegt ist.

Ganz gleichgestaltete Gebilde, die glänzend homogen und lanzett-, navicellen-, wetzsteinförmig sind, wurden schon früher von *Thoma*<sup>23</sup>, *Strohe*<sup>24</sup> u. a. im Carcinonzellkern und Protoplasma schön abgebildet, besonders ist aufsehenerregend, daß der erstere ein kernartiges Gebilde im Innern der lanzettförmigen Körperchen fand. Die Bedeutung solcher sog. Einschlußkörperchen für die Carcinometiologie tritt, wie bekannt, heutzutage schon in den Hintergrund, aber die Beziehung zwischen ihnen und den in Frage kommenden Spindelkörperchen ist nicht weniger bemerkenswert. Fraglich bleibt dann nur, ob die Einschlußkörperchen eine pigmentbildende Fähigkeit haben. Schon *Steinhaus*<sup>25</sup> hat im Anschluß an seine Studien über die Einschlußkörperchen in Geschwulstzellen angenommen, daß die Zellkerne aller Wahrscheinlichkeit nach an der Pigmentbildung beteiligt sind. Ich<sup>26</sup> glaube auch, daß sie unter Umständen doch diese Fähigkeit zeigen können, weil ich in Myomgewebe dieses Phänomen schon festgestellt habe.

3. Säurefeste Umwandlung des ganzen Zellkerns (Abb. 4, q—s; Abb. I, a, b).

Man trifft diesen Vorgang nicht sehr häufig an; allerdings ist er deswegen sehr lehrreich, weil der betreffende Kern als ganzes mit seinen morphologischen Characteristica in ein Spindelkörperchen übergeht. Anfangs wird der Kern diffus säurefest und etwas kleiner — es handelt sich wohl gewissermaßen um eine karyopyknotische Entartung. Beim

Menschen entwickeln sich dabei in der Regel keine feinen bräunlichen Granula — aber bei Tieren treten sie in den Vordergrund — sondern tief violette gröbere Schollen oder ein einziges größeres Spindelkörperchen aus dem betreffenden Kern. Die tief violetten Schollen sind vornehmlich in lymphocytären Kernen der chronisch entzündeten Lymphdrüsen anzutreffen, während das größere Spindelkörperchen ausschließlich in reticuloendothelialen Zellkernen nachzuweisen ist. Die säurefesten Kerne schimmern später diffus bräunlich-rötlich, homogen, und im Zentrum tritt ein helles, rundliches, kleines Körperchen zutage: sie nehmen dann die allgemeinen Eigenschaften der Spindelkörperchen an. Dabei verrät sich die karyogene Entstehung durch Reste etwaiger Kernstrukturen, z. B. Kerneinbuchtung, Kernmembran, Chromatinstränge usw. (Abb. 4, s). Um den säurefesten Kern herum treten zuweilen kleine rundliche säurefeste Körperchen auf und ordnen sich kranzartig an. Sie können also als eine Art Kernwandsprossung im Sinne von *Schmaus* und *Albrecht* betrachtet werden. Zu beachten ist, daß solche umgewandelte Kerne durch *Ciaccios* Sudan III-Färbung eine schwach sudanophile Beschaffenheit zeigen. Über die fettige Degeneration der Chromatinkörner haben schon *Schmaus* und *Albrecht*<sup>27</sup> bei Degeneration des Nierenepithels durch Gefäßunterbindung geschrieben.

Die oben geschilderte Kernveränderung findet meist in den Lymphdrüsen statt, wo sich durch den Reiz des chronischen Ascites oder der chronischen Peritonitis abnorm viele Spindelkörperchen entwickeln. Bei Versuchstieren, namentlich bei Rind und Ratte, werden die säurefest veränderten Kerne sehr schnell blaß bräunlich und wandeln sich in kleinschollige, bräunliche Granula um. Allerdings findet man bei Kaninchen und Affen selten ein größeres Spindelkörperchen, welches sich aus einem ganzen Kern entwickelt.

#### 4. Umwandlung der Kernwandsprossen (Abb. 4, r).

Oben berührte ich schon vorläufig den Entwicklungsvorgang durch Kernwandsprossung. Sie ist nichts anderes als eine Folgeerscheinung der Kernwandhyperchromatose, wo die umgelagerten Chromatinmassen durch die Degeneration der Kernmembran sich ins Protoplasma ausstülpen. Größere Kernwandsprossen sehen wie Bohnen mit Keimsproß aus, manchmal haben sie keinen sichtbaren Stiel, sondern ragen unmittelbar aus dem Kern hervor. Feine Sprossen sind im allgemeinen schwer darzustellen, sie lassen sich am deutlichsten durch Dahliafärbung nachweisen; man muß dabei aber beachten, daß die färbbaren Sprossen nicht immer bräunliche Körperchen oder Spindelkörperchen werden. Die feinen Sprossen befreien sich von der Kernmembran und zerstreuen sich in Reticulumzellen sowie in Fasern. Sie sind in den normalen Lymphdrüsen des Menschen (Hingerichtete) und gealterten Kaninchen zahlreich vorhanden, und stellen alle möglichen Übergangsformen in die typischen Spindelkörperchen dar (Abb. 6). Daraus ergibt sich, daß die befreiten

feinen Sprossen mit der normalen Entwicklung der Spindelkörperchen untrennbar verknüpft sind. Dagegen sind die anderen 5 Schema des hier behandelten Entwicklungsvorgangs mehr oder weniger als krankhafte Veränderung des Kerns anzusehen.

#### 5. Umwandlung der Lipoidgranula.

Neben der Chromatinsubstanz erwies sich Lipoid als ein wichtiger Komponent der Spindelkörperchen, was ich schon oben berührt habe. Die Reticulumzellen der tierischen Lymphdrüsen haben manchmal so reichlich Lipoid aufgespeichert, daß die Zellkerne dadurch ganz verdeckt sind. Durch die Überladung werden diese Zellen früher oder später von einer gewissen Entartung, welche meist durch Kerndegeneration repräsentiert ist, heimgesucht. Unter den Kerndegenerationen vollziehen sich oft Chromatolyse und Chromatinauslaugung und dann gehen sie so weit, daß manche Lipoidzellen durch Karyolyse in Kernschwund geraten, welcher durch *Feulgens* Reaktion sicher festgestellt werden kann. Bei den Lipoidzellen ist der Zelleib angeschwollen, und seine Grenze wird unscharf. Die Lipoidgranula schmiegen sich ineinander und bekommen teilweise einen bräunlichen Ton und Glanz, welche den Spindelkörperchen eigentümlich sind. Während bei den Gekröselymphdrüsen der Versuchstiere solche veränderte Lipoidgranula lägliche oval werden, gestalten sie sich beim *Sacculus rotundus* des Kaninchens bisweilen krystalloid spindelförmig oder lanzettförmig (Abb. 2).

Der oben angeführte Entwicklungsvorgang ist bei Tieren sehr deutlich bei Menschen aber nicht sehr auffallend, weil dabei die Lipoidzellen gewöhnlich in geringerer Zahl vorhanden sind. Die Lipoidzellen der menschlichen Gekröselymphdrüsen erweisen sich bei bösartigen Geschwülsten, Schwangerschaft, Anämie, Leukämie und bei Säuglingen als ziemlich deutlich.

Bei einem Sektionsfall von Endometritis puerperalis habe ich ein sehr ausgeprägtes lehrreiches Bild beobachtet. Die Gekröselymphdrüsen zeigten braune Atrophie — das Parenchym war schlaff, atrophisch und bräunlich, und die Kapsel relativ verdickt. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich eine starke Mobilisation der lymphocytären und histiocytären Elemente. In den Marksträngen viele Lipoidzellen, welche mit zahlreichen Lipoidgranula gefüllt sind und durch Hämatoxylinkernfärbung meist keinen Kern nachweisen lassen. Unter den gewöhnlichen Lipoidgranula, die bei der KFJ-Methode violett matt und unscharf begrenzt sind, sieht man scharf abgesetzte, glänzend rötlich-violette oder bräunlich-rötliche. Die rötlich-violetten Granula formen sich in der Regel rundlich oder ovoid und zeichnen sich nicht so schön wie die bräunlich-rötlichen, die allermeist spindelförmig und scharf von der Umgebung abgesetzt sind. Die letzteren müssen in jeder Hinsicht als die typischen Spindelkörperchen angesehen werden, und zwischen ihnen und den gröberen Spindelkörperchen des Reticulumgewebes ergibt sich ein fließender Übergang (Abb. 5).

In diesem Falle konnte ich mich also sicher davon überzeugen, daß die Lipoidgranula der degenerierten Lipoidzellen in die typischen Spindel-

körperchen übergehen. Der histologische Befund der Lipoidzellen bei Säuglingen ist interessanterweise demjenigen des tierischen sehr ähnlich. Die braune Nuance und die spindelige Zwangsform der betreffenden Lipoidgranula kommen höchst wahrscheinlich von der absorbierten



Abb. 5. Spindelkörperchenbildung in Lipoidzellen des Markstranges in Gekröselymphdrüse. Die blaß rötlich, unscharf begrenzten Lipoidgranula werden zu tief bräunlich rötlichen, scharf begrenzten kleinen Sp.K., die schließlich in Retikulungewebe übergehen (a, b und c). 1 Lymphocyt. Vgl. Abb. 2g--i. Endometritis puerperalis. SN. 592, ♀, 22 Jahre alt.

Kernsubstanz her, indem sie vom ausgelaugten oder aufgelösten Kern aus diffundieren.

#### 6. Umwandlung der phagocytierten Kernbröckel.

Selbst bei gesunden Lymphdrüsen kommen, wie bekannt, stets mehr oder weniger die durch Reticulumzellen aufgenommenen Kernbröckel vor. Aus diesen Bröckeln können ebenfalls

Spindelkörperchen oder bräunliche Granula entstehen; dafür spricht sehr die experimentelle Einspritzung von Lymphdrüsenemulsion. Allerdings ist die Unterscheidung der aus den betreffenden Zellkernen der Makrophagen in loco entstandenen Körperchen von den aus den phagocytierten Kernbröckeln entwickelten sehr schwer. Man kann diesen Vorgang manchmal in tierischen Geweben, namentlich in der Rinden-

substanz der Affenlymphdrüsen wahrnehmen. Bei Menschenmaterial konnte ich mitunter einen durch Histiocyt aufgenommenen Lymphocytenkern als Ganzes in ein säurefestes Körperchen übergehen sehen (Abb. 4, k).

Auf Grund der oben erörterten histologischen Tatsachen kann man sich 2 Formen des Entwicklungsvorgangs der Spindelkörperchen vorstellen; einmal liegen die Abbauprodukte der Chromatinsubstanz den Spindelkörperchen zugrunde, ein anderes Mal die Lipoidgranula. Lipoidreiche Spindelkörperchen, welche auf der Lipoidgrundsubstanz durch sekundäre Resorption der Chromatinsubstanz ausgebaut werden, sind vornehmlich rundlich oval und dick rötlich-violett, dagegen zeigen lipoidarme

Spindelnkörperchen, welche aus der Chromatinsubstanz durch die sekundäre Adsorption des Lipoids gebildet werden, vorzüglich spindelige oder eckige Form und eine bräunlich-rötliche Farbe.

Bei den Versuchstieren vergrößern sich deutlich die lipoidreichen Körperchen hauptsächlich durch die gegenseitige Verschmelzung (Abb. 2, i, j), dagegen wachsen die bräunlichen lipoidarmen Körperchen nur sehr dürftig (Abb. 2, a—f). Im menschlichen Material variiert die Größe der

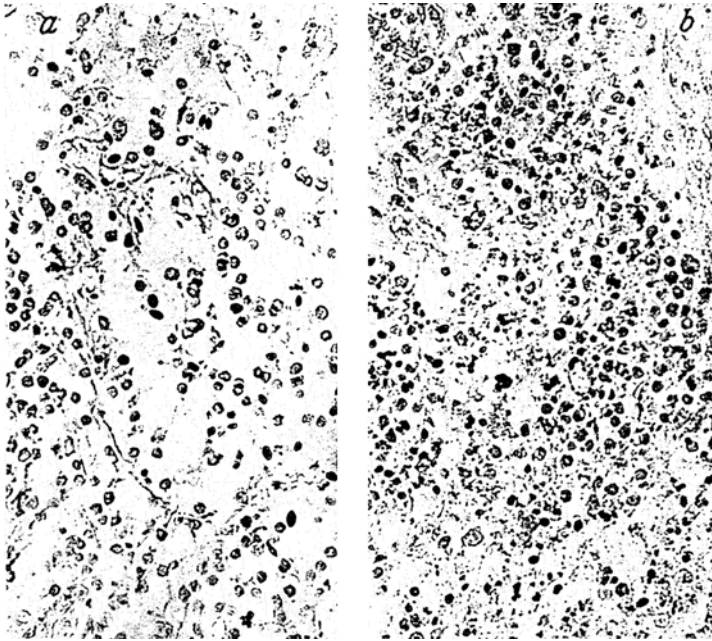


Abb. 6. Gekröselymphdrüsen des Hingerichteten. KFJ-Methode. a Typische Sp.K. im Reticulumgewebe des Marksinus. Nr. 1. ♂. 27 Jahre alt. b Zahllose, etwas unregelmäßige Sp.K. Dazwischen zahlreiche feinste ( $1-2\mu$ ) Sp.K. (vgl. Abb. 4a), Nr. 2. ♂. 32 Jahre alt.

Spindelnkörperchen zwischen  $0,5$  und  $20\mu$ , und einer Länge von über  $12\mu$  muß damit als abnorm angesehen werden. Der Wachstumsvorgang der menschlichen Spindelnkörperchen geht in zwei verschiedenen Richtungen vor sich. Erstens werden sie durch Adsorption oder Ablagerung der Kernsubstanz sowie des Lipoids allmählich größer, also durch einen der Vergrößerung der verschiedenen Konkremeute ziemlich analogen Mechanismus. Für die Erklärung der etwaigen Schichtung der Spindelnkörperchen gilt die rhythmische Ablagerung der Bestandteile wie bei den Konkremen-ten. Zweitens werden sie durch appositionelle Hinzufügung der feinen Körperchen größer. Diesen Vorgang findet man oft in den menschlichen Präparaten, und zwar bei einem deutlich pathologischen Zustand. Um



das gröbere bräunliche Spindelkörperchen herum fügen sich mehrere kleine rötliche Körperchen an und dadurch entsteht ein einer Maulbeere ähnliches Bild. Bei gesunden Erwachsenen zeigen sich immer viele Spindelkörperchen, aber sie sind meist regelmäßig spindelförmig und nicht sehr groß. Bei lebhafter Entwicklung der Spindelkörperchen sind deren Gestalt und Farbe sehr vielseitig, besonders dann, wenn es sich um kachektische Krankheiten handelt. Die Spindelkörperchen sind dabei unregelmäßig eckig und schwach säurefest, da sie reich an Kernsubstanz und arm an Lipoid sind. Am Rand des bräunlichen Körperchens sieht man bisweilen rötlich-violette Schollen oder einen schalenartigen Saum, welche man als Apposition der säurefesten Lipoidsubstanz auffassen kann (Abb. 3, c. d).

Es ist sehr interessant, daß man einen gewissen Rassenunterschied der Spindelkörperchen vorfindet. Die Berliner Materialien ergeben ebenfalls fast immer mehr oder weniger Spindelkörperchen. Sie sind jedoch im allgemeinen sehr klein, meist 1—5  $\mu$  selten 12  $\mu$  groß, größtenteils führen sie relativ große Vakuolen und schwellen dadurch oft blasenförmig an, so daß sie fast aussehen wie die hefeähnlich angeschwollenen bräunlichen Körperchen des verhungerten Kaninchens. Die typischen Spindelkörperchen konnte ich nur in etwa einem Fünftel der Fälle nachweisen. Die eingehende Beschreibung der Berliner Materialien verschiebe ich für die demnächst kommende statistische Arbeit.

Durch welchen Mechanismus die im Kern entstandenen Spindelkörperchen ins Protoplasma übergehen, ist eine reizvolle Frage. Es dürfte allerdings sehr schwierig sein, diese Aufgabe zu lösen, ohne daß man lebende Zellen unmittelbar beobachtet. Die einzelnen histologischen Befunde, welche sich ab und zu ergaben, möchte ich demnächst systematisch zusammenstellen, um daraus einen wahrscheinlichen Rückschluß zu ziehen (Abb. 4, a—f).

Bei ganz frisch seziierten Fällen verfolgte ich durch Hämatoxylinfärbung die Entwicklungsstufen der Spindelkörperchen im Kerninnern. Ich neige dazu, den Beginn der Körperchenentwicklung darin zu erblicken, daß im Kern der Reticulumzellen ein gelbliches amorph unregelmäßiges Flöckchen zum Vorschein kommt. Das Flöckchen verdichtet sich allmählich, bis es sich von der Umgebung scharf abhebt. In diesem Stadium zeigt es sich als ein blaß bräunliches Körperchen, wenn man bei Hämatoxylinfärbung eine gründliche Differenzierung durch HCl-Lösung ausgeführt hat. Wenn aber die Differenzierung nur ganz schwach gemacht wird, wird das Körperchen so dick blau tingiert, daß man es als Chromatinklumpen leicht übersehen kann. Das gereifte Spindelkörperchen des Kerns leuchtet in bräunlichem Glanz und färbt sich nicht mehr durch gewöhnliches Hämatoxylin, sondern nur noch durch *Heidenhains* Eisenhämatoxylin. Bei genauer Beobachtung erweist sich ein solches Spindelkörperchen mit dünner Chromatinmembrane umhüllt, durch Chromatinstränge gestützt, und die Längsachse des Spindelkörperchens und des Kerns sind immer parallel gestellt. Allerdings ist es zu groß, um in Kerninnern hängen zu bleiben, so daß es sich infolge seines Gewichtes verlagert; seine Chromatinmembran verschmiegt sich mit der Kernwand, um dann den nächststehenden Vorgang auszuführen.

Das Spindelkörperchen wird allmählich durch Innendruck des Kerns nach außen verdrängt und an der verschmiegten Stelle wird die Kernmembran ausgedehnt, bis sie durch Druckatrophie in Schwund gerät. Inzwischen wird eine neue Membran durch die Verdickung der Chromatinmembran an der Innenseite des Spindelkörperchens ausgebildet. Durch Vollendung dieses neuen Häutchens wird das Spindelkörperchen von dem Kerninhalt vollständig ausgeschlossen. Das Körperchen bleibt trotzdem in innigster räumlicher Beziehung mit dem Mutterkern; es keilt sich in die genau passende Einbuchtung der Kernmembran ein. Bei ungenauem Hinschauen kann man es leicht für ein im Kerninnern eingeschlossenes Körperchen halten, weil die Außengrenze des Körperchens an der Stelle der verschwundenen Kernmembran liegt. Der oben beschriebene Mechanismus stimmt mit demjenigen des Übertritts von kolloidalem Kerninhalt ins Cytoplasma überein, worüber schon *W. Berg*<sup>28</sup> im Jahre 1932 berichtete.

Die abnorm deutliche Entwicklung der Spindelkörperchen ist natürlich ein pathologischer Vorgang und wird gewöhnlich im Gefolge der Reticulumzellen-Vermehrung und Degeneration des Sinus zustande kommen. Streng genommen gilt selbst ein einziges Spindelkörperchen im Zellkern wohl auch als pathologisch. Allerdings liegt es nahe anzunehmen, daß das Ausscheiden eines kleinen Spindelkörperchens an dem betreffenden Kern, abgesehen von einer vorläufigen Chromatinverminderung, keine nennenswerte Störung verursacht (Abb. 4, f). Normalerweise keimen die Spindelkörperchen, wie schon gesagt, aus ganz kleinen Kernwandsporen. Die Kernwandeinbuchtung, wo das Spindelkörperchen eingekeilt war, wird sich ganz langsam ausgleichen, und dadurch wird sich das Spindelkörperchen allmählich vom Kern entfernen; aber die Längsachsen der beiden Gebilde behalten noch weiter ihre parallele Stellung. Bei erschöpftem Zellkern verlangsamt sich die Ausscheidung des Körperchens; es wird im Kerninnern zu groß, als daß es ohne mechanische Störung den Mutterkern verlassen könnte.

Obschon aus den oben angeführten Befunden anzunehmen ist, daß ein deutliches Spindelkörperchen des Kerninnern eine pathologische Erscheinung ist, so gelten doch die mäßig zahlreich zerstreuten, mittelgroßen Spindelkörperchen im Reticulumgewebe eigentlich nicht als besonders pathologisch (Abb. 6); man kann wohl mit Sicherheit behaupten, daß sie wie die Abnutzungspigmente zur physiologischen Pathologie gehören. In gewissen allgemeinen und lokalen Stoffwechselstörungen werden die Peritoneallymphdrüsen in Mitleidenschaft gezogen, insbesondere ihre reticuloendothelialen Zellen. In ihrem Kern häufen sich die Abbauprodukte des Kerneiweißes durch Nucleinstoffwechselstörung übermäßig an. Um über diese Störung hinweg zu kommen, müssen die Zellen eine Notmethode zu Hilfe nehmen, nämlich die Spindelkörperchenbildung oder die mitotische Kernteilung. Deshalb gilt die Ausscheidung der Spindel-

körperchen, wenn sie in geeigneter Zeit und Weise vor sich geht, für die betreffenden Zellen als Wiederherstellung des normalen Kernstoffwechsels.

In dieser Richtung verhalten sich lymphocytäre Zellen ganz anders. Die Bildung der säurefesten Substanz oder der Spindelkörperchen in diesen Zellkernen führen fast immer zu einer totalen Kernveränderung, und der Kernzerfall scheint unentrinnbares Schicksal zu sein. Die Spindelkörperchen sind sehr widerstandsfähig gegen Chemikalien und nach dem Absterben der Mutterzellen gehen sie in Reticulumgewebe über. Selten werden sie im Sinushumen frei, und durch Histiocyten aufgenommen. Im Protoplasma der Histiocyten tritt eine schmale ringförmige Lichtung, d. h. eine sog. Verdauungs- oder Resorptionszone, um das Spindelkörperchen herum auf, und das Körperchen wird allmählich immer blässer. Aber ich habe noch nie eine mit zahlreichen Körperchen gefüllte Riesenzelle beobachtet, wie sie *K. Tanaka*<sup>29</sup> bei seiner Forschung der Saccharomykosis der Gekröselymphdrüsen beschrieben hat.

Bei meiner ersten Veröffentlichung über die Spindelkörperchen widersprachen wegen ihres merkwürdigen Aussehens einige Fachgenossen (*Kon, Katsunuma* u. a.) meiner Ansicht. Sie neigen zu der Annahme, daß meine Körperchen nichts anders als eine Art von Hefe nach *Tanaka* sind. Deshalb möchte ich hier noch einige Erörterungen anschließen. Bei meinen Körperchen sind *Grams*che Färbung, Glykogenfärbung nach *Best* und Sporenfärbung ganz negativ. Die Spindelkörperchen ordnen sich manchmal reihenförmig im Sinusendothel und einige davon verschmelzen miteinander, aber man findet keine echte Sproßbildung oder Kettenbildung wie bei der Hefe vor. Durch das Tierexperiment ist keine Pathogenität der Spindelkörperchen nachzuweisen, während die der Hefe sehr auffallend ist (s. unten). Bei kachektischen Krankheiten sieht man zahllose Körperchen im Lymphsinus, wo sich keine neutrophile, wohl aber eine geringe Zahl eosinophiler Leukocyten vorfindet, welche normale Zellelemente der Gekröselymphdrüsen sind (Abb. 7). Die Majorität der Fälle zeigt aber eine deutliche Reticulumzellenvermehrung, welche nicht die Folge einer Vermehrung der Spindelkörperchen, sondern umgekehrt die Ursache der Spindelkörperchenvermehrung ist, weil man in solchen Fällen fast immer den eigentlichen Grund für die Reticulumzellenvermehrung feststellen kann.

Ich habe versuchsweise Emulsion von menschlichen Gekröselymphdrüsen, welche zahlreiche Spindelkörperchen führten, gleichnamigen Lymphdrüsen des gesunden Kaninchens eingepfht. Dabei ergab sich keine nennenswerte Pathogenität, während bei Impfversuchen mit Hefe, die ich selbst von menschlichen Gekröselymphdrüsen züchtete, eine heftige eitrige Entzündung zutage trat (s. unten). Eine besondere Beachtung verdient der Nachweis, daß durch 50%ige Schwefelsäurelösung die Spindelkörperchen und Lipofuscin keine morphologische

Beeinträchtigung erleiden, während die Hefe, die Protozoen und Schimmelpilze (ausgenommen ihre Sporen) und andere Bakterien mit allen Gewebeelementen zusammen innerhalb 3 Tage durch sie spurlos aufgelöst werden, und daß wenn man 40%ige Kalilauge an die Stelle der Schwefelsäure setzt, man ungefähr das umgekehrte Resultat bekomme. Zum praktischen Nachweis des *Sacchalomyces* haben sich Dermatologen schon konzentrierter Kalilauge bedient. Für den Nachweis der Spindelkörperchen und des Lipofuscins ist aber konzentrierte Schwefelsäure am besten, besonders dann, wenn das Gewebe vorher entfettet war,

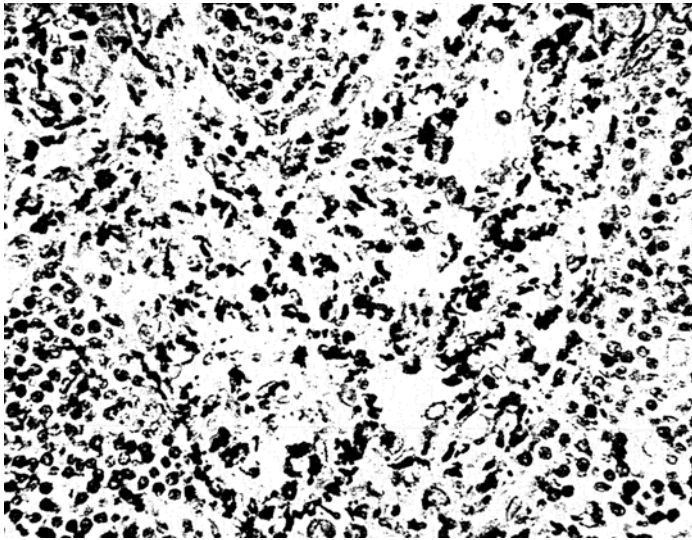


Abb 7. Histologisches Bild bei brauner Atrophie der menschlichen Gekrösenlymphdrüse. Reticulumzellen-Vermehrung und Degeneration des Marksinsus, worin sich zahllose unregelmäßige Sp.K. entwickeln, die jedoch keine entzündliche Reaktion des Reticulumgewebes erzeugen. KFFJ-Methode mit Hämatoxylinnachfärbung. Schrumpfniere, SN. 589, ♂, 50 Jahre alt (vgl. Abb. 4c).

weil durch sie alle anderen möglichen Gewebsbestandteile sowie Lebewesen grundsätzlich aufgelöst werden.

Der Kulturversuch wurde 15mal mit möglichst frischem Menschenmaterial und 2mal mit Kaninchenmaterial vorgenommen. Als Kulturmethoden bediente ich mich möglichst verschiedener Verfahren; dabei mußte ich manchmal besondere Techniken von Spezialisten zu Hilfe nehmen, für deren Bereitstellung ich den Herren des hiesigen Bakteriologischen Instituts hiermit herzlich danken möchte.

Die Kulturmethoden, die ich benutzte, waren folgende: A. Aerobe Kulturen mit schwach alkalischen ( $p_H = 7,2$ ) Nährböden — 1. Traubenzuckeragar in Platte und Schräge, 2. Nähragar in Platte und Schräge, 3. Blutagar, 4. Rindserum nach Löffler, 5. erstarrtes Serum, 6. Nährbouillon, 7. Traubenzuckerbouillon. B. Aerobe

Kulturen mit schwach sauren Nährböden — 1. Nähragar in  $p_H = 6.8-6.6$ , bei  $37^\circ C$  und  $22^\circ C$ , 2. Traubenzuckeragar in  $p_H = 6.8$ , bei  $37^\circ C$  und  $22^\circ C$ , 3. Nährbouillon in  $p_H = 6.8-6.6$ , bei  $37^\circ C$ . C. Anaerobe Kulturen — 1. Traubenzuckeragar, 2. Blutagar, 3. Leberleberbouillon bei  $37^\circ C$  und  $22^\circ C$ , 4. Traubenzuckerbouillon (Hokken-Methode) bei  $37^\circ C$  und  $22^\circ C$ . Die zuletzt genannten beiden Bouillons wurden bis zu 3 Wochen ab und zu mikroskopiert. Dabei sind die Spindelkörperchen bis zum Ende der dritten Woche im Bodensatz vorzufinden. D. Bei 5tägiger Beobachtung im hängenden Bouillontropfen zeigen die Spindelkörperchen keine Formveränderung. E. Tierpassage — die Emulsion der Spindelkörperchen zahlreich führenden menschlichen Lymphdrüsen wurde in Gekröselymphdrüsen des gesunden Kaninchens eingespritzt. Wöchentlich wurde die Tierpassage bis zur 5. Generation wiederholt. Die eingespritzten menschlichen Spindelkörperchen sind nur in der ersten Generation ganz spärlich nachweisbar.

Die Spindelkörperchen gedeihen niemals in den oben genannten Nährböden. Allerdings ergab sich nur einmal eine Hefekolonie in Nähragarplatte bei  $22^\circ C$ . Die Kolonie ist rundlich und etwas erhaben, nassend und glänzend, färbt sich blaß rosig. Bei den Gärungsproben der Hefe mit verschiedenen Zuckerarten (Glucose, Galaktose, Dextrin, Saccharose, Mannit, Lactase, Maltose) bildet sie kein Gas, sondern eine Säure, die bei Glucose, Galaktose und Dextrin besonders deutlich hervortritt. Die Kultur mit Lactusmolke ergibt überhaupt keine Farbenveränderung, die mit Milch weist nur wenige Gerinnungserscheinungen auf. Wie *K. Tanaka* mitteilte, zeigte seine Hefe eine deutliche Gasbildung mit Milch- und Traubenzucker, bildet jedoch wenig Säure. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die von mir isolierte Hefe nicht die ganz gleichen Beschaffenheiten hat wie die von *Tanaka*. Dennoch müssen wir schließen, daß irgend eine Hefe bisweilen — nach *Tanaka* etwa 10%, nach eigenem Versuch etwa 8,3% — tatsächlich in menschlichen Gekröselymphdrüsen schmarotzt, ohne daß sie mit den Spindelkörperchen in Beziehung steht. Die Spindelkörperchen sind, wie schon gezeigt, in 100% der erwachsenen menschlichen Leichen, einschließlich der Hingerichteten und Selbstmörder nachgewiesen. Im Jahre 1931 hat *T. Azuma*<sup>30</sup> anlässlich der Untersuchung über Verfettung der Gekröselymphdrüsen ein merkwürdiges lipoidhaltiges Körperchen nachgewiesen. Obwohl ihm der Kulturversuch nicht geglückt zu sein scheint, kam er schließlich doch zu der Vermutung, daß sein Körperchen nichts anderes als *Tanakas* Hefe sein könne.

Blastomyceten der menschlichen Gekröselymphdrüsen sind übrigens selten bekannt. Im Jahre 1895 haben *Corselli* und *Frisco*<sup>31</sup> einen Fall von Sarkom mit Ascites chylosa, die durch eine pathogene Blastomyceten verursacht war, mitgeteilt. Bei Pferden kommt gelegentlich eine eigenartige Saccharomycosis vor, die zuerst von *Rivolta*<sup>32</sup> beschrieben wurde und zu einer erheblichen entzündlichen Verdickung der Lymphgefäße und Lymphdrüsen führt. Auch *Tokishige*<sup>33</sup> hat über eine ähnliche Erkrankung bei Pferden in Japan berichtet.

Über die Pigmentbildung der Spindelkörperchen möchte ich hier einige vergleichende Erwägungen mit Lipofuscin ausführen. Die Spindelkörperchen kommen meist erst im schulpflichtigen Lebensalter zum Vorschein und treten bei Erwachsenen zu 100% auf, indem sie mit dem Alter an Zahl zunehmen. Bei greisen und abgemagerten Leichen sind sie sehr zahlreich. Sie besitzen eine bräunliche Eigenfarbe und sind zum Teil mit Sudan III und Nilblausulfat tingierbar, dagegen ist weder die histochemische Reaktion des Eisens, noch des Gallenpigments oder des Lipochroms nachweisbar. Auf Grund dieser Beschaffenheit müssen wir dabei schlechtweg an das Abnutzungspigment — Lipofuscin — denken. Außer-

dem möchte ich hier darauf aufmerksam machen, daß sich, wie wir schon früher berichtet haben, Lipofuscin auch aus dem Zellkern entwickeln und durch die KFJ-Methode färben läßt<sup>34</sup>. Die intranucleäre Entwicklung dieses Pigments kann man, wie schon oben gezeigt, mit modifizierter Anilinwasserdahliafärbung und auch mit der KFJ-Methode einwandfrei feststellen.

Leipziger Physiologen (*Gaule, Ogata, Stolnikow, Lukjanow*<sup>35</sup>) studierten schon früher eifrig die Kernveränderung der Drüsenzellen bei physiologischen und pathologischen Zuständen der Amphibien. In den Abbildungen dieser Arbeiten kann man beliebige spindelförmchenähnliche Chromatinkörner (sog. Plasmosomen nach *Ogata* bzw. Nebenkerne nach *Gaule*) ausfindig machen, welche aus safranophil umgewandelten Zellkernen herstammten. Dabei muß es aber, glaube ich, dahingestellt bleiben, ob tatsächlich Zymogenkörner und neuer Zellkern aus dem sog. Nebenkerne gebildet werden können, weil meiner Erfahrung nach Zymogenkörner niemals Säurefestigkeit besitzen. Am interessantesten ist *Stolnikow*'s Arbeit. Bei chronischer Phosphorvergiftung der Frösche hat er festgestellt und schön abgebildet, daß die Kerne der entarteten Leberzellen eigenartige safranophile Chromatinkörner bilden. Die letzteren formen sich ovoid oder kurzspindelförmig und wandeln sich später in braunes Pigment um. Hier war also, wenn es sich auch um eine niedrigere Tierklasse handelt, schon der Zusammenhang zwischen den Abbauprodukten der Chromatinsubstanz und dem braunen Pigment gezeigt. Leider hat *Stolnikow* dabei keine Lipoidfärbung ausgeführt, und ich möchte die durch Phosphor bedingte Fettstoffwechselstörung der Leberzellen für die Pigmentbildung in gewissem Maße verantwortlich machen, da er auch durch Exstirpation des Froschfettkörpers eine safranophile Veränderung der Leberzellkerne nachgewiesen hat.

Bei den unten folgenden Untersuchungen verhalten sich die Spindelförmchen und Lipofuscin ganz analog:

1. Eigenfarbe -- gelblich-bräunlich, 2. Bleichen mit  $H_2O_2$  -- entfärbt sich innerhalb 24 Stunden, 3. KFJ-Methode -- bräunlich-rötlich, 4. Dahliafärbung -- dunkelviolet, 5. *Feugens* Reaktion -- negativ, 6. 50%ige Schwefelsäure -- deutlich widerstandsfähig, 7. 40%ige Kalilauge -- aufgelöst bzw. aufgequollen, 8. *Ciaccios* Sudan III -- gelblich-rötlich, 9. Nilblausulfat -- teilweise bläulich gefärbt, 10. Berlinerblau-Reaktion -- negativ, 11. *Gumelinsche* Reaktion -- negativ, 12. Lipochromreaktion -- negativ, 13. Beginn des Vorkommens -- ungefähr im schulpflichtigen Lebensalter, 14. Hungerversuch bei Tieren -- Zunahme an Zahl und Größe deutlich, 15. chronische Krankheiten -- Zunahme an Zahl und Größe deutlich, 16. Genese -- aus Chromatinsubstanz.

Wir haben schon über eine Art von säurefestem braunem Pigment in atrophischen Fettzellen bei marantischen Krankheiten berichtet. Die bräunlichen Granula zeigen auch ein inniges Verhältnis mit der Kerndegeneration, wie bei den Spindelförmchen. Sie gestalten sich ovoid, werden 2—3  $\mu$  groß und die größeren zeichnen sich durch das der Hefe

ähnliche Aussehen mit Vakuolenbildung aus (Abb. 3, I). Ferner finden wir (*Hamazaki* und *Omori*<sup>36</sup>) eine Art von säurefesten bräunlichen Granula im Pigmentepithel des Auges, und zwischen ihnen und den Fuscinkörpern des Pigmentepithels bestehen allerlei Übergangsformen. Die ersteren zeigen sich interessanterweise als das berühmte Guanintapetum bei manchen Fischen, z. B. Karausche, Kalpen u. a. Also, die säurefesten bräunlichen Granula und der Guaninkörper des Pigmentepithels gehören beide zu Abbauprodukten der Nucleinsäure und stellen Vorstufen der Fuscinkörner dar, die als physiologisch vorkommendes Lipofuscin angesehen werden.

Wenn wir das Facit aus den soeben beschriebenen Befunden ziehen, so müssen wir schließen, daß die oben genannten verschiedenen säurefesten bräunlichen Granula — die Spindelkörperchen, die bräunlichen Granula der Reticulumzellen in Gekröselymphdrüsen, des Pigmentepithels, der atrophischen Fettzellen und Lipofuscin — alle zusammen zu derselben Kategorie gehören und daß sie vorwiegend aus endogener säurefester Substanz und daneben auch aus Lipoid bestehen. Bei Stoffwechselstörung der Nucleoproteide entstehen die endogenen säurefesten Granula in loco aus dem Zellkern, dabei besteht manchmal gleichzeitig Lipoidstoffwechselstörung. Die letztere bildet wahrscheinlich ein günstiges Moment für die Pigmentbildung. Ob das Lipoid für die Abnutzungspigmente ein unentbehrlicher Bestandteil ist oder nicht, darüber gehen die Ansichten noch auseinander (*Gierke*<sup>37</sup>).

#### Zusammenfassung.

Die Spindelkörperchen, über die ich zuerst im vergangenen Jahre berichtet habe, zeichnen sich durch ihre scharf begrenzte Spindelform, leuchtend bräunliche Eigenfarbe und Säurefestigkeit aus. Die Spindelform wird jedoch durch verschiedene Bedingungen — entzündlicher Reiz, Lipoidablagerung, Vakuolenbildung, appositionelle Hinzufügung von kleineren Körperchen, Rassenverschiedenheit usw. — leicht beeinflusst. Hinsichtlich histochemischer und genetischer Betrachtung gehören die Spindelkörperchen zu einer Art von braunem Abnutzungspigment und werden durch eine Nucleinstoffwechselstörung von dem örtlichen Zellkern gebildet.

Bei gewissen allgemeinen und lokalen Krankheiten entwickeln sich die Spindelkörperchen in Gekröselymphdrüsen, insbesondere im Reticulumgewebe sehr zahlreich, sie stehen in inniger Beziehung mit der schon bekannten Kerndegeneration — namentlich Umlagerung des Chromatins, Chromatinauslaugung, grobkörnige Kernwandhyperchromatose, Kernwandsprossung, Karyorrhexis und anderes. Jedoch muß man wohl annehmen, daß, weil die Spindelkörperchenbildung für die Peritoneallymphdrüsen eigentümlich ist, irgend eine besondere Bedingung dabei vorhanden sein muß. Die letztere ist noch nicht ganz geklärt, aber höchst

wahrscheinlich treten die schon physiologisch bestehenden chronischen Reize aus der Peritonealhöhle und Durchströmung mit der lipoidreichen Chyluslymphe in den Vordergrund. Für die Chromatinauslaugung und Chromatolyse sind die Stromstärke und die Alkalität derselben Lymphe verantwortlich.

Die Spindelkörperchen finden sich zu 100% in den Gekröselymphdrüsen der gesunden und kranken Erwachsenen, sie vermehren sich bei Ascites, kachektischen Krankheiten, Anämien usw. sehr deutlich. Dabei werden die solche Spindelkörperchen reichlich enthaltenden Lymphdrüsen schlaff, atrophisch, bräunlich, es geht also sog. braune Atrophie vor sich, und histologisch zeigen sich neben Spindelkörperchen allgemeine Mobilisation der lymphocytären Elemente und Hyperplasie der Reticulumzellen. In einem solchen Reticulumgewebe finden sich oft zahllose Spindelkörperchen, ohne daß sie eine nennenswerte Störung der Umgebung ausübten.

In gesunden Gekröselymphdrüsen von Hingerichteten und Selbstmördern finden sich auch zahlreiche Spindelkörperchen, jedoch nicht so ausgeprägt, wie bei den erkrankten. Allerdings vermochte ich im Reticulumgewebe mit der KFJ-Methode ganz kleine Spindelkörperchen nachzuweisen, welche höchstwahrscheinlich von den durch Kernwandspaltung entstandenen Chromatinkörnern herkommen. Bei der Untersuchung der Berliner Materialien offenbarte sich ein deutlicher Rassenunterschied der Spindelkörperchen, indem neben einer geringen Zahl typischer Spindelkörperchen viele Zwischenformen von menschlichen Spindelkörperchen und Tierformen des Kaninchens auftraten.

Bei verschiedenen Tieren kommen auch bräunliche Granula reichlich vor, welche, ebenso wie die menschlichen Spindelkörperchen, zu den braunen Abnutzungspigmenten gehören, was sich morphologisch und genetisch beweisen läßt. Allerdings gibt es, wenn auch selten bei den Tieren auch typische Spindelkörperchen, welche allem Anschein nach den menschlichen gleichwertig sind. Die experimentelle Erzeugung der Spindelkörperchen läßt sich relativ leicht durch protrahierten Hungerversuch und durch Einspritzung von Lymphdrüsenemulsion in Gekröselymphdrüsen erzielen.

Wegen ihrer merkwürdigen Gestalt wäre man versucht die Spindelkörperchen für eine Art Lebewesen zu halten, aber es läßt sich dafür allerdings bakteriologisch und biologisch kein Beweis erbringen. Wie schon *K. Tanaka* bewiesen hat und ich selbst auch bestätigen konnte, kommt in menschlichen Gekröselymphdrüsen bisweilen eine Art *Saccharomyces* vor, welche jedoch keine nennenswerte Schädigung ausübt. So steht meines Erachtens fest, daß die in Frage kommenden Spindelkörperchen und das *Saccharomyces* Gekröselymphdrüsen in keinerlei Beziehung zueinander stehen.



## Schrifttum.

- <sup>1</sup> Hamazaki: Virchows Arch. **295**, 703 (1935). — <sup>2</sup> Feulgen u. Rossenbeck: Hoppe-Seylers Z. **135**, 203 (1924). — <sup>3</sup> Hamazaki: Arb. Med. Fak. Okayama **5**, 205 (1937). — <sup>4</sup> Starling: Principles of human physiol. London 1933. — <sup>5</sup> Rössle: Aschoffs pathologische Anatomie, Bd. I. Jena 1923. — <sup>6</sup> Hamazaki: Trans. jap. path. Soc. (Verh. jap. path. Ges.) **26**, 206 (1936). — <sup>7</sup> Hamazaki: Virchows Arch. **295**, 703 (1935). — <sup>8</sup> Ono: Hokkaido-Igaku-Zasshi (jap.) **14**, 1832 (1936). — <sup>9</sup> Schmaus u. Albrecht: Virchows Arch. **138**, Suppl.-Bd., 1 (1894). — <sup>10</sup> Schmaus u. Albrecht: Virchows Arch. **138**, Suppl.-Bd., 1 (1894). — <sup>11</sup> Stolnikow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. 1887, 1. — <sup>12</sup> Rössle: Aschoffs pathologische Anatomie, Bd. I. Jena 1923. — <sup>13</sup> Schmaus u. Albrecht: Virchows Arch. **138**, Suppl.-Bd., 1 (1894). — <sup>14</sup> Zacharias: Zit. nach Heidenhain. — <sup>15</sup> Häcker: Arch. mikrosk. Anat., I. Mitt. **41**, 452; II. Mitt. **42**, 279 (1893). — <sup>16</sup> Carlier: Zit. nach Heidenhain. — <sup>17</sup> Heidenhain: Plasma und Zelle. Jena 1907. — <sup>18</sup> Lubosch: Zit. nach Heidenhain. — <sup>19</sup> Ogata, M.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1883**, 406. — <sup>20</sup> Stolnikow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl.-Bd. 1887, 1. — <sup>21</sup> Gaule: Zbl. med. Wiss. **19**, 561 (1881). — <sup>22</sup> Schmaus u. Albrecht: Virchows Arch. **138**, Suppl.-Bd., 1 (1894). — <sup>23</sup> Thoma: Fortschr. Med. **1889**, Nr. 11. — <sup>24</sup> Stroebe: Beitr. path. Anat. **11**, 1 (1892). — <sup>25</sup> Steinhaus: Zbl. Path. **11**, 593 (1891). — <sup>26</sup> Hamazaki: Jap. J. Canc. Res. **31**, 199 (1937). — <sup>27</sup> Schmaus u. Albrecht: Virchows Arch. **138**, Suppl.-Bd., 1 (1894). — <sup>28</sup> Berg, W.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **28**, 565 (1932). — <sup>29</sup> Tanaka, K.: Tokyo-Igakkai-Zasshi (jap.) **32**, 1013 (1919). — <sup>30</sup> Azuma, T.: Tokyo-Igakkai-Zasshi (jap.) **45**, 554 (1931). — <sup>31</sup> Corselli u. Frisco: Zbl. Bakter. **18**, 368 (1895). — <sup>32</sup> Rivolta: Zit. nach Busse. Virchows Arch. **144**, 360 (1896). — <sup>33</sup> Tokishige: Zbl. Bakter. I **19**, 105 (1896). — <sup>34</sup> Hamazaki: Trans. jap. path. Soc. (Verh. jap. path. Ges.) **25**, 266 (1935). — <sup>35</sup> Lukjanow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl.-Bd. 1887, 66. — <sup>36</sup> Omori, S.: Acta Soc. Ophthalm. jap. **40**, H. 3 (1931). — <sup>37</sup> Gierke: Aschoffs Pathologische Anatomie, Bd. I. Jena 1936.