

Über die Herkunft der Lymphozyten und ihre Schicksale bei der Entzündung / Felix Marchand.

Contributors

Marchand, Felix, 1846-1928.
Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

Jena : Gustav Fischer, 1913.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/pfyusxzb>

Provider

Royal College of Surgeons

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. where the originals may be consulted. Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

Überreicht vom Verfasser.

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

P. C. 8

H.

Abdruck

aus den

Verhandlungen der
Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

Sechzehnte Tagung,

gehalten in Marburg, vom 31. März bis 2. April 1913.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.





Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

Sechzehnte Tagung, gehalten in Marburg, vom 31. März bis 2. April 1913.

Im Auftrage des Vorstandes herausgegeben von dem derzeitigen Schriftführer
G. Schmorl, Dresden.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**

I.

Herr Felix Marchand-Leipzig:

Über die Herkunft der Lymphozyten und ihre Schicksale bei der Entzündung*).

(Mit 1 Tafel.)

Inhaltsangabe: Einleitung. — Die Lymphozyten S. 6. — Erste Blut- und Gefäßbildung beim Embryo S. 9. — Die Wanderzellen des Bindegewebes S. 14. — Das erste Auftreten der farblosen Zellen im Gewebe S. 17. — Die Lymphdrüsen S. 20. — Thymus S. 24. — Milz S. 27. — Leber S. 27. — Knochenmark S. 29. — Omentum S. 31. — Lymphgefäße des Netzes S. 36. — Bedeutung der Peritonealhöhle und der Deckzellen des Peritoneum S. 36. — Renauts rhagiokrine Zellen S. 38. — Vitalfärbung S. 40. — Verhalten der Lymphozyten zu den granulierten Zellen S. 40. — Mastzellen und eosinophile Zellen S. 44. — Die Plasmazellen S. 46. — Die reaktiven (entzündlichen) Veränderungen der blutbildenden Organe S. 50. — Lymphdrüsen S. 50. — Milz, Knochenmark S. 53. — Die einkernigen Zellen bei der Entzündung des Bindegewebes S. 54. — Das Ödem S. 56. — Verhalten der Lymphozyten bei der akuten Entzündung S. 57. — Entzündung des Peritoneum (Omentum), Bildung der Makrophagen S. 59. — Die chronische Entzündung S. 61. — Die Polyblasten Maximows, das Granulationsgewebe und die Eiterphagozyten S. 65. — Schlußfolgerungen S. 66.

Es mag als ein Wagnis erscheinen, wenn ich, als nicht Hämatologe von Fach, es auf mich genommen habe, in diesem Kreise ein Referat über ein so umfangreiches und schwieriges Thema zu erstatten, das in nächster Beziehung zur Hämatologie steht. Ein ungeheures Beobachtungsmaterial ist hier angehäuft, aber man vermißt noch auf Schritt und Tritt die ordnende Hand. Es liegt auch nicht in meiner Absicht, die speziell hämatologischen Fragen, welche schon die ganze Arbeitskraft einzelner Forscher in Anspruch nehmen, hier zu erörtern. Ich muß mich hier auf die histogenetischen und allgemein-pathologischen Gesichtspunkte beschränken, aber selbst diese umfassen ein so großes Gebiet, daß es kaum möglich ist, die wichtigsten Fragen gleichmäßig zu berücksichtigen, geschweige denn zu beantworten. Ich muß es daher mit besonderem Danke begrüßen, daß Herr Kollege Sternberg sich noch in ziemlich später Stunde bereit erklärt hat, einen wesentlichen Teil des Referates, die Rolle der Lymphozyten bei den chronischen infektiösen Prozessen zu übernehmen. Ich muß überdies für mich um Nachsicht bitten, wenn ich manche schätzenswerte Leistung übergehen muß. Noch weniger war mir die eigene Nachprüfung vieler noch zweifelhaften Angaben und Tatsachen möglich.

Wir besitzen eine Anzahl ausgezeichnete Referate, teils über die Schicksale der Leukozyten im allgemeinen und bei der Entzündung [ich erwähne besonders die von E. Grawitz und Askanazy¹³⁾], teils über Einzelfragen. Ich verweise ferner auf die bekannten Hand- und Lehrbücher der Hämatologie, sowie auf die größeren monographischen Werke.

*) Stark abgekürzt vorgetragen, mit Anmerkungen versehen.

unter denen besonders die von Pappenheim¹⁹⁹⁾ und von Weidenreich²⁹⁵⁾ zu nennen sind.

Die Lymphozyten.

Es wird sich empfehlen, zunächst festzustellen, was wir unter der Bezeichnung Lymphozyten verstehen wollen; die Definition ist nicht ganz so einfach wie ursprünglich, als man unter „Lymphkörperchen“ die Zellen der Lymphe und die damit für identisch gehaltenen farblosen Zellen des Blutes verstand, aber bereits große und kleine Formen unterschied *).

Mit der Trennung von zwei besonderen Stämmen, der ungranulierten und granulierten Zellen, durch Ehrlich schien die Unterscheidung der Lymphozyten von den übrigen farblosen Zellen gesichert. Wenn man nun auch im ganzen einer Meinung ist über die kleinen Lymphozyten des normalen Blutes, so ist das schon nicht mehr der Fall bei pathologischen Veränderungen und bei den vollständig ähnlich aussehenden Zellen des Knochenmarks und noch weniger bei den „großen Lymphozyten“, von denen Türk sagt, daß man bei ihrer Erwähnung immer erst fragen müsse, was man darunter versteht. Die größten Meinungsverschiedenheiten veranlassen noch immer die „großen Mononukleären und Übergangsformen“, die die einen (Ehrlich, Nägeli) den myeloiden, die anderen den lymphoiden Elementen zurechnen, oder als Splenozyten bezeichnen **).

*) Historisch sei bemerkt, daß die Lymphkörperchen in der Lymphe des Menschen und des Frosches zuerst genauer durch Joh. Müller und H. Nasse 1831/32 beobachtet wurden, da die älteren Angaben von Mascagni und von Hewson (farblose Körperchen im Saft der Lymphdrüsen und der Thymus) noch sehr unbestimmt waren. Joh. Müller fand in der aus einer Verletzung am Fuße gesammelten Lymphe eines Mannes eine große Menge farbloser Körperchen, kleiner als rote Blutkörperchen und viel sparsamer; er fand ferner im Blute der Frösche eine zweite kleinere Art von Körperchen außer den roten Blutkörperchen sehr sparsam, ganz mit denen der Lymphe und des Chylus übereinstimmend (Physiologie 1835, II. Aufl., Bd I, S. 96). H. Nasse (Art. Blut, Wagners Handwörterbuch 1842, Bd. I, S. 99; Art. Lymphe, daselbst 1844, Bd. II, S. 367) fand die farblosen Körperchen im Blute aller untersuchten Tiere. Henle stellte schon die verschiedene Größe der farblosen Zellen fest (Allg. Anat., S. 416). Nasse spricht ebenfalls von einer größeren und einer kleineren Art; je ärmer die Lymphe an Körperchen sei, desto mehr seien es die größeren.

Interessant ist die Bemerkung von Henle mit bezug auf die Theorie Hewsons, nach der die Kerne der Blutkörperchen in der Thymus gebildet werden, diese also ein Hilfsorgan der Lymphdrüsen sei, während die farbige Hülle in den Lymphgefäßen und der Milz entstehen sollte, daß der erste Teil dieses künstlichen Gebäudes, die supponierte Bildung der Lymphkörperchen in den Lymphdrüsen durch Joh. Müller gestürzt sei, da dieser und Nasse die Kügelchen in den Lymphgefäßen schon vor dem Durchgang durch die Drüsen gesehen haben. Besonders bemerkenswert sind die Untersuchungen von Wharton Jones über die Blutkörperchen der Wirbeltiere und Wirbellosen. Er beschrieb bereits sehr genau zwei Arten farbloser Zellen, die grob und fein granulierten als Vorstadien der kernhaltigen farblosen und farbigen Zellen sowohl im Blute als in der Lymphe; er schilderte genau die Bewegungserscheinungen der lebenden granulierten Zellen, die Bildung der hellen Zellfortsätze und die Strömung der Granula (Philos. Transact. of the Royal Soc. of London 1846).

**) Während man sie im allgemeinen als ungranuliert betrachtet, schreibt ihnen Nägeli eine sehr feine dichte und gleichmäßige Granulierung des schwach basophilen Protoplasma zu, die er als „myeloisch“, aber verschieden von der Azur- und der neutrophilen Granulation betrachtet. Da die Zellen auch die Oxydasereaktion geben, so gleichen sie auch hierin den myeloiden Elementen. Man kann sie vielleicht mit größerem Recht gegen die spezifische Bedeutung der Granula verwerfen.

In bezug auf diese Zellen verweise ich auf die Abhandlungen von Pappenheim und seinen Schülern, besonders Pappenheim und Ferrata^{202b)}, sowie dessen Atlas, Suppl.-Heft, die Arbeiten von K. Ziegler^{305a)}, Rieux^{233a)}, Weidenreich, Hynek^{110a)} u. a.

Die Schwierigkeit wird nicht zum kleinsten Teile bedingt durch die der Unterscheidung oft ausschließlich zugrunde gelegten gefärbten Trockenpräparate*).

Mit diesem Umstand hängt die Unsicherheit in den Beschreibungen und Abbildungen der Lymphozyten, besonders der großen Formen, in den hämatologischen Werken zusammen, was übrigens auch von anderer Seite, z. B. von O. Israël, Schridde u. a. anerkannt ist. Viele Angaben über die Größe und Form der Kerne, ihre geringere oder größere Färbbarkeit, ihr Verhalten zum Protoplasma, die größere oder geringere Breite des letzteren sind nahezu wertlos, weil sie sich nur auf die gefärbten Trockenpräparate beziehen. So unersetzlich diese auch für die Darstellung der Granula, besonders durch ihre bequeme Herstellbarkeit für klinisch diagnostische Zwecke sind, so ungenügend sind sie doch für die Darstellung der feineren histologischen Verhältnisse der Kerne. Wenn noch dazu die Färbbarkeit von dem Grade der Erhitzung abhängt, so verliert die Methode an allgemeiner Gebrauchsfähigkeit. Natürlich ist jede Methode nur für bestimmte Zwecke brauchbar und muß für andere Zwecke durch andere ergänzt werden. Wenn man aber die oft ganz verwaschenen charakterlosen Kernformen selbst in unseren besten, mit bewundernswerter Naturtreue hergestellten Abbildungen mit den frischen (auch mit Essigsäure behandelten, oder vital und supravital gefärbten Präparaten) vergleicht, so kann man doch nicht umhin, die ersteren als Zerrbilder zu bezeichnen, auf die man keine histologische Einteilung gründen kann.

Ganz besonders gilt dies von den verschiedenen Formen der großen, zum Teil auch der kleinen, Lymphozyten, deren Kern, wie es scheint, besonders empfindlich ist. Es handelt sich dabei weniger um Quetschungen beim Ausstreichen, die ja zu vermeiden sind, als darum, daß beim Antrocknen sich besonders die großen Formen in der Fläche ausbreiten. Ich habe schon seit geraumer Zeit (mindestens 15 Jahre) die Notwendigkeit der Herstellung feucht fixierter Abstrichpräparate hervorgehoben und die Methode schon lange zur Fixierung der in Wanderung begriffenen Exsudatzellen am Deckglaspräparat, wie in der feuchten Kammer benutzt, auch mit Färbung der Granula (s. Prozeß der Wundheilung S. 64, Fig. 5). Die Methode ist oft ganz mißverstanden worden, z. B. als feuchte Fixierung nach dem Antrocknen.

Erst seit einigen Jahren ist die Methode mehr in Aufnahme gekommen (Gulland, Weidenreich, Maximow, Meves u. a.), besonders seitdem sie auch auf die Darstellung der Blutparasiten angewendet wurde und durch neuere Methoden auch zur Färbung der Granula besser geeignet ist. Es ist daher nicht begründet, daß in einem neueren Lehrbuch der histologischen Technik die Methode als unbrauchbar bezeichnet wird.

Auch die roten Blutkörperchen werden dabei in ihrer Form sehr gut fixiert, aber nicht so wie im Trockenpräparat in einer Ebene gelagert, und dadurch schwerer übersichtlich.

Tafelerklärung.

Auf Tafel I sind Abbildungen von Blutpräparaten desselben Falles von lymphatischer Leukämie zusammengestellt, die nach verschiedenen Methoden fixiert und gefärbt und bei der gleichen Vergrößerung (Winkel-Apochr. 1,4, Ok. 4, Abbéscher Zeichenapparat, Höhe des Objektisches) gezeichnet worden sind. Die verschiedenen Blutelemente sind ziemlich wahllos dargestellt.

Fig. 1. Trockenpräparat des frischen Blutes vom Lebenden, durch Herrn Dr. Mohr, Assistent der medizinischen Klinik, hergestellt. Färbung nach May-Grünwald. Die meisten Zellen entsprechen mit ihrem großen, sehr schwach gefärbten Kerne und schmalem basophilen Protoplasmasaum den sogenannten „großen Lymphozyten“ der Autoren. Nukleolen sind als helle Flecke, zum Teil mit dunklerer Mitte, undeutlich erkennbar: Einige Zellen sind kleiner, der Kern etwas dunkler. Einige haben etwas mehr rötliche Farbe angenommen.

Fig. 2. Gleiches Präparat, Färbung nach Giemsa. Die Kerne stellen im allgemeinen sehr große runde oder ovale, schwach eingekerbte Scheiben von ziemlich intensiver, mehr oder weniger deutlich netzförmiger Färbung und hellen, den Nukleolen entsprechenden, vakuolenartigen Flecken dar. Das Protoplasma von verschiedener Breite, zum Teil bläulich, zum Teil rötlich. Rote Blutkörperchen ebenfalls groß, abgeflacht.

Fig. 3. Präparat vom (gut erhaltenen) Blute der Leiche; ca. 24 Stunden post mortem angefertigter Abstrich, feucht in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, in Aq. ausgewaschen, jodiert, dann in Alkohol 96%; Färbung mit Methylgrün-Pyronin, Alkohol.

Alle Formen zeigen sehr viel geringere Größe, kleine, mittlere und große Lymphozyten mit scharf konturierten Kernen, von denen die größeren deutliche

*) Dazu kommt, daß die Verständigung durch eine darauf gegründete, fast bis zur Unverständlichkeit komplizierte Nomenklatur sehr erschwert wird. Eine größere Vereinfachung wäre hier dringend erwünscht.

Chromatinnetze und scharf umgrenzte rot gefärbte Nukleolen besitzen. Der Protoplasmaleib von sehr verschiedener Breite, mehr oder weniger stark basophil.

Fig. 4. Ebenso fixiertes Präparat, mit Giemsa gefärbt. Einige Zellen und Kerne anscheinend etwas größer als im letzterwähnten Präparat, doch ist dies mehr zufällig. Die Kerne haben deutliche Chromatinnetze und Nukleolen.

Fig. 5. Gefrierschnittpräparat von einem in Formol fixierten Speckhautgerinnsel aus dem Herzen. Fibrinfäden zwischen den Zellen nicht gezeichnet. Färbung mit Methylgrün-Pyronin, die jedoch nur bei einem kleinen Teil der Zellen deutlicher rötlich ausgefallen ist. Im allgemeinen entsprechen die Kern- und Zellformen ganz den vorigen, sind vielleicht durchschnittlich etwas größer.

Dazu kommt die noch weit schwierigere Entscheidung der Frage, welche Stellung zu den in den Flüssigkeiten zirkulierenden Zellen man den so sehr verschiedenartigen leuko- oder lymphozytoiden Elementen der Gewebe einräumen soll, die man doch nicht ohne weiteres den Lympho- oder Leukozyten gleichstellen kann.

Im allgemeinen charakterisieren sich die Lymphozyten, wie bekannt, durch ein mehr oder weniger stark basophiles Protoplasma (besonders der größeren Zellen) ohne spezifische Granula, abgesehen von den nach Schridde²⁴⁹⁾ darstellbaren, als Mitochondrien zu betrachtenden Bestandteilen des Protoplasma und den spärlichen „azurophilen Körnchen“ [Michaelis und Wolff¹⁷⁵⁾, Levaditi¹³¹⁾]. Als negativer Charakter von mehr funktioneller Bedeutung ist das Fehlen der „Oxydase-Reaktion“ anzuführen, welches wohl sicher mit dem Fehlen gewisser Fermentgranula zusammenhängt.

Die Größe des Protoplasma schwankt innerhalb weiter Grenzen, von einem schmalen, kaum sichtbaren Saum bei den kleinsten Formen bis zu einem sehr großen Umfang. Kleinen Verschiedenheiten in der Größe des Protoplasma kann man keine so große Bedeutung für die Unterscheidung beilegen, da solche Größendifferenzen desselben Elementes verschiedenen Wachstums-, Alters- und Ernährungsstadien entsprechen (soweit Kunstprodukte ausgeschlossen sind). Dagegen ist zweifellos, daß zwischen den kleinen, mittleren und großen Lymphozyten (mononukleären Zellen) wesentliche sowohl genetische als funktionelle Unterschiede vorhanden sind.

Besonders wichtig ist das Verhalten des Kernes, der sowohl in der Größe als in der Struktur, dem Chromatinreichtum und der Anordnung des Chromatins, dem Vorhandensein von Nukleolen und der Form ein sehr verschiedenes Verhalten zeigen kann. Die Form der Kerne ist, wie bei allen Zellen, in gewissem Grade von äußeren Einwirkungen und der Bewegung des Protoplasma abhängig, wenn man auch im allgemeinen den Lymphozyten mit Weidenreich eine mehr „kompakte“, aber keineswegs unveränderliche Kernform zusprechen kann. Ebenso wechselt auch die Färbbarkeit des Kernes je nach der Methode und noch mehr nach den Entwicklungsstadien, indem die kleinen, kompakten Kernformen der jungen Zellen meist die bekannte intensive Chromatinfärbung annehmen, die durch Bildung größerer abgegrenzter Chromatinkörner in die Radkernform und bei den großen Formen in die mehr bläschenförmige Beschaffenheit mit feinem Chromatinnetz und stärker hervortretenden Nukleolen übergeht. Die großen Formen können durch mitotische Teilung oder auch durch Amitose die kleineren hervorbringen, während diese andererseits wieder größere bilden können. In Beziehung auf die Bedeutung vieler dieser Unterschiede der Kerne, in trocken fixierten Präparaten, kann ich eine gewisse Skepsis nicht unterdrücken.

Die Bewegungsfähigkeit aller Lymphozyten kann gegenüber der ursprünglichen Annahme als allgemein anerkannte Tatsache gelten, sie wechselt je nach der Größe der Zellen und dem Reichtum an Protoplasma und kommt nicht unter allen Umständen gleichmäßig zur Beobachtung.

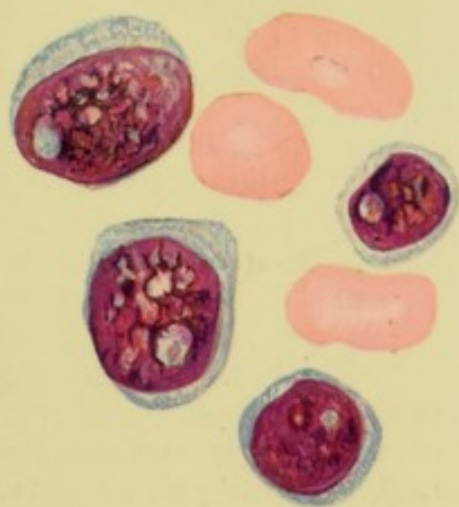


Fig. 1.

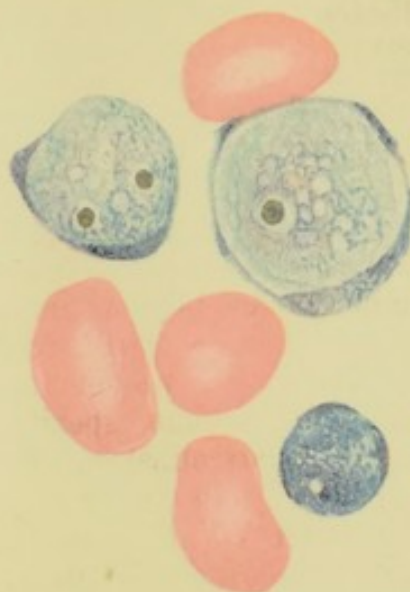


Fig. 2.

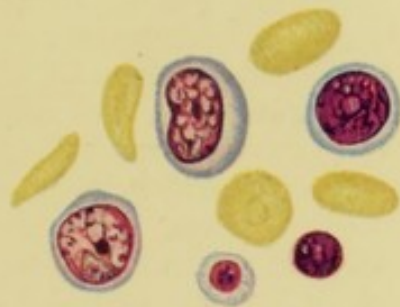


Fig. 3.

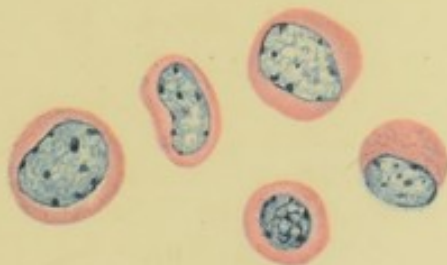


Fig. 5.

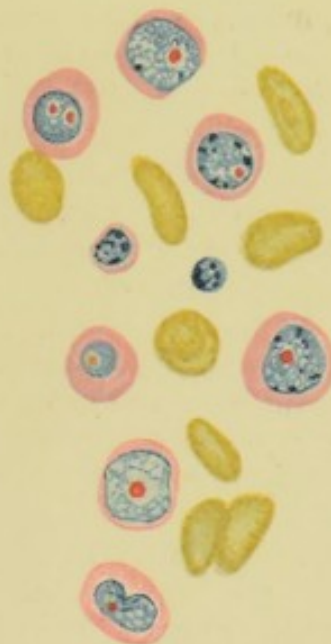


Fig. 4.

Käte Wangerin del.



Digitized by the Internet Archive
in 2016



<https://archive.org/details/b22459819>

Auch die noch bis in die neuere Zeit von manchen Seiten bestrittene Fähigkeit der aktiven Auswanderung aus den Blutgefäßen ist so oft beobachtet und in Schnittpräparaten sowie an ausgebreiteten Membranen so sicher nachweisbar, daß eine Diskussion der Frage hier nicht erforderlich ist; überdies wird später darauf zurückzukehren sein. (Die Einwendungen von Wlassow und Sepp⁵⁰⁰) kann ich nicht als begründet anerkennen.)

Streng genommen kann man von Lymphozyten nur reden, wenn man die Zellen der Lymphe und die freien Zellen in dem normalen lymphoiden Gewebe und den Lymphsinus meint. Da aber diese Flüssigkeit nicht bloß in den Lymphgefäßen zirkuliert, sondern auch — wenn auch in vielfach modifizierter Zusammensetzung — als Gewebslymphe die freien Räume des Bindegewebes einnimmt, so kann man füglich die hier vorkommenden freien Zellen, soweit sie morphologisch mit jenen übereinstimmen, für gleicher Natur halten. Aber die Schwierigkeit beginnt schon in den Lymphdrüsen selbst, da hier schon in normalen, und noch viel mehr in pathologischen Verhältnissen Zellen von verschiedener Herkunft und ganz anderer Bedeutung vorkommen als die gewöhnlichen kleinen Lymphozyten — die gewöhnlich als Makrophagen bezeichneten Elemente — die ebenfalls in den Lymphstrom gelangen können. Bei den Zellen des Blutes ist die Entscheidung noch schwieriger, da das Blut bekanntlich Elemente aus den übrigen blutbildenden Organen außer den Lymphdrüsen aufnimmt, und die Zellen in den Blutgefäßen gewisse Veränderungen durchmachen können, die ihre Identifizierung erschweren. Es ist also eine mißliche und trotz aller Feinheiten der Färbung unsichere Sache, aus dem Nebeneinander der verschiedenen Blutleukozyten kontinuierliche Reihen resp. Stammbäume der einzelnen Zellformen aufzustellen.

Wie wenig sichere Schlüsse das rein morphologische Verhalten der kleinen einkernigen Zellen zuläßt, tritt uns besonders auffallend entgegen, wenn wir die sehr verschiedene Beurteilung der kleinen Thymuszellen berücksichtigen (s. unten).

Erste Blut- und Gefäßbildung beim Embryo.

Wenn es auch nicht meine Absicht sein kann, hier auf die Einzelheiten der embryonalen Blut- und Gefäßentwicklung einzugehen, so muß ich doch die Hauptpunkte kurz betrachten, da sie auch für die spätere Histogenese der Blutkörperchen und der Gefäße und ihr Verhalten im ausgebildeten Organismus von großer Bedeutung sind.

Bekanntlich sind gerade über wichtige Fragen der ersten Bildung noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten vorhanden.

His leitete die Anlage der ersten Gefäße und des Blutes, des „Angioblasten“, von den Zellen des Keimwalles, seines „Parablasten“, ab und ließ von hier aus die Gefäße in den Embryonalkörper hineinwachsen. Die Blutinseln an der Peripherie des Gefäßhofes sind die Anlagen des Blutes und der Gefäße; auch die blutleeren Gefäßanlagen des Embryonalkörpers entstehen aus den gleichen Zellen.

Für die Entwicklung der Gefäße aus dem Entoderm des Keimwalles in der Peripherie des Gefäßhofes, noch bevor mesodermale Elemente hierher gelangt sind, sprach sich auf Grund eingehender Untersuchung beim Hühnerembryo in sehr überzeugender Weise N. Uskoff²⁸¹) aus, mit der nicht wesentlichen Differenz, daß er die Gefäße des Embryonalkörpers nicht auf ein Hineinwachsen von den peripherischen Anlagen, sondern durch Eintreten von Zellen des Hypoblasten an Ort und Stelle erklärt. Sehr deutlich wies er die Entstehung des Gefäßendothels durch Abhebung

der peripherischen Zellschicht von der ursprünglich soliden Zellmasse der Blutinseln nach.

Neuerdings trat für dieselbe Entstehung der Blutinseln bei Vogel-embryonen aus dem Entoderm, aus den Dotterträgern des Keimwalles, Gräper⁸³⁾ (aus dem Institut Rabls) ein; auch die embryonalen Gefäße (einschließlich der Herzanlagen) erklärt er durch Hineinwachsen von der Peripherie. Blutkörperchen und Endothelzellen (Gefäßwandzellen) sind desselben entodermalen Ursprungs, nur nachträglich differenziert.

Wesentlich verschieden davon ist die ausführliche Darstellung von Rückert²³⁹⁾ und Mollier¹⁸²⁾ in dem Hertwigschen Handbuch auf Grund ausgedehnter Untersuchungen. Nach Rückert entstehen die Blutinseln bei Vögeln in der Peripherie des Gefäßhofes aus mesodermalen Elementen (wobei allerdings die Bildung des ventralen Blattes des peripherischen Mesoblast nicht auf den Primitivstreifen sondern auf Abspaltung vom Hypoblasten zurückgeführt wird). Die Gefäßwandzellen trennen sich an der Peripherie von der soliden Zellmasse, die zu Blutkörperchen wird. Die blutleeren Gefäße des Embryonalkörpers entstehen an Ort und Stelle aus Ketten mesodermaler Zellen, die nachträglich mit den Blutinseln in Verbindung treten. Die Gefäßwandzellen sind demnach desselben Ursprungs wie das Bindegewebe, das Mesenchym.

Auch nach Wera Dantschakoff⁴⁹⁾ entstehen die Blutgefäßanlagen bei Vögeln und Reptilien aus dem Mesoblast, doch tritt hier insofern eine Sonderung ein, als die innerhalb der Gefäße entstehenden Blutbildungszellen sämtlich zu Erythrozyten werden, daß also hier eine getrennte Erythro- und Leukopoese besteht (s. unten).

Bei Säugetieren (Kaninchen) sind die Verhältnisse erheblich anders als bei Vögeln, da ein eigentlicher Keimwall nicht vorhanden ist. Kölliker hatte die Bildung der Blutinseln bereits als wahrscheinlich dem Mesoderm angehörig bezeichnet. Van der Stricht²⁷⁴⁾ fand an der Peripherie der Area opaca (bei Kaninchen von 7 Tagen 20 Stunden) Reihen von unterbrochenen Zellhaufen, die nach ihm unzweifelhaft dem bereits bis an die Peripherie reichenden Mesoblasten angehören, da sie sich überall (auch von der ersten Entstehung an), scharf von dem hier einschichtigen Entoblasten mit seinen dotterhaltigen Zellen abgrenzen. Die Zellhaufen (Mesoblastinseln) bestehen aus großen runden Zellen mit großen Kernen; sie enthalten noch wenig oder kein Hämoglobin, sind aber sämtlich Erythroblasten von gleichem Charakter; nirgends finden sich „farblose“ Zellen. Die erste Anlage einer Endothelmembran entsteht auf Kosten einiger der peripherischen Zellen.

Wesentlich übereinstimmend in bezug auf die mesodermale Entstehung, jedoch abweichend in bezug auf die Bildung der ersten farblosen Zellen, ist die neuere Darstellung Maximows¹⁶⁵⁾, der die Blut- und Gefäßbildung bei Säugetieren (besonders Kaninchen) mit den besten histologischen Methoden untersuchte und mit bekannter Vollkommenheit bildlich darstellte. Maximow berücksichtigte besonders die Bildungsweise der verschiedenen Blutelemente, während bisher meist nur von Blutzellen im allgemeinen, d. h. von den Jugendformen der roten Blutkörperchen die Rede war. Nach diesem Autor (l. c. S. 159) wird die Entstehung der Blutinseln beim Kaninchen dadurch eingeleitet, daß die ästigen oder lang ausgestreckten beweglichen Mesoblastzellen gruppenweise zusammentreten, wobei die Ausläufer mehr oder weniger eingezogen werden und die dicht zusammenliegenden Zellen zum größeren Teile rundliche Formen annehmen. Die ersten Endothelien und die ersten

Blutzellen sind also beide Mesoblast- resp. Mesenchymzellen, die aus einer gemeinsamen Quelle entstehen. Die Haufen der abgerundeten Zellen werden von den ästigen und langen allmählich umschieden, indem diese miteinander in Verbindung treten und eine anfangs noch unvollständige, später ununterbrochene Hülle um die ersteren bilden.

Die primitiven Blutzellen sind nach Maximow nicht bloß Mutterzellen der roten Blutkörperchen, Erythroblasten, sondern auch von Leukozyten; sie sind kugelförmig, haben einen großen Kern, wenig Protoplasma, teilen sich mitotisch und sind hämoglobinfrei. Die Endothelzellen bilden durch Anschwellung, Abrundung und Ablösung von der Umgebung neue Blutzellen; beide sind ja desselben Ursprungs.

Während der größere Teil der primitiven Blutzellen sich in hämoglobinhaltige Elemente verwandelt — primitive Erythroblasten — zum Unterschied von den später auftretenden sekundären Erythroblasten, bleibt der kleinere Teil hämoglobinfrei, erhält die Fähigkeit der amöboiden Bewegung, bildet kleine Pseudopodien an der Oberfläche des Zelleibes, der sich durch zunehmende Basophilie auszeichnet; der anfangs runde nukleolenhaltige Kern bekommt eine tiefe dellenförmige Einsenkung. Diese Zellen sind also nach Maximow „unzweifelhaft“ die ersten Leukozyten des Säugetierembryo, die „Lymphozyten“.

Es dürfte sich aber empfehlen, solche Elemente, sofern sie sich von den Erythroblasten unterscheiden lassen, zunächst als „indifferente“ Zellen (Hämogonien) zu bezeichnen.

Schridde^{254a)}, der die Entstehung der Blutkörperchen bei menschlichen Embryonen von 1—4, dann weiter bis zu 13 mm Länge untersuchen konnte, nimmt einen doppelten Modus der Abstammung von den Gefäßwandzellen an, 1. die intravaskuläre Bildung von primären Erythroblasten in den frühesten Stadien in den Gefäßen der Dotterblase und des Bauchstiels und 2. eine extravaskuläre Bildung von sekundären Erythroblasten, aber auch von Myeloblasten und von Riesenzellen aus den Gefäßwandzellen der Leber, während zu gleicher Zeit Lymphozyten noch nirgends vorhanden sind, die erst viel später auftreten. Schridde läßt die Entstehung von Erythrozyten aus gewissen undifferenzierten Gefäßwandzellen auch noch im späteren Leben zu.

Die Auffassung Schriddes ist nach Maximow durch eine mangelhafte Fixierung und Färbung bedingt; auch Minot steht derselben skeptisch gegenüber. Ich verweise hier auf die Diskussion zwischen Maximow und Schridde im Zentralbl. für allgem. Pathol.^{163, 164, 256, 257).}

Was die Herkunft von den Endothelzellen anlangt, so sei erwähnt, daß nach Bonnet³⁸⁾ beim Schaf auch noch in erheblich späteren Stadien Blutzellen aus den Epithelzellen der Gefäße der Nabelblase entstehen sollen. Minot, der einen am Endothel der Aorta eines menschlichen Embryo von 9,4 mm Länge haftenden Zellhaufen abbildet¹⁷⁹⁾ (Fig. 368, S. 508) deutet denselben (entgegen Maximows Auffassung ähnlicher Funde beim Kaninchen) nur als Anlagerung primitiver Blutzellen (Wanderzellen) an das Endothel, ohne kontinuierliche Verbindung mit diesem.

Wenn ich hier meine eigenen Beobachtungen an mehreren Serien von Kaninchenembryonen aus frühen Stadien erwähnen darf, so muß ich hervorheben, daß ich mich der Darstellung von van der Stricht vollkommen anschließen kann. An einer gut konservierten Serie eines genau achtmal 24 stündigen Embryo läßt sich die Entstehung der ersten Blutinseln an der Peripherie des Mesoderms durch Vergrößerung, Abrundung, Vermehrung und Ablösung von den hier noch einschichtigen spindel-

förmigen Zellen an der ventralen Fläche, aber deutlich getrennt von denen des Hypoblasten bis zur Bildung größerer Haufen getrennter, rundlicher oder etwas länglicher Zellen mit membranartiger Begrenzung und rundem Kern sehr deutlich verfolgen. Die länglichen Zellen an der Peripherie werden zu Gefäßwandzellen, die auch bereits stellenweise zu schmalen, leeren Gefäßschläuchen auswachsen. Von einer Verschiedenheit im Verhalten der jungen Blutelemente untereinander kann ich mich in diesem Stadium nicht überzeugen, denn sie zeigen alle dasselbe helle, scharf konturierte Protoplasma (bilden also keine zusammenhängende Zellmasse wie bei den Vögeln) und die gleichen Kernformen. Ich muß zugeben, daß die Fixierung (in Zenkerscher Flüssigkeit) und die Färbung (Hämatoxylin-Eosin) nicht mehr den höchsten Anforderungen entspricht, muß mich also eines ganz bestimmten eigenen Urteils hierüber vorläufig enthalten. Aber auch in den späteren Stadien (9—11 Tage) ist es mir nicht möglich gewesen, deutliche Unterschiede in den hier bereits reichlichen, die scharf abgegrenzten zartwandigen Gefäßräume ausfüllenden Blutzellen nachzuweisen, wenn auch gewisse Verschiedenheiten der Kernformen, zum Teil schon durch mitotische Teilungen, vorkommen. Ich bemerke, daß einige Zellen sich auch bei Eisen-Hämatoxylin-Eosin Färbung (sowie an Präparaten mit Flemming-Fixierung und Saffraninfärbung) nur durch ein etwas stärker granuliertes Protoplasma auszeichnen, im übrigen aber vollkommen gleich sind.

Jedenfalls läßt sich, abgesehen von gewissen Differenzen im einzelnen, der sichere Schluß ziehen, daß bei Säugetieren (also wohl auch beim Menschen) die ersten Blut- und Gefäßanlagen rein mesodermaler Herkunft sind; eine Trennung von Gefäßwandzellen und Inhalt, also eine Ablösung der Blutzellen von den ersteren, läßt sich im Anfang nicht machen; später findet die ununterbrochene Vermehrung der Blutzellen durch Teilung statt. Ob dabei ein Teil der letzteren sich in farblose Zellen umwandelt oder ob solche durch direkte Umwandlung der mesenchymatischen Wandzellen (Maximow) entstehen, bedarf wohl noch der Entscheidung. Jedenfalls tritt schon frühzeitig eine Sonderung der primitiven Erythroblasten aus indifferenten Zellen ein. Der Dualitätslehre entsprechend müßte bereits in sehr frühem Stadium eine definitive Sonderung der letzteren in zwei dauernd getrennt bleibende Stämme, der lymphoiden und der myeloiden Zellen, stattfinden, die bis jetzt nicht nachweisbar und auch wenig wahrscheinlich ist (s. unten). Auch für die von manchen Seiten geäußerte Behauptung (Nägeli, Schridde), daß die myeloiden Zellen zuerst, die lymphoiden später gebildet werden, ist kein Anhalt vorhanden, denn man kann doch die primitiven Erythroblasten noch nicht als „myeloide“ Zellen bezeichnen.

Es ist auch nicht richtig, aus den angegebenen Entwicklungsvorgängen den Schluß zu ziehen, daß alle Blutelemente in letzter Instanz von „Gefäßwandzellen“ abstammen (s. Schridde, Paremusoff²⁹⁶).

Minot drückt sich in seiner neuesten Darstellung des Gegenstandes etwas vorsichtig aus; er hebt aber hervor, daß auch bei der Annahme der Entwicklung vom Mesoderm der „Angioblast“ doch getrennt vom übrigen Mesoderm bleibt, und daß der erst später auftretende Angioblast „sich nicht durch Umlagerung oder Umbildung der schon vorhandenen Mesodermzellen bildet, sondern aus Zellen, die sich entweder vom Dotter oder vom Verbands der Dotterzellen abscheiden und sich zwischen dem mittleren und unteren Keimblatt netzförmig gruppieren“.

Diese Anschauung würde jedoch nicht dem erwähnten Verhalten bei Säugetieren entsprechen.

Ziehen wir die Konsequenzen der beiden hauptsächlich verschiedenen Auffassungen für die späteren normalen und pathologischen histogenetischen Vorgänge, zunächst nur mit Rücksicht auf die Blutgefäße, so wäre entsprechend der entodermalen Entstehung eine dauernde Verschiedenheit des Blutgefäßendothels von den mesenchymatischen bindegewebigen Elementen leicht erklärlich, während nach der Anschauung Maximows u. a. eine solche prinzipielle Differenz nicht notwendig anzunehmen sein würde. In der Tat macht dieser Autor auch keine scharfe Trennung zwischen Gefäßendothel und Bindegewebe, während Minot, wie bereits früher Rabl u. a., auch für die späteren Entwicklungsstadien und für das spätere Leben eine solche Trennung annimmt*). Auch nach Minot behält der Angioblast aller Wahrscheinlichkeit nach zeitlebens seine vollständige Unabhängigkeit vom übrigen Mesoderm. Minot dehnt diese Unabhängigkeit, wie ich gleich hinzufüge, auch auf die Blutzellen aus, auf welche noch zurückzukommen sein wird. Dieser Anschauung steht diejenige von Mollier^{181, 183)} gegenüber, daß in der Leber und der Milz die Endothelzellen der Blutgefäße aus demselben Mesenchym entstehen, aus denen das bindegewebige Stroma und andererseits auch die Blutzellen hervorgehen sollen. Es ist immerhin schwer anzunehmen, daß hier ein so verschiedenartiger Modus der Gefäßbildung von dem an anderen Stellen (Omentum) so leicht zu übersehenden vorkommt.

Ich möchte hier gleich hervorheben, daß ich für meine Person, obgleich ich die Herkunft des Angioblasten vom Mesoderm bei Säugern für erwiesen halten muß, die spätere Selbständigkeit des Gefäßendothels gegenüber den Bindegewebszellen nicht bloß für die normalen, sondern auch für die pathologischen Bildungsvorgänge für zweifellos halte, wenigstens soweit es sich um die Neubildung von Gefäßen handelt. Überall wo sich neue Blutkapillaren bilden, läßt sich mit Sicherheit die Sprossenbildung von vorhandenen Gefäßen nachweisen; und wenn hier und da noch die Entstehung von Gefäßbildungszellen (*cellules vasoformatives*) von Bindegewebszellen, die Entstehung neuer Blutkapillaren durch Aneinanderlagerung von Bindegewebszellen, behauptet wird, handelt es sich um Täuschungen durch vorausgehende Ablösung und nachträgliches Weiterwuchern von Gefäßendothelzellen (s. darüber Saxer²⁴²⁾). In der Pathologie dürfte diese Anschauung, wenigstens in Deutschland, wohl jetzt als ziemlich unbestritten gelten**). Indes möchte ich hinzufügen, daß dadurch die Möglichkeit der oft behaupteten Umwandlung von Gefäßwandzellen (Endothelzellen) durch Bildung von kollagenen oder selbst von elastischen Fasern in Bindegewebe nicht ausgeschlossen ist.

Noch weniger allgemein als für die Bildung der Blutgefäße ist die Unabhängigkeit vom Bindegewebe für das zweite Gefäßsystem angenommen, das für unsere Frage von besonderer Wichtigkeit ist, die Lymphgefäße. Besonders in der Pathologie hat man — hauptsächlich seit den bekannten

*) S. darüber mein Referat vom Jahre 1899, diese Verhandlungen, Jahrg. 2.

**) Der neuerdings von Minervini¹⁷⁸⁾ versuchte Nachweis der Gefäßneubildung aus Bindegewebszellen bei der Wundheilung läßt sich, soweit er sich auf niedere Wirbeltiere bezieht, nicht direkt auf die höheren anwenden. Die Beschreibung und Abbildung (Fig. 10) vom Granulationsgewebe des Hundes kann ich noch nicht für beweisend ansehen, obwohl ich zugebe, daß die Frage der Beteiligung des Gefäßendothels bei der Bildung der Granulationszellen schwer zu entscheiden sein kann [s. Prozeß der Wundheilung¹⁴⁷⁾, S. 219, Fig. 52 f].

Untersuchungen von v. Recklinghausen lange Zeit an der genetischen und zum Teil auch morphologischen Identität des Lymphgefäßendothels mit Bindegewebszellen, dem direkten Zusammenhang beider durch Vermittlung der Saftspalten, festgehalten, während Ranvier die ursprüngliche Teichmannsche Anschauung verteidigte. Neuere, auf meine Veranlassung durch Mac Callum^{137a)} unternommene und später vervollständigte Injektionsversuche bei Embryonen hatten dasselbe Ergebnis, das kontinuierliche Wachstum der Lymphkapillaren durch Sprossenbildung ohne Mitwirkung der Bindegewebszellen. Ohne näher auf diese sehr wichtige Fragen einzugehen, möchte ich nur auf die bekannten Untersuchungen der Amerikaner, namentlich die äußerst eingehenden exakten Beobachtungen von Florence Sabin^{239a)} hinweisen, durch welche die kontinuierliche Entwicklung der Lymphgefäße durch ursprüngliches Anssprossen von den Venen, wie mir scheint, unwiderleglich erwiesen ist. Auch die davon abweichende Darstellung der Lymphgefäßbildung aus perivenösen Spalträumen durch Huntington¹¹⁰⁾ und Mc. Clure¹³⁹⁾ hat Fl. Sabin widerlegt.

Durch die direkte Beobachtung der jungen Lymphgefäße bei der lebenden Kaulquappe konnte der Beweis der kontinuierlichen Sprossenbildung geführt werden. In geradezu bewundernswerter Weise gelang dies Eliot Clark⁴³⁾, der nicht bloß die kontinuierliche Sprossenbildung der Lymphgefäße, sondern auch die fortschreitende Vermehrung und Wanderung der sämtlichen umgebenden Mesenchymzellen durch 20 Tage verfolgte, ohne jemals eine der feinen Sprossen der Lymphgefäße mit Mesenchymzellen in Verbindung treten zu sehen, aber auch ohne jemals die Bildung von Leukozyten, roten Blutkörperchen oder von Mesenchymzellen von den Lymphgefäßzellen (richtiger „Syncytium“) zu beobachten.

Die Wanderzellen des Bindegewebes.

In diesem Jahre ist ein halbes Jahrhundert verflossen, seitdem v. Recklinghausen²¹⁸⁾ im Bindegewebe zwei verschiedene Zellarten kennen lehrte, die er als fixe Zellen und als bewegliche oder Wanderzellen unterschied, und die seitdem auch im allgemeinen als solche anerkannt wurden. Die Abgrenzung dieser beiden Zellarten war aber damals keineswegs klar; v. Recklinghausen erörterte selbst die Frage, in welcher Beziehung die beweglichen Zellen zu den unbeweglichen stehen, ob die wandernden aus den unbeweglichen hervorgehen, oder ob diese als bewegliche Körper aufzufassen sind, welche zur Ruhe gekommen sind. Nach der Entdeckung der Auswanderung der Leukozyten begnügte man sich meist mit der Annahme, daß die lymphozytenähnlichen Zellen einfach aus dem Blut ausgewandert seien, was jedoch keineswegs für alle Zellen dieser Art unter normalen Verhältnissen, nicht einmal für die Mehrzahl, gelten kann. Es ist gewiß sehr bemerkenswert, daß selbst Cohnheim⁴⁵⁾ (ohne auf die Entdeckung von v. Recklinghausen Rücksicht zu nehmen) gerade diejenigen Zellen des Bindegewebes in der Froschzunge, die später den Wanderzellen zugerechnet wurden und zum Teil noch werden, als unbewegliche Bindegewebszellen beschrieb, die sich nur durch stärkere Granulierung von den übrigen Bindegewebszellen unterscheiden sollten (die späteren Mastzellen).

Das Vorhandensein von mindestens zwei verschiedenen Zellformen im Bindegewebe abgesehen von sekundären Verschiedenheiten (Granulabildung) des Protoplasma und abgesehen vom Fettgewebe, ist leicht nachweisbar, während das ursprüngliche embryonale Mesenchym allein aus spindelförmigen und verästelten anastomosierenden Zellen (also einer Art Syncytium) besteht.

Auch die Bildung der kollagenen Bindegewebsfibrillen durch Differenzierung aus dem Zellprotoplasma und nachträgliche Sonderung der Fibrillen als Interzellulärsubstanz mit fortschreitender Abspaltung neuer Fibrillen von den vorhandenen darf man als anerkannte Tatsache ansehen. Das Verhalten der Zellen zu der ausgebildeten fibrillären Interzellulärsubstanz wird indes verschieden beurteilt und ist auch tatsächlich in den verschiedenen Arten des Bindegewebes und je nach dem Entwicklungsstadium verschieden*).

Man darf nur nicht, um diese Verhältnisse zu untersuchen, sich auf Schnittpräparate von gehärteten Organen beschränken, sondern muß Gefrierschnitte von ödematösen oder künstlich ödematös gemachten Teilen (Ranvier), oder noch besser kleine gallertige Gewebstückchen direkt benutzen, wobei besonders die vitale Neutralrot- oder auch Methylenblaufärbung Bilder von großer Schönheit liefert. Sehr geeignet ist das ödematöse Scrotum oder Präputium von Neugeborenen, Unterhautgewebe des Bauches, intermuskuläres Gewebe, ebenso bei jungen Meerschweinchen oder Kaninchen. Die fixen Bindegewebszellen zeigen dabei außer gröberen Verästelungen und flügel förmigen Ausbreitungen sehr feine zarte Protoplasmaausläufer, die nicht selten mit einer kleinen Anschwellung enden; sie machen oft den Eindruck, als ob sie mechanisch z. B. durch das Ödem ausgedehnt und von einer Haftstelle, einer anderen Zelle, abgelöst oder abgerissen seien. Das Protoplasma ist sehr fein granuliert und enthält meist etwas größere Vakuolen, die im ödematösen Gewebe sehr an Umfang zunehmen können [K. Ziegler³⁰⁵]. Durch Neutralrot nehmen die feinen Granula eine blaßrötliche, durch Methylenblau eine blaue Farbe an. Fibrillen sind in den feinen granulierten Protoplasmaausläufern entweder gar nicht sichtbar oder sie treten darin als äußerst feine Fäserchen auf, während in dem noch mesenchymatischen fetalen Gewebe, z. B. des Netzes, die Zellkörper direkt in eine große Anzahl von Fibrillen oder feine fibrilläre Ausläufer übergehen.

Die Kerne sind im allgemeinen groß, bläschenförmig, länglichrund und enthalten verstreute Chromatinkörner an der Membran und deutliche Nukleolen.

Zwischen diesen großen verästelten, teils freiliegenden, teils durch feine spitze Ausläufer angehefteten Zellen kommen sehr zahlreiche vereinzelt oder in Häufchen zusammenliegende, sehr verschieden große und verschieden gestaltete, zum Teil rundliche oder gelappte, langgestreckte, verästelte und mit kürzeren oder längeren Ausläufern versehene Zellen vor, deren feinkörniges Protoplasma meist kleinere und größere Vakuolen, ferner Körnchen von verschiedener Beschaffenheit einschließt. Die Ausläufer sind gewöhnlich nicht spitz, sondern mehr rundlich, können aber auch äußerst feine Verästelungen bilden. Die Kerne dieser Zellen sind von sehr verschiedener Größe und Form, rund oder länglichrund, auch ein-

*) Da auf die Frage der Fibrillenbildung durch Differenzierung in dem Protoplasma der Bindegewebszellen nicht eingegangen werden kann, sei hier auf die bekannten Untersuchungen von Flemming und besonders auf die neueren von Studnitzka und mit Rücksicht auf die interessanten Beziehungen der Fibrillen zu den Mitochondrien auf die Arbeit von Fr. Meves^{172, 173}) hingewiesen, wobei nicht unerwähnt bleiben mag, daß die Bildung der jungen Fibrillen durch Differenzierung im Zellprotoplasma von Seiten der Pathologen schon lange anerkannt war**). Besonders wichtig ist die von Meves nachgewiesene große Übereinstimmung der Chondriosomen (seiner Plastosomen) in den Lymphozyten des Salamanderblutes und den embryonalen Bindegewebszellen.

**) S. darüber m. Prozeß der Wundheilung S. 97 ff.

geschnürt, im allgemeinen kleiner als die der übrigen Zellen und bei Kernfärbung dunkler, so daß der Unterschied besonders der kleinen rundlichen Formen von den übrigen sehr deutlich hervortritt. Bei anderen, mit größeren helleren mehr bläschenförmigen Kernen ist der Unterschied oft viel weniger deutlich; oft sind die Kerne eingeschnürt oder geteilt; die Teilstücke liegen dicht aneinander oder sind in langgestreckten verästelten Zellen weit auseinandergerückt. Zwischen den größeren Formen kommen nicht selten ganz kleine rundliche Zellen mit kleinen runden Kernen (von 4—5 μ) und wenig Protoplasma vor, die den kleinen Lymphozyten entsprechen. Bewegungserscheinungen lassen sich in den vielgestaltigen Zellen auch in der Wärme nicht deutlich wahrnehmen, wenn ihnen auch langsame Formveränderung und Lokomotionsfähigkeit zweifellos zukommt, die unter gewissen Umständen gesteigert ist. Außer diesen rundlichen und unregelmäßig gestalteten zarten Zellen kommen schon beim Fetus (Mensch) und bei Neugeborenen sowie bei Erwachsenen zahlreiche rundliche und unregelmäßig gestaltete, gelappte, keulenförmige, stark granulierte Zellen vor, deren (glänzende) Granula mit Neutralrot eine dunkelbräunlichrote, mit Methylenblau eine dunkelviolette Farbe annehmen, die nur den Kern frei läßt. Andere ähnliche aber kleinere Zellen enthalten sehr viel feinere, ebenfalls dicht gedrängte glänzende Granula, die sich durch ihre metachromatische Färbung durch Methylenblau und verwandte Farbstoffe auszeichnen. In den größeren Zellen kommen nicht selten glänzende Fettröpfchen vor. Bekanntlich haben diese verschiedenen Zellformen, die offenbar ursprünglich gleicher Herkunft sind, je nach der Beschaffenheit ihres Protoplasma, der darin angehäuften Granula verschiedene Namen erhalten. Zweifellos stehen diese Zellen in nächster Beziehung zu den Lymphozyten, also auch zu den farblosen Zellen des Blutes, ohne mit ihnen identisch zu sein. Daher habe ich seinerzeit vorgeschlagen, sie vorläufig unter dem Namen Leukozytoide — besser vielleicht Lymphozytoide — zusammenzufassen.

Wenn man die Wanderzellen des Mesenchyms auch nicht direkt als „Lymphozyten“ bezeichnen kann, wie es Maximow tut, so ist doch sicher, daß die Lymphozyten von ihnen und von den ihnen gleichwertigen Elementen der blutbildenden Organe abstammen.

Für die Herkunft der Lymphozyten ergeben sich also verschiedene Möglichkeiten:

1. Abstammung von den ersten primitiven Blutzellen des Embryo, Verbreitung von hier aus durch den ganzen Körper, entweder durch Vermittlung der Blut- und Lymphbahnen oder durch selbständige Wanderung im Gewebe, Ansiedlung in bestimmten Teilen (den blutbildenden Organen und im Bindegewebe) mit andauernder Proliferationsfähigkeit, beständiger Neuproduktion von Zellen gleicher Art, aber Wandelbarkeit der morphologischen Beschaffenheit.

2. Vorübergehende oder dauernde Entstehung neuer farbloser Zellen aus Mesenchymzellen, also jugendlichen Bindegewebszellen, Abstammung von Gewebszellen der lymphatischen Organe im weitesten Sinne, mögen diese nun angioblastischen oder mesoblastischen Ursprungs sein.

3. Eine dritte Möglichkeit wäre die Kombination beider Zustände; es würde sich dann um zweierlei Arten von morphologisch einander sehr ähnlichen oder gleichen Zellen handeln, solche von in weiterem Sinne „hämatogenen“ und solche „histiogenen“ Ursprungs, wie sie von vielen Autoren angenommen werden.

Was die farblosen Zellen des Blutes anlangt, so muß man bedenken, daß das Blut kein Gewebe im eigentlichen Sinne ist, und daß seine morphologischen Elemente, und zwar besonders die farblosen Zellen bis zu einem gewissen Grade variabel sind. Diese Zellen gehören nicht wesentlich und ausschließlich dem Blute an, wie die roten Blutkörperchen, sondern sie sind gewissermaßen Gäste im Blute, die von den verschiedenen Bildungsstätten hineingelangen, eine Zeitlang darin verweilen, um verschiedenen Zwecken zu dienen*).

Wenn beim Embryo ein Teil der farblosen Zellen des Blutes von den primitiven Blutelementen direkt abstammt, so ist das doch in der späteren Entwicklung und im späteren Leben längst nicht mehr der Fall; für die roten Blutkörperchen gilt zwar dasselbe, aber diese bleiben doch stets (auch wenn sie außerhalb gebildet werden) das wesentliche und charakteristische Element, ohne welches das Blut kein Blut mehr ist, während die farblosen Zellen nicht minder, ja sogar in der großen Mehrzahl, der Lymphe, den lymphatischen Organen und dem Bindegewebe angehören.

Das erste Auftreten der farblosen Zellen im Gewebe.

Wie bereits erwähnt, soll nach Maximow und W. Dantschakoff schon frühzeitig eine Sonderung der ersten Blutbildungszellen in gefärbte und ungefärbte eintreten. Die letzteren ähneln den großen Lymphozyten, haben amöboide Formen, teilen sich mitotisch und können durch Teilung und Wachstum sehr verschieden große Elemente (kleine winzige Formen und wahre Riesenformen) liefern. Während aus einem Teil dieser stark sich vermehrenden basophilen Zellen Erythroblasten werden, bleiben andere farblos (als „indifferente amöboide Wanderzellen“ bezeichnet), können aber auch später überall als Hämatogonien fungieren.

An dieser Stelle möchte ich zunächst die Untersuchungen meines früh verstorbenen Assistenten Saxer²⁴²⁾ erwähnen, die auf meine Veranlassung im hiesigen Institut (im Jahre 1894) unternommen wurden. Saxer hat damals die ersten Stadien der Blut- und Gefäßbildung nicht berücksichtigt. Dies war ein Mangel, da die Beurteilung der späteren Stadien ohne die frühesten, Irrtümer veranlassen kann. Außerdem konnten bei den angewandten Konservierungs- und Färbungsmethoden die Granula nicht hinreichend berücksichtigt werden. Saxer überzeugte sich von dem relativ späten Auftreten von Leukozyten im zirkulierenden Blut der Embryonen; bei Rinds-Embryonen von 14 mm fehlten solche noch vollständig in den Gefäßen, während im Bindegewebe, besonders in der Umgebung der Gefäße, „Leukozyten aller Formen“ vorhanden waren. Bei Schafembryonen von ca. 9 mm Länge fand Saxer kleine aus wenigen Exemplaren bestehende Häufchen von runden Zellen mit großen Kernen frei in den Maschen zwischen den fibrillären Ausläufern der Mesenchymzellen, ähnliche in größerem Umfange bei Rindsembryonen von 2,5 bis 4,5 cm; darunter größere und kleinere Zellen, den gewöhnlichen Lymphozyten entsprechend, ferner riesenkernhaltige Zellen und mehrkernige Riesenzellen (z. B. auch unter dem Endothel des Herzens). Die Rundzellen waren in lebhafter mitotischer Teilung begriffen, auch beim Schafembryo von 4,5 cm fanden sich zweifellose Leukozyten mit sehr verschieden gestalteten Kernen, außer diesen aber auch großkernige

*) Diese Anschauung deckt sich im allgemeinen mit der schon von H. E. Ziegler²⁰⁷⁾ (1889) entwickelten (die weißen Blutkörperchen können als „schwimmende Wanderzellen“ bezeichnet werden).

Wanderzellen von anderem Charakter, im Blute keine Leukozyten, so daß es sich sicher nicht um ausgewanderte Zellen handeln konnte. Dieselben Zellanhäufungen fanden sich in den embryonalen Lymphdrüsenanlagen und zwar ergab sich, daß in diesem Stadium (Embryo von 2,5 cm) die bei weitem größte Menge der Zellen rote Blutkörperchen liefert, während bei älteren Embryonen die Entstehung weißer aus denselben Zellen unzweifelhaft war. Saxer behauptete daher eine gemeinsame Abkunft roter und weißer Blutkörperchen aus denselben Elementen, die er für ganz verschieden von den Bindegewebszellen, für eine Zellform besonderer Art erklärte, für die wir den möglichst wenig präjudizierenden Namen „primäre Wanderzellen“ vorschlugen. Saxer nahm an, daß diese Zellen wahrscheinlich aus der gemeinsamen Blut- und Gefäßanlage hervorgehen, da es nicht gelang, in den untersuchten Stadien eine Entstehung aus Mesenchymzellen nachzuweisen*). Sie können sich 1. in vielkernige Riesenzellen umwandeln, 2. gehen sie durch fortgesetzte Teilung in bewegliche Zellen verschiedener Größe (1., 2., 3. Ordnung) über, die teils durch die Zirkulation, teils durch Eigenbewegung in alle Teile des Embryonalkörpers gelangen und sich hier in den blutbildenden Organen vermehren. Während sie in frühen Entwicklungsstadien ausschließlich rote Blutkörperchen liefern, entstehen daraus später die verschiedenen Formen der Leukozyten, von denen ein Teil auch noch im entwickelten Organismus die Fähigkeit behält, rote Blutkörperchen zu bilden**).

Das frühzeitige Auftreten der Wanderzellen im Mesenchym außerhalb der Gefäße, die Bildung der Blutzellenherde in verschiedenen Teilen des Embryonalkörpers ist seitdem oft bestätigt worden und nicht schwer nachweisbar***).

Askanazy¹³⁾ hat in seinem Referat (1904) im wesentlichen die Auffassung für wahrscheinlich erklärt, daß die Leukozyten (ebenso wie die Erythrozyten) „eine besondere Zellart darstellen, die schon von frühen Stadien der embryonalen Entwicklung ein nomadenhaftes Dasein im Zellstaat führen und sich in gewissen Organen sesshaft machen“, daneben sei die Möglichkeit offen zu lassen, daß gewisse Zellen der Grundsubstanzen oder Endothelien zur Fötalzeit Leukozyten produzieren können.

Nach der Darstellung von Minot haben die anfangs noch gleichartigen großen primären Blutzellen („primitiven Mesamöboiden“) bereits die Fähigkeit, aus den Gefäßen auszuwandern, und riesige Wanderzellen (z. B. bei sehr jungen Hühnerembryonen) zu bilden. Durch fortgesetzte

*) Die entgegengesetzte Angabe bei Minot, l. c. S. 498 beruht auf einem Irrtum.

**) Es ist wohl selbstverständlich, daß die von Saxer aus seinen Beobachtungen gezogenen Schlüsse sich heute, nach Ablauf von fast zwei Dezennien, nicht mehr in ihrem ganzen Umfang aufrecht erhalten lassen. Die Herleitung der „primären Wanderzelle“ (Stammzelle) von der ersten Blut- und Gefäßanlage war hypothetisch. Daß innerhalb der Gefäße des Gefäßhofes, wo ich mit van der Stricht nur Erythroblasten finden kann, sich indifferente farblose Zellen absondern, ist unwahrscheinlich, da nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Saxer, Engel, Jost¹²⁰⁾ und besonders von Jolly und Acuna^{119a)} auch noch in den späteren embryonalen Gefäßen keine Lympho- oder Leukozyten vorhanden sind, die erst allmählich und sehr spärlich auftreten, also wohl nur aus der Umgebung hineingelangen können. Das wahrscheinlichste ist doch, daß ein Teil der ursprünglichen Gefäßkeimzellen sich extravaskulär weiter differenziert im Sinne der „primären Wanderzellen“, und daß später aus Mesenchymzellen entstehende indifferente Zellen nur die verschiedenen Lympho- und Leukozyten bilden. Für eine so frühzeitige Trennung eines myeloiden und eines lymphoiden Stammes fehlt der Beweis.

***) Die seinerzeit von Neumann¹⁸⁹⁾ geäußerten Zweifel an der Bildung von roten Blutkörperchen im Bindegewebe sind demnach wohl als erledigt anzusehen.

Teilung werden sie allmählich kleiner, der Kern ist groß, rund, das Protoplasma spärlich, fein granuliert. Sie vermehren sich im Blute durch indirekte Teilung; es entstehen farblose Zellen, die zum Teil den embryonalen Habitus festhalten, zum Teil sich in Erythrozyten umwandeln. Rote und weiße Blutzellen sind also desselben Ursprungs, monophyletisch. Die farblosen Mesamöboiden bleiben (nach der verbreiteten Ansicht) zeitlebens erhalten und dienen als dauernde Quelle sowohl der roten als der weißen Blutzellen; die Vermehrung der primitiven Mesamöboiden erfolgt bei Säugetieren in der frühesten Entwicklung nur auf dem Dottersack, später im Blute, in der Leber und den lymphoiden Organen, endlich im Knochenmark; nach Minot ist der Beweis einer autochthonen Entstehung dieser Elemente in den genannten Organen nicht erbracht worden; es würde sich also nur um eingewanderte Elemente, Abkömmlinge der primitiven Mesamöboiden, die den primären Wanderzellen Saxers entsprechen würden, handeln, doch erklärt Minot selbst diese Anschauung nicht über allen Zweifel erhaben.

In bezug auf die Bildung farbloser Zellen aus dem Mesenchym sind besonders die Untersuchungen von Maximow¹⁶⁵⁾ von Bedeutung, der soviel zur Erforschung der Histogenese der Blutelemente beigetragen hat. Mit Hilfe einer besonders geeigneten Färbungsmethode gelang es, abgesehen von der Verschiedenheit der ersten Blutzellen, auch die andauernde Bildung neuer farbloser Zellen durch Umwandlung der Mesenchymzellen nachzuweisen. Maximow fand die ersten Wanderzellen im Mesenchym bei Kaninchenembryonen von $9\frac{3}{4}$ Tagen, sodann in gleicher Weise in etwas späteren Stadien ($10-10\frac{1}{2}$ Tagen); an vielen Stellen, besonders in der Nähe von Gefäßen, nimmt der Zellkörper durch Einziehen der Fortsätze annähernd kugelige Formen an, bildet amöboide Pseudopodien, während das Protoplasma dichter und stärker basophil aber auch fein vacuolär wird. Der Kern verkleinert sich, bekommt Einkerbungen, Sphäre und Zentriolen werden daneben sichtbar. Die Zellen vermehren sich durch Mitose. Maximow erklärt diese Zellen für identisch mit den großen Lymphozyten der späteren Stadien, aber auch für gleichwertig denen der ersten Blutbildungsherde, so daß also ein Unterschied zwischen hämatogenen und histiogenen Wanderzellen eigentlich nicht vorhanden ist. Dieselben Verhältnisse fand Maximow auch bei anderen Säugern (Katze, Meerschwein, Maus, Ratte)*).

Im wesentlichen gleiche Resultate erhielt Wera Dantschakoff⁴⁹⁾ bei Vogel-embryonen. Sie bezeichnet das indifferente Mesenchymgewebe als die Urquelle sowohl des Bindegewebes als der verschiedenen Blutelemente. Die Blutbildung im Mesenchym geschieht in Form lokalisierter Herde (Blutinsele) oder aus Gefäßendothelien sowohl der Kapillaren als der größeren Gefäße (Aorta); die großen „Lymphozyten“ fungieren dabei als Mutterzellen. Im Körpermesenchym erfolgt die Erythrozytenbildung außerhalb der Gefäße. Die freien Wanderzellen im Mesenchym treten gleich vom Anfang (4. bis 5. Tag) in Form von zwei Zellarten auf, die die Verf. als histiotope und als lymphozytoide Wanderzellen bezeichnet. Die ersteren sind ziemlich polymorph, verschieden je nach der Zeit der Entstehung; sie wandeln sich allmählich in die sogenannten ruhenden Wanderzellen um; die lymphozytoiden Wanderzellen (aus Mesenchym- oder Gefäßendothelzellen) liefern die ziemlich verbreiteten Myelozyten in der

*) Für die Umwandlung der Mesenchymzellen in Wanderzellen in den frühesten Stadien der Entwicklung vermag ich aus eigener Erfahrung keine Beweise zu bringen, da meine Schnittserien nicht in der geeigneten Weise fixiert und gefärbt sind. Da es aber an Schnittpräparaten natürlich nur möglich ist, die Umwandlung aus den Übergangsformen zu schließen, so ist es schwer, mit Sicherheit umgewandelte Zellen von etwaigen eingewanderten derselben Art zu unterscheiden. Umwandlungen von Mesenchymzellen in Wanderzellen dürften wohl an die mitotische Teilung geknüpft sein; so könnte die Fig. 5 bei Saxer gedeutet werden (im übrigen s. unter Omentum).

zweiten Hälfte der Bebrütung, die schließlich sehr zahlreichen kleinen Lymphozyten, die andauernd ihre Entwicklungsfähigkeit bewahren, zu Plasmazellen, Mastzellen und den kleinen azidophilen Elementen der Vögel werden, während die großen Lymphozyten hauptsächlich hämoglobinhaltige Zellen und Granulozyten liefern.

Auch bei Reptilien (Ringelnatter) fand W. Dantschakoff⁴⁹⁾ die erste Blutbildung ganz in derselben Weise, wie bei den Vögeln außerhalb des Embryonalkörpers. Etwas später findet in dem jungen Mesenchym eine reiche Wanderzellenbildung statt, indem die Mesenchymzellen sich allmählich absondern und zu „großen Lymphozyten“ werden. Diese vermehren sich selbständig mitotisch und bilden azidophile Granula, daher „Granulozytoplasten“ zu nennen. Später differenzieren sie sich auch zu kleinen Lymphozyten und zu Mastzellen, jedoch nicht zu Erythrozyten, wie bei Vögeln.

Ganz ähnliche Resultate erhielten Jordan und Flippin^{113a)} bei Schildkröten (Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle, intravaskuläre Erythrozyten-, extravaskuläre Granulozytenbildung).

In späteren Stadien treten weitere Umwandlungen der Zellen ein. Sie werden kleiner, bekommen zackige oder abgerundete Pseudopodien, wodurch Maximow auf starke Beweglichkeit schließt; das Protoplasma ist blaß, nicht mehr basophil, vacuolär. Die schon von Saxer angenommene Einwanderung der Zellen in die Gefäße konstatierte Maximow ebenfalls. Maximow nimmt also schon in den beschriebenen frühen Entwicklungsstadien im Mesenchym zwei Zellarten an, wie Saxer in etwas späteren Stadien, die „fixen Elemente“, die mit der Zeit zu Fibroblasten, Knorpelzellen usw. werden und die Wanderzellen, die zusammen mit den Lymphozyten des Blutes einen „Zellstamm der abgerundeten mobilen indifferenten Mesenchymzellen“ bilden (l. c. S. 510). Ferner beschreibt Maximow übereinstimmend mit Saxer die Bildung von Erythroblasten und Erythrozyten, sowie von granulierten Leukozyten („Myelozyten“ und polymorphkernigen Leukozyten) im Körpermesenchym, spricht sich also ebenso für die monophyletische Entstehung der Leukozyten aus.

In den späteren Stadien des Embryonal- und Fötallebens kommen als Bildungsstätte der farblosen Zellen bekanntlich die sogenannten blutbildenden Organe in Betracht. In erster Linie die Lymphdrüsen und das ganze adenoide Gewebe, welches diese Fähigkeit das ganze Leben hindurch bewahrt.

Die Lymphdrüsen.

Was die Entwicklung der Lymphdrüsen anlangt, so sind alle neueren Forscher darüber einig, daß der erste Anfang aus geflechtartig angeordneten Lymphgefäßen besteht, die ein kavernöses Gewebe bilden (Gulland^{86, 86a)}, Ranvier²¹⁶⁾, Saxer, Jolly, Fl. Sabin^{239a)} u. a.). Das darin eingelagerte Mesenchymgewebe ist die eigentliche Stätte der Lymphozytenbildung. Während aber nach der Ansicht eines Teiles der Autoren die Mutterzellen der Lymphozyten (Lymphoblasten) den Lymphdrüsen von außen zugeführt werden und sich hier nur vermehren, läßt ein anderer Teil diese Elemente ganz oder teilweise aus den Zellen des Lymphdrüsenorgans, seien es nun Bindegewebs-(Retikulum-)Zellen oder Endothelzellen, hervorgehen. Saxer wies nach, daß in den embryonalen Lymphdrüsen von den „Stammzellen“ (primären Wanderzellen) nicht bloß Lymphozyten, sondern auch Erythrozyten gebildet werden, die in die Blutbahn übertreten, außerdem Riesenzellen (l. c. S. 402, 404).

Die Elemente des Retikulum hängen mit den Wandungen der Lymphräume zusammen und werden daher meist für gleicher Natur wie diese gehalten. Eine Verschiedenheit in der Auffassung besteht darin, daß die Lymphgefäßendothelien, wie wir sahen, von den einen für gleichwertig den Bindegewebszellen, von anderen für verschieden davon ange-

sehen werden. Jedenfalls kann man eine Trennung zwischen Retikulumzellen und Bindegewebszellen nicht durchführen, um so weniger als auch die Bildung von kollagenen Fibrillen in dem ursprünglich rein zelligen Retikulum nachgewiesen ist, während die Lymphsinus von Endothelzellen ausgekleidet bleiben. Auf die alte Streitfrage, ob das Retikulum des adenoiden Gewebes aus kernlosen Fasern besteht, denen die platten Zellen anliegen (Ranvier), oder ob sie von verästelten Zellen mit Kernen in den Knotenpunkten gebildet werden, kann hier nicht näher eingegangen werden; sie ist m. E. für das feine Retikulum in letzterem Sinne entschieden [vgl. Saxer, Demoor⁵⁰⁾, Kölliker-Ebner u. a.]. Für die gröberen Bälkchen des Stroma in den Lymphsinus läßt sich aber die Bekleidung mit platten Endothelzellen leicht nachweisen.

In bezug auf die Bildung der Fibrillen in dem Retikulum sei besonders auf die Darstellung von Thomé²⁷⁵⁾, Kling¹²⁶⁾, Bartel und Stein²¹⁾ und besonders von Heidenhain⁹⁹⁾ hingewiesen*).

Seit der bekannten Entdeckung Flemmings^{74a)} werden die „Keimzentren“ in den Follikeln der Lymphdrüsen ebenso wie in denen des Darms und der Tonsillen (Drews), sowohl im normalen Zustande, als bei Hyperplasie (Paulsen), der Milz (Möbius), als die eigentliche Bildungsstätte der Lymphozyten betrachtet, in denen stets neue, selbst wieder sehr vermehrungsfähige Zellen produziert werden, die Flemming für freie Zellen in den Maschen des Retikulum erklärte. Flemming war geneigt, die Keimzentra nicht als konstante morphologische Gebilde, sondern als vorübergehende, immer neu entstehende und vergehende Proliferationsherde zu betrachten, was schon aus ihrer sehr wechselnden Größe und sehr verschiedenen Verteilung hervorzugehen schien. Die durchscheinende Beschaffenheit der Keimzentren, die durch das Vorhandensein von größeren und großkernigen Zellen, verschieden von den kleinen Lymphozyten, bedingt ist, war es, die ihn zu der Bezeichnung „Vakuolen“ veranlaßt hatte. Flemming stellte die Möglichkeit nicht in Abrede, daß die Zellkörper des Retikulum selbst sich teilen und dabei in rundliche freie Zellen übergehen, die in den Lymphstrom gelangen, er hält dies aber nicht für wahrscheinlich (l. c. S. 23) und zwar besonders deswegen, weil indirekte Zellteilungen auch in zweifellosen „Leukozyten“ (d. h. in den freiliegenden Zellen) vorkommen. Dieselbe Frage spielte, wie wir sahen, schon bei der ersten Entstehung der Lymphdrüsen eine Rolle; sie wird besonders bedeutungsvoll für die pathologischen Veränderungen der Lymphdrüsen (s. unten).

Gulland⁸⁶⁾, der die Lymphozyten in den Lymphdrüsen, ähnlich wie Stöhr^{271a)} in den Darmfollikeln, fast ganz von der Zufuhr durch die Blutgefäße herleitete, nahm an, daß sie sich in den gefäßreichen Keimzentren besonders reichlich anhäufen, sich hier mitotisch teilen und junge Lymphozyten liefern, die dann an die Peripherie gelangen. Jene Annahme hat indes wenig für sich. Saxer nahm die Entstehung aus kleinen Wanderzellherden im Bindegewebe der Plexus an.

Von vorn herein ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß unter den Mutterzellen der Lymphozyten, wenn sie sämtlich erst von außen zugeführt

*) Eine genetische Verschiedenheit zwischen den bindegewebigen (mesenchymatischen) Retikulumzellen und den Endothelzellen halte ich trotz der innigen Verbindung nicht für ausgeschlossen, aber die Frage ist sehr schwer zu entscheiden.

Bartel und Stein heben die Verschiedenheit im Verhalten des zellenreichen Retikulum in der Kindheit und im späteren Alter hervor; während im frühen Stadium elastische und Bindegewebsfasern überall von Zellen bekleidet sind, liegen zwischen 20. und 50. Jahre die Fasern vielfach frei.

werden, einzelne Gruppen oder gar einzelne Zellen vor anderen die Fähigkeit einer solchen aktiven Proliferation mit Bildung freier einkerniger Zellen erhalten; dafür würde das sehr wechselnde Auftreten und Verschwinden von Keimzentren sprechen, auf das Flemming hinweist. Jedenfalls haben aber auch dauernde Bestandteile des adenoiden Gewebes diese Fähigkeit, denn dieselbe Erscheinung tritt überall auf, wo dieses sich findet und Mitosen kommen überall vor. Das retikuläre Bindegewebe besitzt allem Anschein nach die Bedeutung eines auf jugendlicher Stufe stehenden Mesenchymgewebes, welches jederzeit fähig ist, neue junge indifferente Zellen zu produzieren. Ob diese aber alle die Bedeutung echter Lymphozyten haben, ist fraglich.

Flemming hatte bereits eingehend die Frage erörtert, wodurch diese lokale Proliferation verursacht werden könne und hatte dabei, wie schon His, an die Verteilung der Gefäße gedacht. Bei der großen Bedeutung, die seitdem den chemotaktischen Vorgängen als Ursache von Zellwucherungen bei normalen und pathologischen Vorgängen zuerkannt ist, liegt es nahe, diese Erklärung auch hierauf anzuwenden.

Die Ansichten über die Herkunft der hellen, großkernigen Zellen (Keimzentrumzellen, Lymphoblasten oder Lymphogonien) gehen auch heute noch auseinander.

Benda²⁸⁾ ließ die Lymphozyten durch Teilung aus den großen Keimzentrumzellen hervorgehen. Hansemann⁹⁶⁾ glaubte schon im Jahre 1891 in der Beschaffenheit der Mitosen ein durchgreifendes Merkmal zwischen Lymphoblasten und Lymphendothelien gefunden zu haben, während die letzteren ihrerseits von den mitotisch sich teilenden Retikulumzellen sich schwer unterscheiden ließen. Man muß aber bedenken, daß derartige Verschiedenheiten sich durch verschiedene Größe von Zellen der gleichen Art erklären können. Baumgarten²³⁾ schrieb die Mitosen der Keimzentren und die Bildung der großen Lymphozyten den Retikulumzellen, Ribbert²²³⁾ den Endothelien zu, letzterer hat sich jedoch später (1896) der Ansicht Hansemanns angeschlossen, daß die Lymphozyten eine Zellform besonderer Art seien.

Dominici⁵⁵⁾ unterscheidet in seiner vorzüglichen Studie über die Lymphdrüsen unter den autochthonen Elementen (zum Unterschied von den Erythrozyten und den granulierten Zellen) hauptsächlich zweierlei Formen von mononukleären Zellen: 1. Die Makrophagen mit zarter Kernstruktur, Affinität des Protoplasma für saure Farbstoffe (besonders Eosin), mit stark phagozytischen Eigenschaften, die er zu den Bindegewebszellen rechnet. Die Makrophagen der Follikel lassen sich morphologisch nicht von den Retikulumzellen unterscheiden, haben aber scharf abgegrenzte rundliche Zellkörper von sehr verschiedener Größe; die Makrophagen der Sinus sind damit fast identisch, größer, stellenweise vacuolär; sie stammen von den Endothelzellen, die teils platt, teils angeschwollen, gewissermaßen fixe Makrophagen sind.

2. Unter den indifferenten freien Zellen unterscheidet Dominici a) die kleinen Mononukleären oder Lymphozyten, b) die gewöhnlichen Mononukleären, c) Zellen mit sprossendem Protoplasma (von dem sich Blutplättchen, Globulins, abschnüren sollen*), d) Keimzellen (Flemmings, Polyeydozyten Darriers), e) Mononukleäre mit sprossenden Kernen, ähnlich den Megakaryozyten, f) Plasmazellen.

Eine besondere Klassifikation dieser Zellen, die noch keinen spezifisch differenten Charakter haben, hält Dominici für unmöglich, sie gehen durch Teilung auseinander hervor und ineinander über. Dominici weist mit Recht darauf hin, daß es sehr schwer ist, die verschiedenen nebeneinander in den Sinus (und außerhalb der

*) Ob die Auffassung der abgeschnürten Protoplastenteile als Blutplättchen begründet ist, oder ob sie eben nur die Bedeutung von amorphen abgelösten Teilen des Protoplasmas haben (s. Weidenreich, l. c. Tafel XVIII, Fig. 21) soll hier nicht näher erörtert werden. Der Ausdruck „Globulins“ (Donné) wird von einigen Autoren gleichbedeutend mit „kleinen Lymphozyten“ gebraucht, was zu vermeiden ist.

Lymphknoten) sich findenden großen Zellformen auf ihren Ursprung zurückzuführen. Noch schwieriger wird dies bei pathologischen Zuständen (s. u.).

Nach Mollier¹⁸⁰⁾ geht auch in den Lymphdrüsenfollikeln die Bildung der Lymphozyten von denselben Stammzellen aus, wie die der Zellen in den anderen blutbildenden Organen, von den Hämogonien, großen, stark basophilen mononukleären Zellen, die aus dem Retikulum frei werden, doch läßt er noch unentschieden, ob etwa spezielle Lymphogonien von den Hämogonien zu unterscheiden sind.

Besonders eingehend hat sich mit dieser Frage Weidenreich in seinem größeren zusammenfassenden Werk²⁹⁵⁾ und in seiner neuesten Arbeit in Verbindung mit Downey⁶¹⁾ beschäftigt. Eine nähere Besprechung würde auf eine Wiederholung der ausführlichen Schilderung dieser Autoren hinauskommen, auf die ich somit verweisen kann. Als Resultat sei nur hervorgehoben, daß nach Weidenreich u. Downey neben der Entstehung der großen Lymphozyten der Keimzentren aus den Retikulumzellen auch noch eine Entwicklung aus kleinen Lymphozyten anzunehmen ist. Große und kleine Lymphozyten können sich mitotisch teilen, aus der Teilung der ersteren gehen kleine und kleinste Formen mit wenig Protoplasma hervor, die hier, wie an anderen Stellen unter günstigen Ernährungsbedingungen protoplasmareicher und dann wieder teilungsfähig werden [(siehe auch Dominici⁵⁵⁾, l. c. S. 20].

Weidenreich und Downey schildern zwar auf Grund von „Übergangsformen“ die Bildung von Lymphozyten aus Retikulumzellen bei der Katze und in dem interfollikulären Gewebe bei Meerschweinchen, indem sie die freiliegenden Zellen, auch in den Sinus, von jenen ableiten, jedoch ohne eine Trennung zwischen „Makrophagen“ und „Lymphozyten“ zu machen. Die Verfasser sagen aber selbst (S. 380), daß die genetischen Beziehungen der großen Lymphozyten zu den fixen Retikulumzellen der Follikel weniger einfach zu übersehen seien, als im übrigen adenoiden Gewebe und in den Sinus, wo die Ablösung der sessilen Elemente, ihre phagozytische Tätigkeit leicht nachzuweisen sei. Mitosen in den Retikulumzellen haben Weidenreich und Downey selbst nicht beobachtet, doch kommen solche zweifellos häufig genug vor. (Benda und Ribbert wiesen bereits auf gewisse Unterschiede zwischen den Retikulumzellen und den Endothelzellen hin.)

Bezüglich der Herleitung der Lymphozyten (Keimzentrumzellen) von den Retikulumzellen, für die es an direkten Beweisen noch fehlt, ist hervorzuheben, daß Joest und Emschhof¹¹⁴⁾ auf Grund ihrer sehr eingehenden Untersuchungen versichern, daß bei Meerschweinchen die Keimzentren durchaus frei von Retikulumzellen seien und nur fibrilläres Retikulum besitzen, während Retikulumzellen (Bindegewebszellen) außerhalb der Keimzentren im follikulären Gewebe sich finden. Demnach würden die Lymphozyten (Lymphogonien) der Keimzentren nur von den vorhandenen lymphoiden Elementen herkommen können, während die Retikulumzellen ebenso wie die Endothelzellen der Sinus lediglich „Makrophagen“ liefern würden. [Siehe auch Ebner⁶⁸⁾, S. 706, 712.] Ob auch unter diesen je nach ihrer Herkunft noch Unterschiede bestehen, ist schwer zu sagen, morphologische schwerlich.

Labbé¹²⁹⁾, der ebenfalls die Lymphdrüsen des Meerschweinchens untersuchte, fand in den Keimzentren sehr große Lymphozyten mit sehr zahlreichen Mitosen, dazwischen ein sehr zartes Retikulum, dessen ungeordnete Bälkchen sehr viel feiner sind als die der konzentrischen peripherischen Schichten; Kerne werden darin nicht erwähnt. Ferner schreibt L. den großen mononukleären Zellen der Keimzentren phagozytische Eigenschaft zu, da sie zahlreiche „tingible Körper“ enthalten. Die Makrophagen der Sinus werden von den fixen Zellen hergeleitet.

Ich muß nach allem, was ich gesehen habe (besonders auch in pathologisch veränderten Drüsen), die Entstehung der großen „Makrophagen“ aus Retikulumzellen und Endothelzellen der Sinus als sicher annehmen. Die Hauptschwierigkeit besteht nach meiner Ansicht in dem Nachweis der Entstehung der kleinen Lymphozyten s. str. aus den verschiedenen großen Zellen der Keimzentren, denn die Abgrenzung der in Wucherung begriffenen Keimzentren von den peripherischen Lymphozyten ist in der Regel so scharf, daß eine Neubildung der letzteren von der ersteren tatsächlich schwer erkennbar ist.

An normalen menschlichen Lymphdrüsen finde ich in den Keimzentren eine offenbar von der Wand der kleinen Gefäße ausgehende Wucherung des retikulären Gerüsts mit Bildung großkerniger Zellen, zwischen denen große freiliegende stark basophile Zellen mit Mitosen auftreten, die auch in dem interfollikulären Gewebe sich einzeln oder in Gruppen finden (große Lymphozyten). Einen Zusammenhang zwischen beiden konnte ich nicht sicher feststellen, halte ihn aber für wahrscheinlich; ebenso auch beim Meerschweinchen.

Der histologische Bau und die Funktion der Follikel der lymphatischen Apparate des Verdauungstraktus entspricht ganz dem der Lymphdrüsenfollikel.

Thymus.

Im Anschluß an die Lymphdrüsen ist die Thymusdrüse zu erwähnen, die bekanntlich allgemein den lymphatischen Organen zugerechnet wurde, bis ihre epitheliale entodermale Herkunft erkannt war. Aber auch seitdem sind die Meinungen geteilt über die kleinen Rindenzellen des Organs, die ursprünglich für lymphozytärer, dann durch Maurer und besonders durch Stöhr^{272, 273}) für epithelialer Natur erklärt wurden. Prenant, Beard und mit ihnen andere Autoren nahmen sogar eine epitheliale Herkunft wirklicher Lymphozyten in der Thymusdrüse an, ebenso wie Retterer eine epitheliale Entstehung der Lymphozyten der Darmfollikel der Tonsillen und der „adenoiden Vegetationen“ (Retterer und Lelièvre^{221a}). Diese Ansicht muß zurückgewiesen werden; an der Lymphozytennatur der Zellen der Darmfollikel und der Tonsillen ist nicht zu zweifeln. Lymphozytenähnliche Zellen, die vom Oberflächenepithel stammen, würden keine Lymphozyten im bisherigen Sinne sein (vgl. auch Stöhr^{211a}).

Auch Schaffer²⁴⁵) erklärt sich auf Grund seiner außerordentlich eingehenden Untersuchungen (besonders mit Rücksicht auf die Umwandlung der kleinen Thymuszellen zu Plasmazellen) für „die echte Lymphozytennatur“ der ersteren, aber er fügt hinzu, „seien sie nun epithelialen oder mesodermalen Ursprungs“, da die Abstammung eines Gewebelements nicht unbedingt bestimmend sein könne für seine Stellung im histologischen System. Sch. verweist dabei auf das zweifellose Vorkommen epithelialer Muskeln und auf die ebenfalls als Lymphozyten aufgefaßten entodermalen Zellen der Bursa Fabricii der Vögel. Hierdurch wird die Frage nach der Bedeutung der kleinen Thymuszellen auf eine prinzipiell ganz andere Basis gestellt, als die, von der die meisten Autoren ausgegangen sind, indem sie unter „Lymphozyten“ tatsächlich echte mesodermale Lymphozyten verstanden. Die Entscheidung dieser prinzipiellen Fragen kann an dieser Stelle nicht versucht werden. Ausschlaggebend kann dabei nur die Histogenese sein, die trotz aller Untersuchungen noch immer ihre großen Schwierigkeiten birgt.

Wenn Beard^{26, 26a}) sogar die Behauptung aufstellte, daß die Thymusdrüse die Urquelle („Parent-source“) aller lymphoiden Strukturen (aller Leukozyten) des Körpers sei, so hat er kaum Anhänger gefunden, aber auch die ältere, noch von Flemming und unter anderen auch von Saxer vertretene Annahme, daß die Thymusdrüse schon beim Embryo und im ausgebildeten Zustand vielleicht die wichtigste Bildungsstätte der Lymphozyten sei, ist schwerlich aufrecht zu halten.

Fraglich kann sein, ganz abgesehen von der erwähnten prinzipiellen Frage, bis zu welchem Grade Lymphozyten mit dem Gefäßbindegewebe oder selbstständig in die epitheliale Anlage hineingelangen, wie weit sie an dem definitiven Aufbau der Drüse beteiligt sind, und sich an Ort und Stelle vermehren.

Bei dem enormen Umfang der Thymus-Literatur ist es unmöglich, hier auf Einzelheiten einzugehen; ich beschränke mich unter Hinweis auf die sehr vollständigen Referate von Hammar⁹⁴), von Wiesel^{299a}), Maximow¹⁶⁶) (1909, Bd. LXXIV), auf einige neuere Arbeiten und meine eigenen Beobachtungen.

Während Stöhr die kleinen Rindenzellen ausschließlich als Abkömmlinge der Epithelzellen der Anlage auffaßte, wenn er auch ein Eindringen von Leukozyten mit dem Gefäßbindegewebe zuließ, die ganze Drüse also als epitheliales Organ und nicht als Quelle von jungen Lymphozyten bezeichnete, nennt Hammar auf Grund seiner umfassenden vergleichend histologischen Studien die Thymusdrüse ein epitheliales Organ, das von Lymphozyten durchsetzt ist — nicht im Sinne der älteren Pseudomorphosenlehre, sondern mehr im Sinne eines Infiltrationsvorganges. An der hauptsächlich epithelialen Natur des Retikulum ist nicht zu zweifeln. Die kleinen Thymuszellen stimmen morphologisch und biologisch mit den extrathymischen Lymphozyten überein. Wiesel schließt sich ganz der Auffassung von Hammar an, die namentlich auch in ihren Konsequenzen für die Beurteilung der Thymushyperplasie und des Status thymolymphaticus, sowie der Geschwulstbildungen für die Pathologie von besonderer Wichtigkeit ist, ebenso Hart⁹⁷⁾ in seiner neuesten Arbeit und Biedl^{30b)}, während Schridde die histologische Übereinstimmung der kleinen Thymuszellen mit Lymphozyten nicht anerkennt und an der Stöhrschen Auffassung festhält. Maximow hat sich in einer Reihe größerer, sehr eingehender Untersuchungen zur Aufgabe gemacht, die Hammarsche Lehre durch den Nachweis des Immigrationsvorganges histologisch durch geeignete Färbungsmethoden zu beweisen, sowohl für die Säugetiere als für Amphibien (Axolotl, Frosch), neuerdings auch für Selachier, deren Thymusepithelien durch ihre Zylinderepithelform besonders zur Unterscheidung von den einwandernden Lymphozyten geeignet sind, wie schon früher von Dohrn angegeben worden ist. Maximow legt dabei besonderen Wert darauf, daß die einwandernden Zellen den großen Lymphozyten (Wanderzellen des Mesenchyms) entsprechen, die dann fortgesetzt die kleinen Lymphozyten durch Teilung liefern, welche auf dem Blutwege ausgeschwemmt werden. In diesem Sinne kann also auch die Thymusdrüse zu den blutbildenden Organen gerechnet werden. Auch bei der Ringelnatter fand W. Dantschakoff dieselbe Bildung der kleinen Lymphozyten der Thymusdrüse aus den großen Lymphozyten im Mesenchym; viele der letzteren verwandeln sich in granulierten Zellen (Granulozytoblasten). Die Einwendungen Stöhrs²⁷³⁾ in seiner letzten Publikation kann man demnach nicht für zutreffend erachten, wenn auch zuzugeben ist, daß die Unterscheidung der Zellformen der Rinde im einzelnen Falle recht schwierig sein kann.

Hart⁹⁷⁾ findet eine vollständige Übereinstimmung der kleinen Thymuselemente mit den Lymphozyten des Blutes und deutliche morphologische Unterschiede zwischen großen und kleinen Thymuszellen, die aber beide die Oxydasereaktion der großen Leukozyten nicht geben.

Weidenreich²⁹⁶⁾, der ebenfalls die lymphatische Natur der kleinen Thymuszellen anerkennt, bezeichnet neuerdings dieses Organ als eine Hauptbildungsstätte der Lymphozyten, ja sogar von granulierten Leukozyten verschiedener Formen (neutrophilen, eosinophilen, Plasmazellen), deren regelmäßiges Vorkommen in der Thymus schon durch Schaffer, Schridde u. a. untersucht wurde. Während aber Schridde diese Zellen sämtlich auf Auswanderung aus dem Blut zurückführt, läßt sie Weidenreich durch Umwandlung aus den kleinen Thymuszellen hervorgehen.

A. Pappenheimer²⁰³⁾, der sich nach sehr eingehenden Untersuchungen für die epitheliale Natur der kleinen Thymuszellen ausgesprochen hatte, kam in seiner neuesten Arbeit²⁰⁴⁾, auf Grund verschiedener histologischer Methoden, besonders auch der Vitalfärbung und der Gewebszüchtung (Thymusgewebe junger Ratten), zu dem Ergebnis, daß die kleinen Thymuszellen sich durch das Vorhandensein von Mitochondrien und durch Motilität aber Hinfälligkeit bei der Züchtung in vitro vollständig wie die Lymphozyten der Lymphdrüsen verhalten, während die Zellen des epithelialen Retikulum sich als sehr wucherungsfähig erweisen und lange spindelförmige und verästelte granulierten Zellen bilden, die die kleinen Zellen phagozytisch aufnehmen. Beim Frosch treten die Lymphozyten hinter den epithelialen Zellen zurück.

Die Kontraktilität der kleinen Thymuszellen konstatierte auch Hammar^{93a)}.

Die eigentümliche Anschauung Barbans²⁰⁾ über die rein bindegewebige Natur der Thymusdrüse braucht hier nicht besonders widerlegt zu werden. Salkind^{239b)} hat neuerdings auf Grund der Untersuchung der Thymus sehr zahlreicher Tierarten die Existenz zweier verschiedenartiger Retikula, eines epithelialen und eines bindegewebigen behauptet und die Abschnürung von Lymphozyten nach mitotischer Teilung von den bindegewebigen Retikulumzellen beschrieben, die sich von denen des epithelialen Retikulum deutlich unterscheiden lassen sollen. Die letzteren sollen sich durch hochgradige phagozytische Eigenschaften gegenüber den verschiedensten teils an Ort und Stelle entstandenen, teils durch Einwanderung hineingelangten Elementen (Lympho- und Granulozyten, Plasmazellen, Erythrozyten und selbst epithelialen Zellen) auszeichnen. Wenn sich diese Angaben bestätigen, so würde der Thymusdrüse die Rolle eines wichtigen Lymphozyten produzierenden Organs wieder zuerteilt werden müssen. Immerhin ist die Thymusdrüse keine Lymphdrüse im gewöhnlichen Sinne, kein rein lymphatisches, sondern ein epithelial lymphatisches Organ ganz besonderer Art und auf

dieser eigentümlichen Kombination muß wohl auch ihre Bedeutung als Organ der inneren Sekretion beruhen, dessen Überproduktion ebenso wie seine Ausschaltung schwere Folgen nach sich ziehen kann.

Nach eigenen Beobachtungen sowohl an der embryonalen menschlichen Thymusdrüse als bei Hyperplasie möchte ich mich der Auffassung von Hammar, Maximow bis auf weiteres anschließen*), wenn auch zugegeben werden muß, daß die Entscheidung ohne Untersuchung der kontinuierlichen Entwicklungsreihe nicht leicht ist. Ich möchte hinzufügen, daß die Veränderungen der Thymus bei kongenitaler Syphilis die Unterscheidung der epithelialen und „lymphozytären“ Elemente besonders begünstigen, da hier durch sehr starke Wucherung der epithelialen Zellen die viel kleineren dunkelkernigen Lymphozyten verdrängt werden, ähnlich wie nach Heineke¹⁰⁰⁾, Rudberg²³⁸⁾, Regaud und Crémieu^{218a)} durch den Schwund der Lymphozyten bei Röntgenbestrahlung der Kontrast der erhalten gebliebenen epithelialen Bestandteile deutlicher hervortritt. Allerdings würde dieses Verhalten zunächst nur die verschiedene Natur der Elemente, aber noch nicht die Lymphozytennatur der kleinen Zellen beweisen.

Heineke¹⁰⁰⁾ fand schon 5—9 Stunden nach längerer Bestrahlung in Mark und Rinde eine große Menge von Kerntrümmern, nach 16 Stunden sehr zahlreiche Phagozyten mit Kernresten, das Mark bereits frei von Zerfallsprodukten; in der Rinde noch zahlreiche erhaltene „Lymphozyten“ zwischen großen Mengen von Kerntrümmern (nach der Abbildung epitheliale Zellen mit größeren Kernen).

Nach Rudberg²³⁸⁾ können schon nach 12 Stunden bis zu 2 Tagen alle Lymphozyten und ihre Reste aus der Thymusdrüse verschwunden sein, während das Retikulum sich erhält. Später degeneriert auch dieses und kann stellenweise Zerfallshöhlen bilden. Eine Regeneration kann von seiten des Retikulums und noch erhaltener Lymphozyten erfolgen, nach stärkerem Zerfall scheinen solche auch durch die Lymphwege zugeführt zu werden.

Sehr genaue Angaben über den Schwund der kleinen Thymuszellen, die Wucherung der epithelialen Teile und die myeloiden Zellen im Zwischengewebe machten Regaud und Crémieu^{218a)}.

Im umgebenden Bindegewebe (Mesenchym) der Thymusdrüse, besonders in den Einschnitten zwischen den Läppchen, finden sich sehr verschiedenartige Formen basophiler und granulierter Zellen, unter denen besonders die eosinophilen Zellen die Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben (Schaffer, Schridde). Man unterscheidet beim menschlichen Fötus von ca. 30 cm größere Haufen von Zellen mit reichlichem basophilen Protoplasma und eosinophile Zellen, letztere sowohl im Zwischengewebe, als auch sehr reichlich im Parenchym zwischen den kleinen Lymphozyten und Epithelzellen, einzeln oder in Gruppen, an der Oberfläche und in der Tiefe, auch Plasmazellen kommen vor. Nach der Ansicht von Schridde, der die Verbreitung dieser Zellen in den verschiedenen Entwicklungsstadien verfolgte, handelt es sich stets um aus den Blutgefäßen ausgewanderte Leukozyten, während nach Weidenreich diese Zellen durch Umwandlung aus kleinen Thymuszellen an Ort und Stelle entstehen**).

*) Nach Präparaten von Saxer, von Tuve^{276c)} und neueren eigenen Präparaten von älteren menschlichen Föten mit besseren Färbungsmethoden.

**) Bei einer früheren Gelegenheit spricht sich Schridde mit ebenso großer Bestimmtheit für eine Entstehung jener granulierten Zellen im perivaskulären Gewebe aus. Der Angabe Schriddes, daß die große Mehrzahl der eosinophilen Zellen den gewöhnlichen mehrkernigen des Blutes entspreche, kann ich durchaus nicht beistimmen, vielmehr finde ich in normalen Drüsen und bei Syphilis Haufen jener Zellen in der Rinde mit großem bläschenförmigem Kern, ähnlich dem der großen Rindenzellen (s. Löw^{134a)}). Ich verweise hier beiläufig auf die Ansicht von Marcus^{149a)} über die epitheliale Herkunft dieser Zellen (cf. auch Schaffer S. 23), die ihre vollkommene Analogie in den bekannten eosinophilen Epithelzellen der Hypophyse, besonders in der Schwangerschaft, haben würde (Wertheim und Stumme). Das Vorhandensein eosinophiler Granula spricht an und für sich noch keineswegs für die Leukozytennatur der Zellen.

Beiden gegenüber bemerke ich, daß die meisten eosinophilen Zellen sich durch ihre bedeutende Größe auszeichnen und mit ihren großen Kernformen weder den eosinophilen Zellen des Blutes noch den sehr viel kleineren dunkleren Kernen der Lymphozyten entsprechen, indes kommen erhebliche Größenverschiedenheiten von Zellen und Kernen vor. Ich halte es daher für wahrscheinlicher, daß die Zellen zum Teil desselben Ursprungs sind wie die großen basophilen einkernigen Zellen des Zwischengewebes, d. h. aus indifferenten Lymphoblasten hervorgehen, doch sind sie sicher verschiedener Herkunft.

Die merkwürdigen „myoiden“ Elemente der Thymusdrüse können hier nicht näher berücksichtigt werden.

Milz.

Die Bedeutung der Malpighischen Körperchen als adenoide Scheiden um die kleinen Arterien ist allgemein bekannt, ferner ihre sehr wechselnde Größe je nach der Menge der in das Retikulum eingelagerten Lymphozyten. Im allgemeinen entsprechen die Zellen der Milzfollikel denen der Lymphdrüsen; Dominici⁵²⁾ unterscheidet kleine und große Lymphozyten und große basophile Mononukleäre, drittens Makrophagen, die aus großen Lymphozyten hervorgehen sollen(?). Größere Schwierigkeiten hat stets der Bau der roten Pulpa und die Natur ihrer Zellen gemacht, ganz abgesehen von dem Verhalten der Gefäße, auf das hier nicht näher eingegangen werden kann. Daß die Pulpazellen ebenfalls den lymphoiden Zellen angehören, geht schon daraus hervor, daß zwischen den Follikeln und der Pulpa keine scharfe Grenze vorhanden ist, wenn auch Verschiedenheiten bei den Tierarten hier vorkommen. Weidenreich und Downey⁵²⁾ heben das Vorkommen größerer, denen der Keimzentren ähnlicher Zellen und Retikulumzellen an der Grenze der Follikel hervor. Nach Dominici sind die mononukleären Zellen der Pulpa wesentlich identisch mit denen der Follikel, von denen sie herkommen. Dazu kommen Makrophagen in der Pulpa selbst und besonders in den Sinus (die blutkörperchenhaltigen Zellen Kollikers). Unter gewissen Umständen kann sich auch bei Erwachsenen myeloides Gewebe einschalten. Die Beurteilung der Pulpazellen wird sehr erschwert durch die bekannte Funktion der Milz, die verschiedensten im Blut kreisenden Elemente abzufangen und festzuhalten, so daß die Herkunft der einzelnen Zellformen schwer festzustellen ist. Weidenreich wendet sich, wie mir scheint mit vollem Recht, gegen die Aufstellung einer besonderen Art der Pulpazellen, die eben, abgesehen von den Retikulumzellen nichts anderes als die verschiedenen Formen der Lymphzellen sind (s. Weidenreich u. Downey S. 387). Doch kommen auch andere Zellformen, wie es scheint autochthon vor. Mollier, der die Stammzellen der lymphoiden Elemente als Hämogonien bezeichnet, weist darauf hin, daß beim Hunde 8 Tage nach dem Wurf normalerweise lebhaftere Erythropoese in der Milz auftritt.

Sternberg^{268a)} hebt hervor, daß auch neutrophile Myelozyten einen Bestandteil der normalen Milzpulpa bilden [s. auch Kurpjuweit^{128a)}], die nach Wolff^{300a)} aus indifferenten, nach Hirschfeld^{105a)} aus ungranulierten Rundzellen daselbst entstehen sollen.

Leber.

In älteren Untersuchungen ist die Entstehung farbloser Zellen in der Leber kaum berücksichtigt. Foà und Salvioli erwähnen Riesenzellen, von denen sowohl farblose als farbige Elemente gebildet werden sollten. Zuerst hat M. B. Schmidt^{246a)} die Entstehung farbloser Zellen in der

embryonalen Leber angenommen, die er auf mitotische Teilung der Kapillarendothelien sowohl innerhalb als außerhalb der ausgebuchteten Gefäße zurückzuführen suchte. Die farblosen Zellen können als solche in die Blutbahn gelangen oder durch allmähliche Hämoglobinbildung sich umwandeln. Eine Rückkehr zu der embryonalen hämatopoetischen Funktion glaubt Schmidt beim Erwachsenen in der leukämischen Leber annehmen zu können.

Saxer wies zuerst das Auftreten großer farbloser, von dem Mesenchym aus in die Leber eindringender Zellen, der „primären Wanderzellen“, nach, die sich außerhalb der Gefäße zwischen diesen und den Leberzellen ansiedeln, Riesenzellen bilden, sich mitotisch vermehren und hauptsächlich rote Blutkörperchen liefern. Für eine irgendwie erhebliche Produktion von Leukozyten in der Leber fand Saxer keinen Anhaltspunkt. Eine Beteiligung der Endothelzellen bei der Produktion der Blutbildungszellen ließ sich nicht erkennen und mußte ausgeschlossen werden*).

Nägeli¹⁸⁶⁾ erklärt die fötale Leber für ein in erster Linie myeloides Organ, welches außer roten Blutkörperchen alle Formen der granulierten Zellen liefert.

Mollier¹⁸¹⁾ läßt die indifferenten Zellen aus dem Retikulum hervorgehen, das außer Endothel- und Stützgewebe auch die Blutzellen liefert; auch nach diesem Autor findet die Blutzellenbildung extravaskulär statt; die großen mononukleären stark basophilen „Blutstammzellen“ (Hämogonien), die aus dem Retikulum frei werden und sich durch Teilung vermehren, liefern die Hämoblasten, die den Lymphozyten sehr ähnlich — vielleicht derselben Art — sind und sowohl Lymphozyten als Erythrozyten liefern können; doch glaubt Mollier, daß die Leber kein lymphatisches, sondern ein myeloides Organ ist, und daß die Hämogonien von Anfang an entweder zu Leukozyten oder zu Erythrozyten bestimmt sind.

In ähnlicher Weise, d. h. für eine Entstehung der Blutzellen, der Endothelien und Bindegewebszellen aus frühzeitig in die Anlage hineingewucherten indifferenten (Mesenchym-)Elementen äußert sich auch H. Fischer⁷²⁾. Maximow¹⁶⁵⁾, der die Darstellung Saxers in der Hauptsache bestätigt, besonders auch bezüglich der extravaskulären Blutbildung, läßt die zuerst auftretenden Wanderzellen (die er auch hier den großen Lymphozyten gleichstellt) aus den Mesenchymzellen entstehen und teils zu typischen Lymphozyten, teils zu Erythroblasten werden. Aus den ersteren gehen sowohl gekörnte Myelozyten als eosinophile Zellen, granulierten Leukozyten und Riesenzellen hervor.

Auch Askanazy¹⁴⁾ kommt auf Grund seiner eingehenden Untersuchung zu der Annahme einer extravaskulären Blutbildung in Gestalt von einzelnen oder in Häufchen gelegenen basophilen und hämoglobinhaltigen Elementen ohne Beziehung zum Endothel, außerdem aber auch farbloser Elemente in Form typischer Leukozyten. Auch im Blute fanden sich farblose Zellen, die von Myeloblasten nicht zu unterscheiden waren und ebenso wie die im periportal Gewebe die Oxydasereaktion gaben. Askanazy glaubt (wie Saxer und Maximow), daß Wanderzellen aus (dem Blute resp.) dem Mesenchym in die Leber gelangen.

Im Anschluß hieran möchte ich die Veränderungen der Leber bei kongenitaler Lues erwähnen, die gewissermaßen eine Steigerung oder eine längere Persistenz der embryonalen Blutbildungsherde darstellen, aber viel-

*) Da ich die Präparate Saxers selbst genau untersucht und gezeichnet habe, so kann ich dessen Angaben vollständig vertreten.

fach mit kleinen Gummata verwechselt worden sind. Tatsächlich handelt es sich auch hier um Häufchen von Blutbildungszellen der verschiedensten Form, die in und zwischen den Leberbälkchen und der Gefäßwand angehäuft sind [vgl. die Beschreibung von P. Erdmann⁷¹⁾]. Es scheint mir, daß hier auch Lymphozyten reichlich vorkommen, doch lassen sie sich schwer von jungen Hämatoblasten unterscheiden.

Eine eigentümliche Beobachtung, die ich erst vor kurzem an der Leber eines neugeborenen Kindes mit Lues machen konnte, möchte ich hier kurz erwähnen. Es fanden sich hier unmittelbar neben den perivaskulären Zellhäufchen mit teilweise sehr großen basophilen Zellen von der Beschaffenheit der Hämogonien und den kleineren einkernigen Zellformen in dem Kapillarlumen eigentümliche blasige Gebilde aus einer dünnen Membran, in der dieselben Formelemente eingeschlossen waren, so daß es den Anschein hatte, als lägen dieselben innerhalb einer geschlossenen Kapillarwand. Man überzeugte sich aber leicht, daß diese blasigen Gebilde aus einer Veränderung der Endothelzellen hervorgegangen waren, die stellenweise noch sehr deutlich größere Protoplasmareste enthielten, in deren Vakuolen die Zellen eingelagert waren, teilweise noch in Verbindung mit der Wandung. Allmählich werden die Protoplasmareste auf einen dünnen Saum reduziert und liegen dann frei als blasenförmige Gebilde im Lumen, in welches offenbar die freiwerdenden Zellen übertreten können. Es handelt sich also gewissermaßen um eine phagozytische Aufnahme der Blutbildungszellen in die Endothelzellen, die eine Art Bruträume darstellen.

Knochenmark.

Hammar⁹²⁾ bezeichnete als primäres Knochenmark das ursprünglich im Knochen vorhandene embryonale Bindegewebe aus spindel- und sternförmigen Zellen, welches noch frei von Leukozyten ist; daraus geht unter zunehmender Infiltration mit Leukozyten das rote Knochenmark hervor.

Auch von anderen Autoren [Pappenheim, Hirschfeld, Horwitz¹⁰⁷⁾] ist teils behauptet, teils bewiesen, daß das Knochenmark in den frühen Stadien eine lymphoide Zusammensetzung habe. Während aber die einen eine selbständige Entstehung der verschiedenen späteren Zelltypen annehmen, sollen diese nach anderen durch allmähliche Differenzierung aus der ursprünglich indifferenten lymphoiden Zelle entstehen. Arnold¹⁰⁾ führt unter den normalen Bestandteilen des Knochenmarks außer den granulierten Zellen kleine und große Lymphozyten an, bei denen aber auch an die Möglichkeit einer myeloiden Entstehung zu denken sei [s. auch Marwedel¹⁵⁵⁾].

Genaue systematische Untersuchungen über die Genese der Knochenmarkszellen hat Maximow¹⁶⁷⁾ angestellt, der das erste Auftreten der „lymphozytoiden“ Wanderzellen schon in dem primären Knochenmark schildert, und zwar läßt er alle diese Zellen ganz ebenso wie im übrigen Mesenchym aus einer direkten Umwandlung der fixen Mesenchymzellen durch Einziehen der Fortsätze, Abrundung, Basophilie des Protoplasmas, Veränderung des Kerns, Bildung amöboider Fortsätze hervorgehen. Die Zellen, die ganz den großen Lymphozyten entsprechen, können durch Teilung eine Generation kleiner Lymphozyten vom histiogenen Typus liefern, andererseits können primär entstandene, kleine Lymphozyten durch Wachstum und Hypertrophie zu großen Lymphozyten werden. Diese Zellen bilden den Ausgangspunkt der ganzen Blutbildung im Knochenmark. Eine Entstehung von Markelementen aus Endothelzellen der Gefäße, wie sie von Schridde behauptet wird, läßt sich nirgends nachweisen.

Maximow schildert eingehend die Entstehung der Erythroblasten und Normoblasten aus den Lymphozyten, ebenso die Bildung der Granulozyten, ferner die der Markzellen, wobei Unterschiede bei den einzelnen Tierarten vorkommen. Das menschliche Knochenmark hat Maximow nicht berücksichtigt. Die Entstehung der Megakaryozyten aus den großen

Lymphozyten ist leicht zu beobachten, und zwar durch Hypertrophie von Plasma und Kern, durch Amitose und multipolare Mitose, mit nachfolgender Verschmelzung der Tochterkerne ohne Zerschnürung des Zelleibes, also genau so, wie sie Saxer im Bindegewebe beschrieben hat.

Anders verläuft die heterotope Markbildung, z. B. im neugebildeten Knochen, in der durch Unterbindung der Gefäße nekrotisierten und verkalkten Kaninchenniere, wo sie Maximow nach dem Vorgange von Sacerdotti und Frattin^{239b)} sowie Poscharissky^{209a)} systematisch studierte. Auch hier ist die Grundform der verschiedenen Markzellen der große Lymphozyt, der aber nicht von den Bindegewebszellen, sondern aus den mittelgroßen und kleinen Lymphozyten des zirkulierenden Blutes in den erweiterten Gefäßen des neugebildeten chronisch entzündlichen Gewebes stammt und durch Auswanderung in die Umgebung gelangt. Veränderungen des Kernes und der Menge des Protoplasmas können dabei in verschiedener Weise auftreten; das Resultat ist der typische große Lymphozyt, der als Hämatogonie fungiert. An der von Pappenheim u. a. bestrittenen Umwandlung der kleinen Lymphozyten zu großen ist nach Maximow nicht zu zweifeln. Es entwickeln sich dann weiter aus denselben Elementen die Myelozyten, eosinophilen Zellen, Erythroblasten und Riesenzellen*).

Auch bei der Regeneration des Knochenmarks, gleichviel ob die Zerstörung durch Trauma, Verbrennung (Enderlen), durch chronische Infektion mit Anämie [Helly¹⁰⁴⁾], durch toxische Einwirkung [Benzol, Selling²⁶⁶⁾] oder durch Röntgenstrahlen [Heineke^{100a)}] zustande gekommen war, erfolgt die Neubildung von erhaltenen Markresten, und zwar sind es auch hier nach dem ziemlich übereinstimmenden Urteil die „lymphoiden“ Elemente, die sich zuerst anhäufen, vermehren und die übrigen Zellformen produzieren, von den einen (nach Nägeli, Schridde) als Myeloblasten, von anderen als Lymphozyten oder indifferente Zellen aufgefaßt, von Helly als Erythrogonien bezeichnet**). Ebenso scheint es auch bei der Wiederherstellung des Knochenmarks nach der Transplantation zu sein, wo bekanntlich der größte Teil des Marks abstirbt. Neuerdings sind von G. Herzog ähnliche Beobachtungen im Knochenmark bei der Barlowschen Krankheit gemacht, über die der Genannte noch berichten wird (s. diese Verhandlungen).

*) Es zeigt sich hier augenscheinlich dieselbe Abhängigkeit oder Korrelation wie überall, wo sich Knochen, auch unabhängig vom alten Knochen bildet, gleichviel ob dieser an Stelle von Knorpel, z. B. im Kehlkopf, im transplantierten Knorpel in der vorderen Augenkammer oder aus verkalktem Bindegewebe in einer Arterienwand, oder in der Lunge entsteht. Das Knochenmark macht hier dieselben Veränderungen, Umwandlung in rotes Mark, in leukämisches oder Fettmark durch, wie im Skelettknochen, es ist überall das gleiche Markgewebe. Ich halte es aber nicht für richtig, von Neubildung von Knochenmark oder von „myeloischem“ Gewebe im Bindegewebe der Milz, den Lymphdrüsen zu reden, sondern nur von „myeloidem, markähnlichem“ Gewebe, denn zum Knochenmark gehört eben der Knochen.

**) Helly wendet sich gegen die Aufstellung von „Myeloblasten“ als spezifische Zellform im Sinne von Nägeli, „der Mutterzelle der drei Leukozytenformen“. Helly selbst bezeichnet diese bei Anämien (und leukämischen Zuständen) auftretenden, sehr lymphozytenähnlichen, ungranulierten Zellen, die „histologisch tiefer stehen als Erythroblasten“, trotz ihres Hämoglobinmangels als „Erythrogonien“. Die Abgrenzung dieser Zellen von der Lymphozytenreihe ist nach Helly sehr erschwert; sie lassen sich entweder als mangelhaft entwickelte Erythroblasten, oder als degenerierte Myelozyten (in diesem Sinne als „Myeloblasten“), oder auch als „Lymphozyten“ bezeichnen. Kann man aber tatsächlich eine Trennung zwischen diesen und den „Erythrogonien“ machen? Sind diese eine andere Zellart als die indifferenten Lympho- oder Hämogonien des Fetus?

Das Omentum.

Es wird sich empfehlen, an dieser Stelle etwas näher auf die Histologie des normalen Netzes einzugehen, das uns bei den entzündlichen Prozessen noch beschäftigen wird. Bei jüngeren tierischen und menschlichen Feten besitzt das Netz sehr deutlich den Charakter des Mesenchymgewebes. Abgesehen von den Gefäßen besteht es anfangs aus sehr zahlreichen, meist in gewissen Richtungen angeordneten spindelförmigen und verästelten Zellen, die sehr deutlich in feine Bindegewebsfibrillen übergehen und oft miteinander zusammenhängen; feine, in einer zarten durchsichtigen Grundsubstanz verlaufende Fibrillen ohne Verbindung mit Zellen sind ursprünglich ebenfalls aus solchen hervorgegangen; die Kerne dieser Zellen sind rund oder länglichrund, auch nicht selten in mitotischer Teilung. Dazwischen kommen verstreut liegende, rundliche, länglichrunde, etwas dunkler mit Eosin färbbare, ziemlich große Zellen vor, deren Protoplasma meist zahlreiche kleinere und größere Vakuolen einschließt und unregelmäßige rundlich begrenzte Fortsätze bildet. Der Kern dieser Zellen ist im allgemeinen etwas kleiner und dunkler, mehr rundlich oder unregelmäßiger als der der Zellen der ersten Art; kleine Protoplasten lösen sich stellenweise von den Zellen ab. Bei älteren Feten (z. B. Rinderfetus von 40 cm) sind die Fibrillen sehr viel stärker entwickelt, zum großen Teil in Bündeln angeordnet, neben denen viel spärlichere kleine spindelförmige, spitz zulaufende Zellen liegen. Die freiliegenden Zellen, die den vorhin erwähnten entsprechen, sind im allgemeinen kleiner, rundlicher und zeigen alle Übergänge zu kleinen einkernigen Lymphozyten mit sehr spärlichem Protoplasma.

Bei jungen menschlichen Feten (13—20 cm) besteht das Netz ebenfalls aus sehr zahlreichen, sehr zarten und langgestreckten Spindelzellen mit feinen Ausläufern, die in der Nähe der Gefäße und in den dickeren Teilen des Netzes dichter gedrängt sind. Dazwischen finden sich auch hier verstreute, aber sehr zahlreiche rundliche oder länglichrunde zarte Zellen von verschiedener Größe mit rundem Kern, deren helles vakuoläres Protoplasma oft fremde Einschlüsse, besonders viel rote Blutkörperchen enthält. Sie sind also in hohem Maße phagozytisch. Die Zellen haben hier ein etwas anderes Aussehen als die des Omentum des Rindfetus, was an der Konservierungsart liegen mag. Die Kerne sind bei der Färbung nach Giemsa denen der spindelförmigen Zellen sehr ähnlich. Sie enthalten kleine verstreute Chromatinkörner an der Membran; zwischen den größeren Zellen finden sich kleinere mit dunkleren Kernen, auch einzelne mehrkernige Formen.

Bei älteren Feten und beim Neugeborenen hat sich der Charakter des Netzes durch reichlichere Fibrillenbildung geändert, wird aber durch andere Elemente viel komplizierter; die langgestreckten faserbildenden Zellen sind wenigstens an den dünneren Stellen des Netzes, welches allmählich Maschen bildet, nicht sichtbar. Die freie Oberfläche ist von Anfang an mit der Schicht der Deckzellen bedeckt, die ursprünglich sich wie ein kubisches oder zylindrisches Epithel verhalten*), später immer flacher werden und augenscheinlich zusammenhängende Fibrillen in ihrem Protoplasma bilden. Da die spindelförmigen Zellen immer spärlicher werden, so scheint es, als träten die Zellkörper an die Oberfläche zur Ergänzung der platten Zellen, die sich indes auch mitotisch vermehren.

*) Ausführlich beschreibt Toldt²⁷⁶⁾ die Umwandlung dieser Zellen beim menschlichen Embryo.

Jedenfalls sind die Deckzellen gleichwertig den faserbildenden Bindegewebszellen.

Bei neugeborenen Kaninchen und Meerschweinchen bestehen die äußerst zarten gefäßarmen oder noch ganz gefäßlosen Teile des Netzes schließlich nur aus den beiden Deckzellenlagen mit sehr fein-fibrillärer Substanz ohne jede faserbildende spindelförmige Zelle, was bereits Ranvier hervorhob. Dagegen finden sich ziemlich zahlreiche längliche, oft ganz langgestreckte, aber stumpf endende, zum Teil auch verästelte vakuoläre und mehr oder weniger fein granulierte Zellen, teils isoliert, teils gruppenweise angehäuft in dem zarten fibrillären Stroma, die in sehr charakteristischer Weise die jungen Gefäßsprossen begleiten, sich innig an die etwas älteren Gefäße in Form platter, in feine Spitzen auslaufender Zellen anlegen, also echte „adventitielle“ Zellen darstellen.

François⁷⁷⁾, der diese Zellen und ihre Lagebeziehung zu den Gefäßen eingehend beschrieben hat, bezeichnete sie als Bindegewebszellen; ich habe sie ebenfalls als „Bindegewebszellen, vielleicht besonderer Art“ aufgefaßt. Trotz ihrer allmählich eintretenden Lageveränderung lassen sich (auch bei Untersuchung in der Wärme) deutliche Gestaltveränderungen nicht wahrnehmen, sie sind augenscheinlich identisch mit den oben erwähnten Vakuolenzellen des Rind- und menschlichen Embryo.

Unverkennbar ist die Beziehung dieser Zellen zu den eigentümlichen „Zellhaufen“ des Netzes bei allen untersuchten Tieren und beim menschlichen Kinde; denn es läßt sich sehr deutlich zeigen, daß die im allgemeinen rundlichen oder eckigen Zellen dieser Haufen, der sogenannten Trübungen von Recklinghausens²¹⁸⁾, der Milchflecke (*Taches laiteuses*) Ranviers alle Übergänge zu den langgestreckten Formen bilden, daß einzelne Zellen rundlich werden, sich mitotisch teilen und weitere Veränderungen durchmachen. Wegen dieses deutlichen Zusammenhanges haben die älteren Beobachter, von v. Recklinghausen bis François diese polygonalen, oft epithelartig angeordneten Zellen ebenfalls als Bindegewebszellen bezeichnet. François hat ihnen sogar weitgehende Fähigkeiten bei der Bildung der Gefäßwand und von Fettzellen zugeschrieben. Die Zellen sind identisch mit den perivaskulären Zellen Renauts und Dominicis, die dieselben aber auch für identisch mit den fibrillenbildenden Zellen erklären.

Für die spindelförmigen und verästelten Zellen des Netzes (bei Kaninchen und Meerschweinchen) hat Ranvier^{213, 217)} den Namen „Klasmatozyten“ eingeführt, indem er sie für gleichartig oder wenigstens verwandt mit den ähnlich gestalteten, aber stärker granulierten Zellen in den Bindegewebsmembranen der Amphibien hielt. Ranvier faßte diese Zellen als zur Ruhe gekommene ausgewanderte Leukozyten auf und schrieb ihnen große Bedeutung bei der Bildung von Eiterzellen zu *).

Die Ranviersche Bezeichnung ist nicht besonders glücklich, wenn auch die Unterscheidung der Zellen von den faserbildenden Bindegewebszellen ein unleugbarer Fortschritt war. Aber der Name hat viel Verwirrung angerichtet und wäre besser ganz zu vermeiden **). Die Auf-

*) Der Name „Klasmatozyten“ rührt von der Abbröckelung kleiner Protoplasmatteile her; diese Eigenschaft kommt übrigens auch anderen Zellen, besonders den wandernden polynukleären Leukozyten zu, was Jolly u. a. beobachteten und ich bestätigen kann (s. auch Arnold und Klemensiewicz). Die Bezeichnung ist also von einem ganz unwesentlichen Zellcharakter entnommen.

**) Ich selbst habe mir den Ausdruck „Klasmatozyten“ nie zu eigen gemacht, sondern nur von Ranviers Klasmatozyten gesprochen, wie ich besonders gegenüber

fassung der Zellen als sessil gewordene, aus den Gefäßen ausgewanderte Leukozyten habe ich bereits im Jahre 1901 beanstandet und habe gegenüber Ranviers Einwendungen ihre Identität mit den die Gefäße begleitenden adventitiellen Zellen behauptet, da diese die gleiche vakuoläre Struktur, die gleichen Kernformen und die Eigenschaft haben, sich mit Gentionviolett metachromatisch zu färben. Sie sind dagegen nicht identisch mit den Mastzellen der Amphibien und der Säuger, wie Neumann und Schreiber¹⁸⁹⁾ annahmen [vgl. Marchand¹⁴⁶⁾]; auch Ranvier hat sich dagegen ausgesprochen, wenn er auch beide Zellformen für verwandt hält.

Der Ausdruck „adventitielle Zellen“ ist bekanntlich schon lange in Gebrauch für verschiedene den Kapillaren und etwas größeren Gefäßen anliegende Zellen, die auch als „Perithel“ bezeichnet worden sind *).

Ich möchte besonders darauf hinweisen, daß Waldeyer²⁸⁴⁾ in seiner bekannten Arbeit über die Bindegewebszellen eine Gruppe von rundlichen, protoplasmareichen Zellen schildert, die er vorläufig mit dem Namen Embryonalzellen des Bindegewebes — oder kurzweg Plasmazellen — bezeichnet, eine besondere Art von Binde substanzzellen, die vielleicht als perivaskuläres Zellengewebe den übrigen Gruppen anzureihen seien. „Charakteristisch ist für diese Zellform, daß sie sich aus den Bindegewebszellen entwickeln und in einem eigentümlichen Zusammenhang mit den Blutgefäßen stehen; sie sind nämlich stets um die Blutgefäße angeordnet, die sie wie mit einer Scheide bekleiden“ **).

Das Vorhandensein der adventitiellen Zellen an den Gefäßen des Netzes und an anderen Stellen des Organismus, ihre morphologische Ähnlichkeit mit platten, spindelförmigen Bindegewebszellen und ihre nahe Beziehung zu den freiliegenden spindeligen und verästelten Elementen, sowie zu den rundlichen polygonalen der „Zellhaufen des Netzes“ ist leicht zu beweisen und wohl auch von den meisten Forschern, die sich mit dem Gegenstand beschäftigt haben, anerkannt. Zweifelhaft kann indes ihre Herkunft sein. Sind es Bindegewebszellen, also Reste der ursprünglichen Mesenchymzellen des Netzes, die von vornherein der Gefäßwand angehören und sich bei ihrem Aussprossen mit vorschieben und sich dann ablösen

dem von verschiedenen Autoren angewendeten Ausdruck „Marchandsche Klastozyten“ hervorheben möchte (s. auch Maximow 1906, S. 751). Nicht zu billigen ist es, wenn Lubarsch^{136a)}, noch dazu in einem Lehrbuch für Studierende, die vielgestaltigen Formen der wandernden Leukozyten, z. B. in der Hornhaut (die sogenannten „Spieße“), als „klastozytenähnliche Zellen“ bezeichnet.

*) Der Ausdruck „Perithel“ ist jedenfalls zu vermeiden, 1. weil er etymologisch durchaus unrichtig ist, 2. weil darunter verschiedene Zellformen, besonders die Endothelzellen der Lymphscheiden, verstanden werden können (s. mein Referat von 1899), für die der Name ursprünglich gebraucht worden ist (Eberth), die aber eine ganz andere Bedeutung haben.

**) Ich erlaube mir hier, meine im Jahre 1901 gegebene Formulierung im Anschluß an frühere Mitteilungen zu wiederholen, „daß wir nicht umhin können, gewisse indifferente Zellformen anzunehmen, die von früh an im Bindegewebe auftreten und besonders dem Verlaufe der Gefäße folgen, von wo sie sich weiter verbreiten; diese Zellen haben die Fähigkeit, bereits normal, aber besonders bei entzündlichen Prozessen Zellen zu liefern, die in hohem Grade phagozytisch sind und durch weitere Umwandlung leukozytoide und lymphoide Zellen hervorzubringen, die sich funktionell verschieden ausbilden können. Wahrscheinlich gehören dazu (sc. zu den „indifferenten Zellen“) die Mastzellen, die Plasmazellen, die lymphoiden Zellen der kleinzelligen Infiltration und andere. Durch Übertritt in die Gefäße können diese Zellen wahrscheinlich auch echte Blutleukozyten liefern. . . . Wie sich diese indifferenten Zellen zu den übrigen Bindegewebszellen verhalten und ob dieselben fähig sind, selbst auch Bindegewebe zu bilden, ist noch nicht sicher zu entscheiden, jedenfalls sind die gewöhnlichen faserbildenden Zellen von jenen verschieden“ [¹⁴⁶⁾, S. 130].

und im Gewebe verbreiten, oder sind die rundlich polygonalen Zellen der Zellhaufen, die den Lymphozyten nahestehen, die ursprünglichen, die sich den sprossenden Kapillaren anlegen und dann die Beschaffenheit von platten Bindegewebszellen annehmen? Ursprünglich war ich zu der ersten Annahme geneigt, wenn ich auch eine Verschiedenheit von den fixen Bindegewebszellen für wahrscheinlich hielt. Verfolgt man aber die Bildungsweise der Zellhaufen bei jungen Tieren (neugeborenen Kaninchen oder jungen menschlichen Feten, etwa von 30 cm Länge), so zeigt sich, daß die ersten Anfänge im Auftreten einzelner oder in kleinen Gruppen liegender einkerniger, rundlicher, aber augenscheinlich in der Gestalt stark veränderlicher, schließlich verästelter oder stumpf spindelförmiger („wurstförmiger“) Zellen besteht, die sich den sprossenden Kapillaren anfangs lose, später inniger anlegen, so daß sie bleibende Bestandteile der Gefäßwand zu sein scheinen. Damit würde am besten im Einklang stehen, daß unter gewissen Umständen (bei Entzündung) eine Rückkehr zu der ursprünglichen Form jederzeit eintreten kann. Es würden also diese Zellen zu der großen Gruppe der indifferenten Zellen oder Wanderzellen des Bindegewebes gehören, wobei jedoch nicht an aus den Gefäßen ausgewanderte Leukozyten zu denken ist, wie Ranvier annahm. Nach allem, was darüber bekannt ist, ist anzunehmen, daß diese Einrichtung nicht auf die Gefäße des Netzes beschränkt, sondern im Organismus weitverbreitet ist.

Nach dem, was die neueren Untersuchungen, besonders die von Maximow, ergeben haben, ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß die hier besprochenen Zellen entweder Abkömmlinge „primärer Wanderzellen“ Saxers oder solche der Mesenchymzellen sind, also ihrer Herkunft nach Bindegewebszellen, die auch dauernd Bestandteile des Bindegewebes bleiben (sogenannte ruhende Wanderzellen Maximows). Aber es bleibt eine wichtige Frage, ob die Bildung dieser indifferenten Zellen mit der ersten Entwicklung abgeschlossen ist oder ob sie auch in den späteren Entwicklungsstadien noch weiter anhält, d. h. mit anderen Worten, ob auch noch dauernd aus Bindegewebszellen Elemente, wie diese embryonalen Zellen werden können. Offenbar können hier große Verschiedenheiten je nach den Organen vorkommen. Das retikulierte Gewebe scheint, wie wir sahen, diese Fähigkeit dauernd zu bewahren, während andere mehr spezialisierte Bindesubstanzen sie für gewöhnlich verlieren, aber bei entzündlichen Zuständen wieder erlangen können *).

*) Mit Rücksicht auf das Auftreten von myeloidem Gewebe im Bindegewebe solcher Organe, „wo kaum fertige große Lymphozyten“ existieren, sagt Maximow (l. c. S. 126): „Dagegen wird von den Anhängern der lokalen Theorie hauptsächlich auf Grund der Marchandschen Untersuchungen angenommen, daß überall im Bindegewebe gewisse, vornehmlich perivaskulär angeordnete, fixe Elemente existieren, welche unter dem Einflusse gewisser Reize wuchern und leukozytoide mobile Zellen vom Charakter der großen Lymphozyten, weiter auch verschiedene Myelozyten und Erythroblasten liefern können (Pappenheim, Schridde, Weidenreich, Sacerdotti-Frattin). Diese Annahme wird anscheinend noch durch die Tatsache bekräftigt, daß man bei Embryonen und jungen Tieren und sonst im Bindegewebe unzweifelhaft lokale Blutbildungsherde konstatieren kann“.

„Die betreffenden perivaskulären Elemente entsprechen den Ranvierschen Klasmatozyten. Sie finden sich überall im Bindegewebe und stehen sicherlich in engen genetischen Beziehungen zu den gewöhnlichen Blutlymphozyten. Meiner Meinung nach stellen sie, sofern sie nicht direkt von den primären Wanderzellen des Bindegewebes abstammen, progressive fix gewordene Entwicklungsstadien der Lymphozyten vor — ich nannte sie deswegen „ruhende Wanderzellen“.

„Daß diese Marchandschen Adventitialzellen, meine ruhenden Wanderzellen, sich wieder abrunden und mobil werden können, ist sicher. Daß aus ihnen wirkliche

Das Verhalten des Netzes bei jungen menschlichen und tierischen Feten, das sich durch sehr reichliche freie, rundliche vakuoläre, stark phagozytische Zellen zwischen den langgestreckten Spindelzellen mit fast ganz übereinstimmenden Kernformen auszeichnet, scheint darauf hinzuweisen, daß gerade hier eine Umwandlung von Mesenchymzellen noch in ziemlich späten Stadien erfolgt, aber es ist schwer, solche Umwandlungen aus den nebeneinander befindlichen Zellformen sicher zu beweisen.

Zwischen den im Netz auftretenden großen protoplasmareichen, basophilen großkernigen Zellen mit meist ovalem oder eingebuchtetem Kern, die der Form nach ganz den großen mononukleären und Übergangszellen gleichen, die die Gefäße begleiten und in die Zellhaufen übergehen, kommen schon normal bei verschiedenen Tierarten nicht ganz übereinstimmende granulierten Zellen vor, die Mastzellen (Mensch, Ratte, Meer-schweinchen, Kaninchen), eosinophile Zellen und solche, die den Plasmazellen mehr oder weniger entsprechen, außerdem aber auch merkwürdigerweise noch beim neugeborenen Kinde kernhaltige rote Blutkörperchen, die ich in Form größerer Häufchen um die Gefäße des Netzes beobachtete. Dieselben sind, unabhängig von mir, von Melissenos¹⁶⁹⁾ bei jungen Katzen aufgefunden, sodann später, wie es scheint, ohne Kenntnis meiner Befunde, von Pardi²⁰⁵⁾ bei neugeborenen Kaninchen beschrieben worden. Alle diese Zellformen, die dem sogenannten myeloiden Gewebe angehören, deuten durch ihre Anordnung längs den Gefäßen auf eine Entstehungsweise aus perivaskulären Zellen hin*), da für eine Auswanderung dieser verschiedenartigen, zum Teil sehr großen Elemente aus den kleinen Blutgefäßen nicht der geringste Anhalt vorliegt (für einen Teil der kleinen lymphoiden Zellen ist diese Möglichkeit nicht auszuschließen, sogar direkt zu beweisen).

Ich habe mich aber gegen eine Verallgemeinerung dieser am Netz zu beobachtenden Erscheinungen verwahrt, wie ich gegenüber Schwarz²⁶⁵⁾ (S. 260) bemerken möchte; da dieses eigentümliche Gebilde sich in vieler Hinsicht den blutbildenden Organen nähert, wie es ja auch von Weidenreich als flächenhaft ausgebreitetes lymphoides Organ bezeichnet worden ist. Dagegen erwähne ich, daß ich Gruppen verschiedener Blutbildungszellen, große Lymphozyten, kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen in verschiedenen Teilen, unter anderem auch in der Fußsohle, beim menschlichen Fetus noch von 30 cm Länge gefunden habe. Das Vorkommen perivaskulärer Blutbildungsherde ist seitdem — abgesehen

indifferente große Leukozyten und des weiteren Myelozyten und Erythroblasten entstehen können, will ich im voraus keineswegs leugnen — bei Entzündungen habe ich etwas ähnliches jedenfalls nicht gesehen. Speziell habe ich dabei auch den Pappenheimschen Satz „von der Entstehung einer Brut von kleinen histiogenen Lymphozyten aus ihnen durch Wucherung“ nicht bestätigt gefunden“.

Und ferner: „Es ist sicher, daß die Zellen des Fibroblastenstammes während der ontogenetischen Entwicklung ihre Fähigkeit zur Rückkehr in den indifferenten Zustand nur ganz allmählich einbüßen; beim Embryo können deswegen große Lymphozyten, also auch Myelozyten und Erythroblasten, an verschiedenen Körperstellen im Bindegewebe entstehen (Saxer). Im erwachsenen Organismus ist es aber anders. Hier ist die Lymphozytenproduktion zentralisiert, nur auf das adenoide Gewebe beschränkt und die fixen Bestandteile des Bindegewebes, die ruhenden Wanderzellen nicht ausgeschlossen, sind wohl kaum mehr fähig, in den embryonalen Zustand zurückzukehren. Die Möglichkeit der Entwicklung von myeloidem Gewebe ist nur durch das Vorhandensein von Lymphozyten im zirkulierenden Blute, eventuell auch der Lympe, gegeben.“

*) Darunter sind indes nicht bloß die spindelförmigen Adventitialzellen der Gefäße zu verstehen, die selbst erst durch Anlagerung indifferenter Zellen sich bilden.

von pathologischen Fällen (cf. Schridde) — vielfach konstatiert worden (vgl. Thymus.).

An dieser Stelle muß ich aber noch besonders darauf aufmerksam machen, daß das Netz schon bei jüngeren Feten (Mensch von 13 bis 15 cm Länge) und bei Neugeborenen, sowie bei verschiedenen Säugetieren ziemlich reich an Lymphgefäßen ist, die schon von Ranvier²¹⁶⁾ bei der neugeborenen Katze nachgewiesen wurden. Das Vorhandensein von Lymphgefäßen im Omentum ist merkwürdigerweise oft bezweifelt worden. Die von C. Rose²³⁷⁾ zitierten Beobachtungen von F. Heger und von Eccles, von denen der erstere die Aufnahme von Tusche aus der Peritonealhöhle durch diese Lymphgefäße beschrieb, konnte ich leider im Original nicht nachlesen. Bestätigt wurde das Vorkommen der Lymphgefäße und ihre Bedeutung für die Resorption durch Chiari, Beitzke, Schmorl, Goldmann (s. die Diskussion über den Vortrag des letzteren in den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, Erlangen 1910, S. 193). Diese sehr zarten und oft weiten Lymphgefäße, einfache Endothelröhren mit großen länglichrunden Kernen, die die Blutgefäße begleiten, zeigen eigentümliche, schon von Ranvier erwähnte Rückbildungsvorgänge (allseitig geschlossene, länglichrunde oder selbst kugelige Schläuche) und eine Anordnung, die Ranvier mit Insuffizienz der Klappen und rückläufiger Strömung in Verbindung bringt. Während Ranvier einen zelligen Inhalt nicht besonders erwähnt, sind nach meinen Beobachtungen diese Lymphgefäße meist mit einkernigen Zellen verschiedener Größe erfüllt, die selbstverständlich nur als kleine und große Lymphozyten bezeichnet werden können. Ihre Kerne sind meist rund oder länglichrund, in den abgeschnürten Schläuchen aber auch sehr unregelmäßig, vielfach ganz zerschnürt*). Besonders auffallend ist die Anordnung dieser klappenlosen, sehr zartwandigen Gefäße von sehr verschiedener Weite, die aber stets blind und oft mit einem stark ausgedehnten abgerundeten Ende, welches nach der peripherischen Ausbreitung der Blutgefäße gerichtet ist, aufhören, so daß man durchaus den Eindruck erhält, daß die Lymphgefäße sich hier, wie in anderen Organen durch fortschreitende Sprossenbildung vom Zentrum nach der Peripherie entwickeln, und daß die sie ausfüllenden Zellen in derselben Richtung in die Lymphgefäße gelangen und sich hier anhäufen. Für einen Übertritt der Zellen aus dem Gewebe in die Lymphbahnen habe ich keinen Anhalt gefunden, wohl aber scheint das umgekehrte nicht selten vorzukommen, wenigstens findet man oft ganze Haufen von Zellen derselben Art um das blinde Ende eines solchen Lymphgefäßes gelagert. Es entsteht hierdurch eine neue Möglichkeit der Herkunft der so sehr verschiedenartigen Zellen des Netzes, die oft frei in der nächsten Umgebung der Gefäßwand liegen, stellenweise aber auch in regelmäßigen Reihen und von einer zarten Membran, wie von einem kernlosen Lymphgefäßendothel, umschlossen sind.

Bei dieser Gelegenheit scheint es mir von Wichtigkeit, zu der Auffassung der serösen Höhlen, speziell der Peritonealhöhle Stellung zu nehmen, die nach Weidenreichs²⁹²⁾ Ausdruck, nach der „wohl allgemein akzeptierten“ Anschauung, als Lymphraum zu betrachten ist. Daraus ergeben sich weitere Konsequenzen für die Auffassung der Wandelemente als gleichwertig den Endothelien der Lymphbahnen, „ja sogar der typischen

*) So fand ich sie z. B. im Netze eines reifen Hundefetus. Neuerdings konnte ich im fetalen menschlichen Netze die stark basophile Beschaffenheit des Protoplasmas der großen Lymphozyten besonders durch Pyroninfärbung feststellen. Die Zellen glichen vollständig denen der Mesenterialdrüsen desselben Fetus (von ca. 20 cm Länge).

Keimzentrumszellen der Sekundärknötchen der Lymphdrüsen“ (s. Bd. 73/09, S. 845). Sie sollen wie diese durch hochgradig phagozytäre Eigenschaften ausgezeichnet sein.

Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen und möchte mich dabei auf die neueste Darstellung von Klemensiewicz¹²⁴⁾ berufen, der die serösen Höhlen wohl als „Adnexe der Lymphbahnen“, aber nicht als eigentliche Lymphräume bezeichnet, von denen sie sich sowohl durch die Beschaffenheit ihrer zelligen Auskleidung als durch ihren Inhalt unterscheiden und daher auch wesentlich andere funktionelle Bedeutung haben. Bekannt ist die sehr verschiedenartige Zusammensetzung der Flüssigkeiten in den serösen Höhlen. Die Pleuroperitonealhöhle entsteht bekanntlich durch Spaltbildung im Mesoderm, ganz verschieden von der Bildung der mit Gefäßendothel ausgekleideten Lymphsäcke. Ihre Deckzellen sind, wie erwähnt, modifizierte Mesenchym- oder Bindegewebszellen, die ursprünglich in epithelialer Form, aber doch auch als faserbildende Zellen auftreten, wovon man sich mit voller Sicherheit bei der Einheilung von Fremdkörpern überzeugen kann. Andererseits können dieselben Zellen bei Regenerationsprozessen (nach Entzündung) vollständig drüsenschlauchähnliche Wucherungen bilden, die ich bereits in meinem Referat 1899 schilderte und die in ähnlicher Weise als dauernde Bildungen an Sehnenflecken von Ribbert und neuerdings wieder von Tsiwidis (Virchows Arch. 211) beschrieben worden sind. Die Deckzellen der serösen Häute, des Peritoneum, des Netzes liefern nach meiner Überzeugung keine Elemente, die den Lymphozyten gleich zu setzen sind, womit ihre phagozytische Eigenschaft keineswegs bestritten werden soll. Wenn also Weidenreich sagt, daß die großen Zellformen, die einkernigen Makrophagen, Lymphozyten des Peritonealexsudates ursprünglich Fibroblasten, Endothelien und mindestens zum Teil als sessile oder losgelöste Netzzellen zu deuten sind [²⁹²], S. 844], so kann ich ihm hierin nicht beistimmen. Selbstverständlich können sich abgestoßene veränderte Deckzellen dem Exsudat beimischen, wie aus zahlreichen zytologischen Untersuchungen der Exsudate (Königer u. a.) und aus experimentellen Beobachtungen (z. B. von Heinz¹⁰¹) hervorgeht und bei jeder akuten Entzündung der serösen Häute leicht nachweisbar ist.

Besonders wichtig sind in bezug auf die Bedeutung des Peritonealepithels die Untersuchungen von Mac Callum¹³⁸⁾ über die Absorption von körnigen Substanzen aus der Bauchhöhle. Entgegen der ursprünglichen Annahme von v. Recklinghausen, Ranvier u. a. hatten schon Kolossow, Bizzozero und Salvioli, Muscatello¹⁸⁵⁾ das Vorhandensein vorgebildeter Öffnungen (Stomata) in der Deckschicht der Serosa und freie Kommunikation mit den Lymphgefäßen des Diaphragma bestritten. Mac Callum konnte dies durchaus bestätigen. Er sah die körnigen Substanzen unter der Saugwirkung der Respiration lediglich zwischen den augenscheinlich nur locker verbundenen Deckzellen des Centrum tendineum hindurch in die Lymphgefäße übertreten, also auch schon ohne Mitwirkung von Phagozyten. Die Lymphgefäße müssen auch hier erst sekundär in das Diaphragma hineinsprossen und dann erst in Berührung mit der Oberfläche der Serosa kommen, deren Deckzellen sich ganz unabhängig von denen der Lymphgefäße entwickeln, und auch keine direkte Verbindung mit diesen eingehen.

Die Anschauung von Schott-Weidenreich²⁴⁷⁾, daß kein Unterschied zu machen sei zwischen den Deckzellen und den übrigen „Bindegewebszellen“ des Netzes, worunter aber hier nicht die Fibroblasten, sondern hauptsächlich die bei entzündlichen Veränderungen auftretenden viel-

gestaltigen Wanderzellen gemeint sind, und daß sogar die Silberlinien der Zellplatten nicht ausschließlich den letzteren angehören, ist zweifellos nicht richtig, denn die beiden Zellarten sind ganz verschieden voneinander.

Eine neue Komplikation der schon sehr komplizierten Frage wurde durch die von Renaut²¹⁷⁾ aufgestellte Lehre von den „rhagiokrinen Zellen“ herbeigeführt. Der Autor versteht darunter Zellen des Bindegewebes, die sich durch einen eigentümlichen „Sekretionsprozeß“ auszeichnen, die Bildung von sehr verschieden großen Vakuolen, deren Inhalt sich vital mit Neutralrot färbt; das charakteristische Sekretionsprodukt ist aber ein in der Vakuole sich ausscheidendes kleines ungefärbtes Körnchen, bei dessen Fehlen Renaut von „plasmokriner Sekretion“ spricht. Wenn Renaut von Zellen besonderer Art redet, die er im Bindegewebe entdeckt habe, so ist das nicht wörtlich zu nehmen, denn die von ihm beschriebenen Zellen waren längst bekannt; neu ist die etwas künstliche Sekretionstheorie.

Als Ursprungsform bezeichnet auch Renaut die „runden embryonalen Bindegewebszellen“, d. h. Lymphozytenformen, die sich nach der Einwanderung im Bindegewebe festsetzen, vermehren und zu gewöhnlichen Bindegewebszellen umbilden sollen. Die ersteren findet man überall, wo Bindegewebe sich entwickelt, wächst und sich umwandelt, ebenso aber auch frei in den serösen Höhlen. Im Gewebe finden sie sich gemeinsam mit polynukleären Leuko- und gewöhnlichen Lymphozyten, von denen sie sich nur durch das Vorhandensein vereinzelter Sekretvakuolen unterscheiden. Sie finden sich neben den Gefäßen, sind aber nicht ausgewandert, sondern stammen aus dem Interstitium oder den serösen Höhlen, finden sich aber auch in allen Stadien der Entwicklung in der Lymphe des Ductus thoracicus, wo sie sich mitotisch teilen. Zuerst trifft man sie in den Follikeln der Lymphdrüsen, wo sie vereinzelt zwischen den übrigen Lymphozyten auftreten. Es sind also umgewandelte Lymphozyten, die die sekretorische Tätigkeit erwerben, zugleich aber embryonale Bindegewebszellen. Das Retikulum beteiligt sich nicht an der rhagiokrinen Sekretion. Renaut schildert das Eindringen dieser Zellen in das Netz, ihre weitere Verbreitung und die Bildung verästelter Formen mit ausgeprägt phagozytischer Tätigkeit, die er nach Versuchen mit Dubreuil²¹⁸⁾ mit Einführung von Lycopodium-Sporen in die Peritonealhöhle eingehend — beiläufig als etwas ganz neues — schildert. Die im Netz in großer Zahl vorhandenen verästelten Zellformen dieser Art mit sehr reichlichen Einschlüssen (Sekretvakuolen), deren Identität mit den Ranvierschen Klasmatozyten Renaut hervorhebt (deren Klasmatose er aber bestreitet), sind nun weiterer Veränderungen fähig; sie werden unter dem Einflusse des geringsten Reizes zu sehr beweglichen runden aktiven Zellen, andererseits legen sie sich als spindelförmige verästelte Elemente an die jungen neugebildeten Gefäßsprossen des Netzes jüngerer Tiere, bilden deren erste perivaskuläre Schicht, ein Perithel, ebenso die Bindegewebscheiden der größeren Gefäße, sogar auch das Fettgewebe (s. François). Dem Gefäßendothel, ebenso wie den Oberflächenzellen fehlt die rhagiokrine Funktion, auch leugnet Renaut gegenüber Jolly (mit Recht) die Bildung der Cellules vasoformatives und der Kapillaren aus den adventitiellen Zellen, obgleich er die ersteren ebenfalls als bindegewebige Elemente betrachtet.

Das Bindegewebe erscheint nach Renaut unter einem ganz neuen Licht, nicht als einfaches Stützgewebe (Stroma), sondern als „die größte Drüse mit innerer Sekretion“ im Organismus der Wirbeltiere.

Vergleichen wir die sehr ausführliche Schilderung Renauts mit dem bereits Bekannten, so finden wir eine fast bis ins einzelne gehende Übereinstimmung, die Wechselbeziehungen der spindelförmigen, verästelten Zellen zu den runden kontraktile, in hohem Grade phagozytischen Elementen, den perivaskulären oder adventitiellen Zellen der Gefäße, den Zellen der sogenannten Milchflecke und endlich den kleinen Lymphozyten.

Es ist der gleiche Formenkreis von Elementen, die aber hier unter dem Gesichtspunkt einer besonderen sezernierenden Tätigkeit vereinigt sind, die man sonst einfacher als Vakuolenbildung bezeichnete. Es handelt sich jedenfalls um Aufnahme resp. Abscheidung einer eiweißhaltigen Flüssigkeit

im Protoplasma, die schon normal, in höherem Grade bei entzündlichen Zuständen stattfindet. Bei der Neutralrotfärbung tritt der Inhalt der Vakuolen sehr deutlich in körperlicher, körniger Form hervor. Die mehrkernigen Leukozyten zeigen bei dieser Behandlung ebenfalls kleine rot gefärbte, bei Anwendung von Methylenblau blaue Körnchen, die in der Wärme den Bewegungen der Zelle folgen*). (Arnold, eigene Beobachtung).

Die Vorstellung Renauts, daß die kontraktile Elemente aus dem serösen Inhalt der Bauchhöhle in das Netz (Peritoneum) eindringen, ruft die Frage hervor, woher die Zellen in die Flüssigkeit kommen. Viel näher liegt es, daß sowohl normal, als besonders in pathologischen Zuständen, der Weg der umgekehrte ist, daß die beweglichen runden Zellen aus dem Gewebe des Netzes selbst an die Oberfläche und dann in die Flüssigkeit gelangen, wo sie sich noch mitotisch vermehren können [s. auch Goldmann⁸²]. Die Verschleppung der von den Zellen aufgenommenen Substanzen in die regionären Lymphdrüsen ist eine bekannte Tatsache.

*) Die französischen Histologen haben eine auffallende Neigung zur Annahme von zusammenhängenden „Plasmodien“ mit eingestreuten Kernen, so auch im Netz. Ranvier sprach bereits von einem endothelialen Plasmodium; Retterer, Dominici stellen sich das ganze Netzgewebe gewissermaßen als eine zusammenhängende plasmodiale Masse vor, die sich in eine Anzahl von „Spezialplasmodien“ sondert, das der fixen Bindegewebszellen oder retikuliertes Plasmodium, das der perivaskulären Zellen Renauts, das der vasoformativen Zellen, der endothelialen Zellen der Gefäße, das der Oberflächenendothelien und sogar ein solches der Fettzellen. Retterer spricht sogar von einem für gewöhnlich unsichtbaren Plasmodium in der Umgebung der Zellhaufen (Taches laiteuses), aus welchem durch Knospung isolierte Zellen sich herauslösen können. Diese verschiedenen Plasmodien hängen vielfach untereinander zusammen, da sie nach der Auffassung der Autoren alle desselben bindegewebigen Ursprungs sind.

Ich kann mich dieser etwas diffusen Anschauungsweise nicht anschließen. Das Oberflächenendothel, die Deckzellenschicht besteht von der ersten Entwicklung an aus getrennten Zellkörpern und wenn diese auch durch feine Verbindungen miteinander zusammenhängen, so bedingt das noch nicht den Charakter eines Plasmodium, bei dem keine Zellgrenzen vorhanden sind. Solche Plasmodien können durch nachträgliches Zusammenschmelzen von ursprünglich getrennten Zellen hervorgehen. Andererseits können ursprünglich zusammenhängende Protoplasten, die ein Synzytium bilden, auch bei weiterer Entwicklung und Differenzierung durch anfängliche Protoplasma-, später fibrilläre Verbindungen in Verbindung bleiben, ohne deswegen ein „Plasmodium“ zu bilden, bei dem man in der Regel an ein nicht differenziertes Protoplasma denkt. Allerdings ist der Sprachgebrauch nicht einheitlich; auch die Bonnetsche Unterscheidung von „Symplasma“ und „Synzytium“ hat dem nicht abgeholfen. Als eine diffuse Protoplasmaschicht vermag ich die Deckschicht mit den scharf begrenzten Zellplatten nicht anzusehen, ebensowenig die fixen Bindegewebszellen, wenn sie auch durch ihre Ausläufer anastomosieren und später durch Fibrillen dauernd zusammenhängen können. Den durchsichtigen farblosen Rest, der nach der Differenzierung zurückbleibt, als Hyaloplasma im Gegensatz zu dem färbbaren chromophilen, retikulierten oder körnigen Protoplasma zu bezeichnen, scheint mir nicht richtig, denn er ist nicht mehr Zellsubstanz, sondern amorphe Grundsubstanz, serös oder schleimig. Von Plasmodien kann beim Omentum erst im Entzündungszustand die Rede sein, da erst hier die großen, zarten, flach ausgebreiteten, fein vakuolären Protoplasamassen, die oft durch Ausläufer miteinander in Verbindung stehen, auftreten (s. die Abbildung bei Dominici).

Neben den sogenannten Plasmodien finden sich im Bindegewebe freie bewegliche oder ruhende Rundzellen, die unter gewissen Umständen sehr beweglich und kontraktile werden können, die der Form nach den kleinen und großen Lymphozyten des Blutes und der Lymphe entsprechen, aber von Dominici und anderen französischen Autoren direkt als Bindegewebszellen oder als „Cellules lympho-conjonctives“ bezeichnet werden. Sie sollen erstens aus freien Zellen (Lymphozyten des Bindegewebes und der Flüssigkeit) in den serösen Höhlen, zweitens aus Plasmodien, die in normalem Zustande nicht sichtbar sind, drittens aus differenten Bindegewebsplasmodien, auch aus Endothelzellen des Netzes entstehen.

Auch Goldmann⁸²⁾ hat sich bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über die Vitalfärbung mit Pyrrholblau (oder Isaminblau) mit denselben Zellen beschäftigt, die sich allenthalben (angeblich mit Ausnahme des Zentralnervensystems) im Bindegewebe der Organe durch ihre Eigenschaft, bei vitaler Pyrrholinjektion den blauen Farbstoff in ihren Granula aufzuspeichern, nachweisen lassen. Goldmann gibt ihnen daher den Namen „Pyrrholzellen“, und betrachtet sie als identisch mit den Wanderzellen des Bindegewebes, als granulierten Zellen, „die allenthalben zu finden sind, wo wichtige Stoffwechselprozesse sich abspielen“; gemeinschaftlich dieser ganzen Gruppe (d. h. außer jenen auch den Sternzellen der Leber, dem Retikulum der Lymphdrüsen und des Knochenmarks) ist das Vermögen, gelöste Substanzen in ihren Granulis zu binden und sie außerordentlich lange darin zu fixieren. Als fundamentale Tatsache hebt Goldmann die bekannte Eigenschaft dieser Zellen als Phagozyten (Makrophagen) hervor, schildert ihr Vorkommen und ihre Bedeutung im Netz bei normalen und pathologischen Zuständen, besonders als Bestandteile der Milchflecke, von denen aus sie sich weiter im Gewebe und in der Peritonealflüssigkeit, ferner in den Lymphbahnen verbreiten.

Auch Schulemann²⁶²⁾, der übrigens die Makrophagen des Netzes nur aus den Arbeiten von Schott, Renaut und Goldmann kennen gelernt hat, bestätigt ihre vitale Färbbarkeit durch Trypanblau, und ist der Meinung, daß „dieser besondere Stamm von Lymphozyten“ im Netz, Knochenmark und Lymphdrüsen bis jetzt durch Vitalfärbung differenziert werden könne. Schulemann konnte die Aufnahme roter Blutkörperchen durch vital gefärbte Zellen der Punktionsflüssigkeit aus dem Abdomen von Kaninchen unter dem Mikroskop konstatieren.

Bei der subkutanen Pyrrholinjektion bei der Maus ergibt sich ein eigentümliches Verhalten der Zellen des Unterhautgewebes, welches abgesehen von der Färbung wesentlich von dem normalen abweicht; während sonst eine durch Methylenblau färbare sehr große Zahl von Mastzellen außer den charakteristischen Fibroblasten und Wanderzellen nachweisbar ist, kommt nach der Pyrrholinjektion eine überraschend große Zahl verhältnismäßig großer dunkelblau gekörnter rundlicher, meist in Reihen oder Gruppen angeordneter Zellen mit hellem Kern zum Vorschein, zwischen denen andere spindelförmige oder verästelte, teils ungefärbte, teils schwachbläulich körnige Elemente, die Fibroblasten, und ganz blasse helle rundliche Wanderzellen sichtbar sind. Die Mastzellen bleiben unverändert. Im Netz und Mesenterium fanden sich die Zellen der Zellhaufen an der Peripherie blaßblau, im Zentrum kleine ungefärbte Lymphozyten.

Verhalten der Lymphozyten zu den granulierten Zellen.

Bevor ich auf das Verhalten der Lymphozyten bei den reaktiven (entzündlichen) Prozessen eingehe, wird es nötig sein, die wichtige Frage des Verhältnisses der Lymphozyten zu den granulierten Zellen zu erörtern.

Als der geniale Begründer der neueren klinischen Hämatologie die beiden Hauptstämme der ungranulierten und der granulierten Leukozyten zuerst aufstellte, war ein indifferentes Vorstadium beim Embryo — ja überhaupt die embryonale Entwicklung der farblosen Zellen — noch unbekannt. Die dualistische Auffassung der Leukozyten gründete sich allein also auf das Verhalten der farblosen Zellen des Blutes und der Lymphe und der blutbildenden Organe, hauptsächlich nach Untersuchung von gefärbten Abstrichpräparaten. Ehrlich selbst betrachtete z. B. die von ihm zuerst nachgewiesenen Zellen im Bindegewebe, die sich durch spezifisch färbbare Granula auszeichneten (Mastzellen), als eine Art fixer Bindegewebszellen. Seitdem wir aber indifferente farblose Zellen und verschiedene Arten granu-

lierter und nichtgranulierter Zellen als ursprüngliche, nicht aus dem Blute stammende, regelmäßige Bestandteile des Bindegewebes neben den eigentlichen Bindegewebszellen kennen gelernt haben, mußten sich auch die Anschauungen über die Natur der farblosen Zellen des Blutes ändern. Es ergibt sich als eine notwendige Konsequenz, die den allgemeinen Gesetzen der Entwicklung entspricht, daß die verschiedenen Formen der Leukozyten durch Differenzierung aus einem gemeinsamen Stamme hervorgehen. Wie alle morphologischen Differenzierungen, so geht auch diese mit einer funktionellen Differenzierung einher. Es ist wohl sicher, daß die Entwicklung der einzelnen differenzierten Formen durch das umgebende Medium, also durch bestimmte chemische Korrelationen beeinflusst wird. Ich verweise hier auf die wichtigen Untersuchungen von L. Loeb^{135a)}, über das Verhalten der Granula der Blutzellen von *Limulus* unter der Einwirkung verschiedener Agentien. Eigentümlich ist dabei besonders das Schwinden der Granula bei der Bildung von Pseudopodien. Bis zu welcher Zeit der Entwicklung diese Differenzierung noch weiter erfolgen kann, ist schwer zu sagen; die ausgebildeten fertigen Zellformen sind wohl kaum einer weiteren progressiven Umbildung fähig. Daß aber gewisse Umwandlungen der Lymphozyten auch im späteren Leben, z. B. bei entzündlichen Prozessen stattfinden können, ist sicher (Plasmazellen)*). Nun wird allerdings, und auch wohl mit Recht, ein Unterschied gemacht zwischen der Bildung der verschiedenen Arten der Granula, denn während die einen wohl sicher durch Aufnahme von Substanzen aus der umgebenden Flüssigkeit entstehen, werden andere als Zellprodukte besonderer Art betrachtet. Dem entspricht auch die Ehrlichsche Auffassung, daß die Granula nicht spezifische Protoplasmabestandteile, sondern Produkte einer sekretorischen Tätigkeit sind. Dabei ist nicht ausgeschlossen, namentlich von Arnold, neuerdings auch von Heidenhain⁹⁹⁾ vertreten, daß die Bildung der Granula, als Ausdruck vitaler Stoffwechselvorgänge, an gewisse elementare Bestandteile, die Bioblasten Altmanns, Mitochondrien, Plasmosomen sich anschließt, wie es z. B. noch neuerdings von den nahen Beziehungen der Bildung der Stärkegranula im Anschluß an die Mitochondrien der Pflanzenzellen durch Maximow¹⁶⁶⁾ bestätigt ist. Arnold, obwohl ein Gegner der Spezifität, läßt bekanntlich die Granula aus Plasmosomen sich bilden, er hat aber selbst zuerst auf das gleichzeitige Auftreten verschiedener Granula in derselben Zelle und die Übergänge der Färbung hingewiesen. Von Wichtigkeit ist auch das Auftreten von lipoiden Substanzen in körniger Form, in Mast- und Plasmazellen, neben spezifischen Granulis. Andere Formen der Granula, solide, aber auch flüssige Einschlüsse (Vakuolen), können aber

*) Wenn Helly in einer interessanten Arbeit^{102b)} sagt, daß die Spezifität ausgebildeter Organe und Orgazellen von ihrer ontogenetischen Entwicklung im allgemeinen unabhängig sei, und daß auch bei Vorhandensein einer ursprünglich einheitlichen „Stammzelle“ die Dinge sich für das postembryonale Leben wesentlich anders stellen als für die Ontogenese, denn bei ersterer handle es sich um eine Regeneration ausgebildeter Zellen, so gilt doch für die reifen Leukozyten nicht das gleiche wie für die Elemente ausgebildeter Gewebe. Jene sind beständigem Wechsel unterworfen und regenerieren sich nicht in der Weise wie andere Gewebszellen, sondern ähnlich wie beim Embryo aus den noch nicht reifen Zellen, die eine gewisse — wenn auch vielleicht beschränkte — Umwandlungsfähigkeit besitzen. Soll diese Fähigkeit mit einem Schlage im reifen Organismus aufhören? Der Gegensatz zwischen mono- und polyphyletischer Entwicklung erscheint tatsächlich nicht so groß, wie oft angenommen wird. Die Schwierigkeit besteht in der genauen Feststellung, innerhalb welcher Grenzen auch im reifen Organismus eine Umwandlungsfähigkeit der einzelnen Zellformen besteht. Die jüngeren Formen leiten doch immer auf Zellen zurück, die sich morphologisch nicht von Lymphozyten unterscheiden lassen.

sicher auch unabhängig von Plasmosomen entstehen, wie bei der sogenannten hydropischen Entartung und beim Ödem, also durch Aufnahme eiweißhaltiger Flüssigkeit aus der Umgebung. Ferner läßt sich oft ein Übergang von anscheinend soliden Körnchen zu kleineren und größeren Vakuolen durch Verflüssigung feststellen (ähnlich wie in Epithelzellen bei sogenannter trüber Schwellung und vakuolärer Degeneration). Die hellen Vakuolen der Wanderzellen erscheinen bei vitaler Neutralrot- oder Methylblaufärbung als gefärbte solide Körner. In ähnlichem Sinne äußert sich Heidenhain.

Nach Nägeli (Anämie, S. 112) spitzt sich die Frage der Dualitätslehre darauf zu: „Können auch postembryonal aus Lymphozyten nicht nur lymphatische Formationen, sondern auch unter bestimmten Umständen myeloische Gewebsbildungen entstehen?“ Die Frage der Umwandlungsfähigkeit kommt wesentlich in Betracht bei der sogenannten myeloiden (oder wie man neuerdings vielfach vorzieht „myeloischen“) Metaplasie, bei der es sich bekanntlich darum handelt, ob die neu entstandenen myeloiden Elemente autochthon aus indifferenten Elementen (primären Wanderzellen), aus Mesenchymzellen, aus den Parenchymzellen der Organe (Milz, Lymphdrüsen) oder aber aus eingeschleppten Knochenmarkselementen entstehen (Ehrlich, Ziegler). Daß letzterer Vorgang in ausgesprochenem Maße, z. B. in der Milz, bei myelogener Leukämie vorkommt, ist zweifellos. Daher läßt sich in diesen Fällen schwer eine sichere Entscheidung treffen. Anders bei anämischen und infektiösen Zuständen, wo ähnliche myeloide Umwandlungen nicht selten vorkommen (s. unten).

Nägeli selbst äußert, daß alles dafür spricht „daß hier lokale Reaktionen vorliegen, indem um die Gefäße neues Gewebe auftaucht“. Nägelis eigene Untersuchungen (mit H. Fischer⁷²) haben gezeigt, daß zu embryonalen Zeiten auch außerhalb der Gefäßadventitia im jungen embryonalen Bindegewebe Erythropoese und Myelopoese, fern von allen Gefäßen vorkommt, und daß es daher wahrscheinlich ist, daß überhaupt embryonal gebliebene Bindegewebszellen sich zu Myelozyten entwickeln können, nicht nur adventitielle Zellen“ (l. c. S. 114. Im einzelnen sei auf die Monographie Fischers verwiesen). Auch ich bin ganz dieser Ansicht, die vollständig mit der Annahme einer indifferenten Zellform übereinstimmt, aus der sich sowohl Lymphozyten, als myeloide Elemente entwickeln können. Es scheint mir, daß dann nicht mehr von zwei dauernd getrennten Stämmen die Rede sein kann. Eine andere Frage ist aber, ob man genügende Beweise hat für eine direkte Umwandlung von kleinen einkernigen Lymphozyten in neutrophile polynukleäre Zellen im ausgebildeten Organismus, etwa in den blutbildenden Organen, im Blut, oder gar in entzündlichen Exsudaten. Besonders nachdrücklich hat sich u. a. auch Ribbert gegen einen solchen Übergang ausgesprochen und die spezifische Verschiedenheit beider Zellarten im reifen Organismus behauptet, während Arnold, Neumann, Weidenreich, Dominici u. a. das Gegenteil annehmen.

Eine solche direkte Umwandlung von Lymphozyten in granulierten Leukozyten ist seit den bekannten Untersuchungen von Stöhr²⁷¹) über die Bildung der Speicherkörperchen behauptet worden. Stöhr selbst hatte den Unterschied zwischen einkernigen und mehrkernigen Leukozyten zwar berücksichtigt, erwähnt aber bereits Übergänge zwischen den Kernformen, besonders im Epithel unter der Oberfläche. Man muß dabei zunächst unterscheiden zwischen den zweifellos oft vorkommenden Veränderungen der Kernform der Lymphozyten und einer Bildung von

Granula im Protoplasma. Die ersteren wurden unter anderen von Benda anerkannt und auch in Lymphdrüsen beim Übertritt von Lymphozyten in die Sinus angenommen, wogegen Benda hervorhob, daß er die Bildung neutrophiler Granula nicht nachweisen konnte, während Weidenreich²⁹⁰⁾ die Entstehung neutrophiler Leukozyten aus Lymphozyten bei Bildung der Speicheldrüsen für zweifellos hält und sowohl die verschiedensten Übergänge der kleinen einkernigen Zellen zu großen polymorphkernigen, als auch das Vorhandensein neutrophiler Granula in allen Formen beschreibt und abbildet. Immerhin ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die dunkel gefärbten einfachen runden oder eingeschnürten Kerne der kleinen Zellen pyknotische oder durch Quellung entstandene Degenerationsformen sind [Laquer^{130a)}]. Gött^{81a)}, der das letztere annahm, glaubt an eine degenerative Umwandlung in leukozyten-ähnliche Formen, die ebenfalls vorkommt. Schridde²⁵³⁾, der die Durchwanderung des Epithels mit Lymphozyten (und zwar zum Teil in Form ausgebildeter Plasmazellen) beschreibt, erwähnt keine Übergangsformen. Daß die Speicheldrüsen größtenteils gelapptkernige neutrophile Leukozyten sind, ist eine bekannte Tatsache, zweifelhaft aber, ob sie alle aus den Gefäßen oder zum Teil von den Lymphozyten des Gewebes abstammen. In dieser Beziehung verweise ich auf die wichtigen neueren Untersuchungen von Renn²²¹⁾.

Renn verband die zytologische Untersuchung der Tonsillenabsonderung (Krypteninhalt) in einer großen Zahl von normalen und mehr oder weniger pathologischen Fällen mit der histologischen Untersuchung. In allen, auch normalen Fällen fand sich eine reichliche, in pathologischen meist stark überwiegende Zahl von polynukleären Leukozyten neben den Lymphozyten, so daß Renn die Herkunft der Speicheldrüsen von letzteren bezweifelt und sie für hämatogener Abkunft erklärt. Eine nachträgliche Umwandlung von Lymphozyten in polynukleäre Leukozyten bestreitet Renn. Histologisch lassen sich außer Leukozyten zuweilen sehr reichlich eosinophile Zellen nachweisen; außer den kleinen und großen Lymphozyten, die die Hauptmasse bilden, besonders Plasmazellen, letztere im subepithelialen Stratum, an der Peripherie der Follikel, im kompakten Bindegewebe, wie gewöhnlich besonders perivaskulär. Renn nimmt an, daß ein Teil der Plasmazellen Bindegewebe liefert; hauptsächlich bringt er sie aber mit einer Schutzwirkung in Verbindung.

Dominici, einer der Hauptvertreter der Lehre von der Umwandlungsfähigkeit der Lymphozyten, hält die Produktion von granulierten Leukozyten in den normalen Lymphdrüsen Erwachsener, wo dieselben, ebenso wie Mastzellen, nur sehr spärlich, weniger reichlich als eosinophile Zellen, vorkommen [s. auch Besançon und Labbé¹²⁹⁾], für nicht bewiesen. Anders bei der experimentellen Anämie (Kaninchen), bei der sowohl polynukleäre amphophile als eosinophile und Mastzellen produziert werden. Die Bildung der ersteren kann auf zweierlei Weise geschehen, erstens in den Drüsen selbst durch Bildung basophiler, homogener mononukleärer Myelozyten, die aus den Keimzellen entstehen, amphophile Granulationen ausbilden, sich teilen und kleinere Zellen mit gelappten Kernen liefern; zweitens, und zwar in der Regel ohne dieses myelozytäre Zwischenstadium und wesentlich außerhalb der Drüsen, also im Blute, durch allmähliche Formveränderung des Kernes und Auftreten der amphophilen Granula im Protoplasma. (Diesen Vorgang bezeichnet Dominici selbst als schwer nachweisbar im Blut anämisch gemachter Kaninchen, leicht dagegen bei infektiösen Leukozytosen).

Die Umwandlung von ungranulierten kleinen einkernigen Lymphozyten, wie sie aus den Lymphdrüsen hervorgehen, in neutral granuliert, gelapptkernige Leukozyten — ohne Zwischenstadium, welches etwa in der Milzpulpa oder im Knochenmark zu durchlaufen wäre — also im zirku-

lierenden Blute oder während oder nach der Auswanderung, halte ich nicht für wahrscheinlich, wenn man auch mit Gulland⁸⁷⁾ und Uskoff²⁸¹⁾ die ersteren für die Jugendformen der farblosen Blutzellen überhaupt halten darf. Dafür spricht auch die bekannte, neuerdings durch genaue Zählungen durch D. Rabinowitsch²¹²⁾ bestätigte Tatsache, daß die ungranulierten Lymphozyten im Blute bei Kindern bis zu 15 Jahren in sehr viel größerer Zahl (bis 50%) sich finden, als bei Erwachsenen. Das ist jedoch nicht so aufzufassen, daß im Blute der letzteren jeweils in der Zeiteinheit mehr einkernige Zellen in mehrkernige umgewandelt werden, sondern es ließe sich so erklären, daß in den blutbildenden Organen (Knochenmark, Milz) nur ein kleinerer Prozentsatz der Lymphozyten die weitere Umwandlung in Myelozyten durchmacht. Dadurch ist selbstverständlich eine Umwandlungsfähigkeit der granulierten Leukozyten in der Zirkulation in bezug auf die Form der Kerne, als eine Art Alterserscheinung nicht ausgeschlossen, auf die man bereits so weitgehende Schlußfolgerungen aufgebaut hat [Arneth^{7a)}]. Wie weit die Beobachtungen Neumanns¹⁸⁷⁾, daß beim Frosch aus dem Knochenmark fast ausschließlich Lymphozyten dem Blute zugeführt werden, während im zirkulierenden Blut die polymorphkernigen meist überwiegen, sich auf die Säuger anwenden lassen, ist fraglich, da die einkernigen Zellen der Amphibien sich in mancher Hinsicht von denen der letzteren unterscheiden.

Von besonderer Wichtigkeit scheint mir in dieser Beziehung der von Löwit¹³⁵⁾ immerhin mit der nötigen Vorsicht aus den Zahlenverhältnissen gezogene Schluß, daß eine extramedulläre Entstehung von polynukleären granulierten Zellen bei Kaninchen und Meerschweinchen aus großen mononukleären Zellen vorkommt. Auch der erwähnte Nachweis feiner Granula in den mononukleären Zellen durch Nägeli dürfte, wie erwähnt, vielleicht in ähnlicher Weise zu deuten sein. Im embryonalen Gewebe würde die gleiche Umwandlung aus den indifferenten Lymphoplasten anzunehmen sein. Für die Herkunft der granulierten Leukozyten aus indifferenten Leukoplasten, nicht bloß von Zellen des Knochenmarkes, sondern auch im perivaskulären Gewebe von Thymus und Leber, wahrscheinlich auch in anderen Organen des menschlichen Fetus, hat sich auch Browning³⁶⁾ (unter Muir) ausgesprochen.

Spricht man den Lymphozyten jede weitere Entwicklungsfähigkeit ab, wie es tatsächlich hier und da geschieht, so versteht man nicht, wodurch der zuweilen enorme Verbrauch von Leukozyten, wie er in Zeit von wenigen Tagen bei der Ablagerung eines entzündlichen Exsudates von 1 Kilo und mehr Gewicht, z. B. in einer fibrinösen Pneumonie, stattfindet, gedeckt wird (vgl. die Schätzung der Leukozytenmenge in meiner Wundheilung S. 61), da die Neubildung von Knochenmarkzellen durch Teilung in solchen Fällen keineswegs sehr hohe Grade erreicht, wenn sie auch nachweisbar ist [s. Muir¹⁸⁴⁾]. Milz und Lymphdrüsen sind oft genug durch Schwellung beteiligt.

Besondere Berücksichtigung erfordern noch die Mastzellen und die eosinophilen Zellen. Was die ersteren anlangt, so ist ihre sehr große Verbreitung bei verschiedenen Tieren (Amphibien und Säugern, besonders bei den Nagern, Ratte, Maus und anderen), weniger reichlich beim Menschen, eine bekannte Erscheinung. Daß sie nicht zu den fixen Bindegewebszellen, sondern zu den sogenannten Leuko- oder lymphozytoiden Zellen gerechnet werden müssen, ist wohl unbestreitbar, ebenso daß sie nicht durch Einwanderung aus dem Blut in die Gewebe gelangen, sondern

an Ort und Stelle durch Ausbildung besonderer Granula aus den indifferenten Wanderzellen entstehen. Die im Blute vorkommenden Mastleukozyten stammen wohl sicher aus den im Gewebe vorhandenen her.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Herkunft und Bedeutung dieser granulierten Zellen näher einzugehen; ich muß mich begnügen, auf die neueren Untersuchungen von Maximow und besonders von Greggio⁸⁴⁾ zu verweisen.

Große Meinungsverschiedenheiten betreffen die eosinophilen Zellen, die bekanntlich zu den normalen Blutelementen gehören und in großer Menge im Knochenmark unter normalen und pathologischen Verhältnissen gefunden werden, so daß hier eine Erklärung ihres reichlichen Auftretens im Gewebe durch Emigration sehr nahe liegt. An einer solchen ist auch bei vielen pathologischen Zuständen, z. B. bei den eosinophilen Katarrhen, kaum zu zweifeln.

Andererseits weist ihr Vorkommen und die Art der Verbreitung im Gewebe schon bei Embryonen und jungen Tieren (neugeborenen Menschen) sehr deutlich auf eine lokale Entstehung aus indifferenten Lympho- oder Hämogonien hin, wie z. B. im Netz, wo die eosinophilen Zellen oft in sehr charakteristischer Weise in Häufchen und Reihen in der Umgebung der Gefäße, sowie einzeln im Gewebe mit genau denselben Kernformen gefunden werden, wie die großen mononukleären Zellen und Übergangsformen (sogenannte Myelozyten). Hier finden sich alle Übergänge zu kleinen mehrkernigen Zellen und solchen mit eingeschnürten Kernen, wie im Blute, doch ist, wie mir scheint, eine Bildung der großen einfachen Kerne aus den letzteren nicht anzunehmen. Auch diese Zellen können von den Geweben ins Blut gelangen. In ähnlichem Sinne hat sich Dominici⁵⁷⁾ über die Herkunft der eosinophilen Zellen des Fetus, bei Kaninchen bei Anwesenheit von Zystizerken ausgesprochen, was auch Pappenheim²⁰⁰⁾ durch Nachprüfung und Zusammenstellung von Übergangsformen bestätigte (s. Fol. haem. VIII) während Walther Fischer⁷⁴⁾ in einer neueren Arbeit zu dem entgegengesetzten Resultat, der ausschließlichen Herkunft der Eosinophilen aus dem Blut, gelangt ist. Daß auch diese Zellen durch besondere Reizstoffe angelockt werden, geht am deutlichsten aus ihrem bekannten Verhalten bei Gegenwart von tierischen Parasiten hervor.

Für die von Stschatnyi^{274a)}, Weidenreich^{288, 289)}, M. Goldzieher^{82c)} u. a. behauptete Entstehung der Granula aus aufgenommenem Hämoglobin haben sich keine sicheren Anhaltspunkte in der Beschaffenheit der Granula gefunden*). Ein genaueres Eingehen auf diese Frage an dieser Stelle würde zu weit führen.

Wenn wir die erwähnten Tatsachen überblicken, so scheint doch daraus hervorzugehen, daß der Gegensatz zwischen der monistischen (monophyletischen) und der dualistischen (diphyletischen) Auffassung nicht so unüberbrückbar ist, wie es vielfach — auch noch in der vortrefflichen Darstellung Sternbergs²⁷⁰⁾ in unserem Handbuch der allgemeinen Pathologie — aufgefaßt wird. Es scheint mir, daß das starre Festhalten an der dualistischen Lehre ein Hindernis für die Forschung bildet**); wissen wir doch, daß — was man lange Zeit für unmöglich hielt — auch in

*) Wenn auch aus den Versuchen ein gewisser Zusammenhang hervorzugehen scheint, so entspricht doch die leicht gelbliche Färbung der Granula weder dem Hämoglobin, noch einem gewöhnlichen Blutpigment. Größere Mengen von eosinophilen Zellen, z. B. im Nasensekret, haben eine orangegelbe Farbe. Hier sei an die wahrscheinliche Identität der Granula mit der Substanz der Charcot-Leydenschen Krystalle erinnert.

**) S. dagegen die absprechende Bemerkung von Nägeli (l. c. S. 112).

anderen Geweben durch die funktionellen Anforderungen noch ganz andere Umbildungen vorkommen als diese, wie z. B. die des ektodermalen Iris-Epithels in den Sphinkter und Dilatator pupillae. Ich kann mich in dieser Beziehung der Ansicht von Maximow anschließen*).

Maximow¹⁶⁰⁾ unterscheidet im Bindegewebe der Säugetiere folgende Zellformen: 1. Fibroblasten, 2. Mastzellen, 3. ruhende Wanderzellen, 4. Klasmatozyten, 5. kleine amöboide Wanderzellen (Lymphozyten), 6. Plasmazellen, 7. eosinophile Zellen (Leukozyten), 8. Fettzellen. Übergänge zwischen einzelnen Formen kommen vor.

Maximow schlägt vor, den Namen „Klasmatozyten“ durch „ruhende Wanderzellen“ zu ersetzen. Immerhin ist zu bemerken, daß unter diesem Namen sehr verschiedene Zellformen verstanden werden können, so die für gewöhnlich bewegungslosen runden und polygonalen, aber auch die verästelten Zellen der Zellhaufen des Netzes und Mesenteriums (mit Einschluß der sogenannten Klasmatozyten) als auch die spindelförmigen platten, den Fibroblasten gleichenden Adventitialzellen der Gefäße. Besser dürfte die Bezeichnung „Sessile Amoebozyten“ sein (Pappenheim).

Die Plasmazellen.

In nächster Beziehung zu den Lymphozyten und ihrer Bedeutung für die Entzündung stehen die Plasmazellen oder Plasmozyten**), worunter wir Lymphozyten verstehen, die unter dem Einfluß normaler oder pathologischer, toxischer oder infektiöser Reize sich durch Ausbildung eines stark basophilen Protoplasma vergrößern und dabei eine eigentümliche Kernform erhalten.

Als charakteristisch gilt für die ausgebildete Plasmazelle der meist exzentrisch gelegene Radkern, ferner der helle Hof um den Kern, der nach Schridde besonders Granula (Mitochondrien) einschließt, und die Einlagerung einer eiweißartigen Substanz in das Protoplasma.

Diese Definition entspricht im wesentlichen der ursprünglich von Marschalkó gegebenen und später ergänzten^{150, 151)}.

Unna, der verdienstvolle Entdecker dieser Zellform, hält auch neuerdings noch an seiner ursprünglichen Auffassung fest, daß die Plasmazellen nicht aus Lymphozyten, sondern aus den gewöhnlichen „spindel- oder blattförmigen Bindegewebszellen“ durch extreme Anhäufung von „Granoplasma“ entstehen.

Ramon y Cajal³⁸⁾, der ziemlich gleichzeitig und unabhängig von Unna dieselbe Zellform zuerst in Kondylomen und anderen syphilitischen Pro-

*) L. c. S. 573. „Alle diese Zellformen (außer den Fibroblasten, ferner auch die einkernigen großen Polyblasten (Makrophagen), die bei der Entzündung auftreten — auch normal in der Flüssigkeit der serösen Höhlen — gehören zu dem einen großen Zellstamm der Wanderzellen im weitesten Sinne des Wortes, der sich in den frühesten Stadien der Entwicklung vom Mesenchym abgespalten hat. Der so überaus verschiedene Charakter dieser Zellarten im einzelnen hängt von der in verschiedener Richtung erfolgenden differenzierenden Entwicklung ab und in ihrem ausgebildeten Zustand können diese Zellen nicht ohne weiteres ineinander übergehen. Nur die Lymphozyten bleiben für immer im indifferenten Zustand. Die histiogenen Mastzellen scheinen im erwachsenen Organismus einen ganz isolierten Zellstamm vorzustellen (? M.) Inwieweit dies für die verschiedenen Formen der granulären Leukozyten im erwachsenen Organismus zutrifft, ist bekanntlich noch eine unentschiedene Frage. Wahrscheinlicher ist es, daß sie auch hier aus einer indifferenten Zellart, also den Lymphozyten, fortwährend neu entstehen können. Die normalen ruhenden Wanderzellen, die pathologischen Polyblasten und die Plasmazellen können hingegen sicher außer der selbständigen mitotischen Vermehrung jederzeit aus Lymphozyten durch progressive Entwicklung entstehen.“

**) Da der Ausdruck „Plasmozytom“ für geschwulstartige Wucherungen von Plasmazellen, besonders im Knochenmark, vielfach gebraucht ist, so ist wohl der Name „Plasmozyt“ besonders für die internationale Verständigung zu empfehlen. Der richtiger gebildete Name „Plasmatozyt“ ist aus demselben Grunde zuerst durch Cerletti vorgeschlagen; da aber „Plasmolyse“ gebräuchlich ist, ist wohl die Abkürzung auch hier gestattet.

dukten beschrieb, dann aber ihr regelmäßiges Vorkommen auch im normalen Bindegewebe erkannte („Corpuscules cyanophiles“), meinte, daß die Zellen aus Keimzellen im Bindegewebe, besonders der Umgebung von Gefäßen hervorgehen und Bindegewebszellen bilden. Diese Anschauung würde darauf hinauskommen, daß die Ursprungszellen verschieden von den gewöhnlichen Bindegewebszellen, also indifferente Elemente der gewöhnlichen Art sind.

Den Versuch von Leo Ehrlich⁶⁹⁾, der die Entstehung der Plasmazellen aus hypertrophischen Bindegewebszellen mittels eigenartiger Übergangszellen als sicher bewiesen betrachtet, kann ich nicht als gelungen ansehen, da die von ihm beschriebenen und abgebildeten Abschnürungen von Bindegewebszellen sich sehr viel einfacher durch zufällige An- und Überlagerung erklären.

Ein Teil der Autoren, z. B. Dubreuil, Greggio u. a., nimmt außerdem die Entstehung aus „perivaskulären Zellen“, ein anderer auch aus Endothelzellen der Gefäße an [Unna²⁷⁸⁾, Rheindorf²²²⁾, Ceelen³⁹⁾], doch ist diese nicht wahrscheinlich, und die Ähnlichkeit wohl nur durch stärker basophile Beschaffenheit vergrößerter Endothelzellen bedingt. Andere Autoren ließen, hauptsächlich nach dem Vorgang von Ioannovics¹¹²⁾ neben der Entstehung aus Lymphozyten unter gewissen Verhältnissen auch die von fixen Bindegewebszellen zu.

Pappenheim, der ursprünglich von der Unnaschen Lehre ausging¹⁹⁶⁾, nahm einen vermittelnden Standpunkt ein, indem er zum Teil an der histiogenen Abstammung der Plasmazellen festhielt. In seinem Atlas (Lief. 1, S. 75) unterscheidet Pappenheim sowohl der Herkunft als der Form nach zwei verschiedene Arten von Plasmazellen, 1. histiogene (fixe bindegewebige vom Unnaschen Typus, Abkömmlinge der adventitiellen Zellen, und rundliche mobile lymphozytoide), 2. lymphatomyelogene oder lymphozytäre Plasmazellen. Da aber die adventitiellen Zellen der Gefäße nicht mit den gewöhnlichen Fibroblasten des Bindegewebes identisch sind, so dürfte diese Unterscheidung ziemlich gegenstandslos geworden sein.

Bei weitem die große Mehrzahl der Forscher hat sich für die Marschalkósche Ansicht entschieden, wobei allerdings die Einschränkung zu machen ist, daß es sich keineswegs immer um ausgewanderte Lymphozyten, sondern ebenso und vielleicht hauptsächlich um lymphozytäre Wanderzellen des Bindegewebes handelt. Auch ich habe mich für die Entstehung der Plasmazellen aus Lymphozyten ausgesprochen, wenn auch besonders in letzterem Sinne, ebenso Justi^{121a)}, Enderlen und Justi^{70b)}, Porcile²⁰⁹⁾, G. Herzog¹⁰⁴⁾, in Arbeiten aus meinem Institut*). Sie bilden einen sehr häufigen und wichtigen Befund in den blutbildenden Organen, in Lymphdrüsen und der Milz, wo ihre direkte Herkunft von Lymphozyten des Gewebes zweifellos ist. Schaffer²⁴⁴⁾ kommt auf Grund seiner sehr eingehenden Übersicht der Literatur zu dem Ergebnis, daß „die wahrscheinlichste und so ziemlich allgemeine Auffassung“ diejenige ist, daß die Plasmazellen mit den kleinen einkernigen Rundzellen zusammenhängen, die man „ohne Rücksicht auf ihre Herkunft“ als Lymphozyten bezeichnet hat, ja Schaffer hält es auf Grund der Übereinstimmung der Kernformen für überflüssig, auf eine andere Zellart zurückzugreifen (l. c. S. 35). In ähnlichem Sinne spricht sich auch Hal Downey⁶⁰⁾ auf Grund eingehender vergleichend-histologischer Untersuchungen aus. Für die Entstehung aus ausgewanderten Lymphozyten trat hauptsächlich Maximow ein, zum Teil auch Dubreuil⁶³⁾, besonders Nissl¹⁹¹⁾, Merzbacher¹⁷¹⁾ u. a.

*) Die Wiedergabe meiner Ansicht durch Benda²⁹⁾ kann ich nicht für zu treffend erklären.

Da aber die Plasmazellen keine von vornherein als solche im Gewebe existierende Zellart sind, sondern durch Umwandlung unter gewissen Einwirkungen entstehen, so ist selbstverständlich, daß ihr Charakter nicht in allen Zellen gleichmäßig ausgebildet ist und daß Verschiedenheiten in der Kernform und der Beschaffenheit des Protoplasma vorkommen. Es ist also eine etwas willkürliche, aber vielleicht zweckmäßige Abgrenzung, wenn man den Namen Plasmazellen nur auf die charakteristische ausgebildete Form anwendet, neben der jüngere Stadien, Teilungsformen der Kerne, Degenerationsformen in Betracht kommen. Eine besondere Unterscheidung von lymphozytären und lymphoplastischen Plasmazellen [Schridde²⁵⁴] oder von großkernigen und kleinkernigen, von denen die ersteren dem Unnaschen, die letzteren dem Marschalkóschén Typus entsprechen sollten [Almkvist⁴], dürfte kaum zweckmäßig sein [Schlesinger²⁴⁶]. Noch weniger die durch Hodara vorgeschlagene Unterscheidung von echten (Unnaschen) Plasmazellen und „Pseudoplas mazellen“.

Die Plasmazellen haben also sehr viel von ihrer vermeintlichen Spezifität verloren, denn sie haben nur die Bedeutung von Lymphozyten, die durch Aufnahme von reichlichem eiweißartigem Material eine hypertrophische Entwicklung erfahren haben. Die Vergrößerung der Zellen kann dabei eine sehr bedeutende werden, wobei eine Teilung der Kerne bis zu vier, sechs und mehr ohne Zellteilung eintreten kann, während andererseits eine Zellteilung durch Mitose zur Vermehrung an Ort und Stelle führt. Die daraus hervorgehenden Tochterplasmazellen (Unna) sind in der Regel kleine Formen, die wieder heranwachsen können. Unna läßt ferner kleine atrophische Plasmazellen durch regressive Veränderung entstehen. Bilden die Plasmazellen, wie es gewöhnlich der Fall ist, größere Häufchen, besonders in der Umgebung der Gefäße, so nehmen die großen Zellen die Peripherie, die kleineren die Mitte ein, was Unna durch die Bildung der Tochterzellen von den größeren histiogenen Zellen aus erklärt, während andere, unter der Voraussetzung einer Entstehung durch Auswanderung, den umgekehrten Weg annehmen. Diese Erscheinung erklärt sich ebenso gut durch die Wucherung vorher vorhandener perivaskulärer (adventitieller) Zellen. Zeichen einer besonders gesteigerten Auswanderung von Lymphozyten aus den Gefäßen (Randstellung, Durchtritt durch die Wand), die die oft enorme Anhäufung erklären würden, sind in solchen Fällen nicht nachweisbar.

Was die feinere Struktur der Plasmazellen anlangt, so unterschied Unna — ähnlich, wie früher Leydig in der Zelle ein Spongioplasma und ein Hyaloplasma annahm, das die Hohlräume des ersteren ausfüllt — ein Spongioplasma und ein Granoplasma*), dessen chemische Natur er durch ausgedehnte Untersuchungen festzustellen suchte. Auf Grund der Löslichkeit in verschiedenen Agentien (Kochsalzlösung, Borsäure, Ferrozyankalium, Chlorbaryum, Plumb. acet.) kommt Unna zusammen mit Golodetz²⁷⁹) zu dem Ergebnis, daß das Granoplasma oder die Zytose eine Akro-Deuteroalbumose darstellt [vgl. auch die neue Monographie Unnas^{279a}]. Die durch Lösung extrahierte Substanz stimmt färberisch überein mit dem Granoplasma und dem Nukleolin, ist aber verschieden von den Kernsubstanzen.

Mit der Auflösung des Granoplasma, die schon in der Ödemflüssigkeit vorkommen kann, hängt das Auftreten ungefärbter Waben (Vakuolen) im Zelleib, schließlich gänzlicher Schwund desselben zusammen, wodurch sich wohl auch die verschiedenen Angaben über die mehr oder weniger krümelige, selbst vakuoläre Beschaffenheit erklären, während in anderen Zellen das Protoplasma fast homogen ist und nur den hellen Hof um den Kern frei läßt. Das Granoplasma ist nach Unna ferner ausge-

*) Dieser Name kann zu Verwechslung mit dem älteren „Granuloplasma“, d. h. granuliertes Protoplasma zum Unterschied von Hyaloplasma, Veranlassung geben und wäre daher besser durch einen anderen zu ersetzen.

zeichnet durch seine Fähigkeit, freien Sauerstoff zu speichern, worin Unna die wichtigste Funktion der Plasmazellen, als Schutzwall z. B. gegen die sauerstoffbedürftigen Epithelzellen bei Neubildungen zu dienen, erblickt.

Die Anhäufung der Plasmazellen geschieht nach Unna hauptsächlich dort, wo viel reduzierendes Eiweißmaterial sich anhäuft. Es ergibt sich schon aus diesem Umstand, daß das „Granoplasma“ kein spezifischer Protoplasmabestandteil ist, sondern zu den paraplasmatischen Substanzen gehört. Überdies ist er nicht den Plasmazellen allein eigen, sondern, wie Unna selbst angibt, sehr verbreitet, z. B. in den Fibroblasten, in der Epidermis, den Epithelzellen der Drüsen, den Ganglienzellen (Nisslkörper). Es nimmt auch nie die Form glatter runder Tröpfchen an, wie die Ehrlichschen Granula, sondern die der Hohlräume des Spongionoplasma; durch stärkere Zunahme wird der Zellkörper fast homogen.

Die Bildungsweise der Plasmazellen durch Anhäufung dieser Substanz in den Bindegewebszellen erklärt nach Unna am einfachsten, daß große Mengen von Plasmazellen sich schon in wenigen Tagen, z. B. im Laufe von 4 Tagen in einem Ulcus molle, im Gewebe bilden können. Die große Verbreitung des Granoplasma erklärt aber auch die Eigentümlichkeit der verschiedensten Gewebszellen, unter anderen auch der normalen Bindegewebszellen, die Pyroninfärbung anzunehmen. Hierdurch wird die prächtige Farbreaktion aber gleichzeitig leicht zu einer Fehlerquelle, indem sie in noch höherem Maße als die Methylenblaufärbung zur Verwechslung verschiedener Zellen, z. B. kleiner Bindegewebs- oder Epithelzellen (Thymus), mit Lymphozyten und Plasmazellen führt.

Der helle peri- oder juxtanukleäre Hof soll nach Maximow die Attraktionssphäre und ein bis drei Zentriolen enthalten, was Wallgren²⁸⁵⁾ durch besondere Fixierung und Färbungsmethoden bestätigen konnte; ferner konnte er bei vielen Plasmazellen eine Sonderung des zentralen Plasma-bezirkes in mehrere konzentrische Zonen und zugleich eine fädige Radiärstruktur nachweisen, ferner einen reichlichen Gehalt an Mitochondrien in Verbindung mit den Plasmafäden (Schriddes Granula), die vermutlich auch die von Hoffmann¹⁰⁶⁾ als helle Tröpfchen gedeuteten Gebilde darstellen (s. auch die Schilderung von Dubreuil⁶³⁾, Beckton^{27a)}.

Erwähnt sei hier außer der vakuolären Umwandlung der Plasmazellen die Bildung homogener hyaliner Körper, wie sie häufig in polypösen Wucherungen der Magenschleimhaut, auch in Nasenpolypen (Versé) und andern Teilen vorkommen, wo sie die sog. Russelschen Körper bilden (vgl. u. a. Unna^{27b)}, Schridde^{249a)}.

Schridde²⁴⁹⁾ wies in seiner größeren Arbeit über die Zellkörnclungen das Vorkommen von neutral, azidophil und metachromatisch-basophil gekörnten Plasmazellen nach, auch Downey⁵⁹⁾ beschrieb die Entwicklung von Mastzellen aus Plasmazellen (vgl. besonders Greggio⁹⁴⁾.

Auf das Vorkommen von Plasmazellen im normalen Gewebe wurde bereits hingewiesen. Im großen Netz bei Tieren (Kaninchen und anderen Nagern, [Dubreuil⁶³⁾, Jolly¹¹⁶⁾, Maximow, eigene Beobachtungen] kommen stets Zellen mit ähnlich beschaffenem Protoplasma, doch nicht immer charakteristischem Kern vor, ebenso beim Menschen. Ferner sei erinnert an das Vorkommen in der Darmschleimhaut [Klippel u. Weil¹²⁷⁾, S. 206], in den Lymphdrüsen [Marschalkó¹⁵¹⁾, Dominici⁵⁵⁾, Martinotti¹⁵²⁾]*), dem Knochenmark, der Gl. submaxillaris bei Kaninchen [(Maximow, Dantschakoff⁴⁸⁾], in der Tränendrüse bei Menschen [(Hannes⁹⁵⁾], in dem

*) Hier sei an die von Martinotti¹⁵²⁾ beobachtete Vermehrung der Plasmazellen nach Ischiadicus-Durchschneidung in den regionären Lymphdrüsen hingewiesen, die der Autor mit den dadurch hervorgerufenen Gefäßveränderungen in Verbindung bringt.

Ganglion Gasseri [(E. Meyer¹⁷³)] usw. Das Auftreten von Plasmazellen im Blute ist mehrfach, zuerst wohl von Marschalkó, nachgewiesen worden, der diese Zellform in großer Zahl in den Gefäßen beim Kaninchen nach Tuberkulininjektion auffand. Bemerkenswert ist ihr Nachweis in den Gefäßen des Gehirns aber auch im Herzen beim Kaninchen durch Cerletti⁴⁰), nach der Injektion von Serum von Paralytikern, aber ebenso auch von normalen Individuen.

Da es nicht wahrscheinlich ist, daß die Lymphozyten sich im zirkulierenden Blut in typische Plasmazellen umwandeln und das sehr reichliche Auftreten der letzteren in den blutbildenden Organen (Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen) unter den verschiedensten Einwirkungen nachgewiesen ist, ist es wohl am wahrscheinlichsten, auf diese Quelle zurückzugreifen. Nicht völlig ausgebildete Formen bilden die Türkschen Reizungszellen des Blutes (^{276b}, S. 317).

Die Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen hat schon Mallory¹⁴⁰) in der Submukosa beim Typhus (l. c. Taf. 56, Fig. 14) und Schridde an den Tonsillen nachgewiesen.

Die Hauptfundstätte der Plasmazellen ist, wie bekannt, die sogenannte kleinzellige oder Rundzelleninfiltration bei den verschiedensten chronisch-entzündlichen Zuständen, z. B. an der Grenze von epithelialen Neubildungen der verschiedensten Art, auf die noch zurückzukommen ist.

Bei dem enormen Umfang der Plasmazellenliteratur ist es indes nicht möglich, auf Einzelheiten einzugehen und ich muß mich begnügen, auf die sehr umfassenden neueren Untersuchungen und Referate von Schottländer²⁴⁸), Pappenheim¹⁹⁹), Nissl¹⁹¹), Türk^{276b}), Veratti²⁸²), Schaffer²⁴⁴), Joannovicz¹¹³), Martinotti¹⁵⁴) u. a. zu verweisen.

Die reaktiven (entzündlichen) Veränderungen der blutbildenden Organe.

Die wichtigen Veränderungen bei den anämischen Zuständen verschiedener Art können hier nicht näher berücksichtigt werden, obwohl sie zum Vergleich mit herangezogen werden müssen. Sie betreffen bekanntlich in erster Linie das Knochenmark und die Milz, sodann auch die Lymphdrüsen und die Leber. In den Vordergrund tritt im Mark die Neubildung roter Blutkörperchen, andererseits kommt die Aufnahme und weitere Verarbeitung von abgestorbenen roten Blutkörperchen und deren Zerfallsprodukte durch die Makrophagen besonders in der Milz und im Knochenmark in Betracht*). Gleichzeitig kommt es dabei zu einer sehr starken Wucherung der farblosen Zellen, der Myelozyten der verschiedenen Formen, aber auch von Lymphozyten bis zur „lymphoiden Metaplasie“ des Knochenmarks (Senator^{266a}) und zur Bildung reichlicher Plasmazellen in Knochenmark und Milz (Hertz^{103a}). Ich muß mich begnügen, hier auf die Untersuchungen von Muir¹⁸⁴), Dominici⁵⁵), Er. Meyer und Heineke¹⁷⁴), Helly¹⁰⁴) (1910), Sternberg²⁶⁹), Werzberg²⁹⁸) u. a. zu verweisen.

Von besonderer Bedeutung für die Lymphozytenfrage ist die Beteiligung jener Organe bei den verschiedenen Infektionskrankheiten, die ebenfalls schon häufig zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht worden ist. Auch hier ist es nicht möglich, auf das Verhalten aller dieser Organe bei den einzelnen Infektionskrankheiten näher einzugehen.

Es muß dabei zunächst unterschieden werden zwischen der Wirkung korpuskulärer, toxischer und infektiöser Substanzen, die im Blut zirkulieren

*) Erst vor kurzem hatte ich Gelegenheit, mich in einem Fall von schwerer Anämie bei Cirrhose von der Bildung sehr zahlreicher großer pigmenthaltiger Makrophagen aus Retikulumzellen des Knochenmarks und der Milz zu überzeugen.

und die daher in erster Linie Milz, Knochenmark, zum Teil auch die Leber betrifft und solcher, die mehr direkt und lokal, sei es durch das Blut z. B. der Pfortader, sei es durch den Lymphstrom (oder unmittelbar durch eine Verletzung) zugeführt werden, die also in diesem Fall wesentlich auf die regionären Lymphdrüsen beschränkt sind. Es sollen hier nur einige wichtige Punkte besprochen werden.

Die Lymphdrüsen reagieren gegenüber allen diesen Schädigungen durch Neubildung großer protoplasmareicher rundlicher oder polygonaler Zellen, die sich in großer Menge in den Lymphgängen, sowohl im Innern als im Randsinus anhäufen, aber auch im Innern der Follikel zwischen den mehr oder weniger reichlichen kleinen und größeren Lymphozyten auftreten, augenscheinlich Abkömmlinge der Endothel- und Retikulumzellen.

Die wichtigste und am meisten charakteristische Eigenschaft dieser Zellen ist ihre ausgeprägte Zytophagie*), die sich in erster Linie, wie bekannt, gegen die durch den Lymphstrom zugeführten korpuskulären Elemente (Kohle, Zinnoberkörnchen usw.), aber auch ebenso gegen die auf demselben Wege hineingelangten roten Blutkörperchen richtet, wie das des näheren von Saltykow²⁴⁰) nachgewiesen ist. Lymphozyten bleiben dabei nach Ribbert**) unbeteiligt. Follikel und Follikularstränge bleiben nach demselben Autor anfangs frei, später treten auch in den Marksträngen fremdkörperchenhaltige Zellen, wahrscheinlich eingewanderte Endothelzellen, auf.

Ferner werden in großer Zahl die geschädigten Lymphozyten selbst von diesen Zellen aufgenommen und gehen augenscheinlich zugrunde; man findet die letzteren oft vollständig und mit noch gut erhaltenen Kernen inkorporiert oder bereits in unregelmäßige Trümmer zerfallen, wobei die dunkel färbbaren körnigen oder halbmondförmigen Reste, als „tingible Körper“ Flemmings zurückbleiben. Die Erythrozyten werden hier wie an anderen Orten in eisenhaltiges Pigment umgewandelt, welches später im Stroma abgelagert wird, während die normale Drüsenstruktur schwindet.

Bei den toxisch-infektiösen Zuständen kommen je nach der Ursache große Verschiedenheiten vor. Leichtere Grade, die schon durch gelöste Toxine hervorgerufen werden, welche die so häufigen schnell auftretenden Drüsenschwellungen (akute Lymphadenitis) in der Nachbarschaft von Entzündungsherden verursachen, schwerere, durch das Eindringen von teils heftiger wirkenden Giftstoffen (Diphtherie), teils von Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Pest-, Typhus-, Tuberkelbazillen) mit Bildung ausgedehnter Nekrosen und teils akutem, teils chronischem Verlauf. Die Keimzentrumzellen zeigen dabei reichliche Vermehrung durch Mitose, die zur Bildung von kleineren und größeren protoplasmareichen Rundzellen führt. Die beginnende Nekrose macht sich außer dem Kernzerfall durch das Auftreten von fädigen Fibrinnetzen bemerklich. Dazu können sich eingewanderte granulierte Leukozyten aus den Blutgefäßen hinzugesellen.

Ribbert²⁰³), der diese Veränderungen durch Injektion von Staphylokokken hervorrief und ihre weitere Entwicklung verfolgte, macht mit Recht auf das allmähliche völlige Verschwinden der einkernigen Zellen aus den infiltrierten Partien aufmerksam, das er durch eine mechanische Verdrängung erklärt. Anstelle der schwindenden Lymphozyten treten die

*) Die Tätigkeit der Phagozyten ist als „Zytophagie“ zu bezeichnen; daß ganz unrichtig gebildete Verbum „phagozytieren“ sollte ganz vermieden werden.

**) Doch wohl nicht ausschließlich, da auch schon vorher mit Pigment beladene Lymphozyten zugeführt werden.

vergrößerten Endothelzellen mit zahlreichen Mitosen, hier und da Riesenzellen, auf.

Der Schwund der Lymphozyten, der bei all diesen Zuständen eintritt, ist aber weniger durch eine vermehrte Ausschwemmung, als durch Zerfall und verminderte Produktion bedingt.

Die schon durch Oertel eingehend beschriebenen Veränderungen der Lymphdrüsen bei der Diphtherie bestehen in vorgeschrittenen Stadien in der Bildung der bekannten Nekroseherde mit reichlichem Kernzerfall. Auch Schmorl und Bulloch³⁷⁾ erwähnen im Anfang nur starke zellige Hyperplasie und früh auftretende Fibrinausscheidung. Die Produktion großer Mengen von Zellen, die den großen Lymphozyten (Lymphoblasten) entsprechen, hält gleichzeitig mit der Desquamation und Vermehrung der Endothelzellen auch in den späteren Stadien an, so daß die Lymphgänge und Randsinus mit großen Mengen solcher, mit spärlichen kleinen Lymphozyten untermischten Elemente, die sich nur schwer voneinander unterscheiden lassen und meist ein breites basophiles Protoplasma haben, angefüllt sind. Die Kerne der großen freiliegenden Zellen zeigen sehr oft Mitosen in verschiedenen Stadien; viele sind mit Kerntrümmern beladen; dazwischen finden sich noch spärliche erkennbare Retikulumzellen mit hellem Kern, unregelmäßigem Zellkörper. Bemerkenswert ist, daß, je reichlicher die großen Zellen angehäuft sind, die kleinen Lymphozyten spärlicher werden^{*)}. Es sei hier noch auf die eingehenden Untersuchungen von Barbacci¹⁹⁾ hingewiesen.

Im allgemeinen wiederholen sich dieselben Befunde bei verschiedenen Erkrankungen. Auffallend große Verschiedenheiten finden wir bei der Pest. Ich verweise hier besonders auf die Schilderung der Drüsenveränderungen in dem großen Werk von Albrecht und Ghon³⁾, von Dürck⁶⁴⁾ und ganz besonders auf die sehr schönen Abbildungen in dem neuen Werk von Kischensky¹²³⁾ und seinen Mitarbeitern über die Pest in Odessa, ferner auf die experimentellen Untersuchungen von Babes und Levaditi¹⁸⁾ bei der Maus, sowie auf meine eigenen zusammen mit Hamdi^{90, 91, 148)} angestellten Untersuchungen.

In einem Teil der geschwollenen Lymphknoten, wie es scheint, in den primären Pestbubonen, tritt die Zellneubildung sehr zurück gegenüber der enormen Anhäufung von Pestbazillen in den Sinus, zwischen denen oft auf große Strecken nur vereinzelte Lymphozyten sichtbar sind; selbst die gewöhnliche Anhäufung der Lymphozyten in den Follikeln verschwindet bis auf ziemlich spärliche Reste, große Zellen fehlen so gut wie ganz. Hier hat man den Eindruck, daß die massenhafte Invasion der Pestbazillen jede reaktive Wucherung unterdrückt.

Andere Drüsen zeigen ein ganz anderes Bild, bei weniger dichter Anhäufung von Pestbazillen sehr reichliche große Zellen in den Lymphgängen, zum Teil auch in den Follikeln mit stark ausgebildeter Zytophagie; in den Vakuolen des Protoplasma reichliche Pestbazillen, außerdem zahlreiche gut erhaltene oder in Zerfall begriffene Lymphozyten, auch Erythrozyten. Zwischen den großen Zellen in den Lymphgängen sehr zahlreiche Lymphozyten und Bazillen.

*) Bei diesen Untersuchungen, über die ich hier nur kurz berichten kann, standen mir außer anderen Präparaten, sehr gute nach verschiedenen Methoden (Pyronin-Methylgrün, Giemsa, Hämatoxylin-Eosin, Heidenhains Eisenhämatoxylin, Bielschowsky) auf meine Veranlassung hergestellte Präparate meines ehemaligen Assistenten Herrn Weidlich zur Verfügung.

Neuerdings konnte ich durch Pyroninfärbung auch das reichliche Auftreten von Plasmazellen in den sehr gelockerten Follikeln und Marksträngen feststellen, wobei ich erwähne, daß in Zellen, die die deutlichen Charaktere von Plasmazellen hatten, sich ziemlich reichliche Pestbazillen fanden, also ein Beispiel von Zytophagie durch Plasmazellen.

Einzelne kleinere Drüsen zeigen eine fast noch reichlichere Anhäufung großer, meist polygonaler, dicht aneinander gelagerter Zellen in den Lymphgängen, in denen die Phagozytose vermutlich wegen Mangels an Lymphozyten zurücktritt. Später können derartige Drüsen ganz veröden [Poscharissky, Kischensky¹²³].

Sehr eigentümlich ist das Verhalten der stark hämorrhagisch infiltrierten Drüsen beim Milzbrand; die Struktur der Drüse ist kaum noch als solche erkennbar, so vollständig durch dicht gedrängte rote Blutkörperchen eingenommen. Dazwischen finden sich verstreut und in Häufchen ziemlich große rundliche, stark basophile Zellen, jedoch mit großem hellem Kern mit feinen Chromatinnetzen [s. auch Labbé¹²⁹].

Die Veränderung der Drüsen beim Typhus ist ebenfalls durch die Anhäufung der schon den älteren Forschern (Hoffmann u. a.) bekannten großen polygonalen Zellen in den Lymphbahnen ausgezeichnet (sogenannte „Typhuszellen“ Rindfleisch^{233a}), Siredy, Saltykow²⁴¹), Mallory¹⁴⁰)). Dieselben Elemente sind es, die die Hauptmasse des Infiltrates der solitären Follikel und der Plaques des Ileum sowie der ganzen umgebenden Schleimhaut bilden. Da eigentliche Lymphsinus hier fehlen, so lassen sich diese stark phagozytischen Zellen wohl nur auf eine Wucherung der Retikulumzellen zurückführen, an der aber auch die Endothelzellen der Lymphgefäße teilnehmen. Die Bildung der Lymphozyten tritt auch hier sehr zurück, so daß in der ausgebildeten markigen Schwellung die Follikel nur als unregelmäßige kleine dunkelkernige Häufchen erkennbar sind. An die fortschreitende Nekrose und Fibrinausscheidung schließt sich stärkere Invasion von multinukleären Leukozyten an. Auch die Veränderung der Lymphdrüsen bei der Tuberkulose, die erst neuerdings durch die sehr eingehenden Untersuchungen von Joest und Emschhof¹¹⁴) von den ersten Anfängen an verfolgt sind, gehe ich nicht näher ein, erwähne jedoch, daß die beiden Autoren als erste Veränderung die Bildung kleiner großzelliger Herde — Retikulumzellen — nachweisen konnten. Durch Überhandnehmen der großzelligen Wucherung, fortschreitende Nekrose und Bindegewebsentwicklung tritt die Lymphozytenproduktion vollständig zurück. Die Lymphozyten werden, wie Joest und Emschhof annehmen, durch das Tuberkelvirus primär am stärksten geschädigt, während zugleich eine Wucherung der Zellen des Retikulum durch „formative toxische Reizung“ herbeigeführt wird*).

Die Frage des Verhältnisses jener Zellen zu den sogenannten Epithelioidzellen bei der Tuberkulose bedarf kaum einer besonderen Erörterung; der am besten ganz zu vermeidende Name Epithelioidzellen bezeichnet nichts anderes als die bei den verschiedensten infektiös-entzündlichen Zuständen aus Bindegewebs- und Endothelzellen hervorgehenden großen Zellen, die durch Aneinanderdrängung epithelähnliche, d. h. polygonale Formen annehmen können. Daß die Plasmazellen von jenen Elementen zu trennen sind, ist unter anderen durch Just^{121a}) nachgewiesen.

*) Die erste Entstehung des Tuberkels in Gestalt des „Epithelioidzellentuberkels“ gegenüber dem „Lymphoidzellentuberkel“ ist hierdurch zweifellos erwiesen. In bezug auf die Tuberkulose muß ich im übrigen auf das nachfolgende Referat verweisen.

Ich muß mir versagen, auf die entzündlichen und infektiösen Veränderungen der Milz und des Knochenmarks näher einzugehen. Über die ersteren wird Herr Hübschmann einige Mitteilungen machen, bezüglich der letzteren verweise ich, abgesehen von den älteren grundlegenden Untersuchungen Ponficks²⁰⁸), auf die experimentellen Untersuchungen bei lokaler Infektion von Marwedel¹⁵⁵), Enderlen^{70a}), Roger und Josué²³⁵), Muir¹⁸⁴), Dominici sowie auf die zahlreichen Mitteilungen über die sekundäre Beteiligung des Knochenmarks bei verschiedenen Infektionen*), so beim Typhus [E. Fränkel⁷⁶)], bei Variola [Councilman, Magrath und Brinckerhoff⁴⁷), Weil²³⁶), Chiari^{41a})], bei der Pest [Stanischewskaja bei Kischensky¹⁷³] und bei der Cholera (dieselbe).

Im allgemeinen zeichnen sich die Veränderungen der Milz und des Knochenmarks (ebenso wie die der Lymphdrüsen), abgesehen von der Bildung der Nekroseherde mit Fibrinausscheidung, durch das Auftreten einer starken Zellwucherung und zwar Produktion großer basophiler Zellen, zum Teil gut ausgebildeter Plasmazellen, aber auch durch Entwicklung von „Makrophagen“ aus, die der Hauptsache nach sicher von den Zellen des Retikulum ausgehen, und sich durch das Vorhandensein großer heller Kerne auszeichnen.

Für die Beurteilung der Phagozyten ist besonders der durch Mallory in seiner sehr wertvollen Arbeit beim Typhus geführte Nachweis wichtig, daß die Bildung dieser Phagozyten sich keineswegs auf die zunächst beteiligten Organe beschränkt, sondern weit verbreitet im Organismus vorkommt, was Mallory durch eine besondere Reaktionsfähigkeit dieser Elemente gegen die toxische Wirkung der Typhusbazillen erklärt. Jedenfalls erfolgt die Bildung der Phagozyten von den fixen Gewebelementen und nicht von Lymphoblasten oder Lymphozyten, wie Dominici für die Milz annahm⁵³).

Besonders interessante Verhältnisse zeigen Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz und Leber bei der tropischen Splenomegalie [Kala-Azar^{148a})] bei neuerdings von mir wiederholter Untersuchung mit Pyronin-Methylgrün und Giemsa-Färbung. In den Lymphdrüsen finden sich als Reste der Follikel nur spärliche Häufchen kleiner Lymphozyten, dazwischen sehr zahlreiche größere, stark basophile rundliche und eckige größere Zellen (sogenannte große Lymphozyten, oft Plasmazellen ähnlich). In den Sinus sehr viele große Phagozyten mit körnigem Blutpigment, aufgenommenen großen und kleinen Lymphozyten, sehr zahlreichen Protozoen (*Leishmania*) und großen ziemlich hellen Kernen von anderer Beschaffenheit als in den ersteren. Man hat hier sehr deutlich den Eindruck, daß die Retikulumzellen nur Phagozyten liefern.

Das Knochenmark enthält große Mengen lymphoider Markzellen mit fast homogenem stark basophilem, selten deutlich granuliertem Protoplasma, bei Giemsa-Färbung ziemliche zahlreiche eosinophile Zellen; dazwischen sehr große helle mit Parasiten gefüllte Phagozyten mit bläschenförmigem Kern, deutlichem Nukleolus.

Die Lymphknötchen der Milz enthalten meist spärliche kleine Lymphozyten mit allen Übergängen in große stark basophile Zellen, oft mit Radkern; dazwischen zahlreiche große Phagozyten derselben Beschaffenheit, wie oben; sie finden sich in der Pulpa mehr verstreut zwischen den dichtgedrängten roten Blutkörperchen, auch in den venösen Sinus, hier meist kugelig. Dieselben sind in großer Zahl in den Leberkapillaren vorhanden.

Die einkernigen Zellen bei den Entzündungen des Bindegewebes.

Bekanntlich war es Ernst Ziegler³⁰¹), der in seinen berühmten Glaskammerversuchen die progressive Entwicklung der aus den Gefäßen ausgewanderten Leukozyten experimentell zu beweisen suchte, und dadurch

*) Ich verweise hier noch auf das Referat von M. Löwit in seinen Ergebnissen d. allgem. Pathologie, VII. Jahrg. 1900.

auf längere Zeit die Anschauungen eines großen Teils der Pathologen über die Entstehung der entzündlichen Neubildung beeinflusste.

Ein Teil der ausgewanderten Leukozyten sollte durch Aufnahme anderer sich in größere einkernige Elemente (sogenannte epitheloide Zellen) umwandeln, durch Teilung der Kerne vielkernige Riesenzellen bilden, während andere isoliert gebliebene zu spindelförmigen und faserbildenden Bindegewebszellen, ja sogar zu Gefäßwandzellen werden sollten.

Ohne hier auf die weiteren Entwicklungsphasen dieser Lehre einzugehen, die noch in aller Gedächtnis sind, bemerke ich, daß die Erkenntnis der ausschließlichen Neubildung von Bindegewebe aus Bindegewebszellen und der Gefäße aus den vorhandenen Gefäßen (wie bei allen anderen Regenerationsprozessen) sich immer mehr befestigte. Daß die aus den fixen Bindegewebs- und den Deckzellen der Serosa durch mitotische Teilung hervorgehenden spindelförmigen faserbildenden Zellen sich durch ausgesprochene Lokomotionsfähigkeit auszeichnen, konnte ich bei der Einheilung poröser Fremdkörper in die Bauchhöhle sicher nachweisen, ebenso die Lokomotionsfähigkeit der vielkernigen Riesenzellen¹⁴²⁾ [vgl. das Referat von Grawitz, Marchand, Ziegler in der pathologischen Sektion des internationalen Kongresses in Berlin 1890, ferner sei auf das vortreffliche Referat über diesen Gegenstand von Baumgarten²⁵⁾ auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Paris verwiesen, auf die Referate von Borst³³⁾ (Ergebnisse, 1897), von Merkel (daselbst 1903), meinen „Prozeß der Wundheilung“ u. a.]

Jedenfalls muß die Anschauung von einer progressiven Entwicklung, der in erster Linie als Eiterkörperchen, Exsudatzellen zu bezeichnenden polynukleären Zellen als aufgegeben betrachtet werden.

Die bis dahin noch wenig beachteten einkernigen Zellformen in entzündlichen Exsudaten erforderten indes neue eingehende Untersuchungen, denn sie zeigten sowohl morphologisch, als in ihrem zeitlichen Auftreten, aber auch bei den ätiologisch verschiedenartigen Entzündungsprozessen ein anderes Verhalten als die polynukleären Zellen, namentlich zeichneten sie sich bei meist bedeutender Größe gegenüber diesen durch eine viel stärker entwickelte Fähigkeit, kleine Fremdkörper, besonders aber auch ganze Zellen aufzunehmen und weiter zu verarbeiten. Daher unterschied Metschnikoff¹⁷⁰⁾ diese in den entzündlichen Exsudaten sehr verbreiteten größeren einkernigen Zellen als Makrophagen von den Mikrophagen, polynukleären Zellen, die ebenfalls kleine Fremdkörper und besonders Bakterien aufnehmen.

Da aber auch die ersteren in ihrem ganzen Verhalten mit einem Teil der im zirkulierenden Blute normal vorkommenden einkernigen Zellen (unseren großen Lymphozyten) übereinstimmen, so lag die Annahme nahe, daß auch diese Zellen im Exsudat auf eine Auswanderung aus den Gefäßen zurückzuführen seien, was auch für einen Teil der Zellen sicher zutrifft. Diese Annahme war indes nicht allgemein, da der Beweis der Auswanderung nicht ebenso leicht wie für die polynukleären Zellen zu erbringen war. Es wurde daher von einem Teil der Pathologen an der Herleitung dieser Makrophagen von fixen Gewebselementen (Bindegewebe, Gefäßendothel, Deckzellen der serösen Häute) festgehalten, was um so berechtigter zu sein schien, als unter der Bezeichnung „große einkernige Exsudatzellen“ sich offenbar Elemente verschiedener Herkunft verbergen konnten.

Es kommt dazu, daß über die Lokomotionsfähigkeit der Lymphozyten und größeren mononukleären Zellen die Ansichten weit auseinander-

gingen, wie bereits erwähnt wurde. Auch nachdem die Kontraktilität dieser Zellen zweifellos nachgewiesen war, hielten viele noch an der Unmöglichkeit einer Auswanderung der Lymphozyten aus den Gefäßen fest. In diesem Falle hätten also alle die einkernigen Exsudatzellen aus dem Gewebe stammen müssen. Dabei ergaben sich indes weitere Schwierigkeiten, auf Grund deren man sich durch das frühzeitige Auftreten von einkernigen runden Zellen bei entzündlichen Zuständen täuschen ließ, indem man diese mit Sicherheit alle für hämatogen erklären zu müssen glaubte, solange die Proliferation der fixen Bindegewebszellen ausgeschlossen erschien, da Mitosen fehlten, und eine anderweitige Herkunft dieser Zellen nicht bekannt oder nicht hinreichend berücksichtigt war (vgl. u. a. Arnold^{8, 9}). Man hat dabei aber nicht oder zu wenig beachtet, daß einkernige Zellen im Bindegewebe oder in den Lymphräumen, den serösen Höhlen, stets in großer Zahl zur Verfügung stehen und hier auch bei den geringsten Einwirkungen aus dem Gewebe in die Flüssigkeit übertreten können, sogar bevor eine stärkere Auswanderung granulierter Leukozyten aus den Gefäßen nachweisbar ist.

Auch ich muß mich in dieser Beziehung für teilweise schuldig bekennen, indem ich in meiner ersten Fremdkörperarbeit¹⁴²) die großen einkernigen Rundzellen, die sich durch hochgradig phagozytische Eigenschaften auszeichnen, sämtlich für ausgewanderte Zellen erklärte, bis spätere Untersuchungen mich eines besseren belehrten. Dasselbe geschah noch in der Arbeit von v. Büngner^{36a}) über infizierte und mit Terpentin durchtränkte Fremdkörper. Eine strenge Trennung der als lokomotionsfähig erkannten Abkömmlinge der Deckzellen und Bindegewebszellen (jungen Fibroblasten) von jenen Wanderzellen konnte ich schon damals durchführen.

Im allgemeinen hat man die Menge der im Unterhautgewebe und in der Peritonealhöhle vorhandenen Wanderzellen des Bindegewebes sehr unterschätzt, was wohl hauptsächlich eine Folge der ungeeigneten Untersuchungsmethode war (s. o.). So hebt bereits E. Ziegler in seiner Mitteilung in dieser Gesellschaft über die Untersuchungen Maximows³⁰³) ausdrücklich hervor, daß ihre Menge so gering sei, daß sie die große Zahl der einkernigen Zellen im Exsudat nicht zu erklären vermöchte, ähnlich Maximow, der aber später seine Ansicht wesentlich modifizierte. K. Ziegler³⁰⁵) ging von der gleichen Voraussetzung aus.

Das Ödem.

Vor weiterem Eingehen auf die Beteiligung der Lymphozyten bei den akut entzündlichen Prozessen der Gewebe wird es sich empfehlen, ihr Verhalten bei den verschiedenen Formen des Ödems zu betrachten, dem bisher fast allein K. Ziegler größere Aufmerksamkeit geschenkt hat. Die neueren Autoren über die Entstehung des Ödems berücksichtigen das Verhalten der Zellen fast gar nicht. Ziegler schildert besonders eingehend, abgesehen von der Vakuolenbildung in den Bindegewebszellen, das Verhalten der vielgestaltigen freien Zellen, die er ausschließlich auf die aus den Gefäßen ausgewanderten kleinen Lymphozyten zurückführt; die kleinen einkernigen Zellen können sich sehr stark vergrößern, eigentümliche Fortsätze bilden, spindelförmig werden und miteinander zu riesenzellenartigen Klumpen verschmelzen. Ziegler behauptet, daß man auch bei nichtentzündlichem Ödem die kleinen Lymphozyten zunächst nur in der Umgebung der Gefäße findet, in einiger Entfernung davon die größeren unregelmäßig gestalteten Formen. Unterschiede kommen beim ent-

zündlichen (infektiösen) und nicht entzündlichen Ödem vor; bei ersterem treten auch größere Mengen polymorphkerniger Leukozyten auf. Ziegler wendet sich ganz besonders gegen eine etwaige Herleitung der Lymphozytenformen von Adventitialzellen der Gefäße*).

Es scheint mir hauptsächlich wichtig, festzustellen, ob die bei dem Ödem des lockeren Bindegewebes in so großer Menge sichtbaren Zellen verschiedener Form erst infolge des ödematösen Zustandes resp. der zugrunde liegenden Ursache auftreten oder ob sie auch vorher schon vorhanden sind und durch den ödematösen Zustand erst gewisse Veränderungen erleiden.

Besonders geeignet zu diesen Untersuchungen sind die leichteren Grade rein mechanischen Ödems, wie man sie so häufig bei Neugeborenen am Skrotum oder dem Präputium, an den Füßen zu sehen bekommt, die aber nur von ganz kurzer Dauer sind. Die verschiedenen Zellformen des Bindegewebes, Fibroblasten und Wanderzellen, kleine Lymphozyten, vakuoläre und grobgranulierte Zellen sind in großer Menge vorhanden, ohne daß eine Veranlassung vorliegt, eine Auswanderung von Lymphozyten aus den Gefäßen von irgendwelcher Bedeutung anzunehmen. Ähnlich ist es bei anderen Formen von Ödem des Unterhautgewebes bei Erwachsenen von kürzerer oder längerer Dauer, doch treten hier die sehr großen und sehr unregelmäßig gestalteten, mit vielen pseudopodienartigen Fortsätzen und Vakuolen versehenen Zellen besonders stark in den Vordergrund, allem Anschein nach nicht in amöboider Bewegung (in frischem Zustande sind solche nicht wahrnehmbar), sondern durch Quellung deformiert.

Sehr gute Bilder erhält man durch leichte Anfärbung mit Methylenblau, wobei an den kugeligen und oft langgestreckten Zellen blässere halbkugelige Vorsprünge an dem fein granulierten Protoplasma sichtbar werden. Bei länger bestehendem Oedem finden sich stellenweise stärkere Anhäufungen kleiner Lymphozytenformen um die Gefäße, die entweder durch lokale Vermehrung oder durch Auswanderung entstehen können. Bei dem regelmäßigen Vorhandensein einer großen Menge indifferenter Zellformen im normalen Bindegewebe, die meist sehr unterschätzt wird, ist eine reichliche Auswanderung, abgesehen von besonderen toxischen oder infektiösen Ursachen kaum anzunehmen. Es finden sich nicht selten Bilder, die auf eine lokale Vermehrung durch Teilung hindeuten.

Die akute Entzündung.

Über das Verhalten der Lymphozyten bei der akuten Entzündung mögen hier nur einige der wichtigsten Untersuchungsergebnisse folgen.

Im allgemeinen sind die meisten Forscher darüber einig, daß bei den infektiösen, besonders den eiterigen Entzündungen des Bindegewebes, der serösen Häute und Schleimhäute zuerst und sehr frühzeitig die Auswanderung der polynukleären Leukozyten stattfindet und daß erst später

*) Ich möchte darauf hinweisen, daß man nicht alle Zellen mit einfachem runden Kern bei entzündlichen Zuständen im Bindegewebe für Lymphozyten halten darf; die von Ziegler als solche abgebildeten rundlich-polygonalen Zellen, die Räume von Fettzellen auskleiden oder teilweise ausfüllen (l. c. Fig. 7, 8, S. 494, 495), sind nichts anderes als junge proliferierte Fettzellen, wie ich sie z. B. in meinem Prozeß der Wundheilung Fig. 18, 19, S. 137, 138 abgebildet habe; sie haben die fein-vakuoläre Beschaffenheit der Xanthomzellen. Die ablehnende Beurteilung dieser Auffassung durch Maximow¹⁵⁹⁾ vermag ich nicht als berechtigt anzuerkennen. Auch die Annahme, daß es sich bei meiner Darstellung um eine „endogene“ Zellbildung handeln würde, scheint mir nicht zutreffend, da der noch erhaltene Rest der „Membran“ der Fettzelle keine Zelle mehr ist. Im übrigen verweise ich auf die an der erwähnten Stelle zitierte ältere Literatur.

mononukleäre Zellen im Exsudat auftreten, sei es, daß diese aus den Gefäßen oder daß sie aus dem Gewebe stammen. Die einkernigen Zellen können eben verschiedener Art und verschiedener Herkunft sein. Keineswegs sind es immer Lymphozyten in gewöhnlichem Sinne, besonders in den serösen Höhlen oder an der Oberfläche der mit Epithel bedeckten Schleimhäute, wie im gonorrhoeischen Eiter (Pappenheim, Neuberger)*). Dadurch erklären sich zum Teil die verschiedenen Angaben über ihr zeitliches Auftreten. Von großer Bedeutung ist ferner die Ursache.

Janowski¹¹¹⁾ kam (1895) bei seinen verschiedenartig variierten Entzündungsversuchen zu dem Schlusse, daß jede Eiterung mit der Einwanderung fast ausschließlich mononukleärer Zellen beginne, die sich an Ort und Stelle in polynukleäre umwandeln sollten. In gewisser Entfernung von der Abszeßhöhle, wo die Bakterienwirkung nicht hinreicht, fand Janowski eine Infiltration fast nur von mononukleären Zellen. Die von Janowski behauptete Umwandlung der mononukleären in polynukleäre Zellen im Exsudat ist nicht haltbar.

Kiéner und Duclert^{123a)} kamen bei ihren Versuchen mit Injektion von *Micrococcus tetragenus*, ähnlich wie vorher P. Grawitz^{83a)}, zu der Annahme einer sehr lebhaften Vermehrung der Bindegewebszellen bei der Entzündung durch direkte Teilung, woraus zahlreiche kleinere einkernige Elemente hervorgehen sollten, die nach den Abbildungen aber augenscheinlich einkernigen Wanderzellen entsprechen. In den peripherischen Schichten beobachteten sie vom 2. bis 3. Tage auch kleine Lymphozyten, die sie auf Auswanderung zurückführten. Ihre weiteren Schicksale konnten die Autoren nicht verfolgen.

In ähnlicher Weise beobachtete Marwedel¹⁵⁵⁾ bei der eitrigen Entzündung des Knochenmarks vom 3. Tage ab eine rasch zunehmende Infiltration von kleinen und größeren Lymphozyten an der Peripherie des Impfstiches, die er aber aus den sessilen granulierten Markzellen durch Schwund der Granula entstehen läßt.

Ribbert²²⁶⁾ konstatierte (1891) bei der Resorption von Fremdkörpern im Unterhautzellgewebe im Anschluß an die hier im Anfang überwiegenden polynukleären Zellen das Auftreten kleiner einkerniger Lymphozyten, die er ebenfalls für ausgewanderte hielt. Baumgarten²³⁾ sprach sich prinzipiell für eine Auswanderung der Lymphozyten aus, hauptsächlich auf Grund seiner Beobachtungen über die Histogenese des Tuberkels.

Almkvist^{4a)} beobachtete schon 20—40 Minuten nach Injektion von Diphtheriekulturen beim Meerschweinchen in das Peritoneum das Auftreten von reichlichen Lymphozyten im Exsudat, und schloß daraus, daß es ausgewanderte Zellen seien müßten.

Die Frage einer sogenannten aktiven Lymphozytose, d. h. das Auftreten von Lymphozyten im entzündlichen Exsudat, wurde später (1904) von A. Wolff und A. v. Torday^{306b)} untersucht, die bei Mäusen und anderen Tierarten verschiedene Substanzen in die Bauchhöhle injizierten und besonders nach Injektion von Tetanus- und Diphtherietoxin bei der Maus lymphozytenreiche Exsudate erhielten, während beim Meerschweinchen mehr polynukleäre Zellen auftraten.

Gottfried Schwarz²⁶⁵⁾, der die Untersuchungen mit Celloidinkammern nach Maximows Vorgang anstellte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß schon sehr frühzeitig (nach 2 Stunden) zwischen den Leukozyten Lymphozyten auftreten. Doch konnte O. Israel¹²¹⁾ diese Resultate nicht bestätigen, er betrachtete die im Exsudate in den serösen Höhlen nur spärlich vorhandenen Lymphozyten sicher als eingeschwemmt, indem er ihnen eine aktive Durchwanderung der Gefäßwand absprach.

Zieler^{306, 307)} fand dagegen, daß bei der aseptischen Entzündung durch ultraviolette Licht zuerst (in den ersten 15 Stunden) im Gegensatz zu der bakteriellen Entzündung die kleinen einkernigen Rundzellen in Menge auftraten, die sich dann im Gewebe durch Anhäufung von Granoplasma zu großen amöboid beweglichen Lymphozyten entwickeln, die Zieler den Maximowschen Polyblasten gleichstellt. Zieler läßt sie sämtlich aus der Blutbahn hervorgehen, aber weniger durch Emigration, als größtenteils durch „Ausschwemmung“; schließlich überwiegen die ausgewanderten Leukozyten; von Anfang an, später aber vielleicht zahlreicher treten außerdem große basophile ungranulierte Lymphozyten auf, die Zieler als Myeloblasten oder Myelozyten auffaßt, also Knochenmarkszellen, die später sowohl Mastzellenkörnchen als neutrophile und eosinophile Granula bilden, wie auch im strömenden Blute. Vom Ende des ersten Tages an beteiligen sich an der Zellvermehrung die Zellen der Adventitia, die ebenfalls zur Entstehung kleiner Lymphozyten Veranlassung geben.

*) Kunstprodukte, wie die von Pröscher²¹¹⁾ beschriebenen, haben gar keinen Wert.

Otto Fischer⁷³⁾ sah nach Einheilung von Fremdkörpern in das Unterhautgewebe (Maus, Ratte) schon in den ersten 24 Stunden, selbst schon nach wenigen Stunden sehr zahlreiche Lymphozyten auftreten, die er von kleinen perivaskulären Anhäufungen und von Emigration aus dem Blut herleitet. Im Gehirn von Kaninchen nahm er außer Emigration auch einen Ursprung aus den perivaskulären Lymphbahnen an.

Die Entzündung des Peritoneum (Omentum). Bildung der Makrophagen.

Was die hier schon mehrfach erwähnten Entzündungen des Peritoneums, besonders des großen Netzes anlangt, die so häufig zum Gegenstand der Untersuchung gemacht wurden, so will ich hier die älteren, sehr wichtigen Arbeiten von Ranvier, Cornil u. a., ebenso wie die neueren von Roloff, Graser, Mönckeberg übergehen, da diese sich hauptsächlich mit der Frage des Verhaltens der Deckzellen (Endothelzellen) zur Bindegewebsbildung beschäftigen.

Eine große Reihe von Autoren untersuchte speziell die Exsudatzellen in der Peritonealhöhle nach der Injektion von Mikroorganismen, wobei sie ein ganz überraschend schnelles Auftreten, teils von granulierten Leukozyten, teils von einkernigen Zellen beobachteten, die sich mehr oder weniger stark phagozytisch gegenüber Bakterien und kleinen Fremdkörpern (Tusche) erwiesen, so besonders Kanthack und Hardy¹²²⁾, Almkvist^{4a)}, Wolff und Torday u. a.)

Meine eigenen Untersuchungen wurden im Anschluß an die ältere Fremdkörperarbeit schon 1888 begonnen und seitdem mehrfach, allerdings mit längeren Unterbrechungen, immer wieder aufgenommen. Über die Hauptergebnisse habe ich bereits in diesem Kreise 1898 und 1901 berichtet^{145, 146)}. Es ist wohl selbstverständlich, daß im Laufe der seitdem verstrichenen Zeit sich vieles geändert hat, was zum Teil bereits aus den vorhergegangenen Mitteilungen hervorgeht. Im allgemeinen sind aber die damaligen Beobachtungen von anderer Seite, ich erwähne unter anderen Borst³⁴⁾, G. Schwarz^{263a)}, Maximow und besonders die französischen Pathologen, teils bestätigt und ergänzt, teils sind solche selbstständig gemacht worden.

Als kleine aseptische Fremdkörper benutzte ich Lycopodiumkörner (nach dem Vorgang von H. Martin), doch ergaben diese noch keine zweifellosen Resultate, besonders wegen der sehr starken dabei eintretenden Deckzellenwucherung. Es zeigte sich jedoch auch hier, daß die Lycopodiumkörner schon sehr frühzeitig von großen einkernigen Zellen, verschieden von den Deckzellen, umschlossen werden, die auch zu vielkernigen Riesenzellen verschmelzen, während andere Riesenzellen von den Deckzellen gebildet werden, die auch die eingeheilten Fremdkörper nach einigen Tagen überziehen. Besser eigneten sich Stärkekörner, die wegen ihrer Kleinheit leicht von einzelnen Zellen aufgenommen werden [Muscatello¹⁸⁵⁾]. Sehr bald nach der Einführung tritt besonders bei jüngeren Tieren Schwellung der bereits erwähnten, die Gefäße begleitenden und der zwischen den beiden Deckschichten freiliegenden spindelförmigen runden und vielgestaltigen Zellen, später außerordentlich lebhafte mitotische Teilung mit Bildung großer, unregelmäßig verästelter, mehr oder weniger basophiler Zellen, Umwandlung in rundliche, bewegliche phagozytische Zellen ein, die sehr bald durch die Deckzellen an die Oberfläche treten und sich in großer Zahl dem Exsudat beimischen. Da die Kerne dieser Zellen sehr verschiedene Formen annehmen und sogar in mehrere kleinere Fragmente

zerfallen können, so ist eine Verwechslung mit polynukleären Leukozyten erklärlich.

Auch diese Zellen sind, selbst mit Stärkekörnern beladen, weiterer mitotischer Teilung fähig, und liefern dabei kleinere, durchaus den kleinen Lymphozyten entsprechende Elemente. Wenigstens kann man aus dem unmittelbaren Zusammenvorkommen dieser Zellformen nur auf diese Bildungsweise schließen, ohne die Auswanderung von kleinen Lymphozyten aus den Gefäßen ausschließen zu wollen.

Es ist selbstverständlich sehr schwer, nachdem die Auswanderung der Lymphozyten aus den Gefäßen sicher erwiesen, und andererseits an ihrer Fähigkeit, sich nach der Auswanderung mitotisch zu teilen, kaum zu zweifeln ist, im einzelnen Fall eine sichere Entscheidung zu treffen, ob ein Lymphozyt ausgewandert ist oder nicht. Keineswegs ist auch die Produktion der Phagozyten des Peritoneums resp. des Netzes auf die adventitiellen Zellen der Gefäße beschränkt, da ja bekannt ist, daß in den mit jenen ursprünglich gleichwertigen Zellen der sogenannten Milchflecke beständig ein großer Vorrat lokomotionsfähiger und vermehrungsfähiger Elemente zur Verfügung steht, worauf besonders Gottfried Schwarz als Ergebnis seiner experimentellen Untersuchung Wert legt.

Unter den französischen Autoren hat, im Anschluß an ältere Arbeiten von Ranvier, Retterer und Renaut, Dominici sehr eingehende Untersuchungen angestellt, die die Entstehung der „Makrophagen“ oder großen Phagozyten zum Gegenstand haben, anscheinend ohne Kenntnis meiner Untersuchungen. Es handelt sich auch hier in der Hauptsache um die großen einkernigen Zellen, die im ganzen den großen basophilen mononukleären Zellen und Übergangsformen entsprechen, und sich als außerordentlich beweglich und in der Form sehr veränderlich erweisen, wie ich das ebenfalls nachgewiesen hatte. Übrigens will ich nicht unterlassen, zu erwähnen, daß Beattie²⁷⁾ unter Greenfield und Muir bereits im Jahre 1902 diese großen einkernigen Phagozyten des peritonealen Exsudates und in anderen Organen vorzüglich geschildert und abgebildet hat. Beattie leitet diese Zellen, die besonders reichlich nach 36 Stunden im Peritonealexsudat erscheinen, teils vom Endothel der Serosa, teils dem der Blutgefäße (Milz), der Lymphgefäße und Sinus, teils von großen mononukleären Leukozyten, teils vom perivaskulären lymphoiden Gewebe ab.

Die Ergebnisse Dominicis⁵⁶⁾, der leichte Entzündungen durch Typhusbazillen herbeiführte, decken sich im allgemeinen mit den meinigen, abgesehen von gewissen Unterschieden in der Auffassung der perivaskulären Zellen, die Dominici den Fibroblasten gleichstellt, andererseits auch den Gefäßbildungszellen. Dominicis Mitarbeiter Lacapère hat diese Untersuchungen noch weiter ausgedehnt.

Lacapère¹³⁰⁾ fand bereits eine Stunde nach der Injektion von Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle zahlreiche polynukleäre Zellen und einige Lymphozyten (sogenannte embryonale Bindegewebszellen), nach 2 1/2 Stunden poly- und mononukleäre Zellen, Makrophagen, nach 18 Stunden sehr zahlreiche polynukleäre Zellen, viele isolierte Makrophagen in Tätigkeit*).

Ich erwähne, daß ich in einem sehr frischen Fall von Coli-Peritonitis bei einem Kinde (ohne Perforation) das Netz fast vollständig durch enorm

*) Es sei bemerkt, daß der Ausdruck Makrophagen als Sammelname nicht zweckmäßig ist, worauf auch von anderer Seite aufmerksam gemacht wurde, da es bekanntlich Makrophagen sehr verschiedener Art gibt, außer denen der serösen Höhlen und des Bindegewebes solcher vom Blutgefäßendothel, vom Alveolarepithel, der Neuroglia usw.

gewucherte große einkernige Zellen, bedeckt fand, die augenscheinlich von den um die Gefäße, besonders die Fettläppchen gelagerten normalen Anhäufungen rundlich polygonaler Zellen, herstammten, bei sehr wenig poly-nukleären Zellen. Die mononukleären Zellen hatten sehr große Mengen von Bazillen aufgenommen (s. die analogen Befunde von Beattie). In ähnlicher Weise fanden wir bei sehr frischer miliarer Tuberkulose des Netzes bei kleinen Kindern das Netz zum großen Teil durch Wucherungen derselben Zellen eingenommen, die ohne Grenze in die Knötchen übergingen (bei äußerst spärlichen Tuberkelbazillen).

Die kleinzellige Infiltration des Bindegewebes.

Das eigentliche Feld der Tätigkeit der Lymphozyten und ihrer Derivate, der Plasmazellen, ist die chronische Entzündung, die kleinzellige Infiltration des Bindegewebes als Teilerscheinung der sogenannten entzündlichen Neubildung.

Überall wo Bindegewebe bei reaktiven, entzündlichen Prozessen wuchert, sei es im Anschluß an akut entzündliche oder an degenerative Zustände, oder infolge länger einwirkender mechanischer, aktinischer, thermischer, toxischer oder infektiöser Schädlichkeiten, in der Umgebung epithelialer Wucherungen, besonders maligner Epithelgeschwülste, bei den chronisch katarrhalischen Prozessen der Schleimhäute, in den sogenannten interstitiellen Wucherungen der parenchymatösen Organe, wie in den tieferen Schichten der Wundgranulationen nach einfachen Defekten und Geschwüren, stellt sich die kleinzellige Infiltration ein, die der Hauptsache nach aus denselben Elementen, den einkernigen Lymphozyten und den Plasmazellen besteht, denen aber auch in verschiedener Menge, je nach Lokalität und Ursache, andere Zellformen, besonders eosinophile und Mastzellen, beigemischt sind *).

Dieselben Elemente sind es, die gleichzeitig mit wuchernden Fibroplasten in verschiedener Anordnung die mannigfaltigen geschwulstartigen Wucherungen, die Infektionsgeschwülste verschiedener Art bilden.

Ebenso sehen wir Lymphozyteninfiltrate neben der Gefäß- und Bindegewebsneubildung auftreten bei der sogenannten Organisation der fibrinösen Exsudate der serösen Häute, bei Abgrenzung der Infarkte als Vorstadium der Vernarbung. Eine besonders wichtige und in neuerer Zeit immer genauer studierte Gruppe von entzündlichen, vorwiegend lymphozytären Infiltraten bilden die Affektionen der Meningen unter dem Einfluß verschiedener toxisch-infektiöser Schädlichkeiten, unter denen die Syphilis und die Tuberkulose an erster Stelle stehen. Bezüglich der letzteren erwähne ich hier nur die bekannten Untersuchungen von Orth und Speroni^{192a)} und die neueren anatomischen und experimentellen von Homén und seinem Schüler Fieandt^{71a)}. In allen diesen Fällen gehen die Meinungen auseinander, ob die Lymphozytenanhäufungen durch eine Auswanderung aus den Blutgefäßen entstehen oder ob sie, wenigstens zum Teil, aus den im Gewebe vorhandenen Wanderzellen oder aus adventitiellen Zellen hervorgehen. Tatsache ist, daß an Ort und Stelle eine starke Vermehrung dieser Rundzellen und Plasmazellen durch Mitose, vielleicht auch durch direkte Zellteilung stattfindet.

Ein Teil dieser zelligen Infiltrate schließt sich unmittelbar an den akuten Anfang des Prozesses an, der oft, aber nicht immer, durch die

*) Die Anwendung des Unnaschen Ausdrucks „Plasmom“ auf diese Zustände empfiehlt sich nicht, ist auch nicht in Aufnahme gekommen.

Auswanderung von polynukleären Leukozyten eingeleitet wird. Daß die Beteiligung der verschiedenen Exsudatzellen wesentlich durch die Art der Ursache beeinflusst wird, wurde besonders von Helly¹⁰²⁾ nachgewiesen.

Ferner sei an die schon von Marschalkó konstatierte wichtige Tatsache erinnert, daß Tuberkulininjektion aktive Lymphozytose und Anhäufung von Plasmazellen zur Folge hat, daß, wie aus den weiter unten erwähnten Tatsachen hervorgeht, auch andere infektiöse Substanzen (Toxine) chemotaktisch auf die Lymphozyten wirken, so daß man wohl mit Schridde²⁵⁸⁾ von „lymphozytotaktischen“ („lymphotaktischen“, Pappenheim) Toxinen gegenüber „leukozytotaktischen“ reden kann (s. dagegen Weidenreich). Ob sich das vorwiegende Auftreten der Lymphozyten bei den chronischen Entzündungen durch Umwandlung der letzteren in erstere erklärt, soll hier nicht erörtert werden.

Wir sehen, wie erwähnt, die Lymphozyten und ihre Abkömmlinge, die Plasmazellen, so reichlich bei syphilitischen und gonorrhöischen Prozessen auftreten, daß man geneigt gewesen ist, diese Art der Plasmazelleninfiltration als charakteristisch für diese Infektionen anzusehen; ich erinnere an die von Schridde²⁵⁸⁾ und seinem Schüler Amersbach⁶⁾ für die gonorrhöische Salpingitis für typisch gehaltene Plasmazelleninfiltration, eine Anschauung, die indes von anderer Seite [J. W. Miller¹⁷⁶⁾ u. a.] bestritten worden ist. Ich verweise hier u. a. auf die Schilderung einer Salpingitis purulenta bei einer Virgo im Anschluß an Perityphlitis durch Klippel und Weil¹²⁷⁾ (S. 213) mit reichlichen Plasmazellen. Weishaupt²⁹⁷⁾, der eine große Zahl von teils normalen, teils pathologischen Adnexen und Uteri untersuchte, konnte zwar bei gonorrhöischen Affektionen sehr zahlreiche Plasmazellen nachweisen, was auch ich bestätigen kann, fand sie aber beinahe überall, wo entzündliche Gewebsreaktionen angenommen werden konnten. Die so häufigen Wucherungen der Uterusschleimhaut, die in der Gynäkologie gewöhnlich als „Endometritis“ (glandularis oder interstitialis) bezeichnet werden, sind bei weitem in den meisten Fällen einfache Hyperplasien (und wohl nicht einmal immer pathologisch), da Anhäufungen von Lymphozyten und Plasmazellen, granulierten Leukozyten in der Regel ganz fehlen; wo solche vorkommen, dürften sie wohl stets auf eine besondere infektiöse oder toxische, traumatische Ursache hinweisen [s. auch Schröder²⁶²⁾]. Über das Verhalten der Plasmazellen bei verschiedenen Schleimhauterkrankungen der Nase, des Ohres und des Kehlkopfes berichtet Alagna²⁾. Bei vielen, meist chronisch entzündlichen infektiösen und nichtinfektiösen Affektionen der äußeren Haut sind Lymphozyten und Plasmazellen in besonders hohem Grade beteiligt, so daß sie den größten Teil des Infiltrates bilden. Indem ich in bezug auf die chronisch infektiösen Prozesse auf das folgende Referat verweisen kann, erwähne ich unter den nicht spezifisch infektiösen mit vorwiegenden Plasmazellen als typisches Beispiel die Acne rosacea, unter den akut infektiösen das Ulcus molle [Una²⁷⁸⁾].

Auch die Synovialmembran der Gelenke und die Sehnenscheiden sind der Sitz von sehr umfangreichen plasmazellenreichen polypösen Wucherungen ohne nachweisbare tuberkulöse Veränderungen.

Ein plasmazelliges Infiltrat konnte Axenfeld^{17, 17a)} schon vor Jahren bei dem Frühlingskatarrh der Conjunctiva nachweisen, während Schridde²⁵³⁾ bei der gonorrhöischen Conjunctivitis Plasmazellen vermißte. Einige von Pascheff²⁰⁶⁾ beschriebene Plasmazellenwucherungen der Conjunctiva und Hornhaut waren durch das Vorhandensein zahlreicher hyaliner Körper von Interesse. Überhaupt zeichnet sich die Conjunctiva durch eine große Neigung zu Wucherungen des adenoiden Gewebes, teils mehr diffus, teils

in Knötchenform aus (Conjunctivitis plasmacellularis, Pascheff^{206b}) s. auch Herbert¹⁰³), der auch Einwanderung von Lymphozyten in die Gefäße sah. Das klassische Beispiel einer echten Lymphknötchenbildung infolge infektiöser Einwirkungen ist die trachomatöse Conjunctivitis. Während in der normalen Conjunctiva Lymphknötchen (Follikel) nicht vorkommen (Sattler, Greeff^{83c}), erreichen solche beim Trachom eine sehr starke Entwicklung, die durch das Vorhandensein großzelliger Keimzentren ganz denen der entzündlich geschwollenen Lymphdrüsen gleicht. Sie bestehen aus denselben zelligen Elementen, kleinen und großen Lymphozyten, letztere mit reichlichen Mitosen, Phagozyten mit „tingibeln Körpern“, die sich deutlich auf Retikulumzellen zurückführen lassen [Addario¹]). Nach W. u. M. Goldzieher^{82b}) wird der Anfang durch eine lymphoide Infiltration des subepithelialen Gewebes aus Plasmazellen gebildet, aus der sodann die Follikel (Granula) hervorgehen, während die Plasmazellen auf die Umgebung zurückgedrängt werden.

Was die Meningen anlangt, so ist auch das Virus der Schlafkrankheit nach den Untersuchungen von Spielmeyer^{267b}), Chiari^{41b}), Löhle¹³¹) u. a., ferner das der akuten Poliomyelitis durch seine chemotaktische Anlockung der Lymphozyten und Plasmazellen, bei letzterer aber auch von Leukozyten und Gliazellen ausgezeichnet, wodurch ein schwer zu entwirrendes Gemisch von Zellformen in der Nervensubstanz und dem perivaskulären und meningealen Gewebe entsteht [s. die genauen Untersuchungen von Harbitz und Scheel^{96a}), Wickmann¹⁸⁹), Levaditi¹³⁶), Beneke³⁰), Proschkin, besonders aber die neuesten von Wallgren²⁸⁶]). Die metasyphilitischen Erkrankungen, sowohl die Tabes als die Paralyse, sind regelmäßig — und wie es scheint schon in den Anfangsstadien — von dieser lymphozytären Infiltration der Meningen und des perivaskulären Gewebes in so großer Ausdehnung begleitet, daß das Auftreten der zahlreichen Lymphozyten in der Zerebrospinalflüssigkeit einen hohen diagnostischen Wert in solchen Fällen besitzt [Merzbacher¹⁷¹)*), Nissl¹⁹¹) und Alzheimer⁵), Schröder²⁶¹), E. Meyer, Assmann^{16a})**) und viele andere]. Auch hier ist streitig, ob diese Lymphozytenansammlung aus dem Blute oder aus dem Gewebe resp. den Lymphräumen erfolgt. Für erstere, die besonders nachdrücklich von einem so hervorragenden Histologen, wie Nissl, verteidigt wird, wird unter anderem das Vorkommen von Plasmazellen in den Gefäßen angeführt (s. darüber oben S. 49). Ähnlich verhält es sich mit den syphilitischen Erkrankungen der Gefäße, abgesehen von den syphilitisch veränderten Arterien und Venen des Gehirns [Versé^{282a})], besonders auch der Aorta, bei der neuerdings Fukushi⁸⁰) eine sehr dichte Anhäufung von Plasmazellen in der Adventitia und Media beschrieb. Von nichtsyphilitischen

*) Merzbacher schrieb schon 1906: „Die syphilitische Infektion hat in fast allen untersuchten Fällen zu einer Vermehrung der zelligen Elemente in der Zerebrospinalflüssigkeit Veranlassung gegeben, bereits auch dann, wenn am Zentralnervensystem und seinen Hüllen keine klinisch wahrnehmbaren krankhaften Veränderungen aufzudecken sind.“ Ich verweise hier noch auf das umfassende Referat von Brion¹³⁵) und auf die Monographie von Plaut, Rehm, Schottmüller.

**) In bezug auf die neuerdings von Assmann besprochene Einwirkung des Salvarsan auf die Lymphozyteninfiltration der Meningen bemerke ich, daß auch ich Gelegenheit hatte, drei Fälle von plötzlichem Salvarsantod zu untersuchen, bei denen sich — besonders auffallend in einem ganz beginnenden Fall von Tabes — eine so erhebliche zellige Infiltration fand, daß ich sie sicher auf die Salvarsanwirkung zurückführen und als Ausdruck der tödlichen Schädigung auffassen zu müssen glaubte, doch ist mir das, durch Vergleich mit anderen Fällen wieder zweifelhaft geworden, immerhin sehr beachtenswert.

Affektionen des Gefäßsystems mögen hier die myokarditischen Knötchen Aschoffs nach Gelenkrheumatismus erwähnt werden, in denen von E. Fraenkel zahlreiche basophile Zellen nachgewiesen wurden. Besondere Bedeutung hat ferner die Entwicklung von interstitiellen Lymphozyteninfiltraten bei der akuten interstitiellen Nephritis nach Scharlach erhalten, bei der durch Councilman^{47a)}, neuerdings durch Schridde²⁶⁰⁾ die rein lymphozytäre Zusammensetzung nachgewiesen und von letzterem als ausschließlich hämatogen gedeutet worden ist. Bei den chronischen interstitiellen Prozessen der Niere, den Narbenbildungen, ganz besonders auch bei syphilitischen hat Ceelen³⁹⁾ neuerdings den außerordentlich reichlichen Gehalt an Plasmazellen beschrieben, den auch ich unlängst in syphilitischen Nierennarben zu bestätigen Gelegenheit hatte. Auch die Leber ist sehr häufig der Sitz ähnlicher plasmazellenreicher Infiltrate, so bei jeder Cirrhose, ferner in sehr charakteristischer Weise im Laufe der akuten Leberatrophie, wo sehr zahlreiche Rundzellenhaufen in der Umgebung der degenerierten Leberzellenreste auftreten, teils kleine Lymphozyten, teils Plasma- und eosinophile Zellen, wovon ich mich neuerdings an Präparaten eines subakuten Falles von Leberatrophie aus unserem Institut von Herrn Kimura überzeugen konnte, der demnächst genauer beschrieben werden wird. Dieselben Infiltrate erhält man auch experimentell durch verschiedene Eingriffe, welche Nekrosen des Leberparenchyms zur Folge haben [Enderlen und Justi^{70b)} (Terpentininjektion), Foà^{75, 75a)} (Injektion von Nukleoproteiden), Porcile²⁰⁹⁾]. Man erhält hier durchaus den Eindruck, daß mindestens ein großer Teil der Rundzellen aus vorhandenen Elementen in der Zwischensubstanz der Leber hervorgeht.

Ich erwähne hier noch die vorwiegend lymphozytäre Infiltration des Lungenparenchyms, der Alveolenwände und des interlobulären Bindegewebes bei den chronisch entzündlichen Prozessen der Lunge (chronische fibröse Induration), besonders aber bei den akuten und chronischen diffusen (verkäsenden) Pneumonien bei Tuberkulose, wo die Lymphozyteninfiltration der Alveolenwände einen so charakteristischen Befund, zum Unterschied gegenüber der gewöhnlichen Pneumonie, darstellt*). Eine ähnliche lymphozytäre Infiltration findet sich bei der sogenannten weißen Pneumonie bei kongenitaler Lues.

Die Aufzählung weiterer Fälle würde zu unendlichen Wiederholungen führen und ich verweise daher auf die bereits erwähnten Sammelberichte.

Die wichtige Frage, wie diese kleinzellige — oder richtiger lymphozytäre — Infiltration entsteht, ist am schwierigsten zu beantworten, und ich würde im allgemeinen das bei den normalen und den akut entzündlichen Zuständen Gesagte wiederholen müssen. Die älteren Anschauungen können wir hier übergehen. Ribbert²²⁶⁾ hat angenommen, daß sich um die Gefäße kleine lymphknötchenähnliche Infiltrate aus Lymphozyten bilden, z. B. in der Haut, wie er auch die kleinzellige Infiltration nicht mit Unrecht dem lymphoiden, d. h. mit Lymphozyten durchsetzten retikulierten Gewebe vergleicht. Dominici und Rubens-Duval⁵⁸⁾ haben die Bildung solcher lymphatischer Knötchen im Gewebe geschildert, von denen sie drei Phasen, bis zur Ausbildung richtiger lymphopoetischer Zentren beschrieben.

*) Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß die gewöhnliche Füllung der Alveolen mit großen hellen, kugeligen einkernigen Zellen bei dieser Erkrankung, die von Orth^{192a)} ebenfalls für vergrößerte Lymphozyten gehalten werden, zum großen Teil zweifellos aus gequollenen Alveolarepithelien besteht, wovon man sich an den Übergängen überzeugen kann.

Auch ich möchte annehmen, daß, z. B. in den chronisch entzündeten Meningen ebenso wie in der Cutis und in den serösen Häuten, solche Herde aus den an Ort und Stelle gewucherten Lymphozyten entstehen, von denen man nicht sicher entscheiden kann, ob sie zuerst durch Einwanderung aus den Gefäßen oder nur durch Anhäufung von Wanderzellen des Gewebes sich bilden.

Ein Wort noch über die Beteiligung der Lymphgefäße, deren vermutliche Bedeutung für die Zufuhr von Lymphozyten im Netz bereits erwähnt wurde.

In den tieferen Schichten der Wundgranulationen sowie auch des neugebildeten Gewebes der Pseudomembranen bei Perikarditis findet man nicht selten dünnwandige weite Lumina, die mit Lymphozyten dicht angefüllt sind und augenscheinlich nur Lymphgefäße sein können, wie sie durch die Untersuchungen von Guyot⁸⁹⁾ unter Ziegler tatsächlich nachgewiesen sind. Ich halte es für wahrscheinlich, daß auch auf diesem Wege wie im Netz dem Gewebe Lymphozyten zugeführt werden können, die dann an Ort und Stelle liegen bleiben, ebenso wie auch in den weichen Hirn- und Rückenmarkshäuten in der Zerebrospinalflüssigkeit ständig Lymphozyten vorzukommen scheinen, deren Herkunft natürlich schwer zu bestimmen ist.

Zum Schluß sei es gestattet, noch ein Wort über die sogenannten Polyblasten Maximows hinzuzufügen, ein Name, den dieser Autor offenbar noch unter dem Einfluß Zieglers für die beweglichen vielgestaltigen Wanderzellen bei den Entzündungsprozessen eingeführt hat, gewissermaßen als Erinnerung an die alte, wenn auch modifizierte Anschauung Zieglers.

Denn auch die sogenannten Polyblasten — richtiger wäre Polyplasten — sollen nach Maximow lediglich aus ausgewanderten Lymphozyten bei Entzündungen hervorgehen. Diese Anschauung ist nach dem, was über die Wanderzellen des Bindegewebes bekannt geworden ist (zum großen Teil durch Maximows eigene Untersuchungen), augenscheinlich nicht mehr haltbar. Es ist kein rechter Grund vorhanden, nur den ausgewanderten Lymphozyten Eigenschaften zuzuschreiben, die den ganz gleichwertigen Wanderzellen des Gewebes fehlen sollten. Überdies kann ich keinen wesentlichen Unterschied zwischen den gewöhnlichen Wanderzellen des Bindegewebes, z. B. bei einfachem Ödem und bei Entzündungsprozessen, finden.

Die Beteiligung der Lymphocyten (Plasmazellen) bei der Bildung des Narbengewebes kann noch nicht als entschieden betrachtet werden. Zwar hat schon Krompecher¹²⁸⁾ 1898 auf Grund von Übergangsbildern von Plasmazellen zu „Epitheloidzellen“ und der Farbreaktion junger Bindegewebszellen den ersteren entschieden eine bindegewebsbildende progressive Tätigkeit zugeschrieben und in Anbetracht der gesicherten hämatogenen Abstammung der ersteren also auch die hämatogene Bildung des Granulations- resp. Bindegewebes behauptet; auch Schottländer²⁴⁸⁾ hat sich ähnlich geäußert. Im allgemeinen hat aber diese Auffassung keine Bestätigung gefunden, wenn man auch das längere Erhaltenbleiben der spindelförmig gestalteten Lymphozyten und Plasmazellen des Narbengewebes nachweisen kann. Der Beweis einer Fibrillenbildung aus Plasmazellen (die bei den unveränderten lymphozytären Wanderzellen a priori nicht ausgeschlossen werden kann) ist jedenfalls nicht zu erbringen und sehr unwahrscheinlich. Maximow¹⁵⁷⁾ läßt die Plasmazellen im Narbengewebe schließlich verschwinden, während die „Polyblasten“ für immer als

besondere Zellen, die den normalen Klastozyten entsprechen und sich von Fibroblasten leicht unterscheiden lassen, bestehen bleiben (¹⁵⁷, S. 185).

An der ausschließlichen Herkunft der sogenannten Granulationszellen, d. h. der Fibroblasten des Granulationsgewebes von den Bindegewebszellen, muß m. E. festgehalten werden. Den so verschiedenartigen Aufgaben dieses wunderbaren, vielgestaltigen Gewebes, das sowohl dem Ersatz des zugrunde gegangenen Bindegewebes, selbst des Knochengewebes, also der Regeneration, als auch der Auflösung und Abgrenzung des abgestorbenen, der Resorption der zerfallenden Exsudatzellen dient, entspricht auch eine Beteiligung der verschiedensten Gewebselemente, der Gefäße, der emigrierten granulierten Leukozyten, der kleinen Lymphozyten und ihrer Derivate, der Plasmazellen, der größeren einkernigen Wanderzellen (Makrophagen), der vielkernigen Riesenzellen (Fremdkörper-Riesenzellen). Dazu kommt die Bildung größerer rundlich-polygonaler Zellen mit großen Kernen, Abkömmlinge der wuchernden Bindegewebszellen, die ebenfalls als exquisite Phagozyten fungieren und eine besonders bemerkenswerte Ausbildung in der Abszeßmembran als sogenannte „Eiter-Phagozyten“ erlangen. Sie sind bereits durch Kiéner und Duclert^{123a)} geschildert, ebenso auch in einer Arbeit meines früheren Assistenten Bardenheuer²¹⁾, neuerdings besonders eingehend von Maximow¹⁵⁹⁾. Wir haben diese Gebilde, wie mir scheint, mit Sicherheit von den Fibroblasten herleiten können durch den Nachweis zahlreicher Mitosen und der zunehmenden Vergrößerung durch reichliche Aufnahme von zerfallenen Eiterkörperchen, wobei sie den charakteristischen großen hellen Kern behalten. Maximow glaubt sie auf seine Polyblasten zurückführen zu können, ist aber beim Hund selbst zweifelhaft über diese Herkunft. Nach neuen Präparaten von Terpentinsabszessen von Kaninchen, die ich in jüngster Zeit mit Hilfe der hierfür ganz besonders geeigneten Pyroninfärbung untersucht habe, kann ich nur an der alten Auffassung festhalten. Übrigens habe ich ähnliche große Phagozyten auch aus den Fibroblasten des Bindegewebes bei der Demarkation von Frostgangrän hervorgehen sehen (vgl. Prozeß der Wundheilung, S. 119, Fig. 11).

Die wichtigste Schlußfolgerung, die sich aus allen diesen Untersuchungsergebnissen und Überlegungen ziehen läßt, ist, daß von den frühesten Entwicklungsstadien an im Bindegewebe eine wechselnde Menge von indifferenten, d. h. nicht in eine bestimmte Gewebsorganisation übergegangenen zelligen Elementen vorhanden ist, die überall und zu jeder Zeit des Lebens zur Verfügung stehen, wo es sich um solche Leistungen handelt, die zur Beseitigung oder Abwehr von Schädlichkeiten der verschiedensten Art dienen. Diese Elemente können teils im Bindegewebe, teils in besonderen Organen durch bestimmte Stoffwechselvorgänge in ihrem Protoplasma gewisse, meist körnige Substanzen (Granula) bilden, von verschiedener chemischer und tinktorieller Beschaffenheit, deren Funktion noch größtenteils unbekannt ist, wenn man ihnen auch teilweise mit einiger Wahrscheinlichkeit die Bedeutung von Fermenten zuschreiben kann, die bei Funktion der Leukozyten eine so große Rolle spielen. Dieselben Elemente, die sogenannten Wanderzellen des Bindegewebes mit ihren verschiedenen Modifikationen (leukozytoide Zellen), die beständig durch neuen Zuzug aus dem adenoiden Gewebe, und aus dem Bindegewebe selbst, erneuert werden, gelangen teils direkt, teils durch den Umweg über die blutbildenden Organe (Milz, Knochenmark, vielleicht Thymus) in die Lymph- und Blutzirkulation und werden durch diese in alle Teile des Körpers verbreitet, während andererseits unveränderte indifferente Zellen

auch da in Wirksamkeit treten, wo die Zufuhr aus dem Blute nicht ausreicht. Der letztere Vorgang bildet die hämatogene Reaktion bei Entzündungen, besonders den akuten, gegenüber der lymphogenen Reaktion im Gewebe. Die erstere ist hauptsächlich, wenn auch nicht ausschließlich, durch Leukozyten, die letztere durch Lymphozyten („lymphozytäre Reaktion“) (O. Israel) charakterisiert. In denjenigen Geweben, wo die indifferenten Zellen besonders reichlich zur Verfügung stehen (lockeres Bindegewebe, lymphatisches, adenoides Gewebe, großes Netz, seröse Häute, Meningen, Milzpulpa, Knochenmark), bilden diese einen mehr oder weniger großen, selbst den Hauptteil der Elemente, die sofort nach Einwirkung einer Schädlichkeit in Wirksamkeit treten können. Abgesehen von ihrer chemischen (innersekretorischen, fermentativen) und gewebelösenden, bakteriziden und sonstigen Eigenschaften kommt im wesentlichen ihre besonders ausgebildete phagozytäre Tätigkeit in Betracht, die sich schon in den frühesten Entwicklungsstadien nachweisen läßt. Eine Rolle bei dem Aufbau dauernden Gewebes scheint diesen Elementen nicht zuzukommen, doch ist andererseits sicher, daß die Bildung von Phagozyten auch von sehr verschiedenen anderen Elementen im Organismus übernommen wird. Als „histiogene Reaktion“ kann man die von den fixen Gewebszellen (Bindegewebe, Epithel, Gefäßendothel, Muskel- und Nervengewebe, Neuroglia) ausgehenden Zellwucherungen bezeichnen, die teils die Bedeutung von regenerativen Prozessen haben, teils zur Beseitigung unbrauchbarer Gewebsteile dienen. Die aus dem retikulären (adenoiden) Gewebe und den Endothelzellen der Lymphsinus (wohl auch denen der Milzsinus und der Leberkapillaren) hervorgehenden Zellen, die in die Lymph- und Blutzirkulation übergehen, bilden einen Teil der sogenannten großen Mononukleären (Makrophagen)*). Die verschiedenen granulierten Zellformen gehen aus einer fortschreitenden Differenzierung aus dem ursprünglichen indifferenten Stadium hervor, doch entspricht es den allgemeinen Gesetzen der Gewebsdifferenzierung, daß die Endstadien sich nicht wieder in die indifferenten Anfangsstadien zurückbilden. Ein Teil dieser Elemente kann durch Anlagerung an die Gefäße in Form perivaskulärer oder adventitieller Zellen eine den fixen Bindegewebszellen ähnliche Form und Anordnung annehmen, behält jedoch die Fähigkeit, sich bei entzündlichen Prozessen zu protoplasmareichen bewegungsfähigen Elementen umzubilden, die durch Teilung kleinere Lymphozyten liefern können. Wie weit diese sessil gewordenen Elemente die Fähigkeit haben, außerdem auch die verschiedenen Formen der granulierten Zellen und Erythrozyten zu bilden, oder ob diese Eigenschaft nur den noch nicht fixierten indifferenten Zellen zukommt, ist noch nicht entschieden, ich möchte aber das letztere für sehr wahrscheinlich halten.

M. H.! Lassen Sie mich mit einer Erinnerung an unseren Altmeister Virchow schließen, der selbst so große Verdienste um die Erforschung der Leukozyten gehabt hat. Bei der Betrachtung meiner Netzpräparate auf der Tagung der pathologischen Gesellschaft im Jahre 1898 sagte er: „Nun ich werde es nicht mehr erleben, daß die Leukozytenfrage gelöst wird.“ Wir, m. H., werden es auch nicht mehr erleben, wir können aber doch sagen, daß die Forschungen der letzten zwei Dezennien unsere Kenntnisse in dieser Frage wesentlich geklärt haben; wo aber immer neue Resultate zutage gefördert sind, stellen sich wieder neue

*) Hierher gehören allem Anschein nach die von Aschoff in diesen Verhandlungen besprochenen Zellen (Anm. bei Korr.).

Fragen ein, und so wird die Forschung auch hier nicht zum Stillstand kommen, sondern stets neue Probleme zu lösen haben. Auch ich habe nicht viel mehr tun können, als einen Teil dieser Fragen zu formulieren.

Literatur.

- 1) Addario, C., Anatomische und bakteriologische Untersuchungen über das Trachom. Archiv f. Augenheilk. 1900, Bd. XLI, S. 20.
- 2) Alagna, Gaspere, Die Plasmazellen bei Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. Virchows Archiv 1911, Bd. CCIV, S. 137.
- 3) Albrecht u. Ghon, Über die Beulenpest in Bombay im Jahre 1897. Pathol.-anat. Untersuchungen mit Einschluß der patholog. Histologie und Bakteriologie. Denkschriften der Kais. Akad. d. Wissensch., Bd. LXVI, II. Teil. Wien 1898.
- 4) Almkvist, J., Beiträge zur Kenntnis der Plasmazellen insbesondere beim Lupus. Archiv f. Dermatologie und Syphilis 1901, Bd. LVIII, S. 91.
- 4a) — Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten. Virchows Archiv 1902, Bd. LXI, S. 17.
- 5) Alzheimer, A., Histologische Studien zur Differenzialdiagnose der progressiven Paralyse. — Nissl, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde, 1904, Bd. I, S. 18 u. 314.
- 6) Amersbach, K., Über die Histologie der Salpingitis gonorrhoea. Zieglers Beiträge 1909, Bd. XLV, S. 341.
- 7) Anitschkow, N., Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung des Granulationsgewebes im Herzmuskel. Zieglers Beiträge 1913, Bd. LV, S. 373.
- 7a) Arneht, Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Jena 1904.
- 8) Arnold, J., Altes und Neues über Wanderzellen usw. Virchows Archiv, Bd. CXXXII.
- 9) — Über Geschieke der Leukozyten bei der Fremdkörperembolie. Virchows Archiv, Bd. CXXXIII.
- 10) — Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Virchows Archiv, Bd. CXLIV.
- 11) — Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der azidophilen. Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1899, Bd. X, H. 21/22, S. 841.
- 12) — Zur Morphologie und Biologie der Mastzellen, Leukozyten und Lymphozyten. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 13.
- 13) Askanazy, M., Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Referat, Vers. Deutscher Naturforscher u. Ärzte. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 44, 45.
- 14) — Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch., 7. Tagung, S. 58. Berlin 1904.
- 15) — Über amöboide Beweglichkeit der Lymphozyten. Centralbl. f. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1905, Bd. XVI, S. 22.
- 16) — Über die physiologische und pathologische Blutbildung. Virchows Archiv 1911, Bd. CCV, S. 346.
- 16a) Assmann, H., Störungen des Nervensystems nach Salvarsan-Behandlung usw. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Bd. L, S. 1.
- 17) Axenfeld, Th., Die Pathologie des sogenannten Frühlingskatarrhs der Conjunctiva. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1907, S. 215.
- 17a) — und Rupperecht, J., Die Pathologie des Frühjahrskatarrhs. Monatsbl. f. Augenheilkunde, XLV. Jahrg., Beilageheft.
- 18) Babes, V. u. Levaditi, C., Über einige durch den Pestbazillus verursachte histologische Veränderungen. Virchows Archiv 1897, Bd. CL, S. 343.
- 19) Barbacci, O., Über die feineren histologischen Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei den Diphtherie-Infektionen. Path. Zentralbl. 1896, Bd. VII, S. 321.
- 20) Barbano, Carlo, Die normale Involution der Thymus. Virchows Archiv 1912, Bd. CCVII.
- 21) Bardenheuer, Fr., Die histologischen Vorgänge bei Entzündung durch Terpentin. Zieglers Beiträge 1891, Bd. X.
- 22) Bartel, J. u. Stein, R., Lymphdrüsenbau und Tuberkulose. Archiv für Anat. und Physiol. Anat. Abt. 1905, S. 141.
- 23) Baumgarten, P., Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschr. für klin. Med. 1885, Bd. IX, S. 93, 245; 1885, Bd. X, S. 24.

- 24) — Über die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente (Lymphocyten). Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. 1890, Bd. I.
- 25) — Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. (Internat. Kongreß in Paris.) Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 39, 40.
- 26) Beard, J., The Development and probable function of the Thymus. Anat. Anz. 1894, Bd. IX, p. 476.
- 26a) — The Source of Leukocytes and the true function of the Thymus. Anat. Anz. 1900, Bd. XVIII, Nr. 23 u. 24.
- 27) Beattie, James M., The cells of inflammatory exsudations: an experimental research as to their function and destiny, and also as to the origin of the mononucleated cells. Journal of Pathol. and Bacteriol. 1902.
- 27a) Beckton, H., On granulas in Plasma cells and lymphocytes. Journ. of Path. and Bact. 1909, Vol. XIII, p. 185.
- 28) Benda, C., Über den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. Verhandl. der Physiol. Gesellsch. vom 10. Jan. 1896. Arch. f. Physiol.
- 29) — Zur Kenntnis der Histiogenese des miliaren Tuberkels und der Wirkung des Tuberkelbazillus beim Menschen. Sep.-Abdr. aus der Orth-Festschrift.
- 30) Beneke, R., Über Poliomyelitis acuta. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 4.
- 30a) Bezançon, F., Système lymphatique. Cornil et Ranvier Manuel d'Histologie pathol. 1907, Tome III, 3 éd., p. 1027.
- 30b) Biedl, A., Innere Sekretion, 2. Aufl., T. I.
- 31) Blumenthal u. Morawitz, P., Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anämie. Deutsch. Archiv für klin. Med. 1907, Bd. LXXXII, S. 25.
- 32) Bonnet, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte.
- 33) Borst, M., Chronische Entzündung und pathologische Organisation. Ergebnisse der allg. Pathol. und pathol. Anat. 1897, 4. Jahrg. (1899).
- 34) — Neue Experimente zur Fremdkörpereinheilung. Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellsch. (München) 1899, Bd. II, S. 176.
- 35) Brion, Albert, Über Zytodiagnostik. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1903, Bd. XIV, Nr. 15, S. 608.
- 36) Browning, C. Hamilton, Observations on the development of the granular Leukocytes in the human Foetus. Journal of Pathology and Bacteriology 1905, Vol. X, p. 145.
- 36a) v. Büngner, Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge, Bd. XIX.
- 37) Bulloch und Schmorl, Über Lymphdrüsenerkrankungen bei epidemischer Diphtherie. Zieglers Beitr., Bd. XII, S. 247.
- 37a) Butterfield, Über die ungranulierten Vorstufen der Myelozyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. XCII, S. 336.
- 37b) —, Heineke, A. und Meyer, E., Über das Vorkommen der Altmannschen Granulationen in den weißen Blutzellen. Fol. haemat. 1909, Bd. VIII, S. 325.
- 38) Cajal, S. R., Quelques antécédents historiques ignorés sur les Plasmazellen. Anatom. Anzeiger 1901, T. XXIX, p. 666.
- 39) Ceelen, W., Über Plasmazellen in den Nieren. Virchows Archiv 1913, Bd. CCXI, S. 276.
- 40) Cerletti, Ugo, Ricerche sperimentale sull'origine dei Plasmazellen (Plasmaciti). Atti della R. Accademia dei Lincei, Rendiconti 1907, Vol. XVI, 1, p. 670.
- 41) Chiari, H., Bericht über die Diskussion über Plasmazellen in Salzburg. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1909, S. 1030.
- 41a) — Über Ostomyelitis variolosa. Zieglers Beiträge, Bd. XIII.
- 41b) — Gehirn bei Schlafkrankheit. Internat. Pathol. Kongreß Turin 1911, S. 230.
- 42) Ciaccio, C., Über die Anwesenheit von lipoiden Substanzen in den Mastzellen. Beitrag zur Beziehung zwischen Mast- und interstitiellen Lipoidzellen. Zentralblatt f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1913, Bd. XXIV, S. 49.
- 43) Clark, Eliot R., Further Observations on living growing lymphatics, their relations to the mesenchyma cells. American. Journ. of Anatomy 1912, Vol. XIII, p. 3.
- 44) Coenen, Hermann, Die Aleuronat-Pleuritis der Kaninchen. Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Leukozyten in Exsudaten. Virchows Archiv 1901, Bd. CLXIII, S. 84.
- 45) Cohnheim, J., Über das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen bei der Entzündung. Virchows Archiv 1869, Bd. XLV, S. 333.

- 46) Cornil, Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations etc. Arch. de méd. expér. 1897, T. IX.
- 47) Councilman, Magrath and Brinckerhoff, The pathological Anatomy and Histology of Variola. Journ. of med. Research, Vol. XI, Boston 1904.
- 47a) Councilman, W. T., Acute interstitial nephritis. Journ. of experim. Med. 1898, Vol. III, p. 393.
- 48) Dantschakoff, W., Les cellules plasmatiques dans la glande sous-maxillaire du lapin. Comptes rendus de l'association des anatomistes. VII. Session, Genève 1905.
- 49) — Untersuchungen über die Entwicklung von Blut und Bindegewebe bei Vögeln. Archiv f. mikr. Anat. 1909, Bd. LXXIII, S. 117.
- 49a) —, Über die Entwicklung der embryonalen Blutbildung bei Reptilien. Verhandl. d. Anat. Gesellsch., 24. Vers. (Brüssel), 1910, S. 70.
- 50) Demoor, L., Recherches sur la Structure du Tissu réticulé. Arch. de Biol. 1893, T. XIII, p. 1.
- 51) Deganello, N., Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen. Virchows Archiv 1903, Bd. CLXXII.
- 52) Dominici, D., Sur l'Histologie de la rate normale. Arch. de méd. expér. 1900, T. XII, p. 563.
- 53) —, Sur l'Histologie de la rate au cours des états infectieux. Arch. de méd. expér. 1900, T. XII, p. 733, Taf. XIV—XVI.
- 54) —, Sur le Plan de structure du système hématopoétique des mammifères. Arch. de méd. expér. 1901, T. XIII, p. 413.
- 55) —, Le Ganglion lymphatique. L'oeuvre médico-chirurgicale, Monographies cliniques, No. 30. Paris 1902.
- 56) —, Polynucléaires et Makrophages. Arch. de méd. expér. 1902, T. XIV, S. 1.
- 57) —, De l'origine lymphatique ou amyéloïde des Polynucléaires ou leucocytes granuleux à noyau polymorphe. Fol. haematol., T. VIII, 2.
- 58) —, et Duval, Rubens, Les néoformations de centres lymphopoétiques etc. Compt. rend. Soc. Biol. 1909, Vol. LXVII, p. 800.
- 59) Downey, Hal, Die Entstehung der Mastzellen aus Lymphozyten und Plasmazellen. Anat. Anz., Verhandl. d. anat. Gesellsch. zu Leipzig 1911, S. 74.
- 60) — The origin and structure of the Plasma Cells of normal vertebrates, especially of the cold blooded vertebrates, and the eosinophils of the Lung of amblystoma. Folia haematologica 1911, Vol. XI, T. I.
- 61) — und Weidenreich, Fr., Über die Bildung der Lymphozyten in Lymphdrüsen und Milz. Archiv f. Mikr. Anat. 1912, Bd. LXXX, Abt. 1.
- 62) Doyon, E. et Dubreuil, G., Transport des particules solides par les cellules rhagiocrines. Compt. rend. hebdomad. des séances et mém. de la soc. de Biologie 1906.
- 63) Dubreuil, Origine, destinée et appareil mitochondrial des Plasmazellen du grand épiploon chez le Lapin. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1909, T. LXVII, p. 157.
- 64) Dürck, Hermann, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Pest. 6. Suppl.-Heft. Zieglers Beiträge 1904.
- 65) Durham, Herbert E., The mechanism of Reaction to Peritoneal Infection. The Journal of Pathol. and Bacteriology 1897.
- 66) V. v. Ebner-Köl liker Handbuch 1902, Bd. III.
- 67) Eccles, The great omentum, St. Bartholomews Hosp. Reports 1894, Vol. XXX, zitiert nach Rose.
- 68) Ehrlich, Lazarus u. Nägeli, Die Anämie. Nothnagels Handbuch, 2. Aufl. Wien-Leipzig 1809.
- 69) Ehrlich, Leo, Der Ursprung der Plasmazellen. Virch. Arch. 1904, Bd. CLXXV, S. 198.
- 70) Ehrlich, P., Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
- 70a) Enderlen, Histologische Untersuchung bei experim. Osteomyelitis. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1898, Bd. LII, S. 293, 507.
- 70b) Enderlen und Justi, K., Beiträge zur Kenntnis der Unnaschen Plasmazellen. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. LXII, S. 82.
- 71) Erdmann, P., Beiträge zur Kenntnis der kongenitalen Syphilis der Leber. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. LXX, S. 448.
- 71a) v. Fieandt, H., Pathogenese und Histologie der experimentellen Meningeal- und Gehirntuberkulose. Homéens Arbeiten 1911, Bd. III, S. 235.
- 72) Fischer, Heinrich, Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese. Berlin (Springer) 1910.

- 73) Fischer, O., Über die Herkunft der Lymphozyten in den ersten Stadien der Entzündung. Zieglers Beiträge 1909, Bd. XLV.
- 74) Fischer, Walther, Über die lokale Anhäufung eosinophil-gekörnter Leukozyten in den Geweben, besonders beim Krebs. Zieglers Beitr. 1912, Bd. LV, S. 1.
- 74a) Flemming, W. (und Mitarbeiter), Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikr. Anat. 1885, Bd. XXIV.
- 75) Foà, Pio, Sulla Produzione cellulare nell' Infiammazione e in altri processi analoghi. Accad. R. della Science di Torino 1902.
- 75a) — Sur la Production cellulaire dans l'inflammation etc. Arch. ital. de Biol., Vol. XXXVIII.
- 76) Fraenkel, E., Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes bei akuten Infektionskrankheiten. Grenzgebiete der Mediz. und Chir. 1903, Bd. XII, S. 419.
- 76a) — Erkrankungen des roten Knochenmarks, besonders der Wirbel bei Abdominaltyphus. Mitteil. aus Grenzgebieten usw. 1903, Bd. XI.
- 77) François, Recherches sur le développement des vaisseaux et du sang dans le grand épiploon du Lapin. Arch. de Biologie 1895, Vol. XIII.
- 78) Freidsohn, A., Zur Morphologie des Amphibienblutes. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Differenzierung der Lymphozyten. Arch. f. mikr. Anat. 1910, Bd. XXV, S. 435.
- 79) Frey, J., Über Plasmazellen und ihr Vorhandensein bei den Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane, speziell der Endometritis. Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. 1910, Bd. LXV, S. 388.
- 80) Fukushi, M., Über die pathologische Histologie der syphilitischen Aortitis mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens der Plasmazellen. Virch. Arch. 1913, Bd. CCXI, S. 331.
- 81) Gaucher, E. et Lacapère, G., Étude histologique du lymphangiome circonscrit. Arch. de méd. expér. 1900, T. XII, p. 220.
- 81a) Gött, Th., Die Speicheldrüsenkörperchen. Internat. Monatsschr. f. Anat. 1906, Bd. XXIII, S. 378.
- 82) Goldmann, Edw. E., Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. Beitr. zur klin. Chir. 1909, Bd. LXIV u. Bd. LXXVIII.
- 82a) — Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellsch. Erlangen 1910, S. 143.
- 82b) Goldzieher, W. und Goldzieher, M., Beitrag zur pathologischen Anatomie des Trachoms. Archiv f. Ophthalm. 1906, Bd. LXIII.
- 82c) Goldzieher, M., Über die Entstehung der oxyphilen Zellgranulationen. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1912, Bd. X, S. 175.
- 83) Graefer, Ludwig, Untersuchungen über die Herzbildung der Vögel. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 1907, Bd. XXIV.
- 83a) Grawitz, P., Die histologischen Veränderungen bei der eiterigen Entzündung im Fett- und Bindegewebe. Virchows Archiv 1889, Bd. CXVIII, S. 73.
- 83b) Grawitz, E., Die farblosen Zellen des Blutes und ihre klinische Bedeutung. Verh. d. Vers. d. Naturf. u. Ärzte, Breslau 1904, I. Teil, S. 202.
- 83c) Greeff, R., Pathologische Anatomie des Auges, Orth, Path. Anat. 1902, 9. Lieferung.
- 84) Greggio, Hector, Les cellules granulenses (Mastzellen) dans les tissus normaux et dans certaines maladies chirurgicales. Arch. de méd. expér. 1911, T. XXIII, p. 323.
- 84a) — Über aseptische und septische Narbenbildung. Virch. Archiv 1912, Bd. CCX, S. 15.
- 85) Grünberg, Carl, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukozyten. Virchows Archiv 1901, Bd. CLXIII, S. 303.
- 86) Gulland, G. L., The development of adenoid Tissue etc. Zit. nach Saxer, l. c. S. 363.
- 86a) — The development of lymphatic glands. Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1894, Vol. II, p. 447.
- 87) — On the granular Leukozytes. The Journal of Physiology 1895—96, Vol. XIX.
- 88) — Classification, origin and probable rôle of leucocytes, mastcells and plasmacells. Fol. haemat. 1906, Vol. III, Nr. 10/11, p. 634.
- 89) Guyot, G., Über das Verhalten der Lymphgefäße der Pleura bei proliferierender Pleuritis. Zieglers Beiträge, Bd. XXXVIII, S. 206.
- 90) Hamdi, Hassan, Über die histologischen Veränderungen bei der Pest des Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1904, Bd. XLVIII, S. 337.
- 91) — Die histologischen Veränderungen der Lymphdrüsen bei der Pest des Menschen. Med. Dissertat. Leipzig 1904.
- 92) Hammar, J. Aug., Primäres und rotes Knochenmark. Anat. Anz. 1901, Bd. XIX, S. 567.
- 93) — Zur Histogenese der Thymusdrüse. Anat. Anz. 1905, Bd. XXVII, Nr. 1, 2.

- 93a) Hammar, J. Aug., Über die Natur der kleinen Thymuszellen. Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt., 1907, Suppl.
- 94) — Fünfzig Jahre Thymusforschung. Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch. 1910, Bd. XIX, S. 1.
- 94a) — Thymus-Literatur im Jahre 1912. Zentralbl. f. experim. Med. 1913, Bd. III.
- 95) Hannes, Berthold, Über das Vorkommen und die Herkunft der Plasmazellen in der menschlichen Tränendrüse. Virch. Arch. 1911, Bd. CCV, S. 410.
- 96) Hansemann, Ein Beitrag zur Entstehung und Vermehrung der Leukozyten. Verhandl. der Anat. Gesellsch., V. Vers. zu München 1891, S. 255.
- 96a) Harbitz, Fr. und Scheel, O., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über akute Poliomyelitis. Christiania 1907.
- 97) Hart, C., Thymusstudien. Virch. Arch. 1912, Bd. CCVII, S. 27; Bd. CCVIII, S. 255.
- 98) Heger, F., Contributions à l'étude expérimentale des fonctions du grand épiploon. Institut Solvey, Travaux du Laboratoire de Physiol. 1904, Tome VI (nach Rose).
- 99) Heidenhain, M., Plasma und Zelle. 1. Lief., Jena 1907; 2. Lief., 1911.
- 100) Heineke, H., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904, Bd. XIV.
- 100a) — Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905, Bd. LXXVIII, S. 196.
- 101) Heinz, R., Weitere Studien über die Entzündung seröser Häute. Virch. Arch. 1902, Bd. CLXVII, S. 161.
- 102) Helly, Konrad, Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weißen Blutkörperchen. Zieglers Beiträge 1904, Bd. XXXVII, S. 171.
- 102a) — Die hämatopoetischen Organe. Nothnagels Handb., Bd. VIII, 1. Wien 1906.
- 102b) — Anämische Degeneration und Erythrogonien. Zieglers Beitr. 1910, Bd. XLIX, S. 15.
- 103) Herbert, H., The young Plasmacells or lymphocytes is chronic inflammatin. Journ. of Path. and Bacteriol. 1901, Vol. VII, p. 90.
- 103a) Hertz, R., Über das Vorkommen, Natur und Herkunft der Plasmazellen in der Milz, Fol. haemat. 1912, Bd. XIII, S. 177.
- 104) Herzog, Georg, Einheilungsvorgänge am Peritoneum. Zieglers Beiträge 1912, Bd. LIII.
- 105) Hesse, Ph., Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarkes bzw. der Leukozyten. Virch. Arch. 1912, Bd. CLXVII, S. 231, Taf. VIII.
- 105a) Hirschfeld, Myeloide Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 701.
- 106) Hoffmann, Rudolf, Über das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zugleich ein Beitrag zur Plasmazellenfrage. Zieglers Beiträge 1904, Bd. XXXV, S. 317.
- 106a) Homén, E. A., Experimentelle und pathologische Beiträge zur Kenntnis der Hirnabszesse. Homéns Arbeiten 1913, N. F., Bd. I.
- 107) Horwitz, K., Über Histologie des embryonalen Knochenmarkes. Wiener med. Wochenschr. 1904, 54. Jahrg., Nr. 31.
- 108) Huguenin, Untersuchungen über Gewebsmastzellen. Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch., 15. Tagung Straßburg 1912, S. 97.
- 109) — Mastzellen mit sudanophilen Granula. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1912, Bd. XXIII, S. 725.
- 110) Huntington, G. S., Über die Histogenese des lymphatischen Systems beim Säugetierembryo. Verhandl. der Anat. Gesellsch., 24. Vers 1910, S. 76.
- 110a) Hynek, K., Zur Monozytenfrage. Folia haem. 1912, Bd. XIII, S. 345.
- 111) Janowski, W., Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie 1895, Bd. XXXVI, S. 8.
- 112) Joannovics, G., Über das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unnassen Plasmazellen bei verschiedenen pathologischen Prozessen. Zeitschr. f. Heilkunde 1899, Bd. XX, S. 159.
- 113) — Über Plasmazellen. Referat auf d. 81. Vers. d. Naturfr. u. Ärzte in Salzburg. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1909, Bd. XX, S. 1011.
- 113a) Jordan, H. E. and Flippin, J. C., Haematopoesis in Chelonia. Fol. haem. 1913, Vol. XV, p. 1.
- 114) Joest, E. und Emshoff, E., Studien über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels und die Frühstadien der Lymphdrüsentuberkulose. Virchows Archiv 1912, Bd. CCX, S. 188.
- 114a) — Zur Histogenese der Lymphdrüsentuberkulose. Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch. 1912, 15. Tagung, S. 101. Straßburg.
- 115) Jolly, J., Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. Arch. de méd. expér. 1898, No. 4/5, p. 544; 616.

- 116) Jolly, J., Sur les „Plasmazellen“ de grand épiploon. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1900, Sér. XI, T. II, p. 1104.
- 117) — Karyokinèse des Globules blancs dans la lymphe péritonéale du Rat. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1900, Sér. XI, T. II, p. 710.
- 118) — Recherches sur la Formation des Globules rouges des mammifères. *Arch. d'anat. microsc.* 1907, T. IX, p. 134.
- 119) — Clasmatoocytes et Mastzellen. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1900, Sér. XI, T. II, p. 609.
- 119a) — et Acuna, Les Leucocytes du sang chez les embryons des mammifères. *Arch. d'anat. microsc.* 1905, Tome VII, p. 257.
- 120) Jost, Joh., Beitrag zur Lehre von der Blutentwicklung des embryonalen Rindes und Schafes. *Arch. f. mikr. Anat.* 1903, Bd. LXI, S. 667.
- 121) Israel, O., Über aktive Lymphozytose und die Mechanik der Emigration. *Berl. klin. Wochenschr.* 1905, Nr. 18.
- 121a) Justi, K., Über die Plasmazellen usw. *Virchows Archiv* 1897, Bd. CL.
- 122) Kanthack, A. and Hardy, W. B., The morphology and distribution of the wandering cells of Mammalia. *Journal of Physiology* 1894/95, Vol. XVII.
- 123) Kischensky (und Mitarbeiter), La Peste et le Cholera à Odessa en 1910. Edition de la Municipalité de la Ville d'Odessa. Odessa 1911. Partie anatomo-pathologique.
- 123a) Kiéner et Duclert, Sur la mode de formation et de guérison des abcès. *Arch. de méd. expér.* 1893, Tome V.
- 124) Klemensiewicz, R., Pathologie der Lymphströmung. — Krehl-Marchand, *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II, 1, Kap. III.
- 125) — Weitere Beiträge zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Wanderzellen, Phagozyten und Eiterzellen. *Zieglers Beiträge* 1902, Bd. XXXII, S. 351.
- 126) Kling, C. A., Studien über die Entwicklung der Lymphdrüsen beim Menschen. *Arch. f. mikr. Anat.* 1904, Bd. LXIII, S. 575.
- 127) Klippel, M. et Weil, M. P., De l'inflammation à cellules plasmatiques. *Arch. de méd. expér.* 1909, T. XXI, p. 190.
- 128) Krompecher, Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. *Zieglers Beiträge* 1900, Bd. XXIV, S. 163.
- 128a) Kurpjuweit, Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1904, Bd. LXXX, S. 168.
- 129) Labbé, M., Étude du ganglion lymphatique dans les infections aiguës. Thèse de Paris 1898.
- 130) Lacapère, G., Le Macrophage. Étude histologique et physiologique de la cellule lymphoconjonctive. Thèse, Paris 1902.
- 130a) Laquer, Fr., Über die Natur und Herkunft der Speicheldrüsen usw. *Frankf. Zeitschr.* 1912, Bd. XI, S. 79.
- 131) Levaditi, Über Lymphozytengranula. *Virchows Archiv* 1905, Bd. CLXXX, S. 436.
- 132) Löhlein, M., Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. Beiheft 2 zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XVI, Leipzig 1912.
- 133) Löwit, M., Beziehungen der einzelnen Leukozytenformen untereinander. *Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse* 1900, Bd. VII.
- 133a) — Über die Bildung roter und weißer Blutkörperchen. *Sitzungsber. d. Wiener Akad.*, Bd. LXXXVIII, 3. Teil, S. 356.
- 134) — Über Neubildung und Zerfall weißer Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. *Sitzungsber. d. Wiener Akad.* 1885, Bd. XCII, 3. Teil, S. 22.
- 135) — Die Entstehung der polynukleären Leukozyten. *Fol. haematolog.* 1907, 4. Jahrg., S. 473.
- 135a) Loeb, Leo, Über den Einfluß von chemischen und physiologischen Umgebungsveränderungen auf die Blutzellen von *Limulus*, und insbesondere auf ihre Granula. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 1910, Bd. CXXXI, S. 465.
- 136) Löw, J., Zur Frage der Blutbildung in der menschlichen Thymus. *Wiener klin. Wochenschr.* 1911, Nr. 12.
- 136a) Lubarsch, O., Kap. Entzündung in Aschoff, *Lehrbuch der Pathol. Anat.* 1904, Bd. I.
- 137) Mac Callum, W. G., Beitrag zur pathologischen Anatomie des Lungenrotzes. *Zieglers Beiträge* 1902, Bd. XXXI, S. 440.
- 137a) — Die Beziehungen der Lymphgefäße zum Bindegewebe. *Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt.*, 1902.
- 138) — On the Mechanism of absorption of granular materials from the Peritoneum. *Johns Hopkins Hosp. Bullet.* 1903, Vol. XIV, p. 146.

- 139) Mac Clure, C. F. W., The extra-intimal Theory and the Development of the mesenterical Lymphatics in the Domestic Cat (*Felis dom.*). Verhandl. d. Anat. Gesellsch. 1910, 24. Vers., S. 101.
- 140) Mallory, F. B., A histological study of typhoid fever. Journal of experim. Medicine 1898, Vol. III, p. 6.
- 141) Marchand, Emil, Über die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluß des Jodoforms hierauf. Virchows Archiv 1883, Bd. XCIII, S. 518.
- 142) Marchand, F., Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge 1888, Bd. IV.
- 143) — Über die Veränderungen der Peritonealepithelien (Deckzellen) bei der Einheilung kleiner Fremdkörper. Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförderung d. ges. Naturw. 1897, Nr. 3, Mai.
- 144) — Über die Bedeutung der großkernigen Wanderzellen bei der durch Einführung kleiner Fremdkörper in die Bauchhöhle erzeugten Entzündung. Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförderung d. ges. Naturw., Marburg 1897, Nr. 6, August.
- 145) — Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch., 1. Tagung, Düsseldorf 1898 (Berlin 1899), S. 63.
- 146) — Über Clasmatozyten, Mastzellen und Phagozyten des Netzes. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1901, Bd. IV, S. 124.
- 147) — Der Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie, herausg. v. Bruns und von Bergmann, 16. Lieferung, 1901.
- 148) — Über die histologischen Veränderungen bei der Pest. Münch. med. Wochenschrift 1903, Nr. 38.
- 148a) Marchand, F. und Ledingham, Über Infektion mit Leishmanschen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1904, Bd. XLVII.
- 149) — Über die Entzündung. Mediz. Klinik 1912, Nr. 50.
- 149a) Marcus, H., Über die Thymus. Lebenslauf einer Thymuszelle. Verh. der Anat. Gesellsch., Würzburg 1907, S. 237.
- 150) v. Marschalkó, Th., Über die sog. Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis, Bd. XXX.
- 151) — Zur Plasmazellenfrage. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1899, Bd. X, S. 851.
- 152) Martinotti, L., Sul comportamento delle Plasmazellen e dei Vasi nei ganglii linfatici in seguito al taglio dei nervi. Arch. per le Science med. 1910, H. 5.
- 153) — La Questione del passaggio delle plasmazellen nel sangue. „Patologica“ 1910, II, No. 34.
- 154) — Le Plasmazellen. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e delle Pelle, Fasc. IV e V, Milano 1910.
- 155) Marwedel, Georg, Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eiterigen Entzündung. Zieglers Beiträge, Bd. XXII.
- 156) Maximow, A.I., Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge 1903, 5. Suppl.-Heft.
- 157) — Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderungen des Narbengewebes. Zieglers Beiträge 1903, Bd. XXXIV, S. 153.
- 158) — Über entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weißen Ratte und die dabei auftretenden Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen. Zieglers Beiträge 1904, Bd. XXXV, S. 93.
- 159) — Beiträge zur Histologie der eiterigen Entzündung. Zieglers Beiträge 1905, Bd. XXXVIII, S. 301.
- 160) — Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Arch. f. Mikr. Anat. 1906, Bd. LXVII, S. 680.
- 161) — Über entzündliche Bindegewebsneubildung beim Axolotl. Zieglers Beiträge, Bd. XXXIX, S. 333.
- 162) — Experimentelle Untersuchungen zur postfetalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Zieglers Beiträge 1907, Bd. XLI, S. 122.
- 163) — Über embryonale Blutbildung, Bemerkungen zu dem Referat H. Schriddes. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1909, Bd. XX, Nr. 4.
- 164) — Über die embryonale Blutbildung, Erwiderung an Herrn Dr. Schridde. Ebenda, Bd. XX, Nr. 18, S. 517.
- 165) — Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. I. Die frühesten Entwicklungsstadien usw. Arch. f. Mikr. Anat. 1909, Bd. LXXIII.
- 166) — Untersuchungen usw. II. Über die Histogenese des Thymus bei Säugetieren. Arch. f. Mikr. Anat. 1909, Bd. LXXIV, S. 525.

- 166a) Maximow, Al., Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der Blutelemente. *Fol. haemat.* 1909, Bd. VIII, S. 125.
- 167) — Untersuchungen usw. III. Die embryonale Histogenese des Knochenmarks bei Säugetieren. *Arch. f. Mikr. Anat.* 1910/11, Bd. LXXVI.
- 167a) — IV. Histogenese der Thymus der Amphibien. Dasselbst 1912, Bd. LXXIX, S. 560.
- 167b) — V. Embryologische Entwicklung der Thymus bei Selachiern. Dasselbst 1912, Bd. LXXX, S. 39.
- 168) Mayer, Sigm., Beitrag zur histologischen Technik. *Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss., math.-phys. Klasse*, Bd. LXXXV, Abt. 3.
- 169) Melissenos, C., Über Erythroblasten des großen Netzes. *Anat. Anz.*, Bd. XV, Nr. 22, S. 430.
- 169a) Merkel, H., Über entzündliche und infektiöse Neubildung und pathologische Organisation. *Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse* 1903, Bd. IX, 2.
- 170) Metschnikoff, El., *Leçons sur la Pathologie comp. de l'inflammation*. Paris 1892.
- 171) Merzbacher, L., Die Beziehung der Syphilis zur Lymphozytose der Cerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der meningitischen Reizung. *Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie* 1906, Bd. XXIX, S. 304 u. 352. *Forts. in Nr. 192, Juli 1905.*
- 172) Meves, Fr., Über Strukturen in den Zellen des embryonalen Stützgewebes sowie über die Entstehung der Bindegewebsfibrillen, insbesondere derjenigen der Sehne. *Arch. f. Mikr. Anat.* 1910, Bd. LXXV, S. 149.
- 172a) — Zur Einigung zwischen Faden- und Granulalehre des Protoplasmas. *Beobachtungen an weißen Blutzellen*. *Arch. f. Mikr. Anat.* 1910, Bd. LXXV, S. 642.
- 173) Meyer, E., Plasmazellen im normalen Ganglion Gasseri des Menschen. *Anat. Anz.* 1906, Bd. XXVIII, S. 81.
- 174) Meyer, Erich und Heineke, Albert, Über Blutbildung bei schwerer Anämie und Leukämie. *Arch. f. klin. Med.* 1907, Bd. LXXXVIII, S. 435.
- 175) Michaelis, Leonor u. Wolff, Alfr., Über Granula in Lymphozyten. *Virchows Archiv* 1902, Bd. CLXVII, S. 151, Taf. IVa. (Siehe dazu die Anmerkung von Ehrlich, S. 160.)
- 176) Miller, J. W., Über die histologische Differentialdiagnose der gonorrhoeischen Salpingitis. *Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie* 1912, Bd. XXXVI.
- 177) Minervini, Raffaele, Über die Neubildung von Blutgefäßen. *Virchows Archiv* 1912, Bd. CCIV, S. 75.
- 178) Minot, Ch. F., Die Entstehung des Angioblastes und die Entwicklung des Blutes. *Handb. d. Entwicklungsgeschichte des Menschen*, herausg. v. Keibel u. Mall 1911, Bd. II, S. 483.
- 179) Moenckeberg, J. G., Über das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. *Zieglers Beiträge* 1903, Bd. XXXIV, S. 489.
- 180) Mollier, S., Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. *Arch. f. Mikr. Anat.* 1909, Bd. LXXIV, S. 474.
- 181) — Entwicklung der embryonalen Blutgefäße. *Handb. d. Entwicklungsgesch. von Hertwig*, Bd. I.
- 182) — Über den Bau der kapillaren Milzvenen. *Arch. f. Mikr. Anat.* 1910/11, Bd. LXXIV, S. 608.
- 183) Morawitz P. und Rehn, E., Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* 1907, Bd. XCII, S. 109.
- 184) Muir, Rob., The reaction of the bonemarrow and other leukocytes forming tissues in infections. *Transact. of the Path. Soc. of London* 1902, p. 379.
- 185) Muscatello, G., Über den Bau und das Aufsaugevermögen des Peritoneum. *Anatom. und experim. Untersuchungen*. *Virchows Archiv* 1895, Bd. CXLII, S. 327.
- 186) Nägeli, Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. *Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin*. 27. Vers. München 1906, S. 580.
- 187) Neumann, E., Hämatologische Studien. II. Die Variabilität der Leukozyten, zugleich ein Beitrag zur Entzündungslehre. *Virch. Arch.* 1903, Bd. CLXXIV, S. 41.
- 188) — Hämatologische Studien. Leukozyten und Leukämie. *Virchows Arch.* 1912, Bd. CCVII, S. 379; cf. Bd. CXLIII und CLXXIV.
- 189) Neumann u. Schreiber, Clasmatozyten und Mastzellen. *Festschr. f. Jaffé*.
- 190) Nikiforoff, M., Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung des Granulationsgewebes. *Zieglers Beitr.* 1890, Bd. VIII, S. 400.
- 191) Nissl, Fr., Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. *Histologische und histopathologische Arbeiten usw.* 1904, Bd. I, S. 315.

- 192) Orsós, F., Beiträge zur Kenntnis der Wandermilz und der Splenomegalie. Virch. Arch. 1909, Bd. CXC VII, S. 91.
- 192a) Orth, J., Über Exsudatzellen im allgemeinen und die Exsudatzellen bei verschiedenen Formen von Meningitis im besonderen. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 3.
- 193) Oseki, S., Über makroskopische latente Meningitis und Enzephalitis bei akuten Infektionskrankheiten. Zieglers Beiträge 1912, Bd. LII, S. 540.
- 194) Papadia, G., Sulle plasmacellule e sui fenomeni reattivi nella cisticercosi cerebrale. Rivista di patologia nervosa e mentale 1909, T. VIII. Ref. Zentralbl. f. pathol. Anat. 1910, Bd. XXI, S. 639.
- 195) Pappenheim, Vergleichende Untersuchungen über das Knochenmark. Virch. Arch. 1899, Bd. CLVII.
- 196) — Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virchows Archiv 1901, Bd. CLXV, S. 365; Bd. CLXVI, S. 425.
- 197) — Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoeischen Urethral-Sekret. Virchows Archiv 1901, Bd. CLXIV, S. 72.
- 198) — Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellenfrage. Dazu Anhang: Die Histogenese des Tuberkels betreffend. Virch. Arch. 1902, Bd. CLXIX, S. 372.
- 199) — Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905.
- 200) — (Zur Mitteilung Dominicis.) Fol. haemat., Bd. VIII, S. 107.
- 201) — Über Lymphozyten und aktive Lymphozytose. Fol. haemat. 1906, Bd. III, No. 3.
- 202) — Über die Deutung und Bedeutung einkerniger Leukozytenformen in entzündlichen Zellanhäufungen mit besonderer Rücksicht auf lokale Eosinophilie. Fol. haemat. 1909, Bd. VIII, Nr. 1.
- 202a) — Prolegomena zur theoretischen Hämomorphologie. Dasselbst, Bd. VIII, S. 343.
- 202b) — und Ferrata, Die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Fol. haemat. 1910, Bd. X, S. 78.
- 203) Pappenheimer, Alwin, M., A contribution to the normal and pathological histology of the Thymus gland. Journ. of med. research 1910, Vol. XXII, Nr. 1. (Ref. Zentralbl. f. pathol. Anat., Bd. XXII, S. 842.)
- 204) — Further Studies of the Histology of the Thymus. American Journal of Anatomy 1913, Vol. XIV, 3.
- 205) Pardi, F., Eritrociti nucleati and anucleati leukoblastice e cellule giganti nel grande omento del coniglio. Arch. ital. di anatom. e di embriol. 1904, Vol. IV, p. 330.
- 206) Paremussow, Iwan, Zur Kenntnis der Zellen der Milzpulpa. Fol. haemat. 1911, Bd. XII, S. 195.
- 206a) Pascheff, C., Plasmazelluläre Bildungen der Bindehaut und der Hornhaut. Arch. f. Ophthalm. 1909.
- 206b) — Über die hämatopoetische Funktion der Bindehaut. Fol. haemat. 1912, Bd. XIII, S. 83.
- 207) Plato, J., Über die vitale Färbbarkeit der Phagozyten des Menschen und einiger Säugetiere mit Neutralrot. Arch. f. mikr. Anat. 1900, Bd. LVI.
- 208) Ponfick, E., Über die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Virch. Arch., Bd. LVI.
- 209) Porcile, Vittorio, Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber. Zieglers Beiträge 1904, Bd. XXXVI.
- 209a) Poscharissky, J. F., Über heteroplastische Knochenbildung. Zieglers Beiträge 1905, Bd. XXXVIII, S. 135.
- 210) Proell, F., Lipoid Substanz und basophile Granula in Plasmazellen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1911, Bd. XXII, H. 9, S. 385.
- 211) Pröschner, Fr., Über experimentelle Erzeugung von Lymphozytenexsudaten. Virch. Arch. 1905, Bd. CLXXIX, S. 28.
- 211a) Proschkin, G., Polyomyelitis. Zieglers Beiträge 1911.
- 212) Rabinowitsch, Dina, Die Leukozyten verschiedener Altersstufen. Untersuchungen über die Leukozyten gesunder Kinder. Arch. für Kinderheilk. 1912, Bd. LIX, Heft 3/4, S. 161.
- 213) Ranvier, L., Des clasmatoctes. Comptes rend. de l'acad. des sc. janv. 1890, p. 165.
- 214) — De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans le tissu enflammé. Compt. rend. 1891, Tome CXII, p. 920.
- 215) — De l'endothélium du Péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale. Compt. rend. de l'ac. des sc. 1891, Nr. 112, p. 842.
- 216) — Morphologie et Développement des vaisseaux lymphatiques chez les Mammifères. Arch. d'anat. microsc. 1897, Tome I, p. 69, 134.
- 217) — Des Clasmatoctes. Archives d'anat. microsc. 1900, Tome III, p. 122.

- 218) v. Recklinghausen, F., Über Eiter- und Bindegewebskörperchen. Virch. Arch. 1863, Bd. XXVIII.
- 218a) Regaud Cl. et Crémien, R., Données relatives aux petites cellules ou lymphocytes du parenchyme thymique d'après les résultats de la Röntgénisation du thymus, chez le Chat. Compt. rend. Soc. de Biol. 1912, Tome LXXII, p. 253, 523; s. auch daselbst 1911, p. 501 und 1913.
- 219) Renaut, J., Les cellules connectives rhagiocrines. Archives d'anat. microsc. 1907, Tome IX, p. 495.
- 220) Renaut, J. et Dubreuil, G., Les cellules rhagiocrines possèdent un intense pouvoir phagocytaire. Compt. rend. Soc. Biol. 1906, Tome IX, p. 126.
- 221) Renn, Pius, Zur Funktionsfrage der Gaumenmandel. Zytodiagnostische und histopathologische Untersuchungen. Zieglers Beitr. 1912, Bd. LIII, 1.
- 221a) Retterer, Ed. et Lelièvre, Aug., Structure et Histogenèse des végétations adénoïdes. Arch. de méd. expér. 1911, Tome XXIII, p. 387.
- 222) Rheindorff, Zur Plasmazellenfrage bei der progressiven Paralyse. Virch. Arch. 1909, Bd. CXCVIII, p. 280.
- 223) Ribbert, Über Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Zieglers Beiträge, Bd. VI.
- 224) — Über den Verlauf der durch Staphylococcus aureus in der Haut von Kaninchen hervorgerufenen Entzündungen. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 6.
- 225) — Das pathologische Wachstum der Gewebe (S. 34). Bonn 1896.
- 226) — Beteiligung der Leukozyten an der Neubildung des Bindegewebes. Zentralbl. für pathol. Anat. 1891, Bd. I, Nr. 21.
- 227) — Beiträge zur Entzündung (mehrkernige Leukozyten und Lymphozyten). Virch. Arch. 1897, Bd. CL, S. 391.
- 228) — Die Bedeutung der Entzündung. Bonn 1905.
- 229) — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie (S. 344). 2. Aufl., Leipzig 1905.
- 230) — Über die Bedeutung der Lymphdrüsen. Med. Klinik 1907, Nr. 51.
- 231) — Die Entwicklungsstörung der Thymusdrüse bei kongenitaler Lues. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1912, Bd. XI, S. 209.
- 232) — Experimente zur Entzündung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 2174.
- 233) — Über die Emigration im allgemeinen und bei der Pneumonie im besonderen. Virch. Arch. 1912, Bd. CCIX, S. 456.
- 233a) Rieux, Du grano mono nucléaire. Fol. haemat. 1910, Bd. X.
- 233b) Rindfleisch, E., Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre, 5. Aufl., 1878, S. 84, 6. Aufl., 1886, S. 128.
- 234) Rössle, R. u. Joshida, Tango, Das Gitterfasergerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beitr. 1909, Bd. XLV, S. 110.
- 235) Roger, H. et Josué, O., La moëlle osseuse à l'état normal et dans les infections. Monographies cliniques 1899, Nr. 21. Paris.
- 236) Roger, H., Josué, O. et Weil, E., La moëlle osseuse dans la variole. Arch. de méd. expér. 1900, T. XII, 5, p. 545.
- 237) Rose, Carl, Das Verhalten des großen Netzes nach intraperitonealen Injektionen körniger Stoffe. Inaug.-Diss. Straßburg 1907.
- 238) Rudberg, Studien über die Thymusinvolution. I. Röntgenbestrahlung. Archiv f. Dermat. u. Physiol. 1907. Anat. Abt., Suppl.
- 239) Rückert, Entstehung des Blutes und der außerembryonalen Gefäße in den meroblastischen Eiern. Hertwigs Handb. d. Entw.-Gesch., Bd. I, 1, S. 1090.
- 239a) Sabin, Florence, Die Entwicklung des Lymphgefäßsystems. Keibel-Mall, Handbuch d. Entwicklungsgesch. 1911, Bd. II.
- 239b) Sacerdotti und Frattin, Heteroplastische Knochenbildung. Virchows Archiv, Bd. CLXVIII.
- 239c) Salkind, J., Sur l'organisation der thymus. Anat. Anz. 1912, Bd. XLI, Nr. 6/7.
- 240) Saltykow, S., Über bluthaltige Lymphdrüsen beim Menschen. Zeitschr. f. Heilkunde 1900, Bd. XXI, H. 10.
- 241) — Über die sogenannten Typhuszellen. Zeitschr. f. Heilkunde 1900, Bd. XXI, H. 10.
- 242) Saxer, Franz, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Merkel-Bonnet, Anatom. Hefte 1896, Bd. XIX (Bd. VI, S. 3).
- 242a) Szeesi, St., Experimentelle Studien über Serosa-Exsudatzellen. Fol. haem. 1912, Bd. XIII, 1. T.
- 243) Schaffer, J., Über das Vorkommen eosinophiler Zellen in der menschlichen Thymus. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1891, Nr. 22.

- 244) — Die Plasmazellen. Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze (Gaupp und Nagel). Jena 1910.
- 245) — Das thymo-lymphatische System des Maulwurfs und der Spitzmaus, 2. T. Morphologie und Histologie. Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. in Wien, Bd. CXVII, Abt. 3, 1908; Bd. CXVIII, Abt. 3, 1909.
- 246) Schlesinger, Arthur, Über Plasmazellen und Lymphozyten (Benda). Virch. Arch. 1902, Bd. CLXIX, S. 428.
- 246a) Schmidt, M. B., Über Blutzellenbildung in der Leber und Milz. Zieglers Beiträge, Bd. XI, S. 199.
- 247) Schott, Ed., Morphologische und experimentelle Untersuchungen über Bedeutung und Herkunft der Zellen der serösen Höhlen und der sogenannten Makrophagen. (Weidenreich, Studien etc., 7. Forts.) Arch. f. mikr. Anat. 1909, Bd. LXXIV, S. 143.
- 248) Schottlaender, J., Über Eierstockstuberkulose. Jena 1897.
- 249) Schridde, H., Beiträge zur Lehre von den Zellkörnclungen. Die Körnelungen der Plasmazellen. Merkel-Bonnet, Anatom. Hefte 1905, H. 85/86.
- 249a) — Zur Histologie des Rhinoskleroms. Arch. f. Dermatol. u. Physiol. 1905, Bd. LXXIII, Nr. 1/3.
- 250) — Weitere Untersuchungen über die Körnelungen der Plasmazellen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1905, Bd. XVI, S. 433.
- 251) — Über extravaskuläre Blutbildung bei angeborener Lymphozythämie und kongenitaler Syphilis. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1905, IX. Jahrg., S. 220.
- 252) — Histologische Untersuchungen der Conjunctivitis gonorrhoeica neonatorum. Zeitschr. f. Augenheilkunde 1906, Bd. XIV, S. 525.
- 253) — Über die Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1906, X. Jahrg., S. 110.
- 254) — Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Zieglers Beiträge 1907, Bd. XLI, S. 213.
- 254a) — Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch. 1907, Bd. XI, S. 360.
- 255) — Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Referat auf d. Naturf.-Vers. zu Köln 11. Okt. 1908. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1908, Bd. XIX, Nr. 21.
- 256) — Die embryonale Blutbildung. Erwiderung an Prof. Maximow. Dasselbst 1909, Bd. XX, Nr. 10.
- 257) — Schlußbemerkung an Prof. Maximow. Dasselbst, Bd. XX, Nr. 18, S. 824.
- 258) — Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Jena 1910.
- 259) — Die Bedeutung der eosinophil gekörnten Blutzellen im menschlichen Thymus. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49.
- 260) — Untersuchungen zur Entzündungsfrage. Die Entstehung der kleinzelligen Infiltrate in der Niere bei Scharlach und Diphtherie. Zieglers Beiträge 1912. (Siehe auch Zentralbl. f. pathol. Anat. 1912, Bd. XXIII, S. 902.)
- 261) Schröder, P., Ein Beitrag zur Histopathologie der Tabes dorsalis. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1906, Bd. XXIX, N. F. Bd. XVII, S. 585.
- 262) Schröder, R., Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums. Archiv f. Gynäkologie, Bd. XCVIII, 1.
- 262) Schulemann, Werner, Beiträge zur Vitalfärbung. Arch. f. mikr. Anat. 1912, Bd. LXXIX, S. 223.
- 264) Schultze, O., Die vitale Methylenblau-Reaktion der Zellgranula. Anat. Anz. 1887, Bd. II, S. 684.
- 265) Schwarz, Gottfr., Über die Herkunft der einkernigen Exsudatzellen bei Entzündungen. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 44.
- 265a) — Studien über die im großen Netz von Kaninchen vorkommenden Zellformen. Virchows Archiv, Bd. CLXXIX, S. 209.
- 266) Selling, Laurence, Benzol als Leukotoxin. Zieglers Beiträge 1911, Bd. LI, S. 576.
- 266a) Senator, H., Über lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. LIV, 1. T.
- 267) Simmonds, M., Nabelschnurentzündung und Syphilis. Virchows Archiv 1912, Bd. CCIX, S. 146.
- 267a) Speroni, Über das Exsudat bei Meningitis. Arbeiten a. d. path. Inst. zu Berlin 1906.
- 267b) Spielmeyer, W., Die Trypanosomenkrankheiten. Jena 1909.
- 268) Sternberg, K., Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates. Wiesbaden 1905.

- 268a) — Über das Vorkommen von einkernigen neutrophil granulierten Leukozyten in der Milz. Zentralbl. f. Pathol. 1905, Bd. XVI, Nr. 23.
- 269) — Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der myeloiden Metaplasie. Zieglers Beiträge 1909, Bd. XLVI, S. 586.
- 270) — Pathologie der weißen Blutkörperchen und der blutbildenden Organe. Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol., Bd. II, Kap. VI, VII. Leipzig 1912.
- 271) Stöhr, Ph., Über Mandeln- und Balgdrüsen. Virch. Arch. 1884, Bd. XCVII, S. 211.
- 271a) — Über die Entwicklung der Darmlymphknötchen und über die Rückbildung von Darmdrüsen. Archiv f. mikr. Anat. 1898, Bd. LI.
- 272) — Über die Natur der Thymuselemente. Anatom. Hefte 1906, Bd. XXXI.
- 273) — Über die Abstammung der kleinen Thymuszellen. Anatom. Hefte (Merkel-Bonnet) 1910, Bd. XLI, H. 123/124.
- 274) Van der Stricht, De la première origine du sang et des capillaires sanguines dans l'aire vasculaire du lapin. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1895, X. Sér., Tome II, p. 181.
- 274a) Stschastnyi, Über die Histogenese der eosinophilen Granulationen im Zusammenhang mit der Hämolyse. Zieglers Beiträge 1905, Bd. XXXVIII, S. 456.
- 275) Thomé, Rich., Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Lymphknoten. I. Das Retikulum. Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. 1902, Bd. XXXVII, S. 133.
- 276) Toldt, C., Die Darmgekröse und Netze im gesetzmäßigen und gesetzwidrigen Zustand. Denkschriften der K. Akademie der Wissensch., Math.-naturw. Kl., 1879, Bd. XLI; 1889, Bd. LVI, S. 1.
- 276a) Türk, W., Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Ref. a. d. 80. Vers. d. Naturf. u. Ärzte (Köln). Path. Zentralblatt 1908, Bd. XIX, S. 895.
- 276b) — Vorlesungen über klinische Hämatologie, 1904, Bd. I; 1912, Bd. II.
- 276c) Tuve, Ernst, Über die sog. Duboisschen Thymusabszesse. Dissertation, Leipzig 1964.
- 277) Unna, P. G., Über Plasmazellen, insbesondere beim Lupus. Monatsbl. f. prakt. Dermat. 1891, Bd. XII, S. 296 und zahlreiche andere Arbeiten über denselben Gegenstand.
- 278) — Histologischer Atlas der Pathologie der Haut 1897—1910, Taf. 32—33, Lief. 6, 7. Plasmazellen 1903.
- 279) Unna, P. G. u. Golodetz, L., Zur Chemie der Haut. Dermatol. Wochenschr. 1913, Bd. LVI.
- 279a) — Die Chemie der Haut. Jena 1913.
- 280) Uskoff, N., Die Blutgefäßkeime und deren Entwicklung beim Hühnerembryo. Mém. de l'acad. imp. de St. Petersburg, Tome XXXV, 4.
- 280a) — De la rate suivant les globules blancs du sang et le nombre de ces derniers. Arch. des Sciences biol., Tome V, 1.
- 281) Versé, M., Periarteriitis nodosa und Arteriitis syphilitica. Zieglers Beiträge, Bd. XL, S. 409.
- 282) Veratti, T., Ricerche sulla origine delle Plasmazellen. Pavia 1905.
- 283) Vogt, Das Vorkommen von Plasmazellen in der menschlichen Hirnrinde. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 1901, 3. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1901, Bd. XII, S. 739.
- 284) Waldeyer, W., Über Bindegewebszellen. Arch. f. mikr. Anat. 1875, Bd. XI, S. 176.
- 284a) — Über Bindegewebszellen, besonders über Plasmazellen. Sitzungsber. der K. P. Akad. d. Wiss. 1895, Bd. XXXIV.
- 285) Wallgren, Axel, Zur Kenntnis der Plasmastruktur der Plasmazellen. Zieglers Beiträge 1912, Bd. LI, S. 227.
- 285a) — Pathogenese und Histologie der experimentellen Lebertuberkulose. Homéns Arbeiten 1911, Bd. III, S. 139.
- 286) — Zur Kenntnis der feineren Histologie und Pathogenese der Heine-Medinschen Krankheit. Arb. aus dem pathol. Institut der Universität Helsingfors, Neue Folge, Bd. I, H. 1/2. Jena 1913.
- 286a) — Zur Kenntnis der lymphoiden Zellen des Kaninchenblutes. Fol. haemat. Folge, Bd. I, H. 1/2. Jena 1913.
- 287) Weidenreich, Fr., Zur Frage der embryonalen Blutbildung. Zentralbl. für allg. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. XX, Nr. 18, S. 827.
- 288) — Studien usw. II. Bau und morphologische Stellung der Blutlymphdrüsen Arch. f. mikr. Anat. 1904, Bd. LXV, S. 1.

- 289) — Über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im postfötalen Leben. Verhandl. der Anat. Gesellsch. (Genf) 1905, S. 71.
- 290) — Über Speichkörperchen, ein Übergang von Lymphozyten in neutrophile Leukozyten, 1908, Bd. V, 1.
- 291) — Zur Kenntnis der Zellen mit basophilen Granulationen im Blut und Bindegewebe. Fol. haemat. 1908, Bd. V, S. 136.
- 291a) — Studien. V. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukozyten. Archiv f. mikr. Anat. 1908, Bd. LXXII, S. 209.
- 292) — Studien. VI. Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukozyten — Lymphozyten — des Blutes und der Lymphe. Arch. f. mikr. Anat. 1909, Bd. LXXIII.
- 292a) — Entstehung und Bedeutung der eosinophilen Leukozyten. Verhandl. d. anat. Gesellsch. 1908, Bd. XXII, S. 81.
- 293) — Die Morphologie der Blutzellen und ihre Beziehung zueinander. The Anatomical Record 1910, Vol. IV, 9.
- 294) — Blutkörperchen und Wanderzellen. Jena 1911.
- 295) — Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911.
- 296) — Die Thymus des erwachsenen Menschen als Bildungsstätte ungranulierter und granulierter Leukozyten. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48. (Versamml. Deutscher Naturf. und Ärzte in Münster 1912.)
- 297) Weishaupt, E., Zur Lehre von der Endometritis und der Bedeutung der Plasmazellen bei pathologischen Gewebsreaktionen (Entzündung). Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1908, Bd. LXXXII, S. 52.
- 298) Werzberg, A., Neue experimentelle Beiträge zur Frage der myeloiden Metaplasie. Virchows Archiv 1911, Bd. CCIV, S. 212.
- 299) Wickman, Studien über Poliomyelitis acuta. Arb. aus d. pathol. Inst. von Helsingfors 1905, Bd. I, S. 117.
- 299a) Wiesel, Pathologie der Thymus. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse 1911, Jahrgang XV, S. 2.
- 300) Wlassow, K. und Sepp, E., Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphozyten des Blutes. Virchows Archiv 1904, Bd. CLXXVI, S. 185.
- 300a) Wolff, A., Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. XLV, S. 385.
- 300b) — und v. Torday, Experimentelle Erzeugung von Lymphozyten-Exsudaten. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 49.
- 301) Ziegler, E., Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel-elemente usw. Würzburg 1875.
- 302) — Untersuchungen über pathologische Gewebs- und Gefäßneubildung. Würzburg 1876.
- 303) — Über entzündliche Bindegewebsneubildung. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1902, Bd. V, S. 28.
- 304) Ziegler, E. H., Die Entstehung des Blutes der Wirbeltiere. Berichte d. Naturf.-Gesellsch. in Freiburg i. Br. 1889, Bd. IV.
- 305) Ziegler, Kurt, Histologische Untersuchungen über das Ödem der Haut und des Unterhautzellgewebes. Zieglers Beiträge 1904, Bd. XXXVI, S. 435.
- 305a) — Über die Bedeutung der großen mononukleären ungekörnten Zellen. Fol. haemat. 1908, Bd. VI, S. 113.
- 306) Zieler, Karl, Über Exsudatzellen bei der akuten aseptischen Entzündung des Bindegewebes. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1907, Bd. XVIII, Nr. 8.
- 307) — Über die bei der aseptischen Entzündung im Bindegewebe auftretenden Zellformen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis 1907, Bd. LXXXV.