

## II. Aus dem städtischen Krankenhause Gitschinerstrasse 104/105 in Berlin.

(Dirigirender Arzt: Prof. Dr. M. Litten.)

### Die Lymphozyten.

Ein Beitrag zur Frage nach ihrer Spezifität.

Von Dr. Leonor Michaelis, Assistenzarzt, und Dr. Alfred Wolff, Volontärarzt.

Eine der fruchtbarsten Ideen der modernen Cellularphysiologie ist die von Ehrlich getroffene Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Leukozytose. Dieser Lehre liegt die Auffassung zu Grunde, dass es zwei prinzipiell von einander geschiedene und durch keinerlei Uebergänge verbundene Typen von Leukozyten gebe, 1. die aktiv lokomobilen, 2. die nicht lokomobilen Zellen.

Der wichtigste, am häufigsten in Frage kommende Repräsentant der aktiven Leukozytose ist der polynukleäre neutrophile Leukozyt, der der zweiten Gruppe der Lymphocyten. Die Grundlage dieser Lehre wird wohl nirgends mehr bezweifelt, und wenn eben neuere Autoren sich in einen gewissen Widerspruch zu dieser Lehre setzen, kann es sich nur um einen feineren Ausbau dieser Lehre handeln, welcher im wesentlichen darauf hinauskommt, dass diese Unterschiede in Bezug auf die Lokomobilität nicht absolut qualitative, sondern nur quantitative seien, sodass auch eine, wenn auch geringere Lokomotion der Lymphocyten mitunter vorkommt. In einem Punkte müsste dann allerdings die ursprüngliche Lehre Ehrlich's modifiziert werden; es müsste der Satz, dass der Befund von Lymphocyten in irgend einer Körperflüssigkeit stets Folge einer passiven Ausschwemmung ist, eingeschränkt werden.

Es ist nicht unsere heutige Absicht, in eine Polemik über diesen Punkt einzugehen, da wir unsere bezüglichen Untersuchungen noch nicht für abgeschlossen erachten. Wir wollen hier nur eine Frage der Methodik besprechen, welche bei Untersuchungen über diesen Gegenstand immer wieder auftreten muss und welche in der Litteratur durchaus ungenügend berücksichtigt worden ist. Die Frage lautet: „Ist es immer möglich, eine Zelle als Lymphocyten sicher zu diagnostizieren?“

Im allgemeinen muss man auf diese Frage mit „nein“ antworten. Bei der näheren Besprechung wollen wir streng unterscheiden, 1. ist es immer möglich, im Blute oder in den blutbildenden Organen die Lymphocyten als solche stets zu erkennen und 2. ist es immer möglich, in anderen Körperflüssigkeiten die Lymphocyten zu erkennen? Diese beiden Fragen müssen deshalb von einander geschieden werden, weil, wenn man selbst die erste Frage mit „ja“ beantworten wollte, bei der zweiten Frage immer noch der erschwerende Umstand hinzukommt, dass die in anderen Körperflüssigkeiten (Eiter, Exsudaten, Speichel) befindlichen Zellen regressive Veränderungen erleiden, welche ihre Erkennung so ausserordentlich erschweren. Wir wenden uns jetzt zu der ersten Frage, ob es möglich sei, im Blute selbst die Lymphocyten zu erkennen?

### I. Die Erkennung der Lymphocyten im Blute.

Die Methoden, welche uns hier zur Verfügung stehen, sind folgende: 1. Untersuchung des frischen Präparates, 2. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin, 3. Färbung mit neutralen Farbgemischen, und zwar a) Triazid, b) Methylenblau-Eosin-Gemische, z. B. Michaelis<sup>1)</sup> Acetongemisch. 4. die Azurreaktion,<sup>2)</sup> 5. die Pappenheim'sche Pyronin-Methylgrünreaktion (ein Gemisch zweier basischer Farbstoffe).

1. Die Untersuchung im frischen Präparat giebt, wie heute wohl niemand mehr leugnen wird, ganz ungenügenden Aufschluss.

2. Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin ist in Bezug auf die Darstellung der Kernstrukturen kaum zu übertreffen, und da ja die Lymphocyten einen wohl charakterisirten Kernbau haben, so ist in dieser Beziehung die Methode sehr gut heranzuziehen; jedoch ist es z. B. ganz unmöglich, einen neutrophil granulirten mononukleären Leukozyten von einem grossen Lymphocyten zu unterscheiden, denn die Unterschiede dieser beiden Zellenarten liegen im Protoplasmaleibe, der sich bei dieser Methode nicht sonderlich differenzieren lässt.

3. a) Triazidfärbung. Diese Färbung ist gerade zur Darstellung der Lymphocyten deshalb nicht besonders geeignet, weil selbst bei noch so gut gelungener Kernfärbung der Lymphocyten ihr Protoplasma stets mangelhaft gefärbt ist. Das liegt im Wesen dieser Farbmischung. Denn der einzige darin enthaltene basische Farbstoff, das Methylgrün, hat gar keine Verwandtschaft zu dem, wenn auch schwach basophilen Protoplasmaleibe der Lymphocyten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Vernachlässigung der Lymphocyten in der Litteratur darin ihren Grund hat, dass diese für andere Zwecke allerdings nicht zu übertreffende Farbmischung die dominierende Färbemethode der modernen Blutuntersuchung auch heute noch ist.

b) Methylenblau-Eosinfärbung steht in dieser Beziehung ein wenig günstiger da; jedoch hat auch sie den Mangel, dass sie in den Lymphocyten das Protoplasma und den Kern in gleichem Farbton zeigt. Meist gelingt es zwar, Kern und Protoplasma zu unterscheiden, aber gerade bei den grossen Formen, die für die Frage nach der Lymphocytennatur die wichtigsten sind, ist die Unterscheidung meist schwieriger als bei den kleinen Formen.

4. Die Azurreaktion ist eine fast ideale Methode zur Erkennung der Lymphocyten. Von dem leuchtend rothviolett, präzise gefärbten Kern hebt sich das zart himmelblau gefärbte Protoplasma scharf ab. Man kann wohl sagen, dass man über den Bau der Lymphocyten durch diese Methode neue Aufschlüsse bekommt; der sonst nur ganz schmal erscheinende Protoplasmasaum der Lymphocyten erscheint hier als ein breiter Ring, wie man ihn mit einer der vorigen Methoden garnicht vermuthet. Leider haftet dieser Methode ein Mangel an. Sie gelingt nämlich nur, wenn die Zellen ganz flächenhaft ausgebreitet sind. Bleiben die Zellen beim Abstreichen der Präparate kugelig, so versagt sie.

5. Die Pyronin-Methylgrün-Methode wurde von Pappenheim als eine spezifische Methode zur Erkennung der Lymphocyten empfohlen. Sicher ist, dass die Methode<sup>3)</sup> hervorragendes leistet; es ist nur die Frage, ob man nun alles das als Lymphocyten bezeichnen darf, was diese Pappenheim'sche Reaktion giebt. Man findet z. B. bei myeloider Leukämie unzweifelhaft und in nicht ganz geringer Anzahl Zellen, welche bei der Pappenheim'schen Methode nach dem Ausfall der Reaktion als grosse Lymphocyten zu bezeichnen sind. Man sieht ferner mit dieser Methode ganz sicher Uebergänge zu den Zellformen, welche, wie Vergleiche mit anderen Methoden ergeben, neutrophile Myelozyten sind. Sie unterscheiden sich von jenen grossen „Lymphocyten“ dadurch, dass, je breiter der Protoplasmasaum ist, dieser um so weniger intensiv sich mit Pyronin roth tingirt.

Es fragt sich nun, soll man jene oben erwähnten Zellen wirklich als grosse Lymphocyten bezeichnen? Es kommt darauf an, ob man einen Lymphocyten nach Ehrlich als eine Zelle definirt, welche, abgesehen von ihrer morphologischen Charakterisirung, dadurch ausgezeichnet ist, dass in ihrem Entwicklungsgange Uebergänge in eine granulirte Zelle nicht vorkommen, oder ob man sich an die rein morphologische Seite der Definition von Ehrlich hält, welche Pappenheim als die einzig maassgebende ansieht.

Man kann das Auftreten dieser beschriebenen Zellen auf zweierlei Weise deuten, entweder handelt es sich um Zellen, welche mit den Lymphocyten weiter nichts gemein haben, als dass sie in einem ge-

<sup>1)</sup> Michaelis, Deutsche medizinische Wochenschrift 1899, No. 30 und 1901, No. 8.

<sup>2)</sup> Als Azurreaktion bezeichnen wir die Reaktion, welche man mit Hilfe der Romanowski-Ziemann-Nocht'schen Methode erhält. Wie nämlich L. Michaelis (Centralblatt für Bakteriologie 1901, Bd. XXIX, No. 19) nachgewiesen hat, beruht diese Reaktion auf dem Vorhandensein eines Oxydationsproduktes des Methylenblau, welches schon Nocht erkannt und Michaelis als Methylenazur identifiziert hat. Die Kerne färben sich leuchtend rothviolett, während das basophile Protoplasma der Lymphocyten himmelblau gefärbt wird.

<sup>3)</sup> Centralblatt für Bakteriologie 1900, Bd. XXVIII, S. 403. — Virchow's Archiv 1901, Bd. CLXIV, S. 111. — Monatshefte für praktische Dermatologie 1901, Bd. XXXIII.

wissen Stadium ihres Lebens von den Lymphozyten morphologisch nicht zu unterscheiden sind, oder aber: die Leukämie besteht, wie auch andere Blutkrankheiten, in einem Rückschlage der Blutbildung in den embryonalen Typus, sodass die einzelnen Formen der Leukozyten, entsprechend dem Urzustande, nicht die strenge Scheidung der gesunden Tage aufrecht erhalten, sondern, wie sie ja auch aus einer gemeinsamen Urblutzelle hervorgegangen sind, es auch jetzt wiederum thun.

Diese Betrachtung veranlasst uns zu einem embryologischen Exkurs. Ursprünglich besteht der ganze Embryo aus den beiden Keimblättern, d. h. Epithelzellen; und selbst mit Bildung des mittleren Keimblattes geht nach der Hertwig'schen Auffassung der Epithelcharakter sämtlicher Körperzellen noch nicht verloren. Aber ungefähr gleichzeitig mit der Bildung des mittleren Keimblattes lösen sich (und wahrscheinlich von allen drei Keimblättern) an verschiedenen Stellen gleichzeitig einzelne Zellen aus dem Epithelverbande los und bilden den Grundstock eines Stützgewebes, aus welchem sich alle sogenannten Bindestanzgewebe und auch das Blut entwickeln (samt den Blutgefässen). Diese Zellen sind nicht nur im embryonalen Leben, sondern auch später sehr variabel, indem sich Zellen, die man an und für sich für hochdifferenziert halten sollte, nach Bedarf in ganz anders geartete Zellen umwandeln können: die Knorpelzellen in Knochenzellen oder auch in Schleimzellen; in anderen Fällen wandelt sich direkt eine Bindegewebezelle in eine Knochenzelle um. Die Umwandlungsfähigkeit ist jedoch nicht unbegrenzt; niemals wird sich z. B. eine Knochenzelle in eine Mastzelle umwandeln. Doch eine Art der Umwandlungsfähigkeit giebt es, welche fast unbeschränkt ist. Wenn man nämlich in irgend einem Bindestanzgewebe (Sehne, Haut etc.) eine Verletzung setzt, so entsteht an der Stelle der Läsion eine sogenannte Rundzellenwucherung, über deren Ursprung wir uns hier in keine Diskussion einlassen wollen. Und diese Rundzellen werden ganz nach Bedarf zu gewöhnlichen fixen Bindegewebszellen oder zu den Flügelformen der Sehne etc. Diese Rundzellen haben also dieselbe Fähigkeit behalten wie die ursprünglichen Mesenchymzellen des Embryo. Sie sind Zellen, welche an sich noch garnicht differenziert sind und nach Bedarf sich in verschiedenartige Zellen umwandeln können. Sie sind also ein Rest embryonaler Potenz, eine noch nicht differenzierte und daher mannigfaltig differenzierungsfähige Zellart. Es soll diese Zellart als die ursprüngliche „Mesenchymzelle“ bezeichnet werden.

Das Blut ist ein sehr hoch differenziertes mesenchymales Gewebe; dem entsprechend zeigen die einzelnen Zelltypen im späteren Leben keine Uebergänge in einander innerhalb der Blutbahn. Niemals wird hier eine neutrophile Zelle in einen Lymphozyten übergehen oder umgekehrt. Es ist nur die Frage, ob beim Erwachsenen eine neutrophile Zelle immer durch Theilung aus einer anderen neutrophilen Zelle hervorgehen muss, oder ob sie nicht auch direkt aus einer Urmesenchymzelle entstehen kann. Diese Frage ist der direkten Beobachtung so gut wie unzugänglich, und kann sich die Beantwortung nur auf Analogieen stützen; und diese Analogieen sind deshalb schwer zu finden, weil es kein anderes mesenchymales Gewebe giebt, das einer so schnellen Abnutzung unterliegt wie das Blut und deshalb einer so starken Regeneration bedürftig wäre.

Beim gesunden Menschen ist die Beantwortung dieser Frage durch unsere bisherigen Mittel nicht möglich. Man kann nur so viel sagen, dass man im Knochenmark (Pappenheim) auch normaler Weise beim erwachsenen Menschen Zellen vom morphologischen Typus der grossen Lymphozyten findet und dass diese grossen Lymphozyten der Urmesenchymzelle entsprechen. Die grossen Lymphozyten kommen der Urmesenchymzelle am nächsten; sie sind, wie beim embryonalen Blut beobachtet werden kann, diejenigen, welche zuerst auftreten.

Wir kehren zum Ausgangspunkt zurück. Wir hatten uns die Frage gestellt, ob es möglich sei, mit Hilfe der vorhandenen Färbemethoden in jedem Falle mit Sicherheit einen Lymphozyten als solchen im Blute zu erkennen. Wir mussten diese Frage verneinen, und zwar, wie wir sahen, deshalb, weil der Begriff der Lymphozyten bisher nicht scharf gefasst ist. Der Begriff der Lymphozyten ist bisher auf zweierlei Weise definiert worden: einmal verstand man darunter eine Zelle, welche aus einem runden Kern und einem basophilen Protoplasmasaum besteht (also eine rein morphologische Definition); das andere Mal definierte man den Lymphozyten als eine Zelle, welche ausser dem eben gegebenen morphologischen Merkmal dadurch ausgezeichnet ist, dass sie während ihres ganzen Entwicklungsganges sich niemals in eine granulirte Zelle umwandelt. Bisher empfand man diese Doppelbedeutung des Begriffes „Lymphozyt“ nicht, und da es nun zunächst für den Embryo mit Sicherheit nachzuweisen ist, dass granulirte Zellen aus ungranulirten hervorgehen, so giebt es nur ein Mittel, diese Unklarheit aus der Welt zu schaffen, dass man für diese beiden Begriffe auch zwei verschiedene Namen schafft. Wir wollen somit im folgenden eine Zelle mit einem runden Kern im schmalen basophilen Protoplasma-leib, rein morphologisch betrachtet, als Lymphoidzelle bezeichnen, während wir den Namen „Lymphozyt“ für die Ehrlich'sche Auffassung dieses Zelltypus reserviren. Demnach ist ein Lymphozyt eine solche Lymphoidzelle, welche sich in ihrem ganzen Entwicklungsgange niemals in eine granulirte Zelle umwandelt. Daraus folgt, dass man eine bestimmte Farbenreaktion

nur für den übergeordneten, umfassenderen Begriff der Lymphoidzelle haben kann, während die Diagnose Lymphozyt ein Schluss ist, der allein aus dem mikroskopischen Anblick nicht gestellt werden kann.

Wenn wir im strömenden Blute des Erwachsenen eine Lymphoidzelle sehen, so können wir mit Hilfe der Erfahrung, dass im strömenden Blute des Gesunden niemals eine Lymphoidzelle in eine granulirte übergeht, mit Bestimmtheit die Diagnose auf Lymphozyt stellen.<sup>1)</sup> An Stellen, wo uns die Erfahrung vorläufig fehlt, die nur durch Beobachtung von Uebergängen gewonnen werden kann, und auch dann nur schwierig, wie im Knochenmark des Erwachsenen, werden wir eine Zelle immer nur als Lymphoidzelle, niemals als Lymphozyten diagnostizieren können.

## II. Die Erkennung der Lymphozyten in anderen Körperflüssigkeiten.

Die Bemühungen, auch in anderen Körperflüssigkeiten die Lymphozyten von anderen Zellarten mit Sicherheit zu unterscheiden, haben nicht nur theoretisches Interesse. Um die grosse Bedeutung dieser Frage zu zeigen, müssen wir uns in diesem Aufsätze darauf beschränken, auf die vorläufige Mittheilung des einen von uns<sup>2)</sup> hinzuweisen, aus welcher sich ergibt, dass man aus einem reichlichen Befund von Lymphozyten in einem pleuritischen Exsudat die Diagnose auf seine tuberkulöse Natur stellen kann. Bestand die Schwierigkeit der Diagnose der Lymphozyten im strömenden Blute in der Unklarheit des Begriffes, so wird in anderen Körperflüssigkeiten die Erkennung der Lymphozyten auf andere Weise erschwert. Es gehen nämlich in solchen Ergüssen andere Zellen regressive Veränderungen ein, durch welche sie ein den Lymphozyten täuschend ähnliches Aussehen erhalten können. Es finden sich in diesen Flüssigkeiten noch andere regressive Veränderungen, welche der eine von uns an anderer Stelle demnächst besprechen wird. Nur die Veränderungen, durch welche diese Zellen den Lymphozyten ähnlich werden, sollen uns hier beschäftigen.

Die Zellen, die wir in anderen Körperflüssigkeiten, d. h. pathologischen Ergüssen vorfinden, sind nicht in ihrer Vitalität unversehrt, sondern im Absterben oder gar schon im Zerfall begriffene Zellen. Dies zeigt sich neben anderen degenerativen Veränderungen (s. o.) z. B. dadurch, dass die neutrophilen Granulazellen der polynukleären Zellen oft nicht mehr darstellbar sind. Für unseren Zweck interessiert uns im besonderen die Kerndegeneration.

Sie kann auf zweierlei Weise vor sich gehen, 1. durch Verdichtung der Kernsubstanz, 2. durch Aufquellung der Kernsubstanz. Der Kernzerfall durch Verdichtung zeigt sich besonders deutlich bei den polynukleären Zellen; wie schon Ehrlich in einem von ihm beobachteten Exsudat feststellte, zeigen die polynukleären Leukozyten Zerfallszustände, durch welche sie den Namen polynukleär, statt des sonst eigentlich berechtigten mononukleär mit polymorpher Kernfigur verdienen. Der polymorphe Kernstab zerfällt in vier bis sieben, sich mit allen Kernfarbstoffen äusserst intensiv färbende, relativ kleine, kompakte Kugeln; diesem Kernzerfall folgt schliesslich ein Zerfall des Protoplasmaleibes. Das Zerfallen der neutrophilen Granula setzt gleichzeitig ein, doch geht ihr Zerfall nicht genau dieser Degeneration parallel: mitunter findet man Zellen mit nur wenig entwickelter Kerndegeneration, bei denen schon keine neutrophilen Granula mehr darzustellen sind, während andererseits, allerdings seltener, die einzelnen Zellbröckel, deren jedes eine solche Chromatinkugel und ein Stück des ursprünglichen Protoplasmas enthält, noch deutliche neutrophile Granula zeigen. Solch ein Zellfragment nennt man nach Ehrlich, welcher die Zellen bisher allein beschrieben hat, Pseudolymphozyten.

Den Lymphozyten ähneln sie eigentlich nur dann, wenn man allein mit einem Kernfarbstoff, z. B. Methylenblau, färbt, wobei man leicht das recht breite, den Kern umgebende Protoplasma übersehen kann. Schon daraus ergibt sich die Methode, die Pseudolymphozyten von den Lymphozyten sicher zu unterscheiden, dadurch, dass man eine beliebige Kombinationsfärbung anwendet.

Dann ähneln diese Zellen allerdings wenig den Lymphozyten; eine um so grössere Aehnlichkeit haben sie aber mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die soweit geht, dass jeder unbefangene Betrachter sie für kernhaltige rothe Blutkörperchen halten müsste. Nur die theoretische Unmöglichkeit, dass sich kernhaltige rothe Blutkörperchen in

<sup>1)</sup> Wir vermeiden es an dieser Stelle absichtlich, auf die „grossen mononukleären Zellen“ und „Uebergangszellen“ einzugehen. Wir können das vorläufig mit der Berechtigung, dass wir es ablehnen, die „grossen mononukleären Zellen“ einfach als Lymphoidzellen aufzufassen, weil ihnen ein Charakteristikum der Lymphoidzelle, der schmale Protoplasmasaum nicht zukommt. Eine zweite, der Diskussion noch durchaus bedürftige Frage, die nach dem genetischen Zusammenhang von Lymphoidzellen und grossen mononukleären Zellen, soll Gegenstand eines zweiten Aufsatzes sein.

<sup>2)</sup> Alfred Wolff, Transsudate und Exsudate, ihre Morphologie und Differenzirung. Zeitschrift für klinische Medizin Bd. XLII, Heft 5 und 6. — Ferner: Bericht von Prof. Litten über diesen Punkt. Verein für innere Medizin 1901, Sitzung vom 3. Juni.

den betreffenden Körperflüssigkeiten (Exsudaten) finden könnten, in Verbindung mit dem Befund zahlreicher Uebergangsformen zu den gewöhnlichen polynukleären Leukozyten, bringen einen zu der Anschauung, dass es sich hier um die „Pseudolymphozyten“ handelt.

Wir können berichten, dass sich diese Zellen durchaus nicht selten vorfinden, wie man nach der allein gebliebenen Publikation von Ehrlich annehmen könnte, sondern sehr häufig in Exsudaten von polynukleärem Charakter (z. B. rheumatischen oder pneumonischen) vorhanden sind und zu den größten Täuschungen Veranlassung geben können. Wie schon oben erwähnt, findet man in diesen Zellen bei Triazid- oder Methylenblau-Eosinfärbung bisweilen neutrophile Granula.

Noch schwierigere Verhältnisse schafft eine andere Art der Kerndegeneration, die mit der vorigen das gemein hat, dass auch sie auf Kernverdichtung (Pyknose) beruht. Doch zerfällt hier der Kernstab nicht in einzelne Kugeln, welche durch dazwischen liegendes Protoplasma getrennt werden, sondern der ganze polymorphe Zellstab wird pyknotisch, wobei sich der Kernstab zu einem Ringe aneinanderschliesst. Ebenso wie bei den Pseudolymphozyten nimmt dieser Kernrest eine äusserst intensive Kernfärbung an. Theoretisch bleibt in der Mitte des Kerns ein Kernloch, welches bei verschiedener Einstellung der Mikrometerschraube erkennbar sein müsste; da es sich hier aber um kugelige Gebilde und nicht um Flächen handelt, so tritt bei dem pyknotischen Kern meist der Fall ein, dass man in Folge gegenseitiger Deckung das Kernloch nicht erkennen kann, besonders, wenn die Zellen nicht sehr gut ausgebreitet sind, sondern sich in kugeligem Zustande befinden.

Da nun die Diagnose der polynukleären Zellen hier nur aus diesem Kernloch gestellt werden kann, weil der pyknotische Kern, abgesehen von dem schwer erkennbaren Kernloch ganz das Bild des Lymphozytenkerns darbietet, und da das Protoplasma den Kern hier als relativ schwacher Saum umgibt, der mit Pappenheim'scher Färbung auch leichte Röthung zeigt, so ist hieraus zu ersehen, dass die Differentialdiagnose dieser Zellen eine äusserst schwierige ist. Sie ist mit Sicherheit nur zu stellen, wenn es gelingt, das Kernloch nachzuweisen; sonst kann nur der praktische Wink gegeben werden, dass man in einem polynukleären Exsudate die Diagnose „Lymphozyt“ nur nach strengster Selbstkritik stellen solle. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn ein Exsudat neben 100 lymphozytenähnlichen Zellen nur zwei bis drei polynukleäre enthält. In diesem Fall könnten die Lymphozytenzellen nicht durch Degeneration aus den polynukleären hervorgegangen sein. Hier wird man die Diagnose „Lymphozyt“ als gerechtfertigt anerkennen können.

Wir kommen jetzt zu der zweiten Form der Degeneration der Kerne, derjenigen durch Verquellung. Diese Degeneration gehen vor allem die polynukleären neutrophilen Zellen ein, aber auch abgestossene Epithelien der serösen Häute. Der Kern macht dabei durch Verquellung derartige Veränderungen durch, dass er sich dabei vergrössert, kugelförmig wird und sich matter färbt. Die Vergrösserung vollzieht sich nur auf Kosten des Kernes, das Protoplasma behält seine ursprüngliche Grösse, wodurch bewirkt wird, dass es als schmaler Saum um den runden, grossen Kern erscheint, wobei es unentschieden bleiben muss, ob das Protoplasma so klein erscheint, weil es überhaupt nicht quillt, oder weil es in dem Maasse, wie es aufquillt, aufgelöst wird.

Schon aus dieser Beschreibung geht hervor, dass eine so verquollene Zelle einem Lymphozyten täuschend ähnlich sehen muss. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung, bei der auch aufgequollene Kerne sich sehr stark färben, ist die Unterscheidung vollkommen unmöglich. Ebenso bei alleiniger Färbung mit einem basischen Farbstoff, wie Methylenblau. Die Azurfärbung ergibt auch keinen präzisen Unterschied. Etwas besser ist die Methylgrün-Pyroninfärbung nach Pappenheim, doch ist auch sie nicht eindeutig, weil sich bei diesen verquollenen Zellen das Protoplasma immerhin leicht rosa mit Pyronin anfärbt. Darans folgt, dass es in vielen Fällen nicht gelingen wird, einer Zelle anzusehen, ob sie ein Lymphozyt oder eine verquollene Zelle anderer Herkunft ist. In praxi gestaltet sich die Schwierigkeit etwas geringer, wenn man sich dieser differential-diagnostischen Schwierigkeit nur bewusst ist. Man wird nämlich immer neben total degenerierten Zellen Uebergänge zu besser erhaltenen finden, welche dann einen Schluss auf die Natur der zweifelhaften Zellen gestatten.

Alle bisherigen Angaben beziehen sich auf Trockenpräparate. Es ist bekannt, dass diese die Differenzierung der einzelnen Zellformen ausserordentlich erleichtern. Der wichtigste Grund liegt wohl darin, dass man beim Trockenpräparat es in der Hand hat, die kugeligen Zellen flächenhaft auszubreiten. Das ist auch der Grund, warum die

Azurfärbung (Romanowski) auf Schnitten bei kleinen Lymphozyten nicht gelang; der an sich schon schmale Protoplasmasaum ist nämlich nicht ausgebreitet, wie ja auch im Trockenpräparat bei ungenügender Ausbreitung diese Färbung nicht gelingt. Leider versagt aus derselben Ursache bei kleinen Lymphozyten die Methylgrün-Pyroninmethode auf dem Schnitt.<sup>1)</sup>

Man wird nach diesen Ausführungen bemessen können, wie vorsichtig man die Lymphozytenbefunde im Gewebe beurtheilen muss, besonders wenn sie mit Hämatoxylin-Eosinfärbung gewonnen sind, welche selbst in neuerer Zeit die meisten Pathologen stark bevorzugen. Bei Schnitten kommt als weitere Schwierigkeit hinzu, dass selbst ein absolut intakter polynukleärer Leukozyt bei nicht günstiger Schnittführung als eine mononukleäre Zelle erscheint. Man braucht nur einen kleinen, ganz frischen Abszess auf dem Schnitt zu untersuchen, um sich von dieser Thatsache zu überzeugen.

Wir fassen unsere Betrachtungen in folgende Sätze zusammen:

A. Wir gebrauchen in diesem Aufsatz folgende Begriffe:

1. Die Urmesenchymzelle ist eine noch in jeder Beziehung differenzierungsfähige Zelle des Embryo, die sich in alle Zellen der Bindegewebsreihe umwandeln kann — in Blutzellen, weisse und rothe; fixe Bindegewebszellen, Knorpelzellen etc.

2. Die Lymphoidzelle ist ein Abkömmling der Urmesenchymzelle. Abgesehen von diesem ontogenetischen Merkmal schliesst der Ausdruck „Lymphoidzelle“ einen rein morphologischen Begriff in sich. Wir verstehen darunter eine Zelle mit grossem runden Kern und einem schmalen, basophilen Protoplasmasaum. (Doch darf dieser Charakter nicht durch regressive Veränderungen, wie Karyolyse, zu Stande gekommen sein, cfr. C.)

3. Wir unterscheiden zwei Arten von Lymphoidzellen:

a) solche, welche noch relativ differenzierungsfähig sind, wenn auch nicht mehr in dem Maasse wie die embryonale Urmesenchymzelle; hierher rechnen wir die Lymphoidzellen des Knochenmarks, von denen es wahrscheinlich ist, dass sie in granulirte Zellen (Myelozyten) übergehen können: **indifferente Lymphoidzelle**.

b) solche, welche keiner weiteren Differenzierung in andere Blutzellen mehr fähig sind. Diese decken sich mit dem (Ehrlich'schen) Begriff des **Lymphozyten**.

B. Im normalen, strömenden Blut des Erwachsenen ist jede Lymphoidzelle ein Lymphozyt.

Im Knochenmark kann man bisher die dort zu findenden Lymphoidzellen als indifferente Lymphoidzellen oder Lymphozyten auseinanderhalten.

C. In anderen Körperflüssigkeiten, Transsudaten, Exsudaten, Eiter, finden sich Degenerationsformen von Zellen, besonders von neutrophilen polynukleären Leukozyten und Epithelien, welche zur Verwechselung mit Lymphoidzellen Anlass geben können.

Die Kerndegeneration geschieht durch:

- a) Kernverdichtung (Pyknose) und Kernbröckelung,
- b) durch Kernverdichtung ohne Zerbröckelung,
- c) durch Aufquellung.

Zum Schluss sprechen wir unserem verehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Litten, für das freundliche Interesse an dieser Arbeit unseren besten Dank aus.

<sup>1)</sup> Es könnte den Anschein erwecken, als wollten wir den Befund von echten Lymphozyten in polynukleären Exsudaten (Eiter), welchen Pappenheim jüngst erhoben hat (Virchow's Archiv Bd. CLXIV, Heft 1) überhaupt leugnen. Das ist aber durchaus nicht unsere Absicht. Wir können bestätigen, dass z. B. in den lakunären Pfröpfen der Tonsille bei der Angina sich, allerdings vereinzelt, sichere Lymphozyten vorfinden. Jedoch beobachteten wir nie, dass in solchen Pfröpfen die Lymphozyten überwogen oder gar allein vorhanden wären, was aus einer Bemerkung von Pappenheim (l. c.) hervorgehen scheint.