

in der Lage war, glaube ich daraus die Berechtigung schöpfen zu dürfen, dem Verfasser des betreffenden Aufsatzes einige Entgegnungen zu machen, obwohl derselbe die deutsche Litteratur nicht näher berücksichtigt zu haben scheint. Er schreibt:

„Hierdurch (durch seine Ausführungen) ist der Werth der Cytod Diagnose in den Grundfesten erschüttert. Die Lymphocyten der Exsudate sind keine Lymphocyten, sondern Kernreste degenerirter Epithelien, die durch Piknosi (gemeint wohl Pyknose) und Karyorrhesis entstehen.“ Er nennt sie Pseudolymphocyten. Der Beweis dafür, dass es sich nicht um echte Lymphocyten handelt, wird dadurch geführt, dass ihre Grösse zwischen 4–9 μ und mehr schwankt, dass ihre Chromatophilie „häufig“ in umgekehrtem Verhältniss zu ihrer Grösse steht. Ferner wird als Beweis angeführt, dass sich kleine, durch Zellzerfall entstandene Bröckel in Exsudaten finden, und zuletzt wird die Sache dadurch entschieden, dass es ihm in vitro gelungen ist, bei einem frischen tuberkulösen Exsudat den vorwiegend endothelialen Befund in einen pseudolymphocytischen umzuwandeln. Hiermit denkt er den unanfechtbaren Beweis erbracht zu haben, dass die sogenannten Lymphocyten der tuberkulösen Ergüsse auf der Pyknose der Endothelien der erkrankten Schleimhäute beruhen.

Es ist wohl nur ein Lapsus calami, wenn er Pleura und Peritoneum fortgesetzt als Schleimhäute bezeichnet. Jedoch ist der Ausdruck Pseudolymphocyt ein wiederholt mit Absicht gewählter, und es muss Einspruch dagegen erhoben werden, dass ein von anderer Seite (Ehrlich) für einen wohlcharakterisirten Prozess schon verwendeter Ausdruck für einen andern Vorgang wieder verwendet wird, ohne dass auf die frühere, vielleicht falsche Verwendung des Ausdrucks hingewiesen wird.

Ehrlich versteht unter Pseudolymphocytenbildung einen Vorgang, bei dem der Kernstab der multinukleären Zellen in 3–4, auch mehr runde Kerne zerfällt. An diese Kerntheilung, die sich als direkte, durch einfache Zerreiſung des Kernstabes bedingte darstellt, schliesst sich ein Theilungsprozess des Protoplasmas, der bewirkt, dass die Zelle, entsprechend der Zahl der Kerne, in 3–4 kleine Zellen zerfällt. Dieselben ähneln im allgemeinen sehr den Lymphocyten, besitzen, wie diese, einen grossen runden Kern und eine schmale Protoplasmaschale.

Ihre Entstehungsart lässt es leicht verständlich erscheinen, dass die einzelnen Pseudolymphocyten eine differente Grösse besitzen; die Gründe, warum es sich nicht um Lymphocyten handelt, aufzuführen, ist hier nicht der Platz; es muss auf die Stelle verwiesen werden, welche diese Frage ausführlich behandelt.¹⁾ Es kommt hier das farchemische Verhalten des Protoplasmas, speziell das Vorhandensein neutrophiler Granula in Betracht.

Für diesen Vorgang ist der Ausdruck Pseudolymphocyten bis auf weiteres reservirt. Doch führt uns gerade die Benutzung dieses Ausdrucks auf eine Erklärung, wie der Verfasser vielleicht die Entstehung der Lymphocyten aus Endothelien, resp. Epithelien beobachtet haben kann.

Die Epithelien in Exsudaten sind, was in Deutschland noch weiteren Kreisen unbekannt ist, Makrophagen im Sinne der Metschnikoff'schen Anschauungen, d. h. sie nehmen Zellen in sich auf, die in ihnen einer Degeneration anheimfallen; am häufigsten findet man in ihnen multinukleäre Zellen und Erythrocyten. Man kann nun in den Makrophagen genau den Vorgang verfolgen, den Ehrlich als Pseudolymphocytenbildung beschrieben hat. Der multinukleäre Kernstab zerfällt in drei, vier, fünf, auch mehr runde Kugeln, und das Endprodukt kann allerdings leicht mit Lymphocytenbildung verwechselt werden, wenn man die Anfangsstufen nicht verfolgt hat. Die Täuschung wird noch durch das Verhalten des Kerns der Epithelzelle verstärkt.

Die Karyorrhesis in den Epithelzellen rührt nicht von den Kernen der Epithelzellen her, sondern von den Kernen der eingeschlossenen Zellen. Der Kern der Epithelzellen macht ebenfalls bedeutsame Umwandlungen durch, die ich ebenfalls schon an anderer Stelle²⁾ beschrieben habe und die in einer im Januarheft der „Archives de médecine expérimentale“ 1902 Dominici bei Makrophagen ganz anderer Herkunft vollkommen ebenso gefunden hat. Kurz resümiert sind die Veränderungen folgende:

1. Der Kern verlässt seine centrale Lage, die Zelle wird dadurch den grossen uninukleären Leukocyten des Blutes nach Ehrlich ausserordentlich ähnlich. Als solche hat auch Widal die betreffenden Exsudatzellen beschrieben. Auf den ersten Blick scheint zwischen beiden Zellarten ein prinzipieller Unterschied zu sein, doch liegt dieser keineswegs vor. Die Epithelien funktionieren als Makrophagen; nach Metschnikoff-Dominici repräsentiren die grossen uninukleären Leukocyten die Makrophagen des Blutes. Von ihrer morphologischen Gleichheit haben wir schon gesprochen. Auch lassen sich beide Zelltypen entwicklungsgeschichtlich auf eine Grundform zurückführen; nach Dominici's Untersuchungen lassen sich die Makrophagen z. B. von Gefässendothelien herleiten, von denen die uninukleären Zellen des Blutes ebenfalls abstammen.³⁾

Correspondenzen und Erwiderungen.

Ueber die Lymphocyten der tuberkulösen Exsudate.

Von Dr. Alfred Wolff, Königsberg i. Pr.

Entgegnung auf den Artikel von Prof. Vincenzo Patella in No. 16 dieser Wochenschrift.

In No. 16 der Deutschen medicinischen Wochenschrift 1902 erschien ein Aufsatz über die Cytodiagnose der Ex- und Transsudate; Abstammung und Bedeutung der sogenannten Lymphocyten der tuberkulösen Exsudate; Werth der Cytodiagnose, von Prof. Dr. Vincenzo Patella zu Siena; seit mehreren Jahren mich fortgesetzt mit Exsudatstudien beschäftigend, deren Ergebnisse ich wiederholt mitzutheilen¹⁾

¹⁾ Transsudate und Exsudate, ihre Morphologie und Unterscheidung. Zeitschrift für klinische Medizin Bd. XLII, Heft 5 und 6. — Untersuchungen über Pleuraergüsse. Berliner klinische Wochenschrift 1901, No. 34, 45, 1902, No. 6. — Ueber Mastzellen in Exsudaten, Münchener medicinische Wochenschrift 1902, No. 6. — Giebt es eine aktive Lymphocytose? Deutsche Aerzte-Zeitung 1901, No. 18.

¹⁾ l. c. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 6.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 6.

³⁾ Es kann allerdings nicht geleugnet werden, dass die Entwicklung des Blutes eines der dunkelsten Kapitel der gesamten Embryologie darstellt, in dem sich die verschiedensten Ansichten schroff

2. Die weiteren Veränderungen bestehen in der Kernvakuolisierung. Bei manchen Färbungen, z. B. Triacid, kann es scheinen, als ob der Kern verschwunden wäre. Da die Zelleinschlüsse, z. B. die Pseudolymphocyten, in diesem Stadium noch deutlich erkennbar sind, kann leicht der Anschein erweckt werden, als habe sich der Kern in Pseudolymphocyten umgewandelt. Der Kern ist jedoch noch vorhanden und erfüllt in Form eines feinen Netzwerkes die ganze Zelle; inmitten des Netzwerkes sind die 3–4 Kernkörperchen dieser Epithelien gelegen. Zum Nachweise dieser Veränderungen muss man die Farbstoffe richtig wählen, d. h. man benutzt am besten das feinste Reagens auf Chromatin, wie es uns die Romanowsky'sche Methode bietet;¹⁾ auch das Pappenheim'sche Pyronin-Methylgrüngemisch ist zu empfehlen. Bei ersterer erscheint das Kernnetz rothviolett, die Kernkörperchen himmelblau, während diese bei der Pappenheim'schen Methode roth erscheinen.

Alle die geschilderten Vorgänge sind vitale und nicht, wie Patella annimmt, postmortale Veränderungen. Die Zellen lösen sich nicht aus ihrem Verbands, weil sie abgestorben sind, sondern weil sie in dem Exsudate vitale Funktionen zu erfüllen haben. Die cytolytischen Vorgänge verlaufen in ihnen weiter fort, und die geschilderten Veränderungen sind Metamorphosen, die sie bei ihrer Funktion erleiden und wofür z. B. in Drüsenzellen Analogieen vorhanden sind. Dazu hat noch Heinz bei ihnen amöboide Bewegungsphänomene beobachtet.

Es sei mir gestattet, noch auf eine weitere Fehlerquelle aufmerksam zu machen. Die Makrophagen oder Phagothelien nehmen nicht nur Zellen des eigenen Körpers, sondern, wie man z. B. leicht an Aleuronatexsudaten studiren kann, körperfremdes Eiweiss auf. Wie man am besten bei vitaler Methylenblaufärbung sehen kann, sind dann diese Epithelien vollgestopft mit grösseren und kleineren Eiweisskörperchen, die je nach ihrer Grösse zu Verwechselungen mit Lymphocytenkernen und Granulis Anlass geben können.

Patella giebt nicht die färberische Technik an, mit der er die Resultate gewonnen hat; nur einmal erwähnt er das Hämatin; von seinem Material empfiehlt er am meisten die peritonealen Flüssigkeiten. Soviel mir bekannt, hat noch niemand bei Peritonealfüssigkeiten die Lymphocyten als charakteristisch für tuberkulöse Prozesse angesehen, und ich habe erst in einem am 1. April 1902 in den Fortschritten der Medizin erschienenen Sammelreferat ausgesprochen, dass unsere Kenntnisse über die morphotischen Verhältnisse der Peritonealfüssigkeit noch völlig unzureichend seien, um an sie irgend welche diagnostischen Schlussfolgerungen anknüpfen zu können. So erscheint es ganz verständlich, dass Patella in einem Falle von Ascites bei Pseudoleukämie die Diagnose tuberkulöse Peritonitis ausschloss, obwohl im Exsudat die Lymphocyten die Endothelien an Menge übertrafen.

Besondere Verwunderung muss sein Befund von zahlreichen Endothelien in tuberkulösen Ergüssen, besonders im Anfang derselben, erregen, ein Befund, der den Angaben aller anderen Autoren, die diesem Punkte ihre besondere Aufmerksamkeit geschenkt haben, widerspricht. Nach Widal und Ravaut finden sich Endo(Epi)-thelien in tuberkulösen Ergüssen überhaupt nicht, nach meinen Ergebnissen nur sehr spärlich, und es ist doch kaum anzunehmen, dass Untersucher wie Widal und Ravaut und ihre ganze französische Schule zahlreiche Epithelien übersehen haben sollten. Es wäre daher von Interesse zu erfahren, nach welchen Kriterien Patella bei seinen Ergüssen die tuberkulöse Natur festgestellt hat. Es ist diese Frage von Wichtigkeit, weil, wie an anderer Stelle ausgeführt ist,²⁾ falls die Cytodiagnose dazu nicht verwertbar sein sollte, die Diagnose in vivo oft unmöglich ist.

Haben wir im Vorhergehenden nur indirekt die Lymphocytennatur der Exsudatzellen vertheidigt, indem wir auf die Vorgänge hinwiesen,

gegenüberstehen. Es ist hier nicht der Ort, auf die einzelnen Theorien und Untersuchungen, vom Standpunkte der neueren Blutuntersuchungen aus, einzugehen.

¹⁾ Am brauchbarsten erscheint mir die Michaelis'sche Modifikation als Methylenazur. cf. Virchow's Archiv Bd. CLXVII; Centralblatt für Bakteriologie 1901, Bd. XXIX, S. 763. Jetzt endlich findet die Anwendung des Methylenazurs auch von anderer Seite die verdiente Würdigung (Giemsa, Centralblatt für Bakteriologie 1902 Bd. XXXI, No. 9). Giemsa rühmt dem Methylenazur vor der Romanowsky-Nocht'schen Lösung den Vorzug der Constanz in der Zusammensetzung nach. Das von Höchst fabrizirte chemisch reine Methylenazur kostet das Gramm 15 Mark. So werthvoll dieses Präparat auch zur Prüfung der farbchemischen Angaben von Michaelis ist, so erfüllt für praktisch färberische Zwecke die von Michaelis angegebene Lösung alle Anforderungen, obwohl die Herstellungskosten fast gleich Null sind, da auch hier das Methylenazur sich unverändert erhält. Im Centralblatt für Bakteriologie vertritt Michaelis vor allem den Standpunkt, dass das Eosinazur die Rothreaktion des Chromatins bewirkt, doch hat er nicht, wie Giemsa anzunehmen scheint, übersehen, dass auch zahlreiche andere Zellbestandtheile gefärbt werden, wie die detaillirte Beschreibung der Färbungsergebnisse und die Empfehlung der Methode für alle hämatologischen Zwecke in unserer gemeinsamen Arbeit (Virchow's Archiv Bd. CLXVII) beweist.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1901, No. 34.

die scheinbar für die Annahme verwertbar werden können, die Lymphocyten der Exsudate entwickeln sich aus Epithelien, wollen wir im Folgenden die Gründe besprechen, aus denen wir die betreffenden Zellen noch weiter als Lymphocyten zu betrachten uns berechtigt glauben.

Die betreffenden Exsudatzellen bieten morphologisch genau das Bild der Lymphocyten, d. h. sie besitzen einen runden Kern, umgeben von einem schmalen Protoplasmasaum, der noch stärker basophil als der Kern ist. Die Ehrlich'schen Pseudolymphocyten, die mit den Lymphocyten eine gewisse morphologische Aehnlichkeit haben, lassen sich schon nach dieser Definition differenziren, da ihr Protoplasma nicht stärker basophil als der Kern ist und das Protoplasma meist nicht einen schmalen Saum darstellt. Die Struktur des Lymphocyten ist also eine so eigenartige und farbchemisch so wohl charakterisirte, dass es nur schwer zu denken ist, dass ein Degenerationsprozess genau dasselbe Bild zu reproduziren vermag.

Wir sind jedoch in der glücklichen Lage, durch mikrochemische Farbenreaktionen die Identität einer Zelle mit einem Lymphocyten feststellen zu können, sodass wir nicht auf das rein morphologische Bild, vor allem nicht auf das Studium von „Uebergangsbildern“ angewiesen sind, die jeder Beobachter anders combinirt, wie besonders die feinere Morphologie der Knochenmarkselemente beweist. Wenn ich auch nicht auf dem Standpunkte von Pappenheim stehe, dass die Rothfärbung des Protoplasmas mit dem Pyronin-Methylgrüngemisch eine spezifische Lymphocytenreaktion darstellt, da ich die Rothfärbung ebenfalls bei Myelocyten, Epithelien und anderen Zellen beobachtet habe, so ist die Intensität der Färbung doch ein so bedeutsames differential-diagnostisches Kriterium, dass leicht ein Lymphocyt von einer andern Zelle unterschieden werden kann.

Dann ist für diese Untersuchungen die Romanowsky'sche Methode von grosser Bedeutung. Wie man mit ihr das Kernnetz der Epithelien in Exsudaten darstellen kann, haben wir schon oben erwähnt. Gleichzeitig ist die Methode für die Identifizirung der Lymphocyten in Exsudaten mit Vortheil zu verwerten, da sie die Lymphocyten mit einem himmelblauen Saume umgeben, darstellt. Die von L. Michaelis und mir in Virchow's Archiv Bd. CLXVII beschriebenen Granula habe ich bisher in Exsudaten nicht nachweisen können.

Es soll nicht verschwiegen werden, dass sich diese Farbreaktionen in Exsudaten nicht mit der Sicherheit vollziehen, wie z. B. in einem Blutpräparate, und wir dürfen nie vergessen, dass wir es in Exsudaten mit Zellen zu thun haben, die gegenüber den Blutzellen gewisse Veränderungen durchgemacht haben. Doch gelingen die Reaktionen in einer ganzen Anzahl von Fällen mit voller Schärfe. Die Vertheidiger der Lymphocytennatur der betreffenden Zellen befinden sich in der günstigen Lage, dass der Sieg auf ihrer Seite ist, wenn sie nur einmal den exakten Beweis geführt haben, dass die betreffenden Zellen nicht Degenerationsprodukte von Epithelien, sondern echte Lymphocyten sind.

Zum Schluss sei mir gestattet, noch die Frage aufzuwerfen: Wenn „Lymphocyten“ aus Epithelien durch Degeneration entstehen, warum finden sich keine Lymphocyten in Exsudaten, die nach einstimmigem Urtheil Epithelien sehr zahlreich enthalten, wie z. B. die metapneumonischen?

Die Untersuchung der Exsudate, speziell zu wissenschaftlichen Zwecken, ist eben darum eine so schwierige Aufgabe, weil alle Exsudatzellen gegen die Norm verändert sind; nur die combinirte Anwendung aller vorhandenen Methoden, wobei ich besonders auf die Vortheile der vitalen Färbemethoden hinweisen wollte, erlaubt sichere Befunde.

Ich glaube, wir sind nach Vorhergehendem berechtigt, die Zellen weiterhin als Lymphocyten anzusehen, solange nicht Patella in den angekündigten klinischen und experimentellen Untersuchungen, die neue und wichtige Thatfachen betreffs der Physiopathologie der Schleimhäute bringen sollen, neues, zwingenderes Material für seine Anschauung beibringt.