

- Pisenti, Centralbl. f. allg. Path. usw., 1893, Bd. IV, S. 577, und 1894, Bd. V, S. 657. — Lav. dell' Istit. anat.-path. di Perugia, 1891.
- Playfair, Tr. of the med.-chir. Soc. of Edinburgh, 1891, p. 74.
- Przewoski, Dieses Archiv Bd. 116, S. 516.
- Radtko, Inaug.-Diss., Königsberg 1900.
- Rayer, Tracté des maladies des reins, Paris 1841, t. III, S. 560.
- Ribbert, Deutsche med. Woch., 1896, Lit.-Beil. S. 9, Ref.
- Rochet et Matel, Gaz. hebdom. de med. et de chir., 1898.
- Rokitansky, Lehrb. II. Aufl., Bd. III, S. 443.
- Róna, Orvosi Hírlap, 1900, Nr. 46—50.
- Silcock, Tr. of the Path. Soc., Bd. 40, S. 175.
- Simelew, Policlinico S. C. 6, 7, 8 (cit. nach Giani).
- Ssobolew, Bolnits Chijagazesa Botkina, 1901, No. 50.
- Störk, Zieglers Beitr., 1899, Bd. 26, S. 367.
- Targett, Tr. of the Path. Soc. of London, 1890, Bd. 41, p. 170.
- Virchow, Die krankh. Geschwülste, Bd. I, S. 232 und 248.
- Zuckerkandl, Monatsh. f. Urologie, 1902, Bd. 7, S. 521.

## V.

### Beitrag zum Studium der Lymphomatose der Speichel- und Tränendrüsen.<sup>1)</sup>

(Aus dem Pathologischen Institut zu Straßburg.)

Von

Dr. Spartaco Minelli,

Prosektor in Bergamo.

(Hierzu Taf. IV.)

Da ich Gelegenheit hatte, einen typischen Fall der erwähnten Veränderung der Speicheldrüsen zu beobachten, welche zum ersten Male von Mikulicz im Jahre 1901 beschrieben wurde, und bei deren histologischer Untersuchung sich eigenartige Veränderungen zeigten, so möchte ich ihn hier beschreiben. Wenn auch dieser Zustand in seinen Grundzügen schon bekannt ist, so hat er doch sowohl in pathologisch-anatomischer wie in klinischer Beziehung ein großes Interesse: in

<sup>1)</sup> Übersetzt von Dr. Kurt Tautz-Berlin.

pathologisch-anatomischer wegen der Eigentümlichkeit der Veränderungen, die sich in diesen für den tierischen Haushalt so wichtigen Drüsen vollziehen, und in klinischer Beziehung, weil sich, je nach der Art der Krankheit, Prognose und Therapie verschieden gestalten können.

Dieses Interesse erklärt auch die große Anzahl der über diesen Gegenstand in den letzten Jahren publizierten Arbeiten.

Was die klinische Seite anbelangt, so werde ich nur so viel sagen, wie zum Verständnis des Falles notwendig ist; etwas länger werde ich mich bei der histologischen Beschreibung aufhalten, weil, wie ich oben angedeutet habe, die charakteristischen Veränderungen dazu dienen können, mehr Licht in einige noch strittige Fragen zu bringen.

Es handelte sich um eine 28jährige, kräftige Frau. Vor 6 Jahren begann eine Anschwellung der Parotiden auf beiden Seiten. Die Drüsen waren etwas schmerzhaft; da sich in der letzten Zeit die Schmerzen verstärkt hatten, suchte die Patientin das Krankenhaus auf. Hier fand man die beiden Parotiden beträchtlich vergrößert, und zwar die linke am stärksten. Diese fühlte sich hart an und war auf Druck schmerzhaft. Eine Anschwellung der Lymphdrüsen zeigte sich weder in der nächsten Umgebung der Parotiden, noch an einer anderen Körperstelle. Ebensovienig konnten Blutveränderungen festgestellt werden. Die Frau befand sich überhaupt, abgesehen von den durch die angeschwollenen Speicheldrüsen verursachten Schmerzen sehr wohl. Auch die Tränen-, die submaxillaren und sublingualen Drüsen waren vollkommen normal.

Die schmerzhaft linke Parotis wurde entfernt und dem Pathologischen Institut zugesandt.

Die Drüse hat ungefähr die Größe eines Gänseeies; ihre Konsistenz ist hart; die Schnittfläche hat ein alveoläres Aussehen und zeigt zahlreiche gelblichweiße Knoten, die durch mehr oder minder reichliche Bindegewebssepten, je nach der untersuchten Stelle, getrennt sind. Die Knoten sind kompakt; an einigen Stellen haben sie einen geradezu hämorrhagischen Charakter. Ihr Volumen schwankt von der Größe eines Stecknadelknopfes bis zu der einer Erbse. Im allgemeinen sind sie gut von einander abgegrenzt. Hier und dort beobachtet man auch Cysten mit weichem Inhalt, welcher infolge der Fixierung in Formalin glänzend weiß wird.

Histologische Untersuchung. Die ganze Parotis wurde in Formalin fixiert. Einzelne Stücke wurden in Paraffin eingebettet und dann mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Auf die Stellen, von denen ich Stücke zum Einbetten genommen hatte, richtete ich auch mein besonderes Augenmerk. Die verschiedenen Stellen waren in ihrem Aussehen im allgemeinen nicht sehr von einander verschieden.

Das ursprüngliche Bild der Parotis ist nur in einigen eng umgrenzten Stellen erhalten, welche entweder mitten in jugendlichen Bindegewebszügen isoliert oder auch an der Peripherie von Knoten zelliger Infiltration liegen, deren Beschreibung folgen wird.

An diesen Stellen also erscheint die Drüse vollkommen normal, sowohl in der Verteilung und dem Aussehen des spezifischen Drüsenepithels als auch in dem Bau des interacinösen Bindegewebes. Das Protoplasma der Drüsenzellen zeigt sich granuliert.

Der übrige Teil der Drüse ist von einem pathologischen Prozeß befallen, der zu einer Volumensvergrößerung geführt hat; man kann hierbei eine enorme Vermehrung des interlobulären Bindegewebes und eine rundzellige Infiltration im Innern des Lobulus selbst unterscheiden.

Die Vermehrung des Bindegewebes läßt sich schon bei makroskopischer Untersuchung der Schnittfläche der Drüse erkennen, besser jedoch bei schwacher Vergrößerung; man sieht dann lange, dicke Bindegewebssepten, welche gleichsam ein Balkenwerk bilden, in dem der Rest der alten Drüsen und das neue Gewebe, welches dieselbe verdrängt hat, ruht. Es ist ein an zelligen Elementen nicht sehr reiches Gewebe, welches sich bei der van Giesonschen Methode intensiv rot färbt. Im Innern der Septen beobachtet man hier und dort Infiltrationen mit jungen Lymphocyten. Im allgemeinen sind die Elemente, welche in den Drüsenlappen eingedrungen sind, ziemlich scharf von ihrer Umgebung abgegrenzt.

Der Infiltrationsprozeß zeigt sich über die ganze Parotis, wenn auch nicht überall mit derselben Intensität, ausgedehnt. Die Drüsenlappen haben ihr typisches Aussehen verloren und eine Volumensvergrößerung erfahren, welche die starke Anschwellung der Drüse erklärt.

An den Stellen, an denen die Veränderung am stärksten und vollkommensten ist, hat man den Anblick eines wahren Lymphfollikels, da sogar viele dieser Bildungen zu einer Lymphdrüse vereinigt sind. Man sieht da in der Mitte eine helle rundliche Partie (Fig. 1, Taf. IV), welche aus großen Lymphocyten und einem sehr feinen Netzwerk besteht; in der Umgebung zeigt sich eine starke Anhäufung von kleinen Zellen, deren Kern groß, aber nicht bläschenförmig ist, sich intensiv mit basischen Farbstoffen färbt und von einem selten wahrnehmbaren sehr schmalen Protoplasmasaum umgeben ist. In der hellen neutralen Partie sind reichlich Kernteilungsfiguren vorhanden, von denen ich in einem einzigen hellen Flecke sogar 15 beobachtet habe: völlig frei von solchen Figuren war das Gesichtsfeld niemals; durchschnittlich konnte man 6—7 typische Figuren beobachten, ohne dabei die intensiv gefärbten Kerne mitzurechnen, welche eine Bewegung des Kernes nur andeuteten. In der Zellanhäufung in der Umgebung der genannten hellen Stelle ließen sich auch einige Kernteilungsfiguren erkennen, aber in unvergleichlich geringerer Anzahl als dort. Es zeigen sich hier häufig Blutkapillaren mit noch gut erhaltenem Blute und ferner auch oft hämorrhagische Infiltrationen. Die äußere Grenze der genannten Zone verschmilzt allmählich mit den

Elementen, welche zu der daneben liegenden Anhäufung gehören, die ihrerseits auch wieder mit einem hellen zentralen Flecke versehen ist. In der Umgebung von zwei oder drei der genannten, aus einer hellen zentralen Partie und einer darumliegenden Zellanhäufung bestehenden Bildungen zeigt sich in besseren und günstigeren Präparaten eine Bindegewebetskapsel, welche das Ganze von dem umgebenden Gewebe trennt, und zwischen dieser Kapsel und der äußersten Grenze der Zellanhäufung sieht man an einigen Stellen einen kleinen leeren Raum, der den Eindruck eines wirklichen Lymphsinus macht.

Die Figur, welche der obigen Beschreibung entspricht, gibt ein noch genaueres Bild davon, daß die genannte Bildung nichts anderes als eine kleine Lymphdrüse ist, die aus der Vereinigung einiger Lymphfollikel mit ihrem Keimzentrum besteht, in welchem die große Zahl der Karyokinesen den aktiven Neubildungsprozeß der umgebenden Zellen anzeigt, die wieder nichts anderes als kleine Lymphocyten sind. Wenn der Prozeß auf diesem Punkte angelangt ist, ist es unmöglich zu sagen, ob er sich auf dem Grunde eines vorher dagewesenen Parotislobulus entwickelt hat; von letzterem lassen sich nämlich auf keine Weise irgendwelche Spuren mehr entdecken. Man kann vermuten, daß dies vielleicht gelänge, wenn man andere Stellen des Präparates prüft, die mit dem Lobulus Ähnlichkeit haben, und bei dem man mitten im neuen lymphatischen Gewebe zahlreiche Reste der ursprünglichen Drüse erkennen kann; andererseits könnte es aber auch sein, daß dies nicht der Fall wäre, und daß das neue lymphatische Gewebe sich im interstitiellen Parotidgewebe entwickelt hätte.

In dem größten Teile der Parotis jedoch ist es leicht zu erkennen, daß nicht im interstitiellen Gewebe, sondern im Innern des Lobulus selbst der Prozeß der lymphocytären Infiltration Platz gegriffen hat, und zwar auf Kosten des ursprünglich vorhandenen Drüsengewebes.

Die Drüsenacini sind sehr spärlich und liegen voneinander entfernt; die einen haben eine rundliche, die anderen eine mehr oder weniger unregelmäßige Gestalt; zwischen ihnen liegen die neuen, immer sehr zahlreichen Lymphocyten.

In sehr vielen Lobulis sieht man deutlich ein Keimzentrum, in dessen unmittelbarer Umgebung die Lymphocyten gewöhnlich zahlreicher sind, als in einiger Entfernung davon; und in diesen Keimzentren ist, wie in einigen anderen früher beschriebenen, leicht auf den ersten Blick das Vorhandensein zahlreicher Kernteilungsbilder zu erkennen.

Die Zahl der übrig gebliebenen Parotisacini steht im umgekehrten Verhältnis zur Intensität der Lymphocyteninvasion; wo letztere nämlich am stärksten ist, beobachtet man nur 5—6 Exemplare, die mehr oder weniger alteriert sind, so daß ein nicht vorher darauf hingewiesener Beobachter vielleicht nicht eine Parotis vor sich zu haben glauben würde. Die Veränderung der äußeren Acinusform hält immer gleichen Schritt mit der Veränderung der Zellenstruktur. Einige Zellen zeigen noch kubische Form; der Kern ist nierenförmig und gut färbbar, sie selbst lassen auch

noch vollkommen die Konturen und die Eigentümlichkeiten des Zellprotoplasmas erkennen: in anderen Acinis dagegen zeigen die Zellen schon fast kein Zellprotoplasma mehr, die Konturen sind verwischt und nicht mehr genau zu bestimmen und der Kern färbt sich schlecht. Oft kann man im Innern des Acinus selbst Elemente erkennen, welche nicht zum Acinus gehören; es sind dies Zellen, die kleiner als die Drüsenzellen sind, wenig Protoplasma und einen stark färbbaren Kern haben, welcher einen Kontrast zum Kerne der Drüsenzellen bildet, der manchmal nur mit Mühe zu sehen ist. Benutzt man starke Vergrößerungen, so kann man konstatieren, daß am Rande vieler Acini ein allmählicher Verlust der Basalmembran und eine Lymphocyteninfiltration zwischen die Drüsenzellen stattfindet; letztere werden einesteils komprimiert, andererseits von den fremden Elementen auseinander gedrängt; sie verlieren dann einen großen Teil ihres Protoplasmas, und der so frei gewordene Kern liegt entweder neben Kernen anderer Zellen, die dasselbe Schicksal gehabt haben, oder auch mitten unter den Infiltratzellen, von denen er sich aber leicht durch seine geringere Färbbarkeit unterscheidet.

Der Acinus geht auf diese Weise völlig zugrunde. Es ist dies aber nicht die einzige Art der Zerstörung des funktionellen Teiles der Drüse. Noch eine andere Art ist in einigen Schnitten gut erkennbar, d. h. nur in solchen, in denen die Lymphocyteninfiltration sehr stark ist. Wenn man an den genannten Stellen einen von vielen Lymphocyten umgebenen Acinus beobachtet, so kann man leicht erkennen, daß er dort zusammengedrückt wird, und daß die Basalmembran zwar in ihrer ganzen Ausdehnung intakt bleibt, aber daß die Epithelzellen sich gegeneinander pressen; an ihren Berührungsstellen findet ein Schwund statt. Wenn man einige Acini betrachtet, bei denen der Prozeß weit fortgeschritten ist, so kann man bemerken, daß von den alten Epithelzellen nur noch die Kerne existieren, welche oft ihre ursprüngliche Lage annähernd bewahren, oft aber sich aneinander legen und sich dann entweder in der Mitte oder an den Rändern der so entstandenen Lücke anhäufen, die von einer Membran begrenzt wird, welche nichts anderes als die Vereinigung der alten Wandteile der einzelnen Zellen ist, welche vorher nicht in Kontakt waren (Fig. 3, Taf. IV). Das, was so entsteht, ist eine große Zelle mit vielen Kernen: eine wirkliche Riesenzelle. Wenn man einen Drüsenlobulus beobachtet, bei dem die beiden Prozesse der Parenchymzerstörung etwas vorgeschritten sind, so konstatiert man mit gewisser Leichtigkeit das häufigere Vorkommen des ersten. Was schließlich aus den alten Drüsenzellen wird und auf welche Weise sie aus dem Parotislobulus eliminiert werden, der in dieser Periode schon ganz und gar seine Funktion verloren hat, kann ich nicht genau sagen; bei vielen Präparaten bleiben noch in vielen Schnitten Zellhaufen sichtbar, welche sich noch sehr gut als Residuen alter Drüsenacini erkennen lassen.

In der von mir untersuchten Parotis jedoch ist der Ersatz des Drüsengewebes durch ein Infiltrationsgewebe, welches wir nach den obigen

Beschreibungen kurzweg als lymphatisches Gewebe bezeichnen können, nicht die letzte Phase des pathologischen Prozesses. Die letzte Phase besteht vielmehr in einem allmählichen Ersatz der vorangehenden Lymphocyteninfiltration durch ein fibrilläres Bindegewebe. Diese Substitution ist in Wirklichkeit nicht sehr ausgedehnt, aber doch an einigen Stellen sicher vorhanden; sie beginnt in der Mehrzahl der Fälle an der Peripherie des durch die lymphocytäre Infiltration in einen Lymphfollikel umgewandelten Drüsenacinus, manchmal aber auch in der Umgebung eines Blutgefäßes.

Mitten unter den Lymphocyten erscheinen an diesen Stellen anfänglich runde Elemente mit blassem, bläschenförmigem Kerne und mit ziemlich reichlichem Protoplasma, welche allmählich zwischen die Lymphocyten vorrücken und spindelförmige Gestalt annehmen.

Es sind wahre Fibroblasten, welche schrittweise an die Stelle der Lymphocyten treten, die allmählich immer mehr an Zahl abnehmen. So entstehen weite, fast ausschließlich aus Fibroblasten bestehende Zonen, zwischen denen man noch einige spärliche Lymphocyten bemerkt, und schließlich sind die Drüsenacini vollkommen von einem schwach fibrillärem Bindegewebe umgeben (Fig. 2, Taf. IV). Dieses Bindegewebe ist aber jung, hat noch viele Kerne und färbt sich noch nicht mit der van Giesonschen Lösung.

Andere Elemente, welche im vorliegenden Falle eine besondere Beschreibung verdienen, sind die eosinophilen Zellen. Sie kommen konstant in jedem Tumorpräparat vor, aber ihre Zahl bewegt sich in sehr weiten Grenzen. An einigen Stellen des Präparates sind sie so zahlreich, daß man sagen kann, das Gewebe bestände fast vollkommen aus eosinophilen Zellen (Fig. 3, Taf. IV). Sie erscheinen ferner nicht zufällig hier und dort im mikroskopischen Gesichtsfelde, sondern es lassen sich aus der Untersuchung aller Präparate mit Sicherheit bestimmte Regeln für die Art ihrer Verteilung ableiten. Niemals gelang es mir, irgendwelche in den Keimzentren oder auch dort zu treffen, wo die Anhäufung der Lymphocyten am größten ist, d. h. in den Lymphfollikeln; zwei Stellen sind für ihr Vorkommen am charakteristischen, nämlich die Peripherie der Lymphocytenanhäufung und die Umgebung der Blutgefäße. Diese Tatsachen, die mir nicht ohne Bedeutung zu sein scheinen, erkennt man, wenn man sich eine Stelle herausucht, an der die eosinophilen Zellen sehr reichlich vorkommen. Es sind im allgemeinen Stellen der Drüse, an denen das Bindegewebe sehr reichlich vorhanden ist. Hier zeigt der alte von Lymphocyten infiltrierte Drüsenlappen an seiner Peripherie keine scharfe Grenze gegen seine Umgebung, da hier die Lymphocyten sich nicht wie am Rande des Keimzentrums angehäuft zeigen, sondern zwischen sie drängen sich die neuen Elemente, die Fibroblasten, welche sie allmählich substituieren; an dieser Stelle treten fast konstant die eosinophilen Zellen auf. Man sieht sie in mannigfacher Weise zwischen den Lymphocyten und Fibroblasten verteilt; im allgemeinen besitzen sie zwei

Kerne. Es war mir niemals möglich, Kernteilungsfiguren in ihnen zu bemerken. Während sie zahlreich in denjenigen Teilen sind, in denen die Fibroblasten die Lymphocyten überwiegen, trifft man sie niemals dort, wo die Lymphocytenanhäufung sehr stark ist.

Im Innern der Blutgefäße lassen sich aber nur selten einige eosinophile Zellen beobachten, leichter kann man sie jedoch in der Umgebung derselben finden.

Überall sind sehr reichliche Blutgefäße vorhanden, und zwar im Stroma solche vom Bau kleiner Arterien und kleiner Venen und im Innern der Lymphfollikel Kapillargefäße.

An sehr vielen Stellen bemerkt man in der Zone der lymphocytären Infiltration reichliche und frische hämorrhagische Infiltrationen.

Nirgends finden sich nekrotische Partien.

Eine andere Tatsache verdient noch eine besondere Erwähnung, nämlich die Bildung der Cysten. Über die Art und Weise ihrer Entstehung bin ich nicht imstande, eine absolut sichere Erklärung zu geben. Ich glaube jedoch, daß sie aus den Drüsenausführungsgängen hervorgehen, und zwar indem eine Bindegewebsneubildung und nachfolgende Schrumpfung stattfindet und dadurch eine Retention des Sekretes jener kleinen noch übrig gebliebenen Drüsenpartien zustande kommt, dem sich zahlreiche Lymphocyten beimengen, welche die Wandungen durchdrungen haben. Daß sie aus den obliterierten Ausführungsgängen entstehen, geht meiner Meinung nach aus der Tatsache hervor, daß in einigen von ihnen, und besonders in den kleinsten, sich noch ein Cylinderepithel vorfindet, welches identisch mit dem Epithel der Ausführungsgänge einer normalen Parotis ist.

Der in der von mir untersuchten Parotis vorhandene pathologische Prozeß besteht in der Substitution des Parotidgewebes durch ein lymphatisches Gewebe; ich bezeichne mit diesem Ausdrucke nicht die Lymphocyteninfiltration, sondern die Bildung von echten Lymphknoten im Innern des ursprünglichen Parotisläppchens. Daß es wirkliche Lymphknoten sind, darüber kann kein Zweifel bestehen; man sieht nämlich deutlich in ihnen eine zentrale Partie, welche aus großen Lymphocyten besteht; dieselbe stellt ein Keimzentrum dar, das sich in nichts von den Keimzentren unterscheidet, die man sonst in Lymphfollikeln und Lymphdrüsen beobachtet. Man findet in denselben zahlreiche Kernteilungsfiguren, ein Zeichen der lebhaften Zellproduktion in ihnen. In dem zellreichen Gewebe um ein solches Keimzentrum und in den Lymphocyten aller anderen Teile kann man auch karyokinetische Figuren, aber in weit geringerer Menge als in jenen selbst beobachten.

Diese Tatsache ist von größter Bedeutung für die Erkenntnis, daß die Lymphocyteninfiltration, welche die Drüse ergriffen hat, ihren Ursprung von dem Keimzentrum nimmt, welches sich in dem Parotislobulus selbst gebildet hat.

Die erste Folge einer derartigen Infiltration ist die Zerstörung der drüsigen Teile der Parotis. Daß dies der Hergang ist und nicht die Rundzellen in einem vorher zerstörten Drüsengewebe aufgetreten sind, geht aus folgenden Tatsachen hervor: die Acini finden sich im umgekehrten Verhältnisse zur Intensität der Zellinfiltration; sie sind vollkommen normal in denjenigen Lobulis, die noch nicht von Lymphocyten überschwemmt sind; dort, wo die Bildung von Lymphknoten am reichlichsten und stärksten ist, lassen sich keine Spuren von Acinis mehr erkennen; die Drüsenzellen verlieren zwar einige von ihren Eigenschaften, gehen aber nur sehr langsam zugrunde; es gelang mir nie, Drüsenacini zu finden, deren Zellkern die Eigenschaft, sich mit basischen Farbstoffen zu färben, völlig verloren hatte. Sie gehen zugrunde, entweder weil sie durch die Anhäufung der neuen Elemente zusammengedrückt werden (unter Bildung von Riesenzellen), oder weil der Acinus seine Basalmembran verloren hat und die Rundzellen den Verband der Drüsenzellen auflösen.

In welcher Weise die Drüsenelemente aus dem Gewebe entfernt werden, kann ich nicht sicher entscheiden.

Wenn der Infiltrationsprozeß in seiner Entwicklung vorgeschritten ist, so ist die Funktion des Parotisläppchens sicher aufgehoben; die von diesem Prozesse ergriffenen Parotissacini sind nicht mehr imstande zu funktionieren noch auch ihre Funktion wieder zu erlangen, wenn zufällig der Prozeß zur Heilung kommen sollte.

Eine andere Tatsache, die man bei der histologischen Prüfung dieses Falles gut feststellen kann, ist die Bildung der Riesenzellen, welche durch die Agglutination der Drüsenzellen eines durch die umgebende Lymphocytenmasse komprimierten Acinus entstehen. Bei der histologischen Beschreibung der Präparate habe ich schon ihre Entstehung angedeutet; hier will ich nur betonen, daß sie nicht als eingewanderte Elemente zu betrachten sind, sondern als solche, die zum präexistierenden



Drüsengewebe gehören; deshalb haben sie auch nicht die Bedeutung der typischen Riesenzellen des Tuberkels, sondern sie sind nichts anderes als Phasen, welche der Drüsenacinus bei seiner Zerstörung durchläuft.

Bis jetzt wurde niemals eine so große Menge von eosinophilen Zellen beobachtet oder wenigstens beschrieben. Die Autoren machen über dieselben entweder gar keine Angaben oder sprechen nur nebenbei von ihrem Vorkommen; in vielen Fällen fehlten sie vollkommen. Da sie im vorliegenden Falle in einigen Präparaten so zahlreich vorkamen, daß man, wie ich nochmals wiederhole, an einigen Stellen ein wahres Gewebe von eosinophilen Zellen vor sich zu haben glaubte, so verpflichtet mich dies, etwas ausführlicher von ihrer Natur und ihrer Bedeutung zu sprechen. Wie ich schon in der histologischen Beschreibung habe erkennen lassen, verdient der Umstand große Beachtung, daß man sie immer an der Peripherie derjenigen Lymphfollikel beobachtet, in denen die Fibroblastenbildung deutlich erkennbar ist.

Ihr Vorkommen läßt sich nur entweder durch Vermehrung der vorher vorhandenen Elemente an Ort und Stelle oder dadurch erklären, daß sie aus dem Blute durch positive Chemotaxis angezogen werden. Es ist bekannt, wie Adolf Schmidt die erste Hypothese zur Erklärung des Vorkommens eosinophiler Elemente heranzieht, welche sich bei Asthma bronchiale finden. Er nimmt für diese Fälle an, daß die Eosinophilie, welche man im circulierenden Blute findet, nur eine secundäre Erscheinung ist, die durch Emigration dieser Elemente von ihrem Entstehungsorte in das Blut bedingt sei, den im Bronchialsekrete gefundenen eosinophilen Zellen schreibt er aber einen lokalen Ursprung in den Respirationswegen zu.

Dieser lokale Ursprung läßt sich auf drei verschiedene Weisen erklären.

1. Die eosinophilen Zellen können durch Metamorphose der normalen Bindegewebelemente entstehen. Diese Erklärung könnte man im Hinblick auf die analogen Verhältnisse bei den Mastzellen gelten lassen, bei denen man annimmt, daß sie, abgesehen von ihrem normalen Ursprunge im Knochenmarke, auch durch eine Metamorphose der fixen Bindegewebszellen

entstehen können. Dies darf man nach Ehrlichs Meinung annehmen, weil durch die Untersuchungen von Canon gezeigt wurde, daß in denjenigen Fällen, in denen sich eine sehr beträchtliche Vermehrung der Mastzellen in den an dem Krankheitsprozesse beteiligten Geweben findet (chronische Hautkrankheiten, Elephantiasis, braune Induration der Lunge), ihre Anzahl im circulierenden Blute nicht sehr vermehrt ist. Dies trifft jedoch nicht für diejenigen eosinophilen Zellen zu, welche sich in Fällen von Haut- oder Schleimhautkrankheiten fast immer im circulierenden Blute vermehrt oder, wie Canon beobachtet hat, in um so größerer Anzahl vorfinden, je stärker die Ausdehnung des Krankheitsprozesses ist.

2. Die eosinophilen Zellen können aus multinucleären, neutrophilen Elementen durch eine Art von Reifung hervorgehen, wie Müller und Rieder annehmen.

Diese Hypothese ist bekanntlich von Ehrlich und Lazarus bekämpft worden, nach deren Beobachtungen sich niemals Übergangsformen zwischen den multinucleären Elementen mit neutrophilen Granulis und den multinucleären Elementen mit eosinophilen Granulis im circulierenden Blute zeigen.

3. Die eosinophilen Zellen können durch rapide Vermehrung der aus dem Blute in die Gewebe transportierten eosinophilen Elemente entstehen. Ist diese Annahme berechtigt, so müssen sich ohne Zweifel Mitosen finden; diese sind jedoch niemals, auch nicht von Adolf Schmidt bei seinen genauen Untersuchungen an Asthmakranken, gefunden worden.

Eine andere von Ehrlich und Lazarus verteidigte Hypothese erklärt die lokale Vermehrung der eosinophilen Zellen durch eine dem circulierenden Blute gegenüber bestehende positive Chemotaxis. So würde z. B. in den Pemphigusblasen eine Substanz existieren, die eine positiv chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Zellen des circulierenden Blutes ausübte.

Um die enorme Anhäufung von eosinophilen Zellen in meinem Falle zu erklären, muß man meiner Überzeugung nach die Hypothese der lokalen Vermehrung ganz und gar von der Hand weisen; denn niemals war es mir gelungen, Mitosen im Kerne solcher Zellen zu finden, und ich sehe in dem Umstande, daß man einmal einen Kern intensiver als andere gefärbt

findet, nicht einen ausreichenden Beweis für eine lokale Zellreproduktion.

Die Vorstellung von Ehrlich und Lazarus kann man sowohl auf das Asthma bronchiale, bei dem die Eosinophilie eine konstante Erscheinung ist, anwenden, wie auch auf jene Prozesse, die wenig ausgedehnt sind und die Schleimhäute betreffen (Coryza, nasale Papillome).

Es ist nicht leicht, die Natur dieser Substanz festzustellen, die mittels Chemotaxis die eosinophilen Elemente anzuziehen vermag; ich bin jedoch der Meinung, daß man einen bakteriellen Ursprung ausschließen muß, weil es nunmehr festgestellt ist, daß die bisher bekannten bakteriellen Toxine eine negativ chemotaktische Wirkung auf die multinucleären eosinophilen Elemente ausüben und sie dadurch zurückstoßen.

Dies kann man im akuten Stadium der Infektionskrankheiten beobachten; im Moment des stärksten Auftretens von neutrophilen, multinucleären Elementen im Kreislaufe, auf welche die bakteriellen Prozesse positiv chemotaktisch wirken, findet nämlich eine Verminderung der eosinophilen Elemente statt.

Nach der Vorstellung von Ehrlich und Lazarus ist die wirksame Substanz nichts anderes als das Produkt der Zerstörung epithelialer Elemente und kann leicht in allen denjenigen Fällen nachgewiesen werden, in denen die Vermehrung der eosinophilen Elemente von einer Haut- oder Schleimhautaffektion abhängig ist (auch in meinem Falle handelt es sich um eine Zerstörung der epithelialen Elemente des Drüsenacinus). Diese Annahme ist um so wahrscheinlicher, wenn man den Umstand berücksichtigt, daß die eosinophilen Zellen an den Grenzgebieten auftreten, wo das lymphatische Gewebe durch Fibroblasten ersetzt wird; es ist also möglich, daß derartige eosinophile Zellen auch dazu dienen können, aus dem Gewebe Zellendetritus fortzuschaffen.

Der letzte Punkt, der mir noch zur Diskussion übrig bleibt, ist die Substitution des lymphatischen Gewebes durch das Auftreten des Bindegewebes. Der Autor, welcher bei seinen histologischen Untersuchungen von der substituierenden Funktion des Bindegewebes spricht, ist Hirsch; er kommt auf Grund seiner Befunde zu dem Schlusse, daß es sich nicht um eine

Lymphocyteninfiltration handelt, weil niemals aus lymphatischem Gewebe Bindegewebe entsteht. Nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung der Parotischwulst meines Falles scheinen beide Vorgänge vorzuliegen: nämlich die Substitution des Parotisgewebes durch lymphatisches Gewebe, und ferner der allmähliche Ersatz dieses letzteren Gewebes durch Elemente, welche mit sehr großer Wahrscheinlichkeit aus früheren Bindegewebelementen hervorgegangen sind, welche die starken Bindegewebestrabekel bilden oder in der Umgebung der Gefäße liegen. Wenn auch diese Substitution nicht sehr weit vorgeschritten ist, so sieht man immerhin, daß dieser Prozeß wirklich möglich ist. Ganz sicher ist es jedoch, daß der Lymphfollikel, welcher das Parotisläppchen ersetzt hat, seinerseits wieder durch junges Bindegewebe ersetzt werden kann. Den Grund hierfür anzugeben, ist unmöglich.

Aus der tatsächlichen Beobachtung, daß das lymphatische Gewebe durch Bindegewebe ersetzt wird, möchte ich jedoch nicht schließen, daß die rundlichen Zellen als junge Infiltrationselemente und nicht als Lymphocyten zu betrachten sind. Denn man kann dieselbe Erscheinung in sehr vielen Fällen antreffen. So findet sie sich z. B. im harten Lymphom wie auch bei der Thymusatrophie. Bei letzterer, von der ich neuerdings viele von Erwachsenen stammende Exemplare, die schon makroskopisch ein fibröses Aussehen zeigten, untersuchen konnte, ließ sich zeigen, daß das Bindegewebe, welches das frühere lymphatische Gewebe substituierte, aus den vorher vorhandenen Bindegewebssepten und dem perivasalen Bindegewebe, genau wie in der vorliegenden Parotis, hervorgegangen war.

Ein Blick auf die Literatur über diese Veränderung der Speichel- und Tränendrüsen zeigt uns, daß die Anschauungen der Autoren über die pathologisch-anatomische Grundlage des Prozesses noch nicht übereinstimmen.

Während man in der ersten Zeit die pathologische Erscheinung als auf die Speicheldrüsen oder auf die Tränendrüsen, oder auch auf alle diese Drüsen zusammen beschränkt betrachtete, mehren sich seit wenigen Jahren fortwährend die Beobachtungen von Autoren, welche die Substitution des spezifischen Gewebes dieser Drüsen durch lymphatisches in direkte Beziehung

zur Pseudoleukämie setzen. Der erste in dieser Weise interpretierte und ganz klare Fall ist der von Haeckel; hier handelte es sich um einen 21jährigen Jüngling, bei dem nach rascher Anschwellung der Speicheldrüsen eine Form der Pseudoleukämie entstand, welche sich nach einer doppelten Attacke von Enterocolitis ulcerosa sehr besserte. Der Kranke starb jedoch später an der Colitis ulcerosa. Irgendeine Blutveränderung ließ sich nicht feststellen. Wallenfang ist, obgleich in seinem Falle kein Übergreifen des Prozesses auf die Lymphdrüsen des Körpers stattfand, doch geneigt, die in den labialen Speichel- und den Tränendrüsen vorhandenen Veränderungen in dem von Boas operierten Falle für pseudoleukämischer Natur zu halten.

v. Brunn publizierte kürzlich einen Fall, in dem bei einem dreijährigen Kinde ein sicher pseudoleukämischer Prozeß mit Anschwellung der Tränen-, Submaxillar-, Sublingualdrüsen und der Parotiden begann, sich auf alle Lymphdrüsen ausdehnte und zur Bildung von pseudoleukämischen, subcutanen und periostalen Knoten Anlaß gab.

In der dem Haeckelschen Falle vorangehenden Literatur dagegen sind diejenigen Fälle häufig, in denen Veränderungen vorlagen, die nur auf die Speicheldrüsen beschränkt waren (Kümmel, 6 Fälle), oder auf die Tränendrüsen (Arnold und Becker, Power, Abadie, De Lapersonne, Pick), oder auch auf die Tränen- und Speicheldrüsen zusammen (Haltenhoff, Fuchs, v. Mikulicz und Tietze).

Die histologischen Untersuchungen der exstirpierten Tumoren gaben in verschiedenen Fällen abweichende Resultate. In einigen Fällen fand man Tuberkulose (Pick, De Lapersonne, Abadie), in anderen ein mit Bindegewebe vermisches lymphatisches Gewebe (v. Mikulicz, Kümmel), oder wahre Lymphknoten (Tietze). Hirsch ist nicht geneigt, die Hypothese gelten zu lassen, daß die runden Elemente, die er in seinem für diese Veränderung typischen Falle gefunden hat, Lymphocyten seien, sondern er hält sie für runde Infiltrationszellen, welche bei ihrem Älterwerden eine Schrumpfung der Drüse herbeiführen.

Er ist jedoch der einzige Autor, der bis jetzt dem dieser Veränderung der Speichel- und Tränendrüsen zugrundeliegenden

Prozeß eine derartige Erklärung gegeben hat, da es sich im allgemeinen, wie wir gesehen haben, bei allen anderen Fällen fast immer um ein aus Lymphocyten bestehendes Infiltrat handelt. Diese Vermehrung des lymphatischen Gewebes in den Speichel- und Tränendrüsen ist eine Erscheinung, die man leicht erklären kann, wenn man bedenkt, daß in diesen Drüsen schon normalerweise lymphatisches Gewebe existiert.<sup>1)</sup> In der vorliegenden Parotis waren z. B. 8—14 Lymphfollikel vorhanden.

Hierdurch wird meiner Meinung nach bewiesen, daß das Gewebe, welches die Parotis im vorliegenden Falle verdrängt hat, lymphatischer Natur ist. Ist dies nun ein genügender Beweis dafür, daß es sich um eine Pseudoleukämie handelt?

Daß die pathologische Veränderung, welche wir im allgemeinen als Pseudoleukämie bezeichnen, ihren Ursprung in den Speichel- oder Tränendrüsen nehmen kann, ist ganz natürlich, da ja, wie ich weiter unten angedeutet habe, schon normalerweise in diesen Drüsen ein wahres lymphatisches Gewebe vorkommt. Die Krankheit kann also von diesen Stellen ausgehen, gerade so wie in anderen Fällen von den Follikeln der Zungenbasis oder des Darmes. Vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkte aus kann man auch keinen Unterschied zwischen dem solitären, benignen Lymphom und der Pseudoleukämie machen, und außerdem weiß man auch, wie wenig die Kaufmannsche Behauptung bewiesen ist, daß bei der Pseudoleukämie eine stärkere Anhäufung von Lymphocyten um die Keimzentren herum stattfindet.

Ein Blick auf die Literatur über die bis jetzt veröffentlichten Fälle zeigt uns, daß neben den Fällen, in denen die Krankheit lange Zeit hindurch auf die Parotis und die Tränendrüsen beschränkt geblieben ist, auch andere Fälle existieren, in denen sie sich ausgebreitet hat; zu letzteren gehören sicher die von Haeckel und v. Brunn beobachteten.<sup>2)</sup>

Die klinische Erfahrung lehrt auch, daß sich oft die Hodginsche Krankheit in dieser Weise verhält.

<sup>1)</sup> Neisse, R., Path. Inst. zu Bern, 1898.

<sup>2)</sup> Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich als solchen auch den Fall von Hirsch ansehe.

Schlüsse. Die Vergrößerung der Speicheldrüsen allein oder zusammen mit den Tränendrüsen ist durch die Substitution des Drüsengewebes durch ein lymphatisches hervorgerufen. Dieses lymphatische Gewebe entsteht durch die Hyperplasie der schon normalerweise in diesen Drüsen vorkommenden Lymphfollikel und durch die Produktion neuer lymphatischer Elemente. Die Vergrößerung hat daher den Charakter einer Lymphadenitis hyperplastica.

Die Neubildung lymphatischer Elemente nimmt ihren Anfang im Innern des Parotisläppchens und hat die Volumenvergrößerung der Drüse und ihre Zerstörung zur Folge. Diese Zerstörung geschieht nur auf mechanischem Wege sekundär, nicht etwa infolge irgendeiner toxischen Ursache, welche primär auf die Drüsenbestandteile einwirkt; denn man findet das eigentliche Drüsenparenchym noch lange inmitten des lymphatischen Gewebes.

Daß eine lymphatische Pseudoleukämie in einigen Fällen in den Lymph- oder Speicheldrüsen beginnen kann, ist möglich, da auch letztere lymphatisches Gewebe enthalten, und es ist ferner denkbar, daß dies gelegentlich an einer einzigen von diesen geschieht.

Aber zu betonen ist, daß von etwa 30 bisher publizierten Fällen nur 2 in eine allgemeine Pseudoleukämie übergegangen sind und man deshalb das solitäre Parotislumphom nicht ohne weiteres als Anfang einer ausgebreiteten pseudoleukämischen Erkrankung, sondern prognostisch günstiger und für ein chirurgisches Eingreifen günstiger ansehen darf.

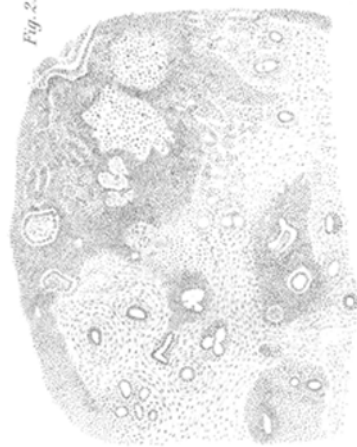
Wenn die kranken Drüsen auch infolge der Verminderung ihres Volumens makroskopisch als geheilt betrachtet werden könnten, so sind sie doch für ihre Funktion verloren, da ihre Verkleinerung nur eine Folge der Retraktion des Bindegewebes ist, welches die lymphatischen Elemente ersetzt hat.

### Literatur.

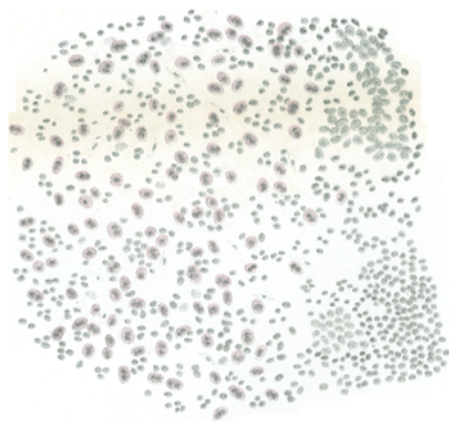
- Haltenhoff, Hyperplasie lymphatique des glandes lacrimales et salivaires.  
*Annales d'oculistique*, 1889, Bd. 132, S. 110.  
 Fuchs, k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 18. 12. 1891.  
 v. Mikulicz, Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg, 23. 1. 1888.



*Fig. 1.*



*Fig. 2.*



*Fig. 3.*



- Tietze, Ein Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Bruns Beiträge 1896, Bd. 16, S. 816.
- Arnold und Becker, Arch. f. Ophthalmologie, 1872, Bd. 18, S. 56.
- Power, Transactions of the ophthalmologie, 1887, S. 109.
- Abadie, Arch. d'ophthalmologie, 1881, Bd. 1, S. 432.
- De Lapersonne, Arch. d'ophthalmologie, 1892, Bd. 12, S. 211.
- Pick, Centralbl. f. Augenkl. 1896, S. 97.
- Kümmel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1897, Bd. 2, S. 111.
- Hirsch, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1898, Bd. 3, S. 381.
- Wallenfang, Dieses Archiv 1904, Bd. 176, S. 90.
- v. Brunn, Beitr. z. klin. Chir., 1905, Bd. 45, S. 225.
- Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut usw. D. Med. Woch., 1892, Nr. 10.
- Ehrlich und Lazarus, I. Abt.: Normale und pathologische Histologie des Blutes.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

- Fig. 1. (Ocul. 3, Obj. 2.) Lymphfollikel mit Keimzentren in einem Parotisläppchen. Residuen von Drüsenschläuchen.
- Fig. 2. (Ocul. 3, Obj. 2.) Substitution des lymphatischen Gewebes durch Bindegewebe. Verschwinden des Drüsengewebes.
- Fig. 3. (Ocul. 3, Obj. 6.) Eindringen von eosinophilen Zellen. Pseudoriesenzellen.

## VI.

### Zur Kenntnis des anatomischen Befundes der Lysolvergiftung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle.)

Von

Dr. Kathe,

Assistenten des Instituts.

(Hierzu Taf. V.)

Nach den Mißständen, die sich in mehr denn einer Beziehung bei der praktischen Verwendung des Karbols und des Sublimats ergeben hatten, schien das Lysol, das um das Jahr 1890 in den Handel kam, anfangs all den Anforderungen zu entsprechen, welche man an ein möglichst vollkommenes