

XXVI.

Über das Verhalten der Plasmazellen und der Gefäße in den Lymphdrüsen nach Durchschneidung der Nerven.

(Aus dem Pathologischen Institute zu Bologna.)

Von

Dr. Leonardo Martinotti¹⁾.

(Hierzu Taf. VII.)

Vor einigen Jahren konnte ich beobachten, wie nach Durchschneidung und Resektion des Ischiadicus beim Kaninchen im oberen Teile der Kniekehle eine Vergrößerung der dort liegenden Lymphdrüse auftrat. Das vollkommen normale Verhalten der übrigen Drüsen machte mich auf die vielen eigentümlichen Strukturverhältnisse aufmerksam, auf welche zum Teil die Arbeiten von Bezançon-Labré, Dominici, Helly, Ebner, Bilim usw. die Aufmerksamkeit der Histologen gelenkt hatten. Auf Grund dieser Tatsachen machte ich systematische Untersuchungen über die Veränderungen der Drüse nach Durchschneidung des Ischiadicus, besonders über das Verhalten der Plasmazellen, welche in normaler Weise in beträchtlicher Zahl in diesem Organ zu finden sind.

Bezüglich der Technik will ich bemerken, daß ich zur Fixation der Stücke Sublimat, Alkohol und Formol bevorzugte, zur Färbung benutzte ich Hämatoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin und die von mir angegebene Modifikation¹ des Pappenheimschen Gemisches; ferner Orzein oder noch andere Methoden, je nachdem es nötig war.

Die Lymphdrüse des Kaninchens hat einen eigenen, leicht erkennbaren Bau; ich übergehe das Stützgewebe, welches aus einer Kapsel und Bindegewebssepten mit wenig elastischen Fasern besteht, Gefäße sind normalerweise wenig entwickelt.

Die Lymphgefäße treten wie gewöhnlich von der Kapsel aus ein und bilden sogleich unter ihr den Sinus subcapsularis, von dem die Sinus internodulares ausgehen, diese vereinigen sich wieder im Sinus cavernosus der Marksubstanz und enden im Sinus terminalis (Toldt). In ihrem ganzen Verlaufe sind die Lymphgefäße vom umgebenden Gewebe nur durch die Endothelzellen getrennt, welche die ganze Wand bilden.

Viel interessanter ist der Bau des Parenchyms, des adenoiden Gewebes.

Das adenoide Gewebe (His) oder die Substantia fascicularis cytogenes (Kölliker) setzt sich wie gewöhnlich aus sehr feinen Fibrillen zusammen,

¹⁾ Übersetzt von Dr. C. Davidsohn.

welche sich in verschiedenen Richtungen zu einem engen Netzwerk verflechten¹⁾, ferner aus sternförmigen, meist abgeplatteten, dem Netzwerk anliegenden Zellen (Retikulumzellen), schließlich aus Zellen, die in den Maschen des Retikulum liegen. Dazu kommen die erwähnten Endothelzellen.

Mit der Frage der Identität der Retikulumzellen mit den Endothelzellen will ich mich hier nicht beschäftigen, ich verweise auf die Arbeiten von Thomé², Weidenreich³ und Ebner⁴. Ribbert und wenige andere halten diese beiden Zellarten für verschieden, der größte Teil der Forscher, so Baumgarten, Orth, Weidenreich meinen, daß kein Unterschied gemacht werden darf. Ich habe mich auf die Beobachtung beschränkt, daß es beim Kaninchen an Serienschnitten durch die Lymphdrüse unmöglich ist, den geringsten morphologischen Unterschied festzustellen. Ich neige also der Ansicht zu, daß die Endothelzellen und der Retikulumbelag identisch sind.

Das adenoide Gewebe bildet die Hauptmasse des Parenchyms, seine Anordnung in Rinden- und Marksubstanz ist schon oft mit bloßem Auge erkennbar. Es handelt sich da nicht um eine verschiedene Struktur, sondern nur um eine besondere Gruppierung des zytogenen Gewebes und der Lymphwege; in der Rinde liegt es dichter, im Mark lockerer, in der Rinde bildet es die Noduli lymphatici, im Mark die Markstränge. Beim Kaninchen ist das stets gut zu sehen, bei andern Tieren nicht, auch nicht beim Menschen unter normalen Bedingungen.

Die Follikel (v. Recklinghausen) oder Noduli (Kölliker) oder Ampullen (His) oder Alveolen (Frey) sind voneinander durch die Sinus interfolliculares getrennt, eine Zone, in welcher das zytogene Gewebe weniger dicht liegt (Nappe réticulaire diffuse nach Bézançon et Labbé), hier gehen die im Follikel gebildeten Lymphozyten zuerst in den Sinus hinein.

Die Grenze zwischen Follikel und Sinus ist bald deutlich zu erkennen, bald mehr verschwommen.

Meist lassen sich in den Follikeln hellere zentrale Teile unterscheiden, Bézançon et Labbé machen geradezu einen Unterschied zwischen Follikeln mit homogenem Zentrum, das ausschließlich von Lymphozyten gebildet wird, und Follikeln mit hellem Zentrum, die Mehrzahl, wo man am Rande eine halbmond-, hufeisen- oder ringförmige Lymphozytenschicht findet, während im helleren Zentrum die großen, uninukleären Elemente vorherrschen.

Beim Kaninchen ist das stets besonders gut zu sehen, auch auf Serienschnitten, ich glaube aber, daß der Unterschied nicht in dem Bau des Follikels liegt, sondern nur von der Schnitttrichtung abhängt; werden die mehr seitlichen Teile getroffen, so scheint das Zentrum homogen zu sein, bei zentraleren Schnitten erscheint das hellere Zentrum. So erklärt sich auch die verschiedene Größe der Keimzentren, welche im umgekehrten Verhältnis zur Breite der äußeren Lymphozytenschicht steht. Der Bau der verschiedenen Follikel ist also übereinstimmend, sie haben eine innere und eine äußere Zone. Die äußere besteht außer aus wenigen Eosinophilen und großen Uninukleären fast ausschließlich aus kleinen Lymphozyten (eigentliche Lymphozyten im Sinne Ehrlichs), welche oft keine Spur eines basophilen Protoplasmas zeigen (freie Kerne nach Flemming), bisweilen dagegen einen ganz schmalen Rand von Ring- oder Halbmondform oder auch unregelmäßig an einer Seite des Kernes eine Anhäufung. In einigen dieser Lymphozyten ist das Chromatin-

¹⁾ Über „Gitterfasern“ der Lymphdrüsen vgl. die Arbeiten von Rössle und Joschida, Zieglers Beitr. Bd. 45, 1909, von Opperl, Anat. Anz. Bd. 6, 1891, von Mall, John Hopkins Hospital Reports I, 1896, von Hoehl, Arch. f. Anat. u. Phys., anat. Abteil. 1897, von Russakoff, Inaug.-Diss., München 1909.

netz unregelmäßig, in andern hat es eine gewisse Regelmäßigkeit, manchmal besitzt es eine strahlenförmige Anordnung. Die Form ist stets rund oder oval. In der inneren Zone, dem Keimzentrum, liegen zahlreiche große Uninukleäre, große Lymphozyten, basophile Schollen (tingible Körper nach Flemming) und die Produkte der Zellzerstörung. Die Mitosen sind nicht sehr zahlreich, fehlen aber nicht ganz, einige haben abnorme pathologische Eigenschaften.

Ich möchte hier auf die lange diskutierte Frage hinweisen, ob diese Mitosen ausschließlich von den Endothelzellen (und von denen des Retikulum) herkommen (Ribbert, Baumgarten) oder auch von echten Lymphozyten; Flemming und Ebner lassen beide Möglichkeiten zu.

In sehr vielen Follikeln sieht man eine Unterabteilung der Keimzentren in zwei Zonen: eine halbmondförmige, in welcher die Zellen weiter auseinander liegen, und eine runde oder ovale, in der die Zellen sehr dicht nebeneinandergedrängt stehen, in letzterer finden sich die Mitosen häufiger. Meist finden sich in der halbmondförmigen Zone an der Kapsel gegen den Sinus lymphaticus reichlich große Lymphozyten.

Der Rest der Rindensubstanz besteht aus retikulärem Gewebe mit überwiegend kleinen Lymphozyten, wenigen großen Uninukleären, Eosinophilen und Mastzellen; auch vereinzelte Plasmazellen liegen hier und da; auch Zellen mit reichlichem basophilen Protoplasma finden sich von verschiedener Größe, sie liegen besonders an der Grenze nach dem Mark hin, einzelne Zellen sind als Übergangsformen zwischen Mast- und Plasmazellen aufzufassen. Die großen blassen Kerne der Retikulumzellen sind dazwischen überall zu sehen.

Die Marksubstanz wird von einem retikulären Gewebe mit ziemlich breiten Trabekeln gebildet, letztere sind von weiten Lymphräumen (Sinus cavernosi) umgeben, welche an einigen Stellen die Markstränge (Kölliker) bilden, nach His: Tubuli lymphatici.

In den Maschen dieses Gewebes liegen die gewöhnlichen Retikulumzellen mit spärlichem Protoplasma und feinen basophilen Granulationen, viele in voller phagozytärer Tätigkeit, wenige gleichsam wie vom Retikulum losgelöst, von rundlicher Form, frei im Lumen. Daneben finden sich zahlreiche weiße, einkernige Blutkörperchen, kleine Lymphozyten, große Lymphozyten, spärliche polymorphe Leukozyten, wenige Plasmazellen. Hier können die Zellen, frei von gegenseitigem Druck, ihre ursprüngliche Form annehmen, hier erkennt man lymphoide Elemente in ihrer typischen, klassischen Gestalt in verschiedener Größe: kleine, mittlere und große; oder sie besitzen die typische Form der sogenannten Uninukleären, kleine, mittlere und große Formen, jedoch mit dem Unterschiede, daß die kleinsten der letzteren fast den größten der vorigen Kategorie gleich sind. Daneben gibt es Formen, wo man unmöglich sagen kann, welcher Klasse sie zugerechnet werden können, sie haben meist mittlere Größe und ähneln bald den Uninukleären, deren Kern dem der großen Lymphozyten gleicht, bald den großen Lymphozyten mit dem typischen Kern der Uninukleären. Fast stets liegen in den mittleren und großen Formen ein oder zwei Kernkörperchen.

Der Kern befindet sich bei diesen Zellen meist im Zentrum, das ihn umgebende Protoplasma ist gleichmäßig basophil, liegt der Kern dagegen exzentrisch, dann verdichtet sich das Protoplasma gewöhnlich am entgegengesetzten Ende und zeigt besonders an der Peripherie ein deutliches basophiles Verhalten, während der Kern von einem hellen Hof umgeben erscheint.

Wir haben also im ersten Falle verschiedene Formen von Lymphozyten und Uninukleären, im zweiten die verschiedenen Formen der Plasmazellen, welche einige Autoren als atypische Formen beschreiben haben, man kann sie auch nach ihren Eigenschaften als große lymphozytäre und große uninukleäre Plasmazellen bezeichnen. Der Zahl nach sind diese Formen jedoch selten, sie liegen ausnahmsweise auch in den Marksträngen.

Die Markstränge besitzen interessante Struktureigentümlichkeiten: bei schwacher Vergrößerung sieht man große, längliche, spindelförmige Gebilde, auf dem Querschnitt rundlich, bisweilen zu drei oder vier durch Ausläufer vereinigt, so daß eine balkenförmige oder unregelmäßig

sternförmige Figur entsteht, ihre Größe wechselt, die kleinen enthalten nur wenige Zellen, die großen viele, dazwischen bestehen alle möglichen Übergänge.

Fast immer stehen diese Gebilde zu Blutgefäßen in Beziehung, ich glaube deswegen, wenn man keines findet, daß dann der Schnitt so gefallen ist, daß das Gefäß entweder über oder unter dem Markstrang in einer andern Schnittebene liegt. Die eigentümliche Struktur der Medullargefäße unterstützt diese Annahme.

Die Gefäße des Markes haben eine feine Endothellage, die ovalen Kerne sind groß, blaß, bei starker Vergrößerung sieht man ein deutliches Chromatingerüst, das Protoplasma läßt gewöhnlich kleine, basophile Granulationen erkennen, während es selbst auf saure Farben reagiert. Die Media ist meist schwach entwickelt oder fehlt ganz. Die Adventitia zeigt gewöhnlich eine oder zwei Zellreihen, kann aber auch eine stärkere Entwicklung annehmen, bildet dann Knoten, welche auf sagittalen Schnitten durch die Gefäße wie Auswüchse der Gefäßwand selbst aussehen. Die Zellen, welche die Gefäßwand bilden, sind meist typische Plasmazellen, daneben finden sich auch atypische Formen (große Lymphozyten, große Uninukleäre), wenige Zellen befinden sich im Zustande der Degeneration (Pyknose, Karyorrhesis, Schwund der hellen Zone, basophile Schollen usw.), endlich liegen auch einige Uninukleäre dabei. Zellen mit unbestimmtem Charakter fehlen nicht, auch Übergangsformen zwischen ihnen und länglichen Endothelzellen sind vorhanden. Kernteilungen sind selten zu sehen, ebenso Zellen mit zwei Kernen. Außerhalb dieser Zellschicht liegt meist noch eine zweite Endothellage, welche das umliegende Gewebe deutlich abgrenzt. Es entstehen auf diese Weise richtige peri- oder paravasale Plasmome, die man mit den Arnold-Ribbertschen Lymphomen vergleichen kann, Plasmome, welche mit den Perithelien der Gefäße des Drüsenparenchyms in Verbindung stehen. Die Struktur der Markstränge weicht nicht von der der beschriebenen Noduli ab: ihre Größe und die Menge der in ihnen enthaltenen Zellen variiert etwas, aber die Art der darin enthaltenen Zellen ist stets die gleiche.

Alle diese Markstränge haben als Stützsubstanz das retikuläre Gewebe, sie besitzen einen deutlichen Saum mit Endothelzellen, die sich, wie erwähnt, fast immer an Gefäße anlegen, bei günstig geführten Schnitten liegen sie parallel zu den dazu gehörigen Gefäßen. Bei Querschnitten sieht man die Gefäße wie von einer Manschette umgeben, wenn die Bildung rings um das Gefäß herum geht, was aber höchst selten der Fall ist, meist ist nur ein Stück der Gefäßwand davon bedeckt.

Auf Längsschnitten sieht man den Markstrang bald zu beiden Seiten des Gefäßes, bald nur auf einer; an Gefäßteilungen liegt der Plasmazellenhaufen oft in der Bifurkation.

Manchmal gehen sie in das Rindengewebe über und fallen dann durch die rötliche Färbung auf gegenüber der bläulichgrünen der Lymphozyten bei der Pyroninfärbung.

Das Lymphdrüsengewebe setzt sich beim Kaninchen also aus folgenden Teilen zusammen:

aus Follikeln, die hauptsächlich aus kleinen Lymphozyten (wenigen Eosinophilen und Mastzellen) bestehen in der äußeren Zone und aus großen, uninukleären Lymphozyten, Zellen in Teilung, Degenerativformen in der hellen Zone;

aus der retikulären Rindenzone, die fast ausschließlich aus Lymphozyten verschiedener Größe besteht, außerdem finden sich spärliche Mastzellen, große, eosinophile Lymphozyten und Uninukleäre sowie einige Anhäufungen von Plasmazellen, besonders in der Nähe der Marksubstanz;

aus Marksträngen, die größtenteils von typischen Plasmazellen gebildet werden, daneben finden sich wenige atypische Formen (große lymphozytäre und große uninukleäre Plasmazellen), auch einige Lymphozyten und Uninukleäre;

aus retikulärem Markgewebe, in dessen Maschen sich die verschiedenen Formen der Uninukleären untereinander gemischt vorfinden, auch einige Plasmazellen.

Einige fixe Zellen haben rundliche Form angenommen, sie befinden sich im Übergangsstadium zu beweglichen Elementen.

Die verschiedenen Arten der lymphoiden Zellen, welche das Drüsenparenchym zusammensetzen, lassen folgende Kategorien unterscheiden:

I. Lymphozyten: a) kleine, mit rundem Kern, der sich stark färben läßt, er enthält ein unregelmäßiges, dickes Chromatingerüst, welches bei einigen Individuen eine fast strahlige Anordnung zeigt und einen dicken, in der Mitte liegenden Chromatinknoten sowie mehrere andere, dicht unter der Kernmembran liegende kleinere enthält. Richtige Kernkörperchen fehlen ganz. Das Protoplasma ist meist schlecht zu erkennen, es bildet öfters um den Kern einen dichten Hof.

b) die mittleren haben eine den vorigen ähnliche Struktur, der Protoplasma-ring um den Kern ist mit seiner basophilen Natur besser zu erkennen, bisweilen sind Kernkörperchen vorhanden, es finden sich auch häufiger strahlige Figuren;

c) die großen haben dieselben Eigenschaften wie die vorigen, nur alles in vergrößertem Maßstabe, der basophile Hof, der sich mit Pyronin rot färbt, ist stets deutlich zu sehen. Der Kern ist blaß, immer rund, niemals oval oder mit Einkerbungen versehen, das feine Chromatingerüst ist stets weitmaschig. Fast immer sind Kernkörperchen vorhanden. Häufig hat das Protoplasma einen stärker basophilen Rand (Exoplasma nach Weidenreich), während es am Kern heller erscheint (Endoplasma).

II. Uninukleäre. Sie unterscheiden sich von den vorigen durch die Form des Kernes, der stets etwas oval, nierenähnlich ist, ohne jemals die Hufeisenform anzunehmen, wie die Übergangsformen; ferner durch das Protoplasma, welches mehr oder weniger reichlich, basophil, aber weniger als bei der vorigen Gruppe, fast niemals vollständig rund ist, sondern immer mit Ecken und Ausläufern sowie Einschnitten versehen, die Zelle ein polygonales Aussehen annehmen läßt.

Der Kern hat ein Chromatingerüst mit weiten Maschen, wenig Knoten, er ist meist blaß; sehr regelmäßig sind ein oder zwei Kernkörperchen vorhanden, seltener drei, sie hängen oft durch eine mit Pyronin rot gefärbte Zone zusammen im Gegensatz zu den violetten Chromatinfäden. Nicht selten, besonders in den größeren Zellen, haben sie die Form von zwei Kommas, die mit ihrer Konvexität gegeneinander stehen und oft durch ein queres Verbindungsstück vereint eine Figur sehen lassen, die an die graue Substanz des Rückenmarkes erinnert. Häufig, und zwar stets an den großen Kernen, kann man ganz feine, radiäre Fäden sehen, welche von dem zentralen Kernkörperchen gegen die Kernmembran ausstrahlen, so daß der Kern das schon von Dominici erwähnte strahlige Aussehen annimmt. Ein andermal nimmt der Kern, wie Bilim⁵ beobachtet hat, eine Gestalt an, welche ihn gleichsam aus der Membran herausspringen läßt. Auch hier kann man die kleinen, mittleren und großen Formen der Lymphozyten unterscheiden, aber mit dem Unterschiede, daß die kleinsten uninukleären den mittleren Lymphozyten entsprechen, während die größeren weit beträchtlichere Dimensionen

erreichen, sie entsprechen den Polyedrozyten *Hodaras*, den großen basophilen Uninukleären *Dominicis*, den *Cellulae germinativae Flemmings*.

III. Plasmazellen. Die meisten haben das Aussehen typischer Plasmazellen, wie man sie in wucherndem und entzündlichem Gewebe zu finden pflegt: der Kern ist rundlich, steht exzentrisch, das intensiv basophile Protoplasma liegt besonders dicht an der Peripherie der Zelle, der Kern ist von einem deutlichen Hof hellen umgeben. Vor allem liegen sie in den Markstrahlen, sie finden sich aber auch in den übrigen Teilen des Gewebes.

Außerdem finden sich, wie ich beobachten konnte, noch andere Formen, aber weniger zahlreich als die ersteren. So kann man selten sehr kleine sehen, fast so klein wie die kleinen Lymphozyten, mit einem rundlichen Kerne, dessen Chromatin häufig unregelmäßig angeordnet ist, Formen, welche wohl mit den kleinen Plasmazellen *Pappenheim's* oder mit den Plasmazellensprossen *Unnas* identisch sind. Etwas häufiger sind die größeren, deren Kern bald dem der großen Lymphozyten, bald dem der großen Uninukleären ähnlich ist; sie werden je nachdem als große lymphozytäre und große uninukleäre Plasmazellen bezeichnet.

Das sind die Zellen, welche die Lymphdrüsen des Kaninchens zusammensetzen; es fragt sich, ob sie alle wirkliche Existenzberechtigung haben, mir genügte es, hier die Eigenschaften der Zellen festgelegt zu haben, ich will weiterhin noch auf die genetischen Beziehungen zu sprechen kommen.

Die Ausführung der Ischiadicus-Resektion beim Kaninchen ist sehr leicht: nach Einschnitt in die Kniekehle sieht man die Gefäßnervenscheide vorliegen, welche zwei oder drei feine Fäden enthält, von denen der eine größer ist als die andern: diesen hebt man mit einer Sonde hoch, bringt ihn aus dem oberen Wundwinkel heraus und durchschneidet ihn an dieser Stelle. Ich habe keinen bemerkenswerten Unterschied gefunden, ob man einfach durchschneidet oder ein Stück ausschneidet, in bezug auf die Veränderungen der Lymphdrüse, welche vielleicht im letzteren Fall etwas deutlicher und andauernder zu sein scheinen, was aber wahrscheinlich mit sklerotischen Zuständen zusammenhängt, wie wir weiterhin sehen werden.

Nach der Operation wird die Wunde geschlossen, bei Asepsis habe ich niemals Eiterung bemerkt, ebensowenig andere mit dem Eingriffe zusammenhängende Zufälle. Die Lähmung, die nach der Durchschneidung auftritt, bleibt selten bestehen, sie verschwindet meist nach kurzer Zeit.

Die Folgen der Operation machen sich hauptsächlich in zwei Richtungen geltend, wenn man von zufälligen Modifikationen im Knochenmark des andern Beines absieht. Dabei handelt es sich übrigens nicht um Veränderungen der myeloiden Elemente, sondern um vorübergehende oder andauernde Muskel- und Hautatrophien, wie sie fast jedesmal auftreten:

¹⁾ *Ribadeau, Dumas et Roussey* (Compt. rend. soc. biolog. 1908, Bd. 65, S. 332) haben bei einfacher Durchschneidung des Ischiadicus keine Veränderungen in der Funktion des Knochenmarks beobachtet.

1. deutliche Sklerose der Gefäße, die sich besonders in späterer Zeit ausprägt;
2. starke Vergrößerung der Lymphdrüse in der Kniekehle des operierten Beines.

Ich will zunächst nur von dem letzterwähnten sprechen: In normalen Fällen schwankt die Größe der Lymphdrüse zwischen der eines Hirsekornes und einer kleinen Erbse; sie ist niemals vollkommen rund, sondern gezackt, polyedrisch und häufig nieren- oder bohnenförmig gefaltet, die Form hängt wahrscheinlich von der Höhlung ab, in der die Drüse liegt. Infolge der Durchschneidung des Ischiadicus nimmt allmählich die Größe zu, bis sie, schon von außen unter der vernarbten Haut wahrnehmbar, den Umfang einer Haselnuß erreicht. Diese Veränderung hält sich eine Zeitlang: in den ersten Tagen ist das Resultat unsicher, so daß es mir einige Male vorgekommen ist, daß ich in der operierten Kniekehle in den ersten 12 bis 24 Stunden eine Drüse gefunden habe, welche ebenso groß war wie die an dem andern Beine, bisweilen konnte ich aber eine schon aufs Doppelte vergrößerte Drüse finden. Nach 4 bis 5 Tagen beginnt der Befund konstanter zu werden, die Größe der Drüse der operierten Seite übertrifft die der andern Seite um das Sechsbis Achtfache. Die höchste Vergrößerung tritt zwischen dem 20. und 40. Tage in Erscheinung. Wie eine kleine Mandel groß behält sie ihre Nierenform bei, der Hilus wird tiefer und deutlicher als bei normalen Drüsen. Während die Konsistenz in der ersten Zeit weich ist, die Drüse unter der Schneide des Messers ausweicht, wird sie allmählich härter und läßt auf einem Querschnitte durch die verdickte Kapsel ganz kleine, schlecht fühlbare, aber deutlich sichtbare Erhebungen erkennen, so daß die Schnittfläche gekörnt aussieht, es hängt das mit der Vergrößerung der Noduli lymphatici zusammen. Die Drüse erscheint dann schon als Vorwölbung unter der Haut des lebenden Tieres und kann dann leicht palpiert werden. Das Volumen hat sich wenigstens auf das Zehn- bis Zwölfwache gehoben.

Mit der einfachen Wunde kann diese Vergrößerung der Drüse nicht in Zusammenhang gebracht werden, Kontrollversuche haben niemals ähnliche Zustände gezeitigt, auch nicht bei Reizung des Ischiadicus mit weniger starken und weniger andauernden Mitteln¹⁾.

Nach einer gewissen Zeit dauernden Akme nimmt die Größe der Drüse wieder ab, ohne jedoch zu der ursprünglichen zurückzukehren; die Drüse bleibt gewöhnlich auch etwas weicher.

Die Drüse des nicht operierten Beines geht keine Veränderungen ein, die man als reflektorische bezeichnen könnte: eine leichte Vergrößerung kann man wohl finden (histologisch entspricht sie weder einer Hypertrophie noch einer Hyperplasie des Organs), ich glaube aber, man muß sie für rein zufällig halten.

Ich habe die Operation ungefähr 50 mal an Kaninchen ausgeführt: die Tiere wurden nach 24 Stunden im ersten Monat, nach 2 Tagen im zweiten Monat getötet;

¹⁾ Rasche Vergrößerung, aber nur vorübergehend, tritt auf, wenn man mit einem Glüheisen in die Kniekehle eingeht, ohne direkt die Drüse zu verletzen.

dazu kommt, daß ich in der ersten Zeit auch einige Beobachtungen an Tieren schon 12 Stunden nach der Operation gemacht habe; die Zeitgrenzen meiner Beobachtungen bewegen sich also zwischen 12 Stunden und 60 Tagen.

Die herausgeschnittenen Drüsen wurden sofort in die Fixierungsflüssigkeit geworfen, meist in Alkohol oder in Formalin und in Sublimat, dann eingebettet und nach der schon erwähnten Technik behandelt. So konnte ich die Veränderungen der Drüse der operierten Seite Schritt für Schritt mit den Verhältnissen der nicht operierten Seite vergleichen. Wenn das Tier bei der Sektion irgendwelche anderweitigen Veränderungen oder Infektionen, z. B. Kozzidien aufwies, wurde es aus der Versuchsreihe ausgeschaltet.

Eine in bestimmten Intervallen angestellte Blutuntersuchung ließ niemals bemerkenswerte Veränderungen erkennen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen die vergrößerten Drüsen sehr interessante Veränderungen. In den ersten Tagen sind diese jedoch weder konstant noch charakteristisch: manchmal reagiert die Drüse prompt, ein anderes Mal erst nach 4 oder 5 Tagen; allmählich erscheinen die Veränderungen in so konstanter Weise, daß auch bei den in den ersten Tagen zweifelhaften Fällen in der Folge alle Untersuchungen zu positiven Resultaten geführt haben. Nach einer zwischen wenigen Stunden und 4 bis 5 Tagen schwankenden Latenzperiode sieht man gewissermaßen als erstes Zeichen ein Ödem, eine Lymphstauung der ganzen Drüse: die Sinus sind erweitert, die Gewebsmaschen sind auseinander gewichen, die einzelnen Noduli sind voneinander und von dem Nachbargewebe sehr deutlich abgegrenzt. Diese histologischen Veränderungen entsprechen ganz den Zeichen, welche die Drüse schon makroskopisch darbietet. In der ersten Zeit erschien sie vergrößert, ihre Kapsel verdickt, ihre Konsistenz blieb aber noch eine Zeitlang weich, wurde erst allmählich härter. Ein zweites oft, aber nicht immer zu beobachtendes Zeichen der Drüsenveränderung ist eine bemerkenswerte Chromophilie der Zellen, sie tritt zugleich mit dem oder häufiger im Anschluß an das Ödem auf: die Kerne lassen sich besser färben, das Protoplasma der Lymphozyten und der Plasmazellen wird stärker basophil, die Endothelzellen nehmen mit größerer Avidität die sauren als die basischen Farbstoffe an; sie gewinnen dadurch eine Art neutraler Färbbarkeit; gleichzeitig besteht eine Erweiterung und Füllung der Blutgefäße.

Zu diesen Anfangerscheinungen kommen alsbald hinzu:

- a) deutliche Hyperplasie aller Elemente des Parenchyms,
- b) starke Verdickung der Kapsel,
- c) Bildung großer Mengen Lymphozyten in den Marksträngen, die sich dann später in richtige Plasmome umwandeln,
- d) eine Atrophie des retikulären Gewebes, die in einigen Fällen eine vollständige wird.

Da die verschiedenen Gewebe nicht alle gleichmäßig reagieren, so treten diese Erscheinungen erst nacheinander auf, nicht mit einem Male, bald die einen, bald die andern früher oder später, bisweilen sind es die parenchymatösen, dann wieder

die Gefäßteile der Drüse, deren Veränderungen die erste Rolle spielen. Ich glaube nicht, daß dies damit zusammenhängt, ob eine Resektion oder eine einfache Durchschneidung des Nerven vorgenommen ist, ich konnte nämlich nachweisen, daß die Veränderungen von der verschiedenen Operationsmethode unabhängig waren,

In den meisten Fällen gehen die lymphoiden Veränderungen voran, dann folgen erst die Verdickungen der Gefäße, sonst kommen auch beide Erscheinungen gleichzeitig und gehen miteinander in ziemlich gleichem Schritt weiter; die stärkste Atrophie des retikulären Gewebes bemerkt man auf der Höhe des Prozesses. Das Endergebnis der Veränderungen ist stets das gleiche: es kommt zu einer akuten Adenitis, welche sich in eine Hyperplasie mit Gefäßverdickung umwandeln kann.

Zu den Anfangserscheinungen des Ödems und der Stauung kommen aktive Wucherungen des Parenchyms hinzu. Fast immer beginnen diese in der Rindensubstanz, wo sie meist vom 8. Tage ab deutlich zu erkennen sind, in der Marksubstanz dagegen erst einige Tage später. Die Vorgänge in der Rindensubstanz führen zu einer oft schon makroskopisch erkennbaren Kapselverdickung. Mit andern Worten: es kommt zu einer starken Neubildung von Lymphozyten, während die übrigen Zellen keine bemerkenswerten Veränderungen zeigen. Trotz der lebhaften Wucherung gibt es nur wenig Mitosen, das läßt daran denken, daß die meisten Zellen sich direkt teilen. Sehr viele dieser Zellen liegen längs der Maschen des Retikulums angeordnet, was darauf schließen läßt, daß die fixen Elemente an der Bildung dieser Zellen stark beteiligt sind. Sie haben meist blasse Kerne ohne deutlich sichtbares Chromatinnetz. Später lassen sie sich dagegen stark färben, der Kern hat dann eine unregelmäßige Struktur.

Kurze Zeit nach dem Auftreten der Wucherungen in der Rindensubstanz beginnen die Veränderungen in der Marksubstanz ebenfalls sichtbar zu werden. Das Gewebe erscheint dichter, die Maschen werden enger. Viele fixe Elemente runden sich ab, stoßen sich vom Retikulum ab, ihr Kern wird nieren- oder eiförmig, ihr Protoplasma scheint sich von Minute zu Minute mit basophilen Granulationen immer dichter zu beladen. Es ist die Frage, ob diese mobilisierten Zellen mit den sogenannten Polyblasten *Maximow's* identisch sind. Nach seinen Angaben erscheinen bei einigen Tierspezies unter dem Einflusse der Entzündungserreger Polyblasten mit einem meist wohl abgrenzbaren Zellkörper, in welchem ein verschieden gestalteter Fleck, meist polygonal oder abgeplattet, liegt; in ihm befindet sich der Kern, rund oder oval, biskuit- oder nierenförmig, mit einem dicken Chromatinnetz, ohne deutliche Kernkörperchen, das basophile, netzartige Protoplasma enthält ganz feine Granula, welche nur basophil denjenigen der im normalen Bindegewebe vorkommenden Klasmatozyten vollständig analog sind. Im Kern läßt sich oft ein heller Fleck nachweisen, in dem man mit geeigneter Färbung Zentrosomen erkennen kann.

Das kleinere Volumen dieser Zellen, die sehr deutliche Umgrenzung des Zellleibes, die stärkere Basophilie des netzförmigen Protoplasmas, das dicke, intensiv

färbbare Chromatingerüst bilden so charakteristische Eigentümlichkeiten, daß man sie daran scharf von den Fibroblasten unterscheiden kann.

In der großen Mehrzahl der von mir beobachteten Zellen war keine dieser Eigenschaften deutlich: das große Volumen, der blasse Kern mit dem weitmaschigen Chromatinnetz, darin ein oder zwei Kernkörperchen gestatten nicht, diese Zellen in die Klasse der Polyblasten einzureihen. *M a x i m o w* selbst nimmt an, daß die Zellen den uninukleären Leukozyten entsprechen.

Sicherlich sind die vom Retikulum sich abstoßenden Zellen als mobilisierte Endothelien anzusehen, sie ähneln ziemlich stark den Fibroblasten, auch den Polyblasten *M a x i m o w*s. Nicht selten sieht man große Zellen in Teilung: wahrscheinlich sind das Zellen, welche durch einen neuen Funktionsreiz ein starkes Proliferationsvermögen gewonnen haben und nun zu einer Neubildung der lymphoiden Zellen Veranlassung geben.

Die Zahl der Mitosen ist zu klein, um die starke Vermehrung der Lymphzellen erklären zu können, welche besonders in den späteren Stadien zu sehen ist. Man kann annehmen, daß auch hier die meisten Zellen sich durch direkte Teilung vermehren.

Neben diesen Zellen sieht man weniger zahlreich etwa halb so große oder noch kleinere Zellen mit einem kleinen, ovalen, biskuit- oder nierenförmigen Kern, welche an die Polyblasten erinnern. Aber die geringere Färbbarkeit des Kernes, die zarten Chromatinmaschen, die häufige Anwesenheit von Kernkörperchen lassen sofort Bedenken gegen eine solche Gleichheit aufkommen. Es ist interessant, die schließliche Umgestaltung dieser Zellen zu verfolgen. Während die kleinen sich in große umwandeln, werden die großen Lymphozyten zu den großen Zellen, die sich normalerweise in nur geringer Zahl vorfinden und erst bei stärkerer Hyperplasie zahlreicher werden, übergeführt, welche den Polyedrozyten *H o d a r a s* entsprechen; alle Übergangsstadien sind leicht zu finden.

Die Lymphzellen in den Maschen des Netzwerkes verändern sich wenig; höchstens gibt es einige Mitosen an den größeren sowie auch an den kleineren, öfters Zustände der amitotischen Teilung.

Sehr interessant sind die Veränderungen in den Marksträngen; sie treten meist etwas später auf als in den übrigen Teilen der Drüse. Die Veränderung bleibt auf die Markstränge beschränkt, mit andern Worten: die Markstränge können auf das Zwei-, Drei- oder Vierfache des früheren Volumens vergrößert werden, das sie trennende Markgewebe bleibt dabei unberührt. Die Folgen dieser Veränderung sind nicht ganz dieselben wie in den andern Teilen der Drüse. Obwohl eine Neubildung von Lymphozyten zu sehen ist, kommt es doch hierbei sehr rasch zu einer starken Vermehrung der Plasmazellen. Man kann hier die allmähliche Umwandlung der Adventitiazellen gut beobachten, sie beladen sich zunächst mit basophilen Granulationen, runden sich dann ab, ihr Kern nimmt an Chromatinhalt zu, er bekommt alsbald eine radförmige Gestalt, die typischen Plasmazellen sind fertig. Sie bilden so riesige Plasmome, welche sich durch die starke Basophilie

des Zellkörpers auszeichnen. Auch hier entstehen die Lymphozyten nur in spärlicher Zahl, viele derselben wandeln sich dann in Plasmazellen um; atypische Formen der letzteren sind selten. Interessant ist die Beobachtung, wie das lymphoide Gewebe auf der Höhe des Prozesses reduziert ist, man sieht dann die Follikel und die Säulen voneinander getrennt durch weite, lymphatische Räume ohne eine Spur adenoiden Gewebes. In diesem Stadium erscheint die äußere Zone der Follikel wie losgestoßen von dem Keimzentrum, so daß auf Schnitten, die mit Pyronin-Methylgrün gefärbt sind, diese Zone durch ihre violettgrüne Farbe hervortritt gegenüber der stets rötlich gefärbten inneren.

In vielen Fällen konnte ich beobachten, daß die Lymphgefäße und -räume, welche im Stadium des Ödems nur wenig Zellen enthalten, auf der Höhe des Prozesses vollgestopft von uninukleären Elementen sind, daneben liegen auch einige Plasmazellen. Ist nun als Ursache dieser Erscheinung eine Stase oder eine Hyperplasie der Lymphozyten anzunehmen? Eine sichere Antwort kann ich nicht geben, da aber hauptsächlich die Gefäße in der Nachbarschaft der ausführenden Lymphstämme betroffen sind, so muß man an eine starke Neubildung denken, welche mit Hilfe der Lymphdrüsen selbst im Zustand einer wachsenden Entzündung zustande kommt, um so mehr, als solche Entzündung mit einer Hyperplasie des lymphoiden Gewebes endet.

Die meisten dieser Zellen bleiben eine Zeitlang liegen, schließlich gehen sie in Plasmazellen über, nur wenige werden zu großen Lymphozyten umgewandelt. Man findet dann wahre Plasmome neben denen, die sich an der Adventitia der Gefäße und in den Säulen gebildet hatten, alle zusammen geben der Drüse ein charakteristisches Aussehen.

Alle diese Erscheinungen spielen sich in einem begrenzten Zeitraum, etwa 30 und 50 Tagen, ab.

Die Veränderungen des Bindegewebes und der Gefäße gehen in ganz verschiedenen Zeitabschnitten vor sich; sicher sieht man zwischen dem 15. und 30. Tage nach der Operation an den Gefäßen der Drüse, besonders an denen der Marksubstanz, eine Art von Verdickung des retikulären Gewebes, darauf wird es homogen, schließlich fibrillär, es heben sich deutlich längliche, spindelige, oft mit Ausläufern versehene Kerne ab mit einem deutlichen, aber sehr zarten Chromatinrande, von dem selten sichtbar wenige weite Maschen ausgehen. In der Folge nimmt dieses einem embryonalen Schleimgewebe ähnliche Gewebe eine entschieden fibrilläre Struktur an, die Kerne werden regelmäßig oval, der Chromatingehalt nimmt zu, schließlich entsteht ein dickes Bindegewebsgerüst, das zur Verdickung der Gefäßwand führt. Später bilden sich elastische Fasern im Inneren des Bindegewebes als ganz feine Fasern aus, zuerst nur ganz matt, erst später intensiver mit Orzein zu färben, ebenso mit Fuchselin von Weigert, schließlich liegen dicke, elastische, mehr oder weniger der Gefäßwand parallel angeordnete Fasern vor. So kommt es von einer einfachen, nur mit Endothel ausgekleideten Kapillare zur Bildung starker Gefäße mit wohl entwickelter Media. Bei weiter fortgeschrittener

Verdickung wird auch die Intima heftig entzündet: die *Elastica limitans* verdickt sich, die Endothelzellen stoßen sich ab und sehen, in das Lumen des Gefäßes hineinragend, wie keulenförmige, gestielte Sprossen aus, die sich mit der Basis der Gefäßwand nähern. Sie gleichen vollkommen den von *Cornil* beschriebenen Figuren ⁶. Alle diese von den Gefäßen abhängigen Veränderungen sind stets von einer Sklerose der Septen und der Kapsel begleitet.

Alle diese Veränderungen sieht man in der ascendierenden Phase der Entzündung, zuerst und hauptsächlich sind es Veränderungen der Gefäße und des Parenchyms.

Nach diesem Stadium, welches sich bis 40 bis 50 Tage nach der Operation erstrecken kann, kommt ein Zeitabschnitt, in welchem eine Reorganisation des Drüsengewebes stattfindet. Im ersten Abschnitt findet also eine Verdickung statt, im zweiten eine Wiederherstellung des Drüsengewebes, das lymphoide Gewebe wird hyperplastisch, das gefäßhaltige hypertrophisch. Von einer regressiven Veränderung darf man eigentlich nicht sprechen, ebensowenig von einer Involution oder Verkleinerung der Drüse, denn es kommt niemals zu einer Verringerung der Größendimensionen unter das normale Maß hinunter. Auch mikroskopisch sieht man höchstens eine ganz begrenzte Partie, in welcher die Zellen, die sich in der ersten Periode der Entzündung gebildet hatten, regressive Veränderungen erleiden.

Es bleiben also die Verdickungen der Gefäße, der Septen und der Kapsel bestehen, während die neugebildeten Lymphozyten sich an Zahl leicht vermindern, sie haben die Neigung, sich in bestimmter Weise anzuordnen, und zwar die Lymphozyten in der *Zona reticularis* und in der äußeren Zone des Follikels, die großen Uninukleären in der hellen Stelle, die Plasmazellen in den Marksäulen. Die entzündlichen Veränderungen der Intimazellen in den Gefäßen bleiben eine Zeitlang bestehen, die elastischen Fasern der *Media* sind immer vermehrt.

Manchmal kann man intravenöse Thromben bemerken, welche die Neigung zur Organisation haben. Die enormen Lymphozytenmengen, die sich in den *Sinus lymphatici* gebildet haben, wandeln sich allmählich um, die meisten in Plasmazellen, wenige zu großen Lymphozyten oder Uninukleären. Es bilden sich so große Plasmosome, nicht minder groß als die um die Gefäße herumliegenden.

Nicht selten sieht man diese Lymphozytengruppen in das schon hypertrophische Gewebe der Trabekel und der Bindegewebskapsel eindringen, dann treten sehr oft typische Plasmazellen auf. Die Zellen rücken dann in Kolonnen, seltener einzeln vor; an vielen Stellen sind die Plasmazellen vollständig isoliert im Innern des Bindegewebes, so daß sie anscheinend dort entstanden sind; es finden sich keine Übergangsformen zwischen ihnen und dem benachbarten Gewebe. Außer diesen Tatsachen hat nichts zu der Entscheidung beitragen können, ob es sich um eine aktive Wanderung oder um eine passive Anhäufung dieser Zellen handelt.

Die Atrophie des retikulären Gewebes dauert nur kurze Zeit; später sieht man die großen blassen Kerne der fixen Zellen wieder auftreten, die den weiten Maschen des Retikulums angelagert sind.

Eine weitere Veränderung, die meist aber erst in späteren Zeitabschnitten auftritt, ist das Erscheinen zahlreicher großer Uninukleären, überall im Parenchym werden sie sichtbar, vielleicht weniger stark in den Strängen und zahlreicher in dem retikulären Rinden- und Markgewebe. Bald lassen sich diese Zellen unter die großen Lymphozyten oder eigentlichen Uninukleären einreihen, bald zeigen sie einen Bau, der es unmöglich macht, sie sicher zu klassifizieren.

Die kleineren Formen, welche den großen Lymphozyten entsprechen, haben entweder den typischen Kern der letzteren oder den der Uninukleären. Ein bis drei große Kernkörperchen sind stets vorhanden, mit Pyronin lassen sie sich rot färben.

Die größeren Formen dagegen (Polyedrozyten), die in der normalen Drüse nur spärlich vorhanden sind, erscheinen gegen das Ende der Entzündung in großer Zahl. Es ist interessant, die Bildung dieser Zellen zu verfolgen. Während der Untersuchung verschiedener akuter Veränderungen des adenoiden Gewebes sind mir schon große Zellen aufgefallen, die sich vom festen Gewebe abtiefen, sich abgerundeten, in ihrem Protoplasma basophile Granula zeigten. Wahrscheinlich entstehen aus diesen Zellen die großen Lymphozyten, man kann während der Entzündung alle Übergangsstadien beobachten. Auf das relativ späte Erscheinen und die mäßige Zahl will ich noch besonders aufmerksam machen. Die Mitosen sind hauptsächlich in den großen Lymphozyten und Uninukleären zu sehen. Daneben liegen noch große uninukleäre und große lymphozytäre Plasmazellen, aber stets in ziemlich spärlicher Zahl.

Spät und nicht konstant treten degenerative Veränderungen an den Lymphozyten, besonders aber an den Plasmazellen auf. Am häufigsten finden sich klastotische Veränderungen. Die Klumpen der basophilen Granula liegen so dicht in dem Zellkörper, daß man nur den Rand sehen kann, die Zellen erscheinen wie Schatten, wie abgestorbene Zellen. Ein anderes Mal besteht eine azidophile Umwandlung des Protoplasmas, in welchem sich dann die basophilen Granulationen deutlich abheben. Viele Schollen, die aus einer Zersetzung des Granoplasmas hervorgegangen sind, liegen frei im Gewebe.

Andere Degenerationszeichen, wie die Bildung Russel'scher Körperchen, sind ziemlich selten, vielleicht mangels eines Infektionsprozesses. Natürlich werden auch andere Zellen von regressiven Prozessen ergriffen, besonders die Lymphozyten und zwar die großen einkernigen, man kann das oft in den hellen Zonen der Keimzentren gut beobachten. Hier sieht man häufig Karyorrhexis, Pyknose der Kerne sowie pathologische Mitosen, auch einige Lymphozyten Rieder'schen Typs waren vorhanden.

Das sind im allgemeinen die Veränderungen der Drüse, welche der Durch- und Ausschneidung des Nervus ischiadicus folgen und welche zwischen dem 40. und 60. Tage nach der Operation zu finden waren. An der nicht operierten Seite habe ich niemals ähnliche Veränderungen gesehen, höchstens in einem oder zwei Fällen ganz leichte Entzündungserscheinungen, die ich als rein akzidentelle auffasse.

Die Resultate der Experimente erfordern einige Erklärungen. Ich will mich nicht auf die Frage der Plasmazellen in normalem Lymphgewebe einlassen, die Frage halte ich für gelöst, meine Untersuchungen geben den zuerst von J a d a s s o h n geäußerten Anschauungen eine neue Stütze: daß die Plasmazellen eine der normalen Konstituenten des Lymphgewebes sind. Auch die Frage, ob bei der Resektion mehr die Sklerose der Gefäße in den Vordergrund tritt und bei der einfachen Durchschneidung mehr die Hyperplasie des Parenchyms, will ich beiseite lassen; ich möchte nur hervorheben, daß infolge der Aufhebung des direkten Nerveneinflusses eine Gleichgewichtsstörung in dem Verhalten des lymphoiden zu dem Bindegewebe eintreten kann; nach einiger Zeit, wenn das akute Stadium vorübergegangen ist, sieht man bei vollständiger (Durchschneidung) oder teilweiser (Resektion) Wiederherstellung eine Hyperproduktion der beiden Gewebe auftreten. Die Tätigkeit der Vasokonstriktoren und Vasodilatoren darf man nicht ganz ausschließen, als Beweis dient die als erstes Phänomen sichtbare Gefäß-erweiterung mit darauf folgender Stase und Ödem. Bei dem jetzigen Stande der Erfahrungen kann das alles aber immer nur als Hypothese betrachtet werden.

Mit den einzelnen Symptomen will ich mit der Betrachtung der Bindegewebs- und Gefäßsklerose beginnen, auf welche mir bisher von anderer Seite nicht genügend die Aufmerksamkeit gelenkt zu sein scheint. Die kleinen Kapillaren der Marksubstanz nehmen um ihr sonst die ganze Wand ausmachendes Endothel eine Lage von Plasmazellen an, so daß an einigen Stellen richtige Knoten entstehen, sie bilden sich zu großen Gefäßen um, die mit ihren Schichten sehr hypertrophisch werden. Die Kapsel und die Septen verdicken sich stark. Besonders in den späteren Stadien ist das konstant zu sehen, wenn die Einwirkung der Operation keine unmittelbare mehr ist. Daher ist dann auch die Mitwirkung des zentralen oder des peripherischen Nervensystems nicht auszuschließen. Aber auch das ist eine Hypothese. Es muß noch auf die besondere Struktur der Markgefäße in der Lymphdrüse des Kaninchens eingegangen werden. An Stelle der Adventitia liegen oft Plasmazellen, welche bei der experimentellen Hyperplasie peri- und paravasale Plasmome bilden. An vielen Stellen machen sie Lymphozyten- und Plasmazellenoduli, welche ich für Stücke von Säulen der Marksubstanz halten zu können geglaubt habe, wegen der Beobachtung, daß letztere fast immer in Beziehung zu den Gefäßen stehen.

Mit anderen Worten: ich konnte in der Marksubstanz der Lymphdrüse des Kaninchens das Vorhandensein wahrer perivasaler, aus Plasmazellen bestehender Lymphome im Sinne Arnold-Ribberts finden, deren Rudimente in der Adventitia der Gefäße liegen, während die höher ausgebildeten durch die Pulpastränge dargestellt werden. Alles das scheint mir nicht nur die Annahmen der Schule von Ramon y Cajal, und besonders von Marchand, Ribbert, Dominici, Maximow zu bestätigen, sondern verbindet alle diese Theorien zu einer sicheren Lehre, deren einzelne Teile einer von dem andern getragen wird. Es geht daraus hervor, daß die Adventitiazellen Marchands, die

histiogenen Lymphozyten Ribberts, die Makrophagen Metschnikoffs und die Lymphbindegewebszellen Dominicis identisch sind. Sie liegen alle an Stelle der Adventitia der Gefäße oder ihrer Abkömmlinge, welche, wenn sie auch in Organen nicht mehr ihre ursprüngliche Struktur bewahren, in den Lymphdrüsen der Kaninchen ihren lymphozytären Habitus bewahrt haben, entweder unter der Form von eigentlichen Lymphozyten oder von Uninukleären oder am öftesten von Plasmazellen, sie proliferieren während der Entzündung und bilden die kleinzellige Infiltration.

Ich möchte ferner noch darauf aufmerksam machen, daß die Zellen nach bestimmten Sitzen auch bestimmte Formen annehmen. So liegen die Plasmazellen vorwiegend in den Markstrahlen, die Lymphozyten in der Rinde, die Uninukleären in den Keimzentren. Das sieht man nicht nur an den normalen Lymphdrüsen, sondern auch wenn sie ein mehr oder weniger langes Stadium einer Entzündung durchgemacht haben und stark hyperplastisch ihr lymphoides Parenchym wiederherstellen.

Die Wichtigkeit der fixen Zellen bei der Neubildung lymphoiden Gewebes steht außer Frage. Im Beginn der Entzündung sahen wir die Endothel- und Retikulumzellen besonders in dem Mark sich abrunden, kleine basophile Granulationen aufnehmen, ein starkes Proliferationsvermögen erhalten; bei weiterem Fortschreiten der Entzündung vermehren sich die Zellen zuerst längs der Balken des Retikulums, vorzugsweise in der Rinde, wo an Stelle des adenoiden Gewebes Ketten von Kernen erscheinen, welche alle Charaktere der jungen Lymphozytenkerne an sich tragen. Schließlich finden sich bei den höchsten Graden der Entzündung an Stelle des ganz verschwundenen Retikulums gewaltige Massen von Zellen des lymphoiden Gewebes. Alles das beweist in Übereinstimmung mit den Befunden von Maximow, Weidenreich, Dantschakoff und anderen, daß aus den fixen Retikulumzellen auch bei ausgewachsenen Tieren sich die weißen Zellen des lymphopoetischen Gewebes bilden können.

Große Mengen Lymphozyten in den Sinus bilden wahre Plasmome, das beweist die Fähigkeit der Lymphozyten, sich direkt in Plasmazellen umzuwandeln. Von diesen Massen senken sich Zellstränge in die Trabekel ein, hier nehmen die Zellen häufig den Charakter der Plasmazellen an, damit läßt sich eine wahre Wanderfähigkeit dieser Zellen als wahrscheinlich hinstellen.

Das Auftreten wirklicher Polyblasten im Sinne Maximows habe ich niemals wahrnehmen können. Vielleicht hängt das mit der Natur des Gewebes oder aber mit der des entzündlichen Agens zusammen; die kleinen Zellen sind zwar jenen ähnlich, ich konnte aber ihre völlige Identität mit jenen nicht beweisen. Von diesen kleinen Zellen konnte ich verschiedene Übergänge zu den mittleren und großen Lymphozyten auffinden, während von den Endothelzellen zu den großen Uninukleären Übergangsformen bestehen. In den späteren Stadien der Entzündung scheinen diese Übergangsformen häufiger zu werden.

Wichtig ist das Verhältnis der Lymphozyten, Uninukleären und Plasmazellen zueinander und zum fixen Gewebe. Im normalen Drüsengewebe konnte ich drei Arten von Lymphozyten finden:

a) die Lymphozyten, es sind die kleinen von den mittleren und großen zu unterscheiden;

b) die Uninukleären, ebenfalls in drei Größen, mit dem Unterschiede, daß die kleinsten den größten Lymphozyten entsprechen, seltener den mittleren, während die größten direkt als Riesenzellen des lymphoiden Gewebes betrachtet werden können und meist den Polydrozyten *Hodaras* entsprechen;

c) die Plasmazellen, welche je nach der Größe und Gestalt zu teilen sind in

1. kleine Plasmazellen, sie entsprechen den gleichgenannten *Pappenheims*, den jungen Plasmazellen *Unnas* und vielleicht auch den unvollständigen Formen *Enderlens* und *Justis*;

2. typische Plasmazellen, meist von mittlerer Größe mit dem von *Jadassohn-Marschalko* beschriebenen charakteristischen Bau;

3. große lymphozytäre Plasmazellen (lymphoblastische Plasmazellen nach *Schridde-Nägeli*; lympho-adenoide, lympho-leukozytoische nach *Pappenheim*), größer als die vorigen, ihr Kern hat die Eigentümlichkeiten der großen Lymphozyten;

4. große, uninukleäre Plasmazellen (splenoide nach *Pappenheim*), deren Kern dem der Uninukleären entspricht, sie sind ein wenig größer, seltener ebenso groß wie die vorigen. Betreffs der Anzahl und Verteilung konnte ich beobachten, daß die große Mehrheit aus kleinen Lymphozyten und typischen Plasmazellen besteht, erstere in der Rinde und in den Follikularsträngen vorherrschend, letztere fast allein die Marksäulen bildend. In zweiter Linie kommen die größeren Lymphozyten und die Uninukleären, die hauptsächlich in den hellen Zonen sowie verstreut im ganzen Gewebe liegen; schließlich in noch geringerer Zahl und wechselnd verteilt die großen lymphozytären Plasmazellen und die großen Uninukleären sowie die Polydrozyten.

Zwischen all diesen Formen gibt es, wie ich sehen konnte, unzählige Übergänge, welche die innige Beziehung der Zellen untereinander klar machen und welche berechtigen, die Frage zu erörtern, ob man alle diese Zellen als besondere Arten betrachten soll (Arten, deren Existenz durch die Arbeiten von *Schridde*, *Nägeli*, vor allem *Pappenheim* erwiesen ist), besonders hinsichtlich ihrer Genese. Es sind da die beiden oft ventilierten Fragen nach dem Ursprunge der Uninukleären und der Plasmazellen wieder anzuschneiden.

Fast alle Autoren sind darin einig, daß die Übergangsformen ein weiteres Stadium in der Entwicklung der großen Uninukleären darstellen, über den Ursprung der letzteren herrscht dagegen keine Einigkeit. Folgende Hypothesen sind aufgestellt:

a) sie gehören zu dem myeloiden System und haben keine Beziehungen zu Lymphozyten; es sind vielmehr Zwischenstufen zwischen nicht granu-

lierten Markzellen und polymorphen Leukozyten (Einhorn, Ehrlich, Banti);

b) sie stellen ein rudimentäres Leukozytensystem dar, welches dem medullären ziemlich nahe steht, und sind von einer lymphoiden Ursprungszelle abzuleiten (Türk);

c) sie gehören zum myeloiden System und entstehen aus Myeloblasten (Nägeli) und vielleicht auch von histioiden Adventitiazellen (Sternberg);

d) sie gehören zum lymphoiden System und sind nur weiter vorgeschrittene Stadien der Lymphozytenentwicklung (Pappenheim, Wolff, Blumenthal, Micheli, Jolly, Dominici, Schleip, Weidenreich, Grawitz). Benda, Löwit, Weidenreich wollen überhaupt keinen Unterschied zwischen großen Uninukleären und großen Lymphozyten zulassen;

e) alle Uninukleären sind abgeblätterte Gefäßendothelien.

Über die Bedeutung dieser Zellen sind folgende Hypothesen aufgestellt:

a) sie verwandeln sich in multinukleäre neutrophile Leukozyten (Einhorn, Ehrlich, Grawitz);

b) eine Umwandlung in neutrophile ist selten und findet nur unter pathologischen Verhältnissen statt (Türk, Nägeli);

c) sie stellen Altersformen der Lymphozyten dar und sind zu weiterer Differenzierung unfähig (Pappenheim, Schleip).

Im Verlauf meiner Untersuchungen, die sich auf die Uninukleären beziehen, konnte ich mit fast absoluter Sicherheit feststellen, daß in der Drüse des Kaninchens keine solchen Übergangsformen vorhanden sind. Daher verzichte ich auf die Erörterung nach der Varietät der Zellen. Dagegen will ich mich über die Beziehungen der großen Lymphozyten zu den Uninukleären auslassen. Die Hauptunterschiede sind nach den verschiedenen Autoren die folgenden:

a) Gestalt: große Lymphozyten: immer mehr oder weniger regelmäßig oval oder rund; große Uninukleäre: meist unregelmäßig polygonal;

b) Größe: große Lymphozyten: doppelt so groß wie rote Blutkörperchen (Sahli), 10 μ Durchmesser (Ebner); große Uninukleäre: zwei- bis dreimal so groß wie die roten Blutkörperchen, 10 bis 20 μ (Nägeli, Szymanowicz), 12 bis 15 μ (Türk);

c) Kern: große Lymphozyten: immer rund oder mehr oval; hat fast immer ein oder zwei Kernkörperchen (Ehrlich, Türk, Pappenheim, Nägeli), ist chromatinarm (Türk, Nägeli) und unterscheidet sich dadurch von dem der kleinen Lymphozyten; er ist stärker basophil als der der Uninukleären (Sahli). Nach Türk und Nägeli kommen auch Einkerbungen am Kernrande vor.

Große Uninukleäre: Kern selten vollständig rund, sondern fast immer zerstückelt, mit Einkerbungen, Einschnitten, so daß bei den großen nieren- oder biskuitförmige Gestalten entstehen. Kernkörperchen sind ziemlich selten

(Türk, Nägeli). Die Basophilie ist stets weniger stark ausgesprochen als in den großen Lymphozyten (Sahli).

Protoplasma: große Lymphozyten: es besteht beständig aus einem schmalen, intensiv basophilen Saume, die Basophilie ist immer stärker als am Kern (Ehrlich), auch stärker als am Protoplasma der großen Uninukleären (lebhaftere Rötung mit Pyronin, Levaditi). Große Uninukleäre: Protoplasma reichlicher vorhanden als bei den vorigen, aber weniger basophil (rosa mit Pyronin, Levaditi) und immer weniger basophil als der Kern (Ehrlich).

Die französische Schule, Labbé an der Spitze, macht aus den Uninukleären nur eine Gruppe und unterscheidet davon die kleinen Zellen (Lymphozyten) mit dem Durchmesser eines roten Blutkörperchens, die mittleren (10 bis 14 μ) und die großen (15 bis 20 μ). Auch viele deutsche Hämatologen (Unitarier) sind gleicher Ansicht, Weidenreich meint auf Grund seiner neuesten Untersuchungen, man könnte keinen Unterschied zwischen großen Uninukleären und großen Lymphozyten machen. Die großen Lymphozyten des Blutes, der Lymphe, der lymphoiden Gewebe, die großen Uninukleären (außer den Übergangsformen und den indifferenten Markzellen) sind nach Weidenreich Synonyme derselben Zellart: der Zelle des Keimzentrums, welche ihrerseits wieder nur Endothelien sind, die sich vom Sinus lymphaticus und vom eigentlichen lymphatischen Gewebe abgestoßen haben. Ob in der Drüse des Kaninchens der Unterschied aufrecht zu erhalten ist, mag dahingestellt bleiben, ich meine, beide Zellarten gehören zu einer Kategorie, die Gründe sind aber nicht die von Weidenreich angeführten, sondern es gibt wirklich Zellen, die man in eine der beiden Klassen einreihen kann, andererseits kommen wieder Zellen vor, die man nicht sicher in eine der beiden Klassen unterbringen kann. Die kleinen und mittleren Uninukleären haben einen Kern, der mit dem der großen Lymphozyten vollkommen identisch ist, er unterscheidet sich aber doch von ihnen, weil er niemals vollkommen rund ist; sie haben ein etwas reichlicheres Protoplasma; die anderen angeführten Unterschiede sind verschwindend und nicht beachtenswert (ich nehme immer Bezug auf die Kaninchendrüse); die Basophilie ist die gleiche, die Kernkörperchen sind in beiden gleich gut zu sehen. Die Ansicht Weidenreichs, daß die Kernkörperchen in Wahrheit gar nicht existieren, sondern nur Scheinbilder wären, erkenne ich nicht als richtig an; auf eine Erörterung dieser Frage gehe ich nicht ein, ich wollte sie nur streifen, weil sie für den Bau der Kerne in beiden Zellarten von Interesse ist. Wenn man sich Rechenschaft gibt von den vorliegenden Tatsachen, so findet man: 1. von den kleineren und größeren Lymphozyten findet man progressive Entwicklungsstadien, während man bei gleich großen Uninukleären höchst selten solche zu sehen pflegt, die wenigen kann man als Mißstaltungen auffassen; 2. zahlreiche Mischformen lassen einen Unterschied unmöglich werden; wenn die Lymphozyten eine gewisse Größe erreicht haben, kommen sie in eine Übergangsperiode; 3. die Grenzen der großen Lymphozyten werden nur selten überschritten, während die Uninukleären schließlich Riesenformen bilden können und den Polyedrozyten Hodaras sich

nähern; aus alledem könnte man schließen, daß alle diese Formen eine einzige Reihe bilden, welche ununterbrochen eine Entwicklungsfolge von den kleinen über die großen Lymphozyten zu den Uninukleären darstellt.

Wenn man anderseits die Entstehung der Lymphozyten aus kleineren, die der Uninukleären aus größeren Endothelien beachtet, so wird man notwendigerweise zu dem Schlusse kommen, daß alle diese Zellen einen doppelten Ursprung haben: eine allmählich fortschreitende Entwicklung findet von den kleinen zu den großen Lymphozyten und zu den Uninukleären statt, und außerdem gibt es den direkten Übergang von den Endothelien in ihren verschiedenen Stadien zu jeder der uninukleären Formen.

Weswegen diese großen Zellen nun gerade in den späteren Zeiten der Entzündung erscheinen, ist nicht zu ergründen.

Für die Plasmazellen werden die verschiedensten Ursprungsmöglichkeiten zugelassen: Endothelzellen, Perithelien, fixe Bindegewebszellen, große und kleine Lymphozyten, Polyblasten, Adventitiazellen, schließlich sogar Epithelzellen (Loeb); ohne in diese Frage näher einzugehen, will ich nur bemerken, daß nach meinen Untersuchungen die Plasmazellen sich von Zellen in den Marksträngen, von der Adventitia der Gefäße, endlich von Lymphozytenhaufen in den Sinus der Marksubstanz bilden können.

Die selteneren Formen der großen lymphozytären und uninukleären Plasmazellen sind nicht als Übergangsformen anzusehen. Als Resultat aller dieser Beobachtungen und Schlüsse gibt es also folgende Übergänge:

1. von kleinen zu großen Lymphozyten, von letzteren zu Uninukleären verschiedener Größe;
2. von kleineren Retikulumzellen (Polyblasten) zu größeren (Fibroblasten) unter dem Einfluß des Entzündungsreizes;
3. von kleineren fixen Zellen zu den verschiedenen Formen der Lymphozyten; von den größeren zu den verschiedenen Formen der Uninukleären;
4. von den Adventitiazellen der Gefäße zu typischen Plasmazellen, seltener zu atypischen Plasmazellen (großen lymphozytären) und zu Lymphozyten;
5. von Lymphozyten zu Plasmazellen, und zwar von kleinen zu kleinen, von mittleren zu mittleren und von großen Lymphozyten zu großen lymphozytären Plasmazellen; von großen Uninukleären zu großen uninukleären Plasmazellen.

Auf Grund aller dieser Ergebnisse muß man eine große Verschiedenheit der typischen Zellen des lymphoiden Gewebes zulassen. Einfacher erscheint mir nach meinen Untersuchungen folgendes:

1. Die fixen Zellen (Endothelien des Retikulums und der Adventitia) in der Lymphdrüse des Kaninchens haben die dauernde Fähigkeit, sich während der verschiedenen Perioden ihrer Entwicklung direkt in bewegliche uninukleäre Zellen umzuwandeln, die Größe wechselt je nach dem Alter, in welchem die fixen Zellen waren, als die Umwandlung vor sich ging; bei deutlich ausgesprochenem Wucherungsvermögen kann es zur Bildung sehr zahlreicher Lymphozyten kommen.

2. Die verschiedenen uninukleären Zellen des lymphatischen Gewebes können bei fortschreitender Entwicklung umgewandelt werden, indem das unregelmäßige Chromatinnetz der kleinen Lymphozyten in eine mehr regelmäßige, häufig radförmige Anordnung verändert wird, allmählich zu großen Lymphozyten mit hellem Kern und schließlich zu Uninukleären — alles ist nach Herkunft und morphologischen Charakteren eine einzige Kategorie.

3. Die Plasmazellen stellen nur eine besondere Entwicklungsstufe dar, welche die verschiedenen uninukleären Zellen annehmen können (von den kleinen Lymphozyten bis zu den großen Uninukleären) unter dem Einfluß einer uns noch unbekannt Ursache und als Ausdruck eines progressiven Prozesses, welcher die einzelnen Zellen betrifft.

4. Die große Mehrzahl der Plasmazellen wird von Zellen gebildet, die an Stelle der Adventitia liegen, diesen ähnlich sind, aber schon von vornherein an ihrem Kern eine mehr oder weniger deutliche radiäre Struktur erkennen lassen. Das sind die typischen Plasmazellen, alle anderen Varietäten sind viel seltener. Wir wissen nicht, warum die Adventitiazellen und die Lymphozyten mehr als die übrigen Zellen ein solches Umwandlungsvermögen besitzen.

Die Tatsache muß man beachten, daß die Adventitiazellen vollständig analog denen der Markstränge sind, welche ihrerseits ursprünglich als Endothelien des Retikulums anzusehen sind, Zellen, die ich von Anfang an für ganz gleich gehalten habe. Diese letzteren haben die Fähigkeit, sich direkt in mobile Lymphozyten umzuwandeln, als einzige Mutterzelle aller dieser verschiedenen Formen kommt also nur die Endothelzelle in Betracht.

Andererseits bilden sich auch von den Zellhaufen in den Sinus Plasmazellen; in bezug hierauf möchte ich nach meinen Untersuchungen sagen, daß ich mit Maximow und Dominici vollkommen übereinstimme, daß also einerseits die Lymphozyten und Uninukleären alle eine einzige Gruppe bilden, daß aber die Plasmazellen sowohl von Adventitiazellen als auch von schon differenzierten Lymphozyten entstehen können.

L i t e r a t u r.

1. Martinotti, *Gazetta internat. di medicina* 1910, Nr. 9. *Riforma medica* 1910, — Nr. 10. — 2. Thomé, *Jenaische Ztschr. f. Naturw.* Bd. 37, 1902. — 3. Weidenreich, *Anat. Anz.* Bd. 20, 1901, S. 191 und *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 61, 1902, S. 42. — 4. Ebner, *Köllikers Handb. d. Gewebelehre d. Menschen* 1902, Bd. 3. — 5. Bilim, *Inaug.-Diss.* Berlin 1907, S. 19. — 6. Cornil et Ranvier, *Manuel d'histologie path.* 1901, Bd. I, S. 134 u. f.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII.

- Fig. 1. Gefäß der Marksubstanz aus der Lymphdrüse eines normalen Kaninchens. Kleines, neben dem Gefäß liegendes Plasmom und einige an Stelle der Adventitia verstreut liegende Plasmazellen. Fixation mit Sublimat; Färbung mit Toluidinblau, differenziert in Alkohol.

- Fig. 2. Lymphdrüse 35 Tage nach der Durchschneidung des Ischiadikus; Markgefäß, neben welchem an Stelle der Adventitia ein dichter, hauptsächlich aus Plasmazellen bestehender Zellhaufen liegt. Fixation mit Sublimat.
- Fig. 3. Drüse, 40 Tage nach Resektion des Ischiadikus; Markgefäß, in der Media stark sklerotisch, reich an elastischen Fasern; die Limitans externa ist sehr stark entwickelt, sie wird von einander sich in allen Richtungen durchflechtenden Fasern gebildet; nebenbei ein kleines Plasmom, noch nicht hyperplastisch. Fixation mit Alkohol; Färbung mit Orzein (nach Pranter mit Salpetersäure).
- Fig. 4. Verschiedene Zellen aus der Marksubstanz einer Drüse am 50. Tage nach Durchschneidung des Nerven. Fixation in Sublimat, Färbung Orange und Methylgrün-Pyronin. (1) Kleine mobile Retikulumzellen mit Übergängen zu Lymphozyten; (2) große mobile Retikulumzellen mit Übergängen zu Uninukleären; (3) Lymphozyten: a) kleine mit blassem Kern, Wucherungsprodukte der Retikulumzellen, b) dieselben im Zustande amitotischer Teilung; (4) Uninukleäre; (5) gemischte Formen; (6) kleine lymphozytäre Plasmazellen; (7) typische lymphozytäre Plasmazellen; (8) große lymphozytäre Plasmazellen; (9) große uninukleäre Plasmazellen; (10) uninukleäre Riesenformen von endothelialeem Aussehen, die noch nicht die typischen Eigenschaften angenommen haben; (11) große Zellen, in Teilung begriffen; (12) pathologische Zellteilung, sie gibt der Zelle das Aussehen einer Zelle nach dem Typus Rieder.
- Fig. 5. Drüse, 30 Tage nach der Durchschneidung. Lymphozytenhaufen neben einem verdickten Trabekel, in ihm ein Lymphozyt und einige Plasmazellen. Fixation mit Sublimat, Färbung mit Methylgrün-Pyronin.

XXVII.

Weitere Untersuchungen über chronische Veränderungen in den Herzklappen.

Von

Dr. med. Wl. Dewitzky,

Assistenten am Pathologisch-anatomischen Institute der Kaiserl. Universität Moskau.

(Hierzu Taf. VIII.)

Die vorliegenden Untersuchungen bilden die notwendige Fortsetzung meiner früheren Arbeit¹⁾, in welcher ich die verschiedenen Veränderungen an den Herzklappen, sowohl hinsichtlich ihrer makro- wie mikroskopischen Struktur als auch ihrer Genese beschrieben habe. Die weiteren Studien der pathologisch veränderten Klappen zeigten, daß die Mannigfaltigkeit der krankhaften Veränderungen sich nicht auf die in der oben erwähnten Arbeit angeführten Fälle beschränkt, sondern daß neben ihnen noch andere Prozesse spielen, denen die charakteristischen Merkmale in gleichem Maße eigen sind wie ersteren. Ich füge noch hinzu, daß die Beschreibung meiner Befunde nach den Prinzipien meiner ersten Arbeit erfolgt ist.

¹⁾ Dewitzky, Über den Bau und die Entstehung verschiedener Formen der chronischen Veränderungen in den Herzklappen. Virch. Arch. Bd. 199, 1910.

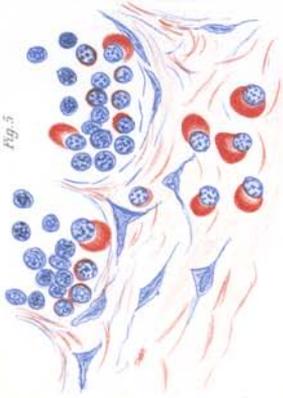


Fig. 5

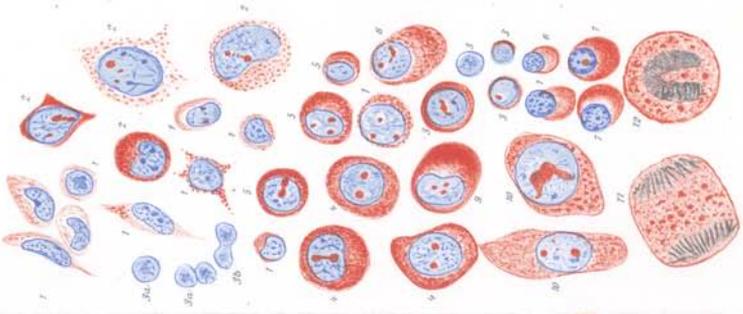


Fig. 4

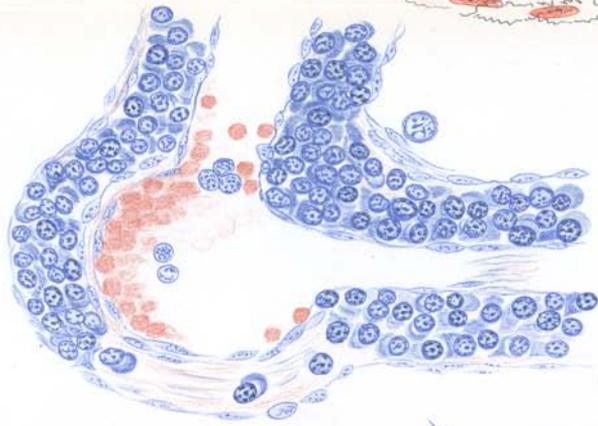


Fig. 2

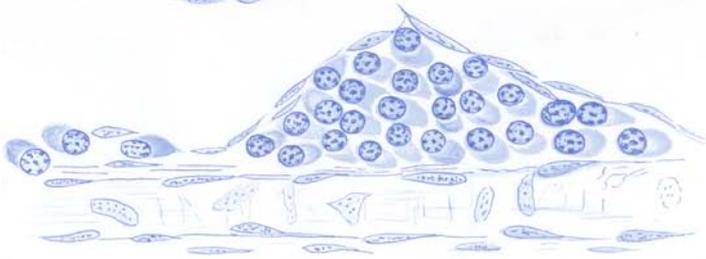


Fig. 7

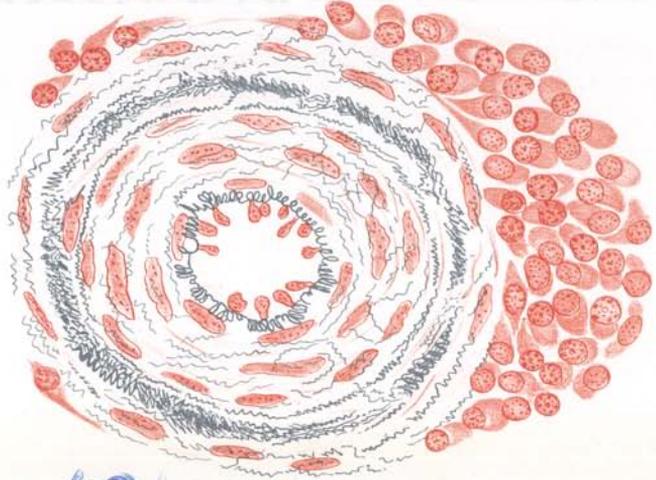


Fig. 3