

Nach Banti<sup>1)</sup>) ist die myeloische Leukämie (wie auch die lymphatische) nichts anderes als „eine systematische myeloide Sarkomatose des blut- und lymphopoetischen Apparates“, anderseits die im Blute zirkulierenden pathologischen Elemente „neoplastische Zellen, welche durch Einbruch des myeloiden Gewebes in die Gefäße ins Blut gelangt sind“.

Ribbert<sup>2)</sup> meint, die myeloische Leukämie wäre „nichts anderes als parasitäre Wucherung aus dem Mark ausgeschalteter Markzellen“, die lymphatische Leukämie „dieselbe Wucherung von ausgeschalteten Stammzellen lymphatischer Organe“.

C. Sternberg<sup>3)</sup> fand, daß normaliter in der Milz neutrophile Myelozyten persistieren, die als Quelle für das hier neugebildete Myeloidgewebe angenommen werden dürfen. Die extramedullären myeloiden Wucherungen in andern Organen sind echte geschwulstartige Metastasen (s. o.).

Auch H. Lehndorff - E. Zaks (a. a. O.) schließen sich in dieser Beziehung an Sternberg an.

Helly (a. a. O.), der die Myeloblasten als „teils durch überstürzte Reifung, teils durch geschädigte Granulationsbildung und atypische Protoplasmagestaltung“ entdifferenzierte anaplastische Granulozyten ansieht, ferner die myeloische Leukämie, i. G. zu Pappenheim, nicht als gemischtzellig, sondern mit Pinkus als rein myelozytär bezeichnet, betrachtet die extramedulläre myeloische Metaplasie als aus einem „benignen“ Tumor des Knochenmarks ausgehende Metastasen.

Die diesbezügliche Meinung K. Zieglers (s. o.). Hier sei nur erwähnt, daß dieser Autor, als Gegner der Ribbert-Bantischen Geschwulsttheorie der Leukämie, seine Myeloblasten (= „Mutterzellen der großen Uninukleären“, „Ersatzzellen des myeloiden Apparates“), die sich von denjenigen Nägeleis und Schriddes unterscheiden und Ehrlichs großen Uninukleären gleichen, bei Korrelationszerstörung der normalen Verhältnisse zwischen Knochenmark und Milz, aus dem ersteren in die letztere einschwimmen läßt, wo sie sich weiter zu myeloiden Elementen fortpflanzen.

Nach W. Schultz (a. a. O. S. 269) ist der Milztumor bei myeloider Leukämie sekundärer Natur, durch Einschleppung von Knochenmarksgewebe entstanden; hierbei bezieht er sich auf Pappenheim<sup>4)</sup>, der im Jahre 1904 darüber derselben Ansicht war. Übrigens gibt Pappenheim noch im Jahre 1906<sup>5)</sup> zu, daß bei myeloischer Leukämie neben autochthoner Metaplasie „vielleicht noch metastatische Deportation von Markgewebe“ in die Milz eine gewisse Rolle spielt.

Eine andere Reihe Autoren: Pappenheim, Dominicci, Hirschfeld, Meyer-Heineke, Nägele, Schridde, Maximow, Frau Babkin, v. Domarus, A. Herz, Fischer, Fabian u. a. m. halten die extramedullären myeloiden Neubildungen für lokal, autochthon entstanden, für „Pseudometastasen“.

Auch wir schließen uns dieser Gruppe vollständig an, und zwar auf Grund folgender Überlegungen:

1. Wir konnten im Blute bei unseren sämtlichen Versuchen keine Myelozyten und Erythroblasten finden.

<sup>1)</sup> Menschliche Zellen als Parasiten. D. med. Wschr. 1907, Nr. 9, S. 329.

<sup>2)</sup> Über das Vorkommen neutrophiler Myelozyten in der Milz. Verhdlg. d. D. Path. Ges. 1905.

<sup>3)</sup> Verhdlg. d. D. Path. Ges. 1905. — Aschoff,

<sup>4)</sup> Betrachtungen über Leukämie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 52, S. 275.

<sup>5)</sup> Fol. haemat. Bd. 3, 1906, S. 445.

2. In den kleineren und größeren Gefäßen selbst innerhalb der Milz, Drüsen und Leber wurden Granulozyten stets vermißt.

3. Es konnte eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Ausbreitung der myeloiden Metaplasie festgestellt werden; die Milz nämlich reagierte in diesem Sinne am allerersten, an zweiter Stelle kamen die Drüsen, und schließlich bei stärkster Toxin-einwirkung die Leber, dagegen wird diese Regelmäßigkeit bei tumorösen Metastasen nicht beobachtet.

4. Das Knochenmark war in unseren reinen zytotoxischen Versuchen normal, also von einer „kompenzierenden“ Funktion anderer hämatopoetischer Organe konnte gar keine Rede gewesen sein, d. h. die Metaplasie muß ohne weiteres als autochthon gebildet anerkannt werden.

Aus der menschlichen Leukämie bzw. Pseudoleukämie kommen noch folgende Momente hinzu:

1. Es wird bei extramedullären myeloiden Wucherungen eine gewisse Gesetzmäßigkeit in dem Vorkommen einzelner Elemente des „Primärtumors“ konstatiert, und zwar kommen Erythroblasten hauptsächlich in der Milz vor, dagegen fehlen sie meistens in den Drüsen, wo sich vorwiegend Myelozyten befinden. Das wäre nicht der Fall, wenn die „leukämischen Pseudometastasen“ echte Metastasen darstellten, wo alle Zellen gleichzeitig in sämtliche Organe verschleppt werden.

2. Versuche von Sacerdotti-Frattin, Maximow, Fälle Aschoff, Rehn, wo bei normalem Knochenmark extramedulläre myeloide Neoplasien gefunden wurden.

3. Fälle Hirschfeld: lymphatische Leukämien mit Vorhandensein von Myeloidgewebe in der Milz und Drüsen.

4. Fall Herz: gleichzeitige Wucherung sowohl myeloiden als lymphadenoiden Gewebes in den Drüsen und Knochenmark.

5. Vorkommen myeloider Wucherungen in Organen, die keine Sinus- und Lakunensysteme (Leber, Niere, Haut, Appendix, Vagina) besitzen, und dabei, i. G. zu den tumorösen Metastasen, keine Funktionsstörungen zeigen.

Es ist also nach alledem unbedingt notwendig, zu schließen, daß die „Metastasen“ sowohl bei unseren Experimenten als auch bei menschlichen Leukämien und ihnen verwandten pathologischen Prozessen autochthon, *in loco* gebildet, angenommen werden müssen.

Mit der Frage der myeloiden „Pseudometastasen“ steht in engem Zusammenhang die der Herkunft der neoplastierten heterotopen Knochenmarkselemente. Auch bei der Annahme lokaler Genese können verschiedene Auffassungen vermerkt werden (s. weiter). Da in den folgenden Auseinandersetzungen vielfach von Gebilden, wie Marchands „leukozytoide Zellen“, Sayers „primäre Wanderzellen“ und M. B. Schmidt „Endothelien“ gesprochen wird, so sei uns hier gestattet, ein paar Worte darüber zu verlieren.

Ranvier<sup>1)</sup> hat unter „Klasmatozyten“ langgestreckte, ausgezogene, mit Ästchen versehene Zellen beschrieben, die granulierte, vakuolierte Protoplasma und einen rundlichen alveolären Kern besitzen. Vom Zelleib dieser Zellen lösen sich bisweilen kleine Teile ab, die neben den Ausläufern liegen bleiben; daher auch der Name „Klasmatozyt“. Was die Herkunft der Klasmatozyten anbetrifft, so betrachtet sie Ranvier als ausgewanderte, fix gewordene, hyperplasierte Blutleukozyten, die bei entzündlichen Prozessen Eiterkörperchen zu produzieren imstande sind.

Marchand<sup>2)</sup> deutet die Ranvierschen Klasmatozyten (ruhende Wanderzellen Maximows) als Bindegewebzellen bzw. Adventitialzellen der Gefäße. Die Eigenschaften der letzteren hat Marchand bei Säugetieren mittels Einspritzungen von Lycopodium-, Stärkekörnern und Karmin in das Cavum peritoneale hervorgerufener entzündlicher Prozesse studiert. Nach verschiedenen Abständen vom Beginn des Versuches konnte man beobachten, wie die Adventitialzellen zuerst sich allmählich von der Gefäßwand abheben, frei werden und sich in große, verästelte, ungranulierte, mit rundem, eingekerbt, bisweilen in 3 bis 5 Teile geteiltem bläschenförmigem Kern umwandeln. Die Zahl dieser Elemente wird immer mehr, auch ihre Größe wechselt deutlich, so daß man nach 2 bis 3 Tagen, besonders an der Oberfläche des Netzes in überwiegender Menge größere, protoplasmareiche, kugelige, länglichrunde oder auch spindelige mit sehr ausgesprochenem Phagozytismus versehene Zellen findet. Marchand konnte also feststellen, daß sich aus den Gefäßwandzellen eine Reihe Übergangsformen von großen, verästelten, mitunter mit aufgenommenen Leukozyten Elementen bis zu einfachen kleinen Lymphozyten bildet. (s. Fig. 1—2, ). Auch die Vermehrung der Blutleukozyten sollte auf Einwanderung der extravaskulär neugebildeten Zellen zurückgeführt werden, welch letztere Marchand als „leukozytoide Zellen“ bezeichnet und sie von eigentlichen Eiterzellen scharf unterscheidet. Jedoch gibt er zu, daß „wieweit neben der extravaskulären Entstehung jener Zellen eine Auswanderung intravaskulärer uninuklearer Zellen stattfindet, ist noch genauer festzustellen“ (S. 78).

In einer andern Arbeit<sup>3)</sup> bei künstlich erzeugten (Einführung von Fremdkörpern, Terpentininjektionen usw.) Entzündungen kommt Marchand zu dem Resultate, daß junge Granulationszellen (rundlich, polyedrisch, länglich, spindelförmig), die auch die Fähigkeit zu wandern besitzen, nicht von den emigrierten Eiterblutzellen, sondern von altem Bindegewebe herrühren, jedoch ist es immer noch möglich, daß auch jene Wanderzellen — die Blutleukozyten — unter gewissen Umständen zu „Bestandteilen des Gewebes werden“. Marchand bezieht sich hier auf Arnold, der annimmt, „daß ein Teil der Wanderzellen mobil gewordene fixe Zellen oder Abkömmlinge solcher seien“.

Ranvier<sup>4)</sup> wendet sich gegen Marchand'sche Auffassung seiner Klasmatozyten und betont nochmals, sie wären leukozytoider Natur und zum Teil mit Ehrlischen Mastzellen identisch.

Auch Neumann-Schreiber<sup>5)</sup> sind dafür, daß die Ranvierschen Klasmatozyten Mastzellen seien, denen die Marchand'schen Adventitialzellen nicht entsprechen (auch G. Schwarz, Pappenheim).

Marchand<sup>6)</sup> hat im Jahre 1901 neue Versuche an Kaninchen (Einführung kleiner Fremdkörper) angestellt und ist im allgemeinen zu denselben schon erwähnten Schlüssen gelangt.

<sup>1)</sup> Comptes rendus de l'acad. des sciences 1890, 1891.

<sup>2)</sup> Über die bei Entzündungen in der Peritonähöhle auftretenden Zellformen. Verhdlg. d. D. Path. Ges., Düsseldorf 1898, S. 63—81.

<sup>3)</sup> Marchand: „Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern“ Ziegler's Beiträge Bd. 4 1889.

<sup>4)</sup> Ranvier: Arch. d'anat. microscop. 1900.

<sup>5)</sup> Schreiber: „Bemerkung zu Maximow's Aufsatz . . .“ Ztbl. f. allg. Path. Bd. 22 1903.

<sup>6)</sup> Marchand: „Über Klasmatozyten, Mastzellen . . .“ Verhdlgn. d. D. Path. Ges. 1901.

„Wahrscheinlich gehören dazu (Adventitialzellen) die Mastzellen, Plasmazellen, die lymphoiden Zellen der kleinzelligen Infiltration und andere.“

**R e c k l i n g h a u s e n** (Diskussion) schließt sich an **M a r c h a n d** an. **S c h r e i b e r** dagegen weist darauf hin, **R a n v i e r** verzeichnete in seinen Klasmatozyten Granula.

**M a r c h a n d** (Schlußwort) hat ebenfalls Vakuolisierung des Protoplasmas und diffuses körniges Aussehen desselben beobachtet (auch **M a x i m o w**), aber keine echte isolierte Granulation (auch **M a x i m o w**).

Nach **Maximow** sind ebenfalls wie nach **Ranvier** die Klasmatozyten nicht Bindegewebszellen, sondern leukozytoider Natur und zwar große lymphoide Wanderzellen im Ruhezustand.

Als gemeinsame Stammzelle der roten und weißen Blutzellen rechnet **F. S a x e r**<sup>1)</sup>, i. G. zu **R a n v i e r** (die Roten entstehen nach **R a n v i e r** in den „Cellules vasoformatives“) und **R i b b e r t** (die Leukozyten stammen von den Endothelien der Lymphwege) eine selbständige, bewegungsfähige, von dem Bindegewebe und Endothelien ganz verschiedene „primäre Wanderzelle“, die sich durch Lagerung in den Bindegewebsspalten, ferner feine granulierte, häufig vakuolierte Beschaffenheit des Protoplasmas und das Vorhandensein im letzteren „eigentümlicher schwach gefärbter Körperchen“ (Fig. 4, 5,) auszeichnet. Aus dieser Wanderzelle bilden sich beim Embryo zuerst rote und erst in späteren Stadien weiße Zellen. Auch im erwachsenen Organismus produzieren die präexistierenden Wanderzellen sowohl die verschiedenen Leukozyten, die „einheitlicher Natur sind und ineinander übergehen können“, als die Roten und Riesenzellen.

**S a x e r** s primäre Wanderzellen sind nach **P a p p e n h e i m** Großlymphozyten (Lymphoidozyten), nach **S c h r i d d e** embryonale Myeloblasten; nach **M a x i m o w** aber sind sie, wie die **S c h r i d d e**schen Myeloblasten, histiogene Wanderzellen. **M a r c h a n d** s leukozytoide Wanderzellen identifiziert **P a p p e n h e i m** mit den großen lymphoiden Uninukleären (ebenso **S t e r n b e r g**) und leitet sie von perithelialen Klasmatozyten ab.

Die Herkunft seiner Wanderzellen aus Mesenchymzellen war **S a x e r** unbekannt, da seine Untersuchungen sich auf spätere Embryonalstadien bezogen; auch dürfen sie nach **M a x i m o w** nicht als primär angesehen werden, da sie erst später als die Blutlymphozyten, welche ihrerseits aus den Mesenchymzellen herrühren, auftauchen.

In der embryonalen Leber bilden sich nach **M. B. S c h m i d t**<sup>2)</sup>, in Übereinstimmung mit **K ö l l i k e r** und i. G. zu **N e u m a n n**, außer Roten auch Leukozyten. Die letzteren entstehen durch Karyokinese aus den Kapillarendothelien und proliferieren nachher aus sich selber durch Mitosen. Die Erythrozyten bilden sich aus den Weißen durch Aufnahme von Hb und pflanzen sich durch Mitosen weiter fort. Die Riesenzellen entstehen in der leukämischen Leber, wie beim Embryo, aus den Endothelien.

Auch die embryonale Milz produziert ihre weißen Zellen aus Endothelien; ob aber die leukämische Milz den fötalen Blutbildungsmodus behalten kann, darin ist **S c h m i d t** unsicher.

**P a p p e n h e i m** war der Erste, der die Lehre von den Adventitialzellen von **M a r c h a n d** bei entzündlichen Prozessen auf die Hämatologie<sup>3)</sup> auch auf

<sup>1)</sup> **S a x e r**: Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der Roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte 1896, 19/20, Bd. 6, S. 413. — Über die Abstammung der roten und weißen Blutkörperchen von „primären Wanderzellen“. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 7, 1896.

<sup>2)</sup> **S c h m i d t**: Über Blutzellenbildung in Leber und Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beitr., Bd. 11, 1892.

<sup>3)</sup> **Virch. Arch.** Bd. 160, 1900, S. 316 (**S a x e r** s primäre Wanderzellen = große Lymphozyten. **M a r c h a n d** s leukozytoide Wanderzellen = **E h r l i c h** s Uninukleäre). — **Virch. Arch.** Bd. 164, 1901: Über das Vorkommen einkerniger Zellen ....

die leukämischen Wucherungen übertrug. Im Jahre 1901<sup>1)</sup> läßt er in einem Kapitel über die Lehre von der lymphämischen Leukämie sowie deren Metastasen (S. 467 ff.) die letzteren, i. e. die neugebildete lymphozytäre Formation nicht hämatogen, sondern aus dem extravaskulären Gewebe entstehen, anderseits sollte der Milztumor bei myeloider Leukämie seine heteroplastischen myelomatösen bzw. metaplastischen Wucherungen der Weiterentwicklung der großen basophilen Lymphozyten zu Granulozyten verdanken.

Im Jahre 1905 kommt Schridde<sup>2)</sup> bei Besprechung der extramedullären myeloiden Neubildungen in Fällen von angeborener Lymphozythämie und kongenitaler Lues zu dem Schlusse: „Ich glaube vielmehr, daß diese Herde (myeloide) primär außerhalb der Gefäße auftreten, daß also das perivaskuläre Gewebe dem hämatopoietischen System zugerechnet werden muß.“

Ebenfalls spricht G. Schwarz<sup>3)</sup>, der im entzündeten Kaninchennetz den klasmatozytenähnlichen Adventitialzellen Marchands an der Bildung der Lymphome nur eine relativ geringe Rolle zuschreibt (auch Marchand selbst gibt zu, wie wir gesehen haben, daß die Blutleukozyten bei Entzündungen nicht einfach von der Hand gewiesen werden dürfen) die Ansicht aus, daß „den farblosen einkernigen Blutzellen und den betreffenden Gewebszellen eine genetisch einheitliche Stellung zuerkannt werden müßte“.

Die Bedeutung der Adventitialzellen bzw. Perithelzellen bei der Produktion von myeloidem Gewebe an verschiedenen Stellen des Organismus wurde nachher vielfach besonders von Pappenheim, in der letzten Zeit auch von Nägele, hervorgehoben. Dagegen wurde die oben erwähnte Schmidt'sche Theorie von Schridde akzeptiert.

Daß die „primären Wanderzellen“ Sachers dem Typus myeloblastischer Großlymphozyten entsprechen (Pappenheim), scheint uns wahrscheinlich, daß aber die „leukozytoiden Zellen“ Marchands ausschließlich große Lympholeukozyten wären (Pappenheim), ist nicht richtig; verschiedenartige Elemente von Riesenzellenphagozyten bis zu kleinen typischen Lymphozyten wurden von Marchand unter dem erwähnten Namen zusammengeworfen (vgl. oben), ebenso wie später Maximow alle diese Gebilde als Polyblasten zusammenfaßt. Wie sich aus diesen Gewebszellen bei menschlicher myeloider Metaplasie, speziell Leukämie, Granulozyten entwickeln, darüber finden wir in der Literatur meist nur Vermutungen, aber keine Beweise in Form von Abbildungen; deshalb erschienen auch die diesbezüglichen Behauptungen von Pappenheim und Nägele wenig überzeugend, so daß Maximow und seine Schülerin Frau

<sup>1)</sup> Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virch. Arch. Bd. 166, 1901.

<sup>2)</sup> Über extravaskuläre Blutbildung bei angeborener Lymphozythämie und kongenitaler Lues. Verhldgn. d. D. Path. Ges. Meran, 1905, S. 220.

<sup>3)</sup> Studien über im großen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen. Virch. Arch. Bd. 179, 1905, S. 209.

Babkin diesen ganzen Entstehungsmodus ganz direkt einfach als hypothetisch bezeichnen.

Indes hat Pappenheim<sup>1)</sup> neuerdings (in Übereinstimmung mit Dominic) eine Tafel (3) abgebildet, die bei der lokalen histiogenen Eosinophilie in der Gefäßumgebung diesen Prozeß der Granulozytenbildung aus Lymphozyten beim Kaninchen darstellt. Die Perithelzellen wandeln sich dabei, nach verschiedenen Modifikationen, zuerst in große Uninukleäre (und nur sehr spärliche Großlymphozyten) um, diese in typische Lymphozyten (nicht umgekehrt — Ferrata, Weidenreich), welche darauf in Lymphozyten mit Myelozytenkern (Fig. 39—41) bzw. kleine lymphoide Myelozyten übergehen. Diese kleinen lymphozytiformen granulopoetischen Mikromyeloblasten werden durch Vermittlung von Mikropromyelozyten, Mikromyelozyten mit trachychromatischem Kern zu multinukleären Leukozyten.

Bevor wir zu dem von uns in der Milz, in Drüsen und Leber beobachteten Entwicklungsmodus der lymphoiden Zellen zu Granulationen übergehen, wäre es am Platze, darauf hinzuweisen, was eigentlich über die Milzstruktur bzw. Milzlymphknötchen vorläufig bekannt ist.

Dominici (a. a. O.) beschreibt in Milzkeimzentren bei Kaninchen außer kleinen Lymphozyten große basophile uninukleäre Zellen, die den Abbildungen nach den Großlymphozyten völlig entsprechen.

Dasselbe wird auch von Kölliker<sup>2)</sup> festgestellt.

A. Wallgren<sup>3)</sup> läßt Großlymphozyten aus den lienalen Keimzentren bei Kaninchen zeichnen, die fast völlig denselben in den Drüsen und Knochenmark entsprechen.

Hirschfeld (a. a. O.) ist mit Bendler der Meinung, daß sämtliche Pulpazellen möglicherweise aus den Lymphknötchenzellen herrühren.

Frau Babkin (a. a. O.) unterscheidet in den Lymphknötchen kleine, mittelgroße und große Lymphozyten; die letzteren werden als Splenozyten bezeichnet.

K. Ziegler<sup>4)</sup> sieht die großen Keimzentrenzellen „als Zustandbilder vor der Zellteilung“ an. Splenozyten, als besondere Zellart, gibt es nach diesem Autor nicht. Die Lymphknötchen sind „Zellspender“, die Pula „Zellaufnehmer“; die Pulpazellen — also nur Lymphozyten und als solche nach dem dualistischen Standpunkt agranulopotent.

Nach Ehrlich („Anämie“) ist die Milz ein lymphoides Organ, das den Lymphdrüsen nahesteht; dagegen läßt er eine Entstehung von uninukleären Leukozyten sowohl aus Knochenmark wie Milzpulpa zu. Hier klafft schon ein Riß in der dualistischen Lehre, denn da Ehrlich die Uninukleären als granuloplastisch auffaßt (ebenso wie Ziegler), sie aber aus der Milz ableitet, wo die Lymphozyten sind, so folgt daraus die Granulopotenz der Lymphozyten.

Nach Foà (a. a. O.) ist die normale Milz überhaupt nicht reich an Zellen, deren Mehrzahl kleine, alte („vechi“), mit spärlichem Protoplasma versehene Lymphozyten sind. Schridde (a. a. O.) findet, i. G. zu Helly, daß „gerade die Milz eines derjenigen menschlichen Organe ist, von denen wir, wenn wir ehrlich sein wollen, sowohl in bezug auf ihre Anatomie wie Physiologie noch herzlich wenig wissen“.

<sup>1)</sup> Fol. haemat. Bd. 8, 1909, S. 107, Taf. 3.

<sup>2)</sup> Handb. d. Gewebelehre d. Menschen Bd. 3, 1902.

<sup>3)</sup> Zur Kenntnis der lymphoiden Zellen des Kaninchenblutes. Fol. haemat. 1909, Bd. 8.

<sup>4)</sup> D. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 99, H. 5/6.

Unsere eigene Ansicht über die Milzstruktur haben wir bereits einigermaßen bei unseren histologischen Befunden ausgesprochen. Wir betonen hier, auf Grund unserer Untersuchungen sowohl bei normalen wie pathologischen Kaninchen, noch einmal, daß die beiden Milzbestandteile (die Lymphknötchen und Pulpa) vollkommen gleichartige Gebilde sind, ferner der Pulpazelleninhalt derselbe wie der der Lymphknötchen ist und aus den letzteren herröhrt (die in der Pulpa schon vorhandenen Großlymphozyten können selbstverständlich außerdem per Mitosen oder direkte Teilung proliferieren), nur ist er bei Erwachsenen ontogenetisch älter und mehr widerstandsfähig (s. u.). Auch die Versuche Ziegler's sprechen dafür, und zwar reagierten nach der Röntgenmilzzerstörung zuerst die Lymphknötchen, „und von da aus werden die Pulpa und Markstränge bevölkert“. Was die Großlymphozyten der Keimzentren anbetrifft, so sind dieselben völlig wie die der Pulpa. Ihre Zahl in den Keimzentren und der Pulpa ist verschieden und abhängig vom Funktionszustande; bei pathologischen Zuständen besonders groß (Intensität der Noxe; vgl. unsere Versuche). Besondere Splenozyten gibt es daher, nach unserer Meinung, nicht. Auch Nägele sagt in seiner letzten Arbeit, daß „die beste Schnittfärbung die großen uninukleären Zellen noch nicht sicher darstellen kann“. Wir können infolgedessen keineswegs Appenheim zustimmen, wenn er „die Milzlymphknötchen-lymphoblasten von den periarteriellen Perithelien (primären Wanderzellen) der Pinselarterien, die Pulpazellen aber von den endothelialen leukozytoiden Wanderzellen der ursprünglichen embryonalen mesenchymatischen Milzanlage ableitet“<sup>1)</sup> und wenn er weiter „die agranulopotenten lymphoiden Leukozyten der lymphatischen Lymphknötchen von den granulopotenten Splenozyten der Pulpa und des Knochenmarks funktionell unterscheidet“. Was sind das für Zellen, diese periarteriellen Perithelien der Pinselarterien, worin besteht der Unterschied zwischen ihnen und den endothelialen leukozytoiden Wanderzellen der embryonalen mesenchymatischen Milzanlage? Das wissen wir nicht, und es ist wohl kaum möglich, das überhaupt zu beweisen. Bilden sich denn nicht die Pinselarterien ebenfalls aus denselben Mesenchymzellen? Näheres darüber siehe bei Maximow.

---

Wir kommen jetzt zur Frage der Entstehung der extramedullären myeloiden Wucherungen in unseren Versuchen zurück. Wir konnten niemals, trotzdem unsere Aufmerksamkeit auf diese Seite besonders gelenkt wurde, selbst nur eine Andeutung von Transformation der Adventitialzellen oder Bindegewebzellen überhaupt in der Milz, Drüsen und Leber in lymphoide Elemente wahrnehmen. Die Wandschichten der verschiedenen Gefäße (s. o.) waren vielfach sehr deutlich zu verfolgen, aber keine Spur von Metaplasie sowohl der sogenannten perivaskulären Perithelzellen als der Gefäßendothelien konnte festgestellt werden. Dagegen bekamen wir vortreffliche Bilder (s. Tafel IV) von Übergangsformen

<sup>1)</sup> Fol. haemat. 1908, S. 392 Fußnote.

der Großlymphozyten von wechselnder Größe (nicht aber Lympholeukozyten oder kleinen Lymphozyten) zu fertigen multinukleären Granulozyten. Der Großlymphozyt mit seinem bläschenförmigen, amblychromatischen Kern erhielt in dem schmalen basophilen Protoplasma einzelne Granula, die bald rotviolett, bald rein rot tingiert sind (Promyelozyten); die Plasmabasophilie der letzteren verschwindet allmählich, der Zelleib wird rein oxyphil mit Granula ausgefüllt (Myelozyten). Die entstandenen großen Myelozyten proliferieren (Mitosen konnten vielfach nachgewiesen werden), bilden Mikromyelozyten-Tochterzellen, die durch Vermittlung von Mikrometamyelozyten in multinukleäre Granulozyten übergehen. Den von Dominici - Pappenheim beschriebenen Modus der myeloischen Zytoblastik bei lokaler Eosinophilie (Adventitialzelle, — Lympholeukozyt, — kleiner Lymphozyt, — kleiner Lymphopromyelozyt, — Mikromyelozyt, — granulierter multinukleärer Leukozyt) sowie den von Weidenreich in den Lymphknoten des Hundes (kleiner Lymphozyt, — spärlich gekörnte buchtkernige Übergangsform, — multinukleärer Leukozyt) konnten wir nicht beobachten. Auch Maximow ist der Ansicht, daß die myeloide Wucherung in der Milz aus den Lymphozyten herrührt. Die Malpighischen Körper sollen nach diesem Autor bei myeloider Metaplasie der Pulpa intakt bleiben, die Keimzentren aber verschwinden; das ist aber, wie oben ausgeführt ist, gar nicht immer der Fall. Der von uns konstatierte Entwicklungsmodus deckt sich im allgemeinen mit dem von Frau Babkin, E. Meyer-Heinecke und zum Teil Hirschfeld (der letztere läßt die Granulozyten in der Milz bald aus den Splenozyten, bald aus Lymphozyten entstehen).

Wie bereits bei unsern Protokollen erwähnt ist, konnten wir in den Lymphknötchen keine echt granulierten Zellen finden, oder richtiger gesagt, es war unmöglich zu entscheiden, ob die an der Lymphknötchenperipherie liegenden Granulozyten den Lymphknötchen selbst oder der Pulpa angehörten. Dominici und Sternberg wollten in den Lymphknötchen selbst Myelozyten gesehen haben. Auch Hirschfeld neigt in der letzten Zeit zu der Annahme, daß die peripherischen Granulozyten möglicherweise zu den Lymphknötchen gerechnet werden dürfen<sup>1)</sup>. Wir unsererseits können feststellen — und das wird uns jeder zugeben müssen (s. Taf. IV), — daß die Makrolymphozyten in den Keimzentren morphologisch vollständig dieselben sind wie die Großlymphozyten der Pulpa<sup>2)</sup>; die letzteren machen den Weg zu Granulozyten durch; wenn das aber in den Keimzentren nicht geschieht, so erklärt sich dieser Umstand dadurch, daß die betreffenden Elemente („Myeloblasten“, gleichzeitig auch „Lymphoblasten“), obwohl sie myelopotent sind, nicht die nötige Zeit, da sie in die Pulpa gleich übersiedeln und wahrscheinlich auch nicht die passenden Existenzbedingungen haben, um sich weiter in Myelozyten zu entwickeln.

<sup>1)</sup> Zusatz bei der Korrektur: Auch R. Hertz hat in seiner auf S. 311 zitierten Arbeit myelozytide Follikel beschrieben und abgebildet.

<sup>2)</sup> Derselbe bei R. Hertz l. c.

Also noch einmal: Die Lymphknötchen und Pulpas sind nicht als konträr verschiedenartige Gebilde (lymphopotent und granulopotent), sondern als vollkommen gleichartige Gewebe ein und desselben Organs anzuerkennen. Sie sind daher auch lympho- und granulopotent.

Der Ausgang unserer Überlegungen ist die Grundvorstellung, daß die spezifischen Pulpazellen aus den Lymphknötchen gebildete Zellen sind, mit andern Worten gereifte und gealterte Lymphknötchenzellen. Dann wären die Lymphozyten der Lymphknötchen ein Vorstadium der Pulpalymphozyten, d. i. jugendliche Pulpazellen.

Die Zwischenstadien zwischen Lymphknötchenzellen und Pulpazellen sind dann in der äußeren Peripherie der Lymphknötchen zu erwarten. Hier treten die Lymphknötchenzellen in die Pulpas über, und von dieser intermediären Zone kann man oft nicht mehr sagen: ob sie noch zum Lymphknötchen oder schon zur Pulpas gehört. Die hier bestehende Myelozytenbildung kann ebenfalls zur Pulpas wie zum Lymphknötchen gehören.

Einer besonderen Begutachtung bedürfen bei dieser Auffassung die Keimzentrenzellen, die sogenannten Makrolymphozyten.

Nach Ziegler, Nägeli, Schriddé<sup>1)</sup>) sind diese Zellen keine besonderen spezifischen Differenzierungsstufen wie die Myeloblasten, sondern nur Teilungsstadium der Lymphozyten, Lymphozyten vor der Teilung befindlich, also ein Funktionszustand der Lymphozyten.

Nach Maximow (Fol. haemat. 1909) sind die Großlymphozyten Mutterzellen der kleinen Lymphozyten, welche letztere aber ihrerseits wieder durch Hyperplasie in große Lymphozyten übergehen können (auch Frau Babkin; besonders bei entzündlichen Prozessen in der Milz).

Wir sind auf Grund unserer Befunde mit Appenheim, Nägeli, Schriddé, K. Ziegler und Maximow zu der Annahme geneigt, daß die kleinen Lymphozyten aus den Makrolymphozyten herrühren, doch sind die ersten allerdings außerdem auch wohl befähigt, sich zu den letzteren wieder auszuwachsen und zurückzubilden (Maximow, Frau Babkin).

Die Makrolymphozyten vermehren und teilen sich in mitotischer Zweiteilung; unter besonderen Verhältnissen aber, wie sie z. B. auch im Granulationsgewebe bestehen, tritt proliferative Vielzellbildung (Nukleation) ein; so entstehen dann die kleinen Lymphozyten.

Was die Großlymphozyten der Pulpas anbetrifft, so wird von den Autoren die Frage diskutiert: ob sie als solche aus den Lymphknötchen in die Pulpas hineingelangen oder ob die kleinen Lymphknötchenlymphozyten (jugendliche Pulpazellen) auf ihrem Wege in die Pulpas zu Großlymphozyten („Splenozyten“) werden (Frau Babkin) oder die Pulpazellen sich unter Umständen zu Großlymphozyten entwickeln können (Pulpazellen im Zustande der Teilungsreife) (Appenheim).

Diese Frage bedarf noch weiterer Studien.

<sup>1)</sup> Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Ztbl. f. allg. Path. 1908, Nr. 21, Bd. 19.

Die bereits vorhandenen Großlymphozyten in der Pulpa können selbstredend durch Teilung weiter proliferieren.

Immerhin scheint uns die Kritik N ä g e l i s: „völlig unhaltbar ist die Theorie der Omnipotenz der großen Lymphozyten“, „darüber brauche ich keine Worte mehr zu verlieren“ (Blutkrankheiten S. 135), wenn auch sehr anspruchsvoll, so doch ebenso sehr „unhaltbar“. Wenn wir nun von unserer unitarischen Ansicht aus hiernach die histologische Verschiedenheit der Lymphknötchen und Milzpulpa bei der myeloiden Metaplasie erklären sollen, auf die die Dualisten so großen Wert legen, so ist folgendes zu sagen:

Der architektonische Bau der Milz ist hinsichtlich der Lymphknötchen und Pulpa zellartig einheitlich (die Pulpazellen sind Lymphozyten, Lymphknötchenzellenabkömmlinge), aber in bezug auf die Vaskularisation in den Lymphknötchen und der Pulpa ein verschiedener, und zwar verhält sich diese Vaskularisation hier ähnlich wie in der Leber die Beziehung zwischen Lebervenen und Pfortader.

Wir finden das Lymphknötchen meistenteils exzentrisch longitudinal durchbohrt von einer Arterie, dagegen ist die gesamte Pulpa transversal kanalisiert durch kavernöse Räume (Sinus) und ein freies Kapillarsystem, dessen intervaskuläres Grundstroma von den Pulpazellen eingenommen wird, die in kontinuierlicher Reihe aus den Lymphknötchen stammen, deren Peripherie sie fortgesetzt in die Pulpa abstößt. Es sind also die Pulpazellen gealterte Lymphknötchenzellen. Nur gealterte und zu großer Form gereifte Lymphozyten sind der myeloiden Metaplasie fähig, die zu jungen, eben entstandenen nodulären Lymphozyten aber nicht.

Die venösen und kapillären Räume enden nun weiter an der Lymphknötchenperipherie bzw. bilden gerade durch ihr Aufhören die Umgrenzung des Lymphknötchens. In der Tat gibt es daher keine selbständige, scharfe Lymphknötchengrenze; das Lymphknötchen hört da auf, wo die Pulparäume an es angrenzen (das wird in der letzten Zeit auch von Frau Babkin betont S. 54).

Es stehen also die periarteriellen Lymphknötchenzellen einerseits und die intervenösen, kapillären Pulpazellen anderseits eo ipso unter verschiedenen Lebens- und Ernährungsbedingungen, und so erklärt sich, warum eine myelozytäre Umwandlung nur im Pulpagebiete statthat, während in der Umgebung der Arterie (Lymphknötchen) bloße proliferative Reize statthaben.

Wie dabei im einzelnen das Wechselspiel zwischen Ursache und Wirkung bzw. histologischem Bau und funktioneller Zellbildung statthat, wollen wir hier bloß hypothetisch andeuten, ohne es weiter auszuführen.

Es genüge, auf diesen architektonischen Unterschied in der normalen Histologie hingewiesen zu haben, durch den sich die pathologische Histologie der myeloiden Umwandlung erklären lässt. Zum Beispiel könnte so die L y m p h - k n ö t c h e n a t r o p h i e bei myeloider Pulpometaplasie erklärt werden nicht

dualistisch durch zentripetale Substitution des Lymphknötchens von der exogenen, primär wuchernden Pulpa aus, sondern umgekehrt durch eine vermehrte *zentrifugale myeloide* Umwandlung der Lymphknötchenperipherie in die Pulpa hinein (welche ihrerseits erst durch diesen vermehrten Zellzuwachs hypertrophiert), ohne entsprechenden lymphozytären Nachwuchs vom Lymphknötchen her.

Umgekehrt bedeutet *ein seitige Lymphknötchenhypertröphie* eine vermehrte *zentrifugale* Zellbildung, ohne gleichzeitige myeloide Umwandlung an der Peripherie.

In Übereinstimmung hiermit steht es, daß die Lymphknötchenhyperplasie ohne myeloide Umwandlung stets eine konzentrische ist, daß dagegen dort, wo myeloide peripherische Metaplasie stattthat, die Lymphknötchen sich nicht konzentrisch an der Peripherie in die Pulpa hinein ausdehnen, sondern mehr zackige Ausläufer und verbreitete Stränge, anastomosierend mit den benachbarten Lymphknötchen, in die Pulpa vortreiben.

Dieses beruht vermutlich darauf, daß auch das venöse und kapilläre Gefäßnetz sich angiomatös und teliekattatisch in die hyperplasierten Lymphknötchen hinein ausdehnt, diese von der Peripherie her zerklüftend und zur myeloiden Metaplasie anregend.

Selbstverständlich kann mit der Vergrößerung der Lymphknötchen auch allenthalben in der Pulpa eine Neubildung von Lymphknötchen stattfinden, indem perivaskuläre Pulpazellen unter Zellbildungsreizzustand sich in großlymphozytäre Zellen verwandeln.

Geschieht dieses in der Umgebung eines Arterienastes, so werden diese großlymphozytären Zellen als Keimzentrenzellen proliferieren.

Geschieht es im Bereich des pulposen Netzsystems, so werden diese Großlymphozyten myeloid metaplasieren und multiple zirkumskripte Herde der myeloiden Metaplasie bilden.

Hiermit widerlegt sich auch der jüngst von Nägele (Ergebnisse der inneren Med. 1910) erhobene Einwand gegen die unitarische Auffassung der lymphadenoiden Knochenmarksmetaplasie. Es kann sehr wohl eine nicht diffuse, d. i. multiple herdförmige Metaplasie auch vom unitarischen Standpunkt aus erklärt werden, und die unitarische Auffassung muß nicht mit Notwendigkeit annehmen, daß sämtliche Pulpazellen allenthalben und zugleich auf einmal in diffuser Weise myeloid transformieren müssen.

Wenn gleichzeitig bloße Lymphknötchenhyperplasie und myeloide Pulpametahyperplasie bestehen, dann ist anzunehmen, daß die lymphozytäre Bildung, der Nachwuchs und Nachschuß aus den Lymphknötchen in die Pulpa hinein stärker ist als die myeloide Transformation.

Jedenfalls führen wir die Ursache der myeloiden Metaplasie nur in der Pulpa auf die im pulposen vaskulären Netzwerk herrschenden besonderen Bedingungen zurück, bzw. diese Bedingungen können, wo sie auftreten, nur in einem solchen

Milieu etabliert sein, und daher kommt es auch, daß die Pulpa nur appositionell in der intermediären Zone der Lymphknötchenperipherie wächst.

Das Lymphknötchen besteht nur als solches, d. h. als lymphatisches Organoid, weil es frei von der venösen, kapillären Vaskularisation ist, d. h. weil in seinem peripheriellen Bereich nur jugendliche Zellbildung stattfindet; umgekehrt es kann nicht metaplasieren, weil seine Zellen zu jung sind bzw. die bloße Neubildung jugendlichen Zellmaterials vor der myelozytären Differenzierung prävaliert.

Myeloid metaplasieren können erst ausgereifte, gealterte Zellen, diese aber finden sich erst in der Pulpa im Bereich des hier langsam strömenden Blutes, fruestens in der Lymphknötchenperipherie.

Vielelleicht ist es hier am Platze, als Analogon zu erwähnen, daß Frau Babkin bei ihren Versuchen mit Einführung von Röhrchen in die Milz feststellen konnte, daß sich hier die Lymphozyten der Malpighischen Körperchen „im höchsten Grade langsam“ in Polyblasten umwandeln, während bei Entzündungen in dem Unterhautgewebe dieser Prozeß der Lymphozytenmetaplasie in Polyblasten sehr ausgesprochen ist.

Diese „Verlangsamung“ der Umwandlung erklärt die Autorin dadurch, daß sie annimmt, die Lymphozyten im Lymphknötchen seien „relativ sehr jung und ungenügend reif“, da sie sich hier am Orte ihrer eben stattgehabten Entstehung befinden (S. 45—46).

Wie sollen wir nun den Prozeß der myeloiden Metaplasie der Milz auffassen, mit andern Worten: was geschieht dabei eigentlich in der ganzen Milzstruktur wie verhalten sich die verschiedenen schon vorhandenen und neugebildeten Zellen zueinander? Daß die Makrolymphozyten sich sowohl in den Keimzentren wie die Großlymphozyten in der Pulpa vermehren, und dann allmählich in Granulozyten übergehen, ist aus unserer Beschreibung der von uns beobachteten Milz- bzw. Drüsenvorgänge wohl klar, d. h. es kommen hierbei zwei Prozesse vor: 1. Hyperplasie, 2. Metaplasie. Welcher von diesen beiden mehr in den Vordergrund gestellt werden muß, ist nicht zu entscheiden und es ist auch ohne Belang; jedenfalls handelt es sich auch um Metaplasie (Hypermetaplasie, Pappenheim) und nicht nur um reine Hyperplasie, wie das von Nägele behauptet wird. Die Zahl der kleinen und mehr noch der leukozytoiden Lymphozyten, die in den hyperplastischen Lymphknötchen vermehrt sind, erscheint in dem Pulpagewebe ganz deutlich verminder zu sein. Wir erklären diese Erscheinung nicht dadurch, daß die betreffenden Zellen auch, wie die Großlymphozyten, metaplasieren, davon konnten wir uns keinen einzigen Augenblick überzeugen, vielmehr werden sie einfach durch das wuchernde Großlymphozyten- und Granulozytengewebe verdrängt, substituiert; auch das Vorhandensein von Makrophagen mit ihrem Zellkerninhalt kann einigermaßen als Beweis dafür herangezogen werden.

Schridd'e<sup>1)</sup>), der noch im Jahre 1908 mit Sternberg als Entstehungsquelle der myeloiden Milzmetaplasie Myeloblasten und Myelozyten „die von der Embryonalzeit in dem lymphadenoiden Gewebe verharren“, betrachtet (dieselbe Ansicht wird jetzt noch von Sternberg, Lehndorff-Zack vertreten), kommt aber schon in demselben Jahre<sup>2)</sup> zu einer diesbezüglichen, prinzipiell ganz anderen Anschauung: „Die früher von mir verteidigte Anschauung, daß in betreffenden Organen myeloide Zellen vorhandenseien, aus denen es (myeloisches Gewebe) entsteht, ist wohl als Irrtum aufzufassen, sie ist sicher zu weit gegangen“ (S. 873), und läßt das neoplierte Myeloidgewebe mit M. B. Schmidt durch Heteroplasmie aus bereits differenzierten Gefäßendothelen oder durch „indirekte Metaplasie“ bzw. aus zu embryonalen Wandzellen zurückendifferenzierten Endothelen entstehen. In bezug auf das Vorkommen myeloider Elemente in Lymphknoten ist Schridd'e schon im Jahre 1906<sup>3)</sup> der Meinung: „sie haben in dem perivaskulären Gewebe ihre Bildungsstätte“.

Daß im postfötalen Leben der embryonalen Blutbildung identische Prozesse in den verschiedenen Organen, auch in nicht hämatopoischen, vorkommen können, ist für Schridd'e wie auch für mehrere andere Autoren (M. B. Schmidt, Pappenheim, Hirschfeld, Askanazy, Swart<sup>4)</sup>, Meyer-Heineke, Lobenhoffer, Nägeli u. a. (i. G. zu K. Ziegler) feststehende Tatsache. Das neugebildete myeloide Gewebe nimmt nach Schridd'e in solchen Fällen seinen Ausgang aus Gefäßwandzellen, genau so wie es bei Embryonen vorkommt. Dagegen sollen sich die Lymphozyten embryonal „um schon vorher angelegte Lymphräume“ (aus welchen Zellen, bleibt unentschieden) bilden, bei der lymphatischen Leukämie aber im Knochenmark aus Gefäßendothelen, was übrigens von Nägeli bestritten wird, da im Knochenmark Lymphgefäß bis jetzt noch nicht nachgewiesen sind. Außerdem gibt Schridd'e zu, daß den leukozytoiden Adventitialzellen Marchands sowohl im embryonalen Zustande, wie bei Leukämie, „eine gewisse Bedeutung“ zukommt. Nach Nägeli<sup>5)</sup> sollen aber sogar Marchands Zellen stets, unter allen Umständen, die einzige Quelle sämtlicher Blutzellen darstellen.

Wir sehen also, daß Nägeli und Schridd'e denselben Entstehungsmodus (der erste Adventitialzellen, der zweite mehr die Endothelen) für das myeloische und lymphadenoide System annehmen; die zeitliche Reihenfolge, wie diese beiden Gewebe embryonal erscheinen, kommt nicht für unsere Ausführungen in Betracht.

Lobenhoffer<sup>6)</sup> ist mit M. B. Schmidt und Schridd'e hinsichtlich der Erythropoese in der Leber derselben Anschauung, und zwar entstehen die Roten 1. in den Leberkapillaren, 2. außerhalb der letzteren, 3. im periportalen Gewebe aus Gefäßendothelen.

Maximow<sup>7)</sup> gelangt auf Grund eigener, sorgfältig durchgeführter embryologischer

- <sup>1)</sup> Über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 20.
- <sup>2)</sup> Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Ztbl. f. allg. Path. 1908, Nr. 21, Bd. 19.
- <sup>3)</sup> Studien über die farblosen Zellen des menschlichen Blutes. Münch. med. Wschr. 1906, Nr. 4, S. 160.
- <sup>4)</sup> Vier Fälle von pathologischer Blutneubildung. Virch. Arch. Bd. 182, 1905.
- <sup>5)</sup> Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med., 1906.
- <sup>6)</sup> Über extravaskuläre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. Zieglers Beitr. Bd. 43, 1908.
- <sup>7)</sup> Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 73, 1909. — Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebzellen beim Säugetierembryo. Fol. haemat. 1907, Nr. 5, S. 611. — Über embryonale Entwicklung. Verhdlgn. d. Anat. Ges. zu Berlin, 1908, S. 65. — Über embryonale Blutbildung. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 20, 1909.

Studien bei Säugetieren zu dem Schluß, daß die Blutinseln, primitiven farblosen Blutzellen in Area vasculosa (Dottersack), ferner die Blutzellen in der Leber, Knochenmark, Thymus, Lymphknoten, Milz, ebenfalls die Gefäßwandendothelen und die fixen Fibroblasten, mutatis mutandis schließlich von den Mesenchymzellen herstammen, zweitens daß die Myeloblasten und Lymphoblasten, die voneinander histologisch gar nicht zu unterscheiden sind, aus derselben Zellart, und zwar ubiquitären, indifferenzierten, mesenchymatischen Wanderzellen herrühren.

(Der Hauptunterschied in dieser Beziehung zwischen Schridde und Maximow besteht darin, daß nach Schridde in der Dottersackwand primär leere Gefäße mit Endothelen ausgekleidet entstehen und sich erst sekundär aus den letzteren Blutzellen bilden; nach Maximow (und Dantschakoff) stellen die Blutinseln [bzw. Haufen von Mesenchymzellen] die gleichzeitige Bildungsquelle sowohl für die Gefäßwandendothelen als auch primitiven Blutzellen.)

Hinsichtlich der extramedullären myeloiden Metaplasie äußert sich Maximow folgendermaßen: „sie entsteht auf Kosten der ja überall vorhandenen Lymphozyten des zirkulierenden Blutes oder der ihnen vollständig gleichwertigen Lymphozyten des Bindegewebes und des adenoiden Gewebes“ (Fol. haemat. 1909). Anderseits aber bildet sich nach diesem Autor (s. o. Zieglers Beitr. 1907) das heterotope Myeloidgewebe in der Niere, nach Unterbindung der großen renalen Gefäße, aus den Blutlymphozyten, die bereits intravaskulär zu Granulozyten übergehen, nachher durch die aufgelockerte Gefäßwand emigrieren oder zuerst auswandern, um in der Gefäßumgebung die Entwicklungsstadien zu Myelozyten und Leukozyten durchzumachen. Hierbei wird nachdrücklich betont, daß bei Erwachsenen der embryonale Blutbildungsmodus aus Bindegewebe nie vorkommt, da das letztere seine diesbezügliche embryonale Funktion für immer verloren hat.

Beim Vergleich der erwähnten Ansichten der Dualisten (Schridde, besonders Nagelei) mit derjenigen des Monisten Maximow sehen wir, daß die ersteren in bezug auf die allgemeine (embryonale und postfötale) Blutbildung konsequent, aber andererseits doch im gewissen Sinne Monisten sind (generelle Mutterzelle ist die Adventitialzelle bzw. Endothelzelle), dagegen der Monist Maximow in der Lymphozytenfrage Dualist wird (embryonale Stammzelle ist die indifferente Bindegewebszelle, postfötale aber eine einigermaßen differenzierte lymphoide Zelle) durch die Annahme des verschiedenen embryologischen und postembryonalen Blutbildungsmodus.

Welche von diesen beiden Richtungen hat recht? Zur Beantwortung dieser Frage wenden wir uns an unseren Leberbefund beim Versuch Myelotoxin + Pneumonie. Wie aus der oben ausgeführten Schilderung ersichtlich ist, konnte sehr deutlich myeloides Gewebe intraazinös (intra- und extrakapillär) und interazinös (extrakapillär) nachgewiesen werden; in den großen Gefäßen selbst aber (periportal und Vena centralis der Lobuli) fanden sich niemals typische Lymphozyten, Großlymphozyten und Granulozyten. Der von Maximow für die Niere angenommene Bildungsmodus muß also ohne weiteres ausgeschlossen werden. Es bleiben noch zur Erklärung des entstandenen Myeloidgewebes zwei Möglichkeiten übrig, und zwar die Gefäßendothelen und Bindegewebszellen bzw. Marchands Adventzialzellen. Der Zwischenraum zwischen den intraazinösen Kapillarwänden und entsprechenden Leberzellenballen wies öfters sehr deutlich ein zartes, bindegewebiges Retikulum auf, auch kamen die Gefäßwandendothelen mit ihren Kernen schön zum Vorschein, jedoch konnten wir nicht, obwohl wir darauf besonders aufmerksam waren,

irgend welche Andeutung vom Übergehen der Bindegewebsszellen oder Endothlien zu lymphoiden Elementen beobachten. Ebenfalls war das der Fall im periportalen Gewebe. Welche Zellen sind aber nach alldem die Stammzellen des neu gebildeten Myeloidgewebes in der Leber? Wir können diese Frage einigermaßen nur per exclusionem beantworten. Daß der Blutweg in unserem Falle zweifellos nicht in Betracht kommt, haben wir schon gesagt. Von den anderen zwei Möglichkeiten neigen wir mehr — in Analogie zur embryonalen Blutbildung — zu der Annahme, daß das neoplastierte Myeloidgewebe seinen Ausgangspunkt im Bindegewebe, eventuell in Marchands Adventitialzellen hat. Ein endirekten Beweis dafür, wie erwähnt, besitzen wir aber nicht. Auch das neoplastierte, hyperplastische Myeloidgewebe im Knochenmark im Falle Myelotoxin + Pneumonie muß als aus Großlymphozyten, die hier vollständig dieselben sind, wie in Milz und Drüsen, entstanden angesehen werden. Daß die kleinen typischen Lymphozyten (= Mikromyeloblasten der Dualisten), welche hier zerstreut sind, durch Metaplasie an der myeloiden Umwandlung des Knochenmarks auch mitbeteiligt waren, konnten wir nicht feststellen (vgl. Milz, Drüsen). Ebenfalls vermißten wir hier jede Andeutung von leukoplastischer Funktion im Bindegewebe. Also: nescimus!

Wie bekannt, wurde in der letzten Zeit vielfach die Ätiologie der menschlichen Leukämien bzw. Pseudoleukämien diskutiert.

Schon im Jahre 1904 faßte Bend<sup>1)</sup> die Pseudoleukämie „als ein sich den malignen Neubildungen näherndes Granulom“ auf, welches durch modifizierte oder abgeschwächte Toxine verschiedener Infektionsträger hervorgerufen wird“.

Auch Pappenheim<sup>2)</sup> hat besonders bei seinen ausführlichen Besprechungen der Beziehungen zwischen generalisierten Primärerkrankungen des hämatopoetischen Apparates (hyperplastische maligne Leukämien, Granulomatose, Lymphosarkomatose) zueinander und anderseits den pathologischen Zuständen des letzteren bei verschiedenen Infektionskrankheiten, auf die infektiös-toxische Natur der Leukämie hingewiesen. Neuerdings nimmt dieser Autor an, daß die malignen leukämischen Hyperplasien und sarkoiden Affektionen auf derselben ätiologischen Grundlage basieren.

Ziegler-Jochmann (a. a. O.) geben zu, daß zwischen bakterieller Infektion und Leukämien, sowohl akuter als auch chronischer, „eine gewisse Beziehung besteht“, insofern als unter einer Infektionseinwirkung „bestimmte Organveränderungen den Boden schaffen, auf dem sich eine myeloide Leukämie entwickeln kann“.

Banti (a. a. O.) und A. Herz (a. a. O.) stellen die Leukämie in Zusammenhang mit bakterieller Infektion.

Erb jun.<sup>3)</sup> und H. Eppenstein<sup>4)</sup> halten die Infektion bei Leukämien für sekundär.

Nach K. Ziegler (a. a. O.) „ist der Begriff myeloide Leukämie ein rein histogenetischer, es dürfte vergeblich sein, ihn ätiologisch einheitlich zu definieren“.

<sup>1)</sup> Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. Verh. d. D. Path. Ges., 1904.

<sup>2)</sup> Fol. haemat. 1908, Bd. 6, S. 247—275. — Fol. haemat. 1910, Bd. 10, Teil 2.

<sup>3)</sup> Septische Erkrankungen und akute Leukämie. D. med. Wschr. 1907, Nr. 21, S. 833.

<sup>4)</sup> Akute Leukämie und Streptokokkensepsis. D. med. Wschr. 1907, Nr. 48, S. 1984.

Auch Nägele neigt zur Ansicht, daß septische Infektionen, die bei Leukämien sehr oft beobachtet werden, sekundärer Natur sind.

Die Frage der Ätiologie der menschlichen Leukämie — Pseudoleukämie — ist, wie wir sehen, noch gar nicht gelöst. Es existieren nur Vermutungen, die mehr oder weniger wahrscheinlich erscheinen.

Können vielleicht die bisher ausgeführten experimentellen Studien etwas für diese Entscheidung herbeischaffen?

Myeloide Metaplasien nach Einverleibung von Blutgiften und nach vorangegangenen Anämien kommen hier für uns nicht in Betracht.

Die Untersuchungen von Ellermann - Bang (a. a. O.) und Hirschfeld - Jacoby (a. a. O.) lassen daran denken, daß ein zellfreies organisiertes Virus bei Hühnern echte Leukämien hervorzurufen imstande sind.

Auch die Experimente von Dominicci mit Injektionen von Typhuskulturen bei Kaninchen zeigten, daß Bakterien bzw. ihre Toxine, wenn auch keine echte Leukämie, so doch leukämiedentische histologische Erscheinungen in dem hämatopoetischen Apparat erzeugen können.

Besonders seien die Versuche mit Zytotoxinen von Flexner, Bunting, Voltmann und Foà hervorgehoben, da sie ihrer Wirkung nach mit denjenigen des Staphylotoxins und Pyozyaneustoxins verglichen werden (Leukozydin der Staphylokokken, M. Neisser und F. Wechsberg). Aber nur die Versuche Voltmanns konnten einigermaßen leukämisch-histologische Organveränderungen zustande bringen.

In dieser Beziehung sind wohl unsere eigenen Versuche als besonders interessant zu vermerken, da sie 1. so zu sagen „pseudoleukämische“ Erscheinungen in dem hämatopoetischen Apparat zeigten, 2. zeigten, was bis jetzt nie in so prägnanter Weise geschah, daß dieselbe Noxe gleichzeitig sowohl die Lymphknötchen wie das Pulpagewebe hat beeinflussen können, und zwar waren die ersten nur stark hyperplasiert, das zweite myeloid metaplastiert.

Wäre es vielleicht gestattet, jedenfalls mit aller gebotenen Reserve unsere experimentellen Befunde mit den menschlichen Pseudoleukämien bzw. Leukämien (= Pseudoleukämie + leukämische Blutbeschaffenheit) zu analogisieren, so müßten wir annehmen, daß auch die letzteren durch ein zytotoxinidentisches, zellfreies, d. i. bakterientoxinähnliches Virus hervorgerufen werden. Immerhin halten wir für belangreich, unsere Versuche weiter fortzusetzen; möglicherweise gelingt es auch, auf diese Weise echte Leukämien, d. h. entsprechende Organveränderungen mit leukämischem Blutbefunde zu erzeugen.

Wir sehen also, daß nicht nur histologisch sorgfältige Untersuchungen am menschlichen Material, sondern auch experimentelle Studien unsere Kenntnisse in der Leukämie-Pseudoleukämiefrage erheblich bereichern können.

Wir können unsere Ergebnisse folgendermaßen kurz zusammenfassen:

1. Die von uns erzeugten Zytotoxine — Myelotoxin und Splenotoxin — sind in ihrer Wirkung auf die blutbildenden Organe qualitativ und quantitativ gleichartig.
2. Wie die Blutgifte rufen auch die Zytotoxine extramedulläre myeloide Metaplasien hervor.
3. Die spezifische Reaktion des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates unter dem Einflusse der Zytotoxine steht höchst wahrscheinlich in direkter Proportionalität mit der Intensität der letzteren.
4. Von den blutbereitenden Organen reagiert bei Zytotoxinwirkung wie auch Blutgiftanämien und menschlichen myeloischen Leukämien zuerst die Milz, daraufhin die Lymphknoten und erst bei stärkster bzw. komplizierter Intoxikation die Leber.
5. Die Zytotoxine erzeugen gleichzeitig sowohl in der Milz wie in Drüsen Hyperplasie der Lymphknötchen und myeloide Metaplasie der Pulpa bzw. des internodulären Gewebes; dasselbe findet man mitunter, wenn auch in weniger ausgesprochener Weise, bei akuten menschlichen myeloischen Leukämien und sogenannten Mischleukämien.

Bei starker Wirkung der Noxe (Myelotoxin + Pneumotoxin) und meist bei allen chronischen myeloiden Leukämien erscheinen die Lymphknötchen verkleinert, ohne Keimzentren, oder atrophiert. Dieser Umstand ist aber nicht dadurch zu erklären, daß die Lymphknötchen, als ausschließlich lymphopotenttes Gewebe, einfach passiv durch das andersartige wuchernde myelopotente Pulpagewebe erdrückt und substituiert werden, sondern die ersten sowohl wie das zweite antworten, als vollkommen gleichwertige Milz-Drüsenteile, gleichzeitig auf denselben Reiz mit Hyperplasie bzw. myeloider Metaplasie.

Die endliche Verkleinerung der Malpighischen Körper ist höchstwahrscheinlich nur als Ausdruck der größeren Labilität (jugendliche Zellbildung) im Vergleich mit dem internodulären Gewebe aufzufassen, die sich darin manifestiert, daß sie ihre hyperplastische Funktion bei übermäßigem Reiz einstellen. Vielleicht entsteht anderseits diese Verkleinerung dadurch, daß sich die Peripherie der Lymphknötchen progressiv in neugebildetes Pulpagewebe aktiv autoparenchymatos metaplastiert, so daß nur mehr kleine Reste nicht metapasierter Lymphknötchen restieren.

Dasselbe gilt im einzelnen auch für die Keimzentrenzellen und Pulpazellen; die ersten sind neugeborene Elemente, die an ihrem Entstehungsort nur kurz verweilen, deshalb sich in reife Granulozyten nicht verwandeln und gleich nach der Pulpa hin verschoben werden, wo sie, gereift, mehr widerstandsfähig werden und sich weiter zu granulierten Leukozyten, unter neuen Existenzbedingungen, entwickeln können.

6. Die „Pseudometastasen“ bei Zytotoxineinverleibung wie auch bei Blutgiftanämien und menschlicher myeloider Leukämie sind als lokal entstanden zu betrachten.

7. Das neugebildete Myeloidgewebe in der Milz und Drüsen entsteht direkt aus den besonders bei pathologischen Verhältnissen hier in großer Zahl vorhandenen Großlymphozyten. Da sich die letzteren u. n. U. zu Myeloidgewebe nicht weiter fortbilden, dagegen aber bei unseren Versuchen neoplastisch Knochenmarkselemente bilden und dabei auch hyperplasieren, so bezeichnen wir diesen Prozeß nicht einfach als Hyperplasie, sondern auch als Metaplasie (mit Pappenheim als Hypermetaplasie). Ob pathologischerweise bei Erwachsenen Marchands Adventitialzellen oder die Gefäßwandendothelien bei der myeloiden Metaplasie mitbeteiligt sind, konnte nicht festgestellt werden.

8. Auch das neoplasierte myeloide Gewebe in der Leber ist lokal autochthon entstanden. Was den Ursprung dieses Gewebes anbetrifft, müssen wir per exclusionem annehmen, daß denselben höchst wahrscheinlich das Bindegewebe bzw. die Marchandschen Adventitialzellen bilden.

9. Das Knochenmark zeigte nur bei komplizierter Noxe (Myelotoxin + Pneumotoxin) hyperplastisches, sowohl erythroblastisches als leukoblastisches, Gewebe.

10. Das Fettmark wies zum Teil zerstreute, zum Teil gruppenweise typische kleine Lymphozyten auf, die keineswegs morphologisch von gewöhnlichen hämalen oder lymphatischen Lymphozyten zu unterscheiden sind.

11. In unseren Versuchen konnten Zytotoxine bzw. bakterientoxinähnliche Substanzen myeloide Metaplasie hervorrufen. Vielleicht darf man auch für die menschlichen Pseudoleukämien bzw. Leukämien, auf Grund identischer extramedullärer myeloischer Befunde, als Ursache dieser Krankheiten zytotoxinähnliche Stoffe annehmen.

---

Die experimentellen Untersuchungen wurden angestellt an der II. medizinischen Universitätsklinik des Herrn Prof. F. Müller zu München auf Veranlassung des Herrn Prof. Erich Meyer. Die Arbeit wurde abgeschlossen im Laboratorium des Herrn Dr. A. Pappenheim am Krebsinstitut der Kgl. Charité zu Berlin.

---

#### Erklärung der Figuren auf Tafel IV.

Fig. 1. Myelotoxin II. Kleine Vergrößerung (Obj. 3. Okul. 3. Leitz. Färbung May) Giemsa (s. Text). Milzschnitt. Sehr starke Lymphknötchenhyperplasie und Lymphknötchenvermehrung. Confluierende Lymphknötchen. Viele neugebildete Lymphknötchen in der Pulpa zerstreut. Sehr ausgebildete Ausläufer. Milzpulpa reduziert und myeloid „entartet“.

Fig. 2. Myelotoxin II. Leitz Oelimmersion. Färbung dieselbe. Fettknochenmark. Sehr schön ausgesprochen die Entwicklungsreihe von Großlymphozyt bis zu den granulierten polynukleären Leukozyten. (Promyelozyt, Myelozyt, Metamyelozyt). Typische kleine und größere Lymphozyten, Erythroblasten. Sehr gut gefärbter Megakaryozyt (mit „neutrophiler“ Körnelung).

Fig. 3. Splenotoxin. Milzschnitt. Oelimmersion. Färbung dieselbe. Sehr schöne Großlymphozyten, neutrophile Promyelozyten und Myelozyten.

Fig. 4. Myelotoxin II. Lymphknotenschnitt. Oelimmersion. Färbung dieselbe. Typische Großlymphozyten im Keimzentrum und internodulären Gewebe des Lymphknotens. Keine myeloide Metaplasie.

## XIX.

### Über eine eigenartige maligne Leberhyperplasie (Regenerationshyperplasie?).

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität zu Kasan (Rußland).)

Von

Prof. Th. Tschistowitsch.

(Hierzu 5 Textfiguren.)

Die im folgenden beschriebene Leberveränderung kam mir bei einer Sektion zufällig zur Beobachtung. Da sie ganz eigenartig, keiner der bisher festgestellten Leberaffektionen ähnlich ist, verdient sie eine eingehende Beschreibung.

Es handelte sich um einen 21 jährigen Bauer aus dem Gouvernement Kasan (für die Angaben der Krankengeschichte bin ich Herrn Prof. S a s s e t z k y zu Danke verpflichtet), der am 5. Oktober ins Bezirkskrankenhaus zu Kasan aufgenommen wurde; er klagte über hartnäckige Durchfälle, die seit 3 Jahren fort dauerten, doch niemals Blut enthielten; früher traten noch vor der Defäkation kolikartige Schmerzen auf. Vor 2 Jahren hatte der Kranke einen Tumor in der linken Unterleibsgegend wahrgenommen, der immer größer wurde, doch niemals Schmerzen verursacht hatte. Daneben bildete sich eine Bauchschwellung. Bald fing der Kranke an, beim Husten schleimigen Auswurf zu entleeren und beim Gehen Atemnot zu empfinden. Er behauptet, weder Syphilis noch andere Erkrankungen gehabt und sich stets eines guten Appetites erfreut zu haben, nur im Kindesalter hätte er an irgendeinem kariösen Prozeß an den Rippen gelitten. Während der letzten 2 Jahre hätte er viel Alkohol zu sich genommen.

*Status praesens.* Bei der Untersuchung des Kranken fallen sofort alte, mit der rechten 7. Rippe verwachsene Narben in die Augen. Rauhes Atmegeräusch und feuchtes Rasseln beiderseits unter der Skapula. Die Zirkulationsorgane ohne Veränderungen. Bauch sehr aufgetrieben, es wird mäßiger Aszites und ein Tumor konstatiert, der links vom linken Rippenbogen abwärts und nach rechts bis auf 10 cm hervorragt. Sein innerer Rand liegt an der L. mamill. und trägt eine Inzisur, sein äußerer an der L. axill. media. Die Konsistenz des Tumors erinnert an die Milz, die Oberfläche ist glatt; der Tumor ist etwas verschiebbar, auch beim Atmen; vor ihm wird durch Aufblasen eine Darmfalte konstatiert. Die Bauchvenen sind dilatiert, Musculi recti auseinandergerückt. Die Leber ist nicht vergrößert. Urin ohne Besonderheiten. Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 4 100 000, der weißen 6200, Hämoglobingehalt 82%. Die Temperatur war beständig normal.

Nachdem der Husten beseitigt war, brachte man den Kranken am 22. Oktober in die chirurgische Abteilung, um den Verdacht auf Milztumor oder Milzechinokokkus durch Probelaپarotomie klarzulegen. Bei der letzteren (26. Oktober) erwies sich der Tumor als eine stark vergrößerte Milz, von fibrösen Auflagerungen umgeben und mit dem Colon transversum fest verwachsen. Die Milz wurde entfernt, die Bauchwunde tamponiert und zum Teil zugenäht. Puls nach der Operation