

XVIII.

Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark.

(Aus dem Pathologischen Institut in Genf.)

Von

Prof. M. Askanazy.

Die älteren Autoren, die sich zuerst mit der mikroskopischen Zusammensetzung des Knochenmarks beschäftigten, nannten die farblosen Zellen dieses Organes gern Lymphkörperchen, woher sich auch die Bezeichnung des Lymphoidmarks im Gegensatze zum gelben oder Fettmark herschreibt, die erst jetzt seltener zu werden beginnt. Ohne jede Terrainbeziehung machte der Name des Lymphkörperchens namentlich in der pathologischen Histologie dem des Lymphozyten mehr und mehr Platz. Früher wurde erkannt, daß die farblosen Zellen im Marke vielgestaltiger sind, was am sinnfälligsten zunächst durch die Auffindung der Knochenmark-Riesenzellen, der „Myeloplaxen“, illustriert wird, die wir heute in die Megakaryozyten und Osteoklasten scharf scheiden und in der Geschwulstlehre, wie ich andern Orts zeigen möchte, noch viel sorgfältiger scheiden sollten. Dann hat bekanntlich Ehrlich (1880—1898) durch langjährige methodische Studien die granulierten Zellen, die Quelle der granulierten Leukozyten im Blute, als das wesentliche morphologische Element der farblosen Zellreihe des hämatopoetischen Marks entdeckt, zugleich aber das Vorkommen von Lymphozyten im Mark überhaupt in Abrede gestellt, zum guten Teil wohl in dem Bestreben, neben den anderen Differenzen auch territoriale Unterschiede zwischen der lymphoiden und myeloiden Zellkategorie zur Geltung zu bringen. Als ich 1904 in meinem Referat auf der Naturforscher-Versammlung in Breslau dem topographischen Moment keine entscheidende Bedeutung als differentielles Kriterium beimaß, bei voller Anerkennung des Ehrlichschen Standpunktes, daß die granulierten Myelo- und Leukozyten gegenüber den Lymphozyten spezifisch differenziert sind und besondere biologisch-chemische Charaktere besitzen, hat Ehrlich als Korreferent das Vorkommen von Lymphozyten im Mark nicht anerkennen wollen¹⁾. Er meinte — sein Referat ist meines Wissens nie publiziert worden — die Vorstufen der granulierten Markzellen müßten anderer Natur sein, auch wenn sie morphologisch von Lymphozyten nicht zu trennen sein sollten. In diesem Einwurf lag die Mahnung, die ungranulierten Vorstufen der Myelozyten mit den Lymphozyten

¹⁾ Ehrlich legte seither auf alle von ihm zu Anfang betonten unterschiedlichen Merkmale zwischen Lympho- und Myelozyt nicht mehr das gleiche Gewicht, so nicht mehr auf die den Lymphozyten ebenfalls zukommende aktive Beweglichkeit und Phagozytose, nachdem ich betont hatte, daß man auch bei spezifisch entwickelten Zellen die Ureigenschaften des Protoplasmas wiederfinden müsse (Ztbl. f. Path. 1905, Nr. 22). Ich entnehme das aus einer brieflichen Äußerung Ehrlichs nach Erscheinen meines Aufsatzes.

aufs eingehendste zu vergleichen. Das Bemühen zwischen den Lymphozyten und den noch ungekörnten Jugendformen der typischen, oder wie E. Kaufmann¹⁾ zutreffend sagt, eigentlichen „Parenchymzellen“ des Marks, morphologische Unterschiede festzulegen, hat seither nie nachgelassen und zur praktisch wichtigen Erkenntnis der Oxydasereaktion in den Zellen geführt, die Naegeli inzwischen „Myeloblasten“ genannt hat. Damit ist natürlich die Frage keineswegs erledigt, ob zwischen der lymphoiden und myeloiden Zellserie prinzipielle „Unität“ oder „Dualität“ bzw. „Pluralität“ herrscht, da, wie ich an anderer Stelle gezeigt habe, auch die Myeloblasten unter gewissen physiologischen (frühe Fötalperiode) und pathologischen (Leukämie, Tumoren) Umständen der Oxydasereaktion ermangeln können. Allein es hat sich doch mehr und mehr eine Einigung der Autoren in dem von mir 1904 fixierten Sinne, nämlich dahin vollzogen, daß die Ausbildung der granulierten Zellserie einer spezifischen Differenzierung entspricht. Auch die energischsten Vertreter der sogenannten monophyletischen Richtung haben sich zu der Erkenntnis durchgerungen. So gelangt F. Weidenreich, nachdem er sich von der „Konstanz der Kernform“ der Leukozyten und von der Tatsache überzeugt hat, daß die verschiedenen granulierten Leukozytenformen nicht beliebig ineinander übergehen können²⁾, mit Maximow zur Schlußformel, daß die indifferenten Zellformen (Lymphozyten) sich zwar in verschiedener Richtung differenzieren können; „ist diese Differenzierung allerdings einmal eingetreten, so ist der Charakter der Zelle endgültig festgelegt“. E. Neumann läßt eine Rückkehr zur Lymphozytenform zu, was ich insofern noch in Betracht ziehen möchte, als die Möglichkeit besteht, daß eine granulierten rund- bzw. kompaktkernige Markzelle unter gewissen Umständen der Atrophie einen Verlust ihrer funktionellen Struktur erleiden und zu einer „lymphoiden Zelle“ werden könnte. Solche Erwägungen sind mir z. B. durch das Studium der letzten minimalen Reste hämopoetischen Gewebes im Fettmark nahegelegt³⁾. Ist man also über das Endziel der funktionellen Spezifizierung der Markzellen und Leukozyten ziemlich einig geworden, so besteht die Uneinigkeit über die histologische Ausgangsquelle fort. Der Streit läßt sich dahin zusammenfassen, daß der Zeitpunkt verschieden fixiert wird, wann die Lymphozyten und granulierten Zellformen sich definitiv voneinander trennen. Drei chronologisch zu umgrenzende Ansichten werden vertreten. Nach der ersten Meinung sollen Lymphzellen und Granulozyten in gar keiner Weise genetisch verknüpft sein und bei der ersten embryonalen Entwicklung aus verschiedenen Quellen hervorgehen. Schridde⁴⁾ behauptet, daß die Lympho-

¹⁾ Lehrbuch S. 179, 1911.

²⁾ Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 72, 1908, und The anatomical Record vol. 4, 1910.

³⁾ Dieser Gedanke klingt an Hellys (Ergebnisse d. Path. 1914, XVII, 1, S. 46) Ansicht an, daß Myeloblasten pathologisch entdifferenzierte Myelozyten und Erythroblasten wären. Wir glauben aber nicht an die Richtigkeit einer derartigen Generalisierung.

⁴⁾ Aschoffs Pathol. Anatomie Bd. II, 1913.

zyten im Gegensatze zu den myeloischen Elementen aus den Wandzellen der Lymphgefäße abstammen, und erläutert das an einer Stammtafel, in der die Ahnzelle, die Lymphendothelzelle, als farbloses Schemen, deren Tochter als Lymphozyt, deren Sprößling als Lymphoblast, deren Abkömmling wieder als Lymphozyt dargestellt wird. Da Lymphoblast und Lymphozyt als gleiches Individuum reversibel ineinander übergehen können, bedeutet das Schema: Großmutter unbekannt, die Mutter kann auch die Tochter sein. Diese Anschauung, daß lymphatische und granulierten Zellen des hämatopoetischen Apparates genetisch verschiedene Zellarten repräsentieren, zählt wegen Mangels der legitimierenden Beobachtungen wenig Anhänger. Die zweite Auffassung erkennt den beiden in Frage stehenden Zellkategorien die gleiche mesodermale Herkunft zu, indem Mesodermzellen inkl. der aus ihnen abzuleitenden primären Wanderzellen vom lymphozytären Habitus sich im Laufe des fötalen Daseins in zweierlei Richtung entwickeln und die beiden Zellrassen der lymphoiden und myeloiden Serie erzeugen. Diese Produktion der granulierten Elemente aus der lymphatischen Mutterzelle wäre aber chronologisch an das embryonale Leben gebunden und später nicht mehr möglich. Diese Meinung wird namentlich durch klinische Autoren, in erster Linie durch Ehrlich und Naegeli vertreten. Die Vorstellung hat manches Bestechende, sie rechnet mit der bekannten spezifischen Differenzierung der Gewebe während der Ontogenese. Die noch unsicheren Punkte dieser Interpretation liegen in zweierlei Richtung, nämlich einmal in der Fixierung des Termins, wann die lymphoide Stammzelle in ihrer doppelsinnigen Entwicklung Halt macht und in der morphologischen Abgrenzung des Lymphozyten von den ungranulierten Vorstufen der Myelozyten. Diese Unsicherheit erklärt die von dem dritten Lager der Autoren vertretene Ansicht, daß auch im extrauterinen Leben noch eine Entwicklung von Lymphozyten zu den myeloiden Elementen möglich ist. Aber bei dieser Anschauung können noch wesentliche Unterschiede in der Nuancierung der Formel bestehen, indem man entweder, wie viele Anatomen¹⁾, an jeder Stelle und zu jeglicher Zeit Lymphozyten in granulierten Zellen sich umwandeln läßt, oder nur in besonderen Fällen eine derartige Fortentwicklung der lymphoiden Stammzelle zugesteht. Allein die Autoren, welche eine regelmäßige, unbegrenzte Umwandlungsfähigkeit der Lymphozyten zu den myeloiden Elementen und granulierten Leukozyten proklamieren, müssen, wie Weidenreich es wiederholt tut, offen bekennen, daß sie mit unbekannten Bedingungen²⁾ rechnen müssen, die aus dem gleichen Lymphozyt in den Lymphdrüsen vornehmlich Lymphozyten, im myeloiden normalen und pathologischen Gewebe vornehmlich granulierten spezifisch differenzierte Elemente erschaffen. Im Gegensatze zu dieser Auffassung der Lymph- und Blutbildungszellen als einer einheitlichen Familie kann die An-

¹⁾ Es ist kaum nötig, hier die Namen von Marchand, Maximow, Weidenreich zu nennen. Vgl. Marchands Referat Verh. d. D. Path. Ges. 1913.

²⁾ Vgl. Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. 1909, Bd. 73, ferner The anatomical Record, vol. 4, 1910, S. 338, und „Blutkörperchen und Wanderzellen“, Jena 1911.

sicht aufgestellt werden, daß es sich im Extrauterinleben um getrennte Zellstämme handelt, die in der Regel gesondert nebeneinander leben. Gemeinhin erzeugt der Lymphozyt den Lymphozyten, — der Lymphoblast ist keine Zellkategorie, sondern ein reversibles Zellstadium, indem der Lymphozyt zur Vermehrung in dieser Form heranwächst, aus der Keimzentrumszelle wieder der Lymphozyt hervorgeht, der kleine Lymphozyt aber auch als solcher bei normaler und namentlich pathologischer Proliferation in Mitose einzutreten vermag. Auf der anderen Seite entsteht der granulierten Leukozyt in erster Linie aus der granulierten Stammzelle mit kompaktem Kern durch ununterbrochene Mitose, in zweiter Linie erst aus der ungranulierten Vorstufe. Aber auch diese ungekörnte Zelle läßt sich mit der Keimzentrumszelle, dem keimenden Lymphozyten noch nicht identifizieren, da sie sich durch die Oxydasereaktion von der Lymphozytenserie in charakteristischer Weise unterscheidet, welche den Lymphozyten, auch den Keimzentrumszellen, stets mangelt, den „Myeloblasten“ aber in der Norm zukommt. Ganz bedeutungslos ist die exzessive Basophilie des Protoplasmas der Myeloblasten im Gegensatze zu dem schwächer basophilen der lymphoiden Zellserie wohl auch nicht: Im Myeloblasten überragt die Basophilie des Zelleibs bei weitem die seines Kerns; im lymphatischen Gewebe verhält sich das im allgemeinen umgekehrt, und die Keimzentren der Lymphknötchen erscheinen in Giemsa-Präparaten ebenso blaß gefärbt wie bei gewöhnlichen Kerntinktionen. Dabei verkenne ich am wenigsten, daß die Basophilie kein integrierender Zellcharakter ist, nachdem sich so viele Autoren meiner Ansicht angeschlossen haben, daß die Basophilie einen Charakter junger Zellen darstellt. Aber es gibt eben „Brutzellen“, die dieses Wahrzeichen der Jugend stetig bewahren, während ein Teil ihrer Brut beim Übergang zur „Arbeitszelle“, mit dem Erwerb der funktionellen Struktur den Verlust der Basophilie erleidet.

Wenn nun auch zugegeben werden muß, daß lymphoide Elemente auch im extrauterinen Leben die Fähigkeit besitzen, zum Stamm der granulierten Elemente überzutreten, wonach es dann kein Zurück zur echten lymphatischen Serie mehr gibt, so rekrutieren sich die myeloiden Zellfamilien in ihren verschiedenen Gliedern doch in der Regel aus dem eigenen Bestande, und nur in besonderem Bedarfsfalle muß der Seitenstamm zur Erhaltung des Nachwuchses einspringen. Wenn ich in einer früheren Arbeit den von einigen Seiten beanstandeten Ausdruck „Myeloblasten“ anwandte, so sollte damit, wie ich auch dort bemerkte, nicht gesagt sein, daß das Wort im polyphyletischen Sinne von Naegeli und Schridde eine definitive Art- oder Rassentrennung zwischen Myelo- und Lymphozyten beurkundet, sondern ich glaubte und glaube, daß man den Namen ruhig festhalten kann, der wie Fibroblast und Osteoblast eine morphologische und funktionelle Entwicklungsrichtung verrät, nämlich beim Myeloblasten die zur Bildung der Myelo- und Leukozyten. Worauf es allein ankommt, ist, ob die Zelle morphologische Eigenschaften an den Tag legt, die sie wiederzuerkennen gestatten. Das ist in der Regel der Fall. Danach kann man aber weiter darüber diskutieren,

ob der Myeloblast ein flüchtiges begrenztes Stadium in dem alltäglichen Entwicklungskreise des Lymphozyten zum Myelozyten ist, also im Sinne der Monophyletiker, oder ob er, wie wir glauben, ein oft fixiertes Stadium repräsentiert, ein Stadium, in dem schon einige Potenzen der vielfachen fermentativen Talente der Leukozyten zur Ausbildung gelangt sind, womit er das jüngste erkennbare Mitglied der myeloiden Zellfamilie wird, richtiger, werden kann. Denn die Leukozytenproduktion kann nach ihm, nämlich mit der Matrix der Myelozyten oder vor ihm, allerdings seltener, nämlich mit einer Zelle einsetzen, die wir von den Lymphozyten nicht mehr zu trennen vermögen.

Diese Bemerkungen mußten vorausgeschickt werden, ehe wir zur Frage der Lymphozytenbildung im Knochenmark zurückkehren. Ein kurzer orientierender Exkurs über die literarischen Angaben der letzten Jahre mag nun folgen. Die ältere Literatur ist darum nicht recht verwendbar, weil die Untersuchungen oft an verschiedenem Material nach verschiedenen Methoden und mit Hintansetzung der spezifisch myeloiden Elemente ausgeführt wurden. Weidenreich sagt 1911: „Auch das Knochenmark nimmt an der Produktion lymphozytärer Elemente teil; es ist schon längst durch die Untersuchungen Arnolds bekannt geworden, daß im Mark Lymphozyten vorkommen, die gelegentlich auch in Form richtiger Lymphfollikel auftreten, wenn auch unter normalen Verhältnissen der Anteil des Marks nicht besonders groß sein mag¹⁾.“ Gerade Arnold maß den Granulationen der Leukozyten und Myelozyten so wenig entscheidende Bedeutung bei, daß man — wie wir sehen werden — mit Unrecht über solche Angaben zur Tagesordnung übergang. Die alte Anschauung des Fehlens der Lymphozyten im Knochenmark von ganz besondern pathologischen Prozessen abgesehen, blieb als Dogma in Geltung. Einen neuen Anstoß erhielt die Frage durch das gelegentliche Auffinden von Lymphfollikeln im Markgewebe, die man als Beweis eines besonderen krankhaften Zustandes anspricht. Zunächst hat Hedinger²⁾ bei seinen Untersuchungen über den Status lymphaticus bei Morbus Addisonii als isolierten Nebebefund das Auftreten zahlreicher Lymphfollikel mit Keimzentren im Knochenmark des unteren Femur bei einem rachitischen, idiotischen Kinde von 1½ Jahren geschildert und abgebildet, ein Bild, das als Seltenheit im Aschoffschen Lehrbuch reproduziert wird. Der Autor setzt diesen Befund in Beziehung zum bestehenden Status lymphaticus, nicht zur Rachitis, obwohl er sonst in den Knochen bei den mit Status lymphaticus behafteten Individuen keinen ähnlichen Befund erhoben hat. Hingegen waren Schmorl schon zuvor im Diaphysenmark rachitischer Knochen kleine weißliche Knötchen aufgefallen, deren histologische Natur nicht weiter verfolgt wurde. Oehme³⁾ hat nun, durch Schmorl veranlaßt, rachitische Knochen in methodischer Weise auf Lymphfollikel durchforscht und im kindlichen Marke (Femur und Humerus) unter 25 Fällen 12 mal Lymph-

1) Blutkörperchen und Wanderzellen, Jena 1911, S. 49.

2) Frankf. Ztschr. f. Pathol. I, 1907 und Verh. d. D. Path. Ges. 1907.

3) Münch. med. Wschr. 1909 Nr. 9.

knötchen angetroffen. Da der Befund 10 mal unter 21 rachitischen Skeletten und einmal im nicht rachitischen Marke erhoben wurde, ist er nicht als charakteristisch für Rachitis anzusehen. Trotzdem wird der Knochenapparat in diesen Leiden als Prädilektionsort für Lymphfollikelbildung angesehen. Eine Abhängigkeit vom Status lymphaticus ließ sich nicht bemerken, ebensowenig eine vikariierende Entstehung für anderweitigen Untergang des lymphatischen Parenchyms, etwa durch Tuberkulose der Lymphknoten.

Diese Demonstration von oft mit Keimzentren ausgestatteten Lymphfollikeln im kindlichen Marke der Extremitäten führte zunächst zur allgemeinen Annahme, daß bei Kindern unter pathologischen Umständen Lymphknötchen bis zu makroskopisch sichtbarer Größe aufschießen können. Oehme spricht von ihrem Auftreten im kindlichen, „anscheinend normalen myeloiden Marke“. Aber wie soll man sie erklären? Oehme deutet an, daß sich Übergänge zu kleineren Anhäufungen von Lymphozyten vorfinden, rechnet aber mit dem „Non liquet“ des Vorkommens von Lymphozyten im Markgewebe. E. Kaufmann erwähnt in seinem trefflichen Buche (S. 179) den Lymphfollikelbefund im kindlichen Marke mit der Bemerkung, daß ihr Ursprung vielleicht auf die normalen lymphatischen Zellen der „Markgefäße zurückzuführen ist“, während Schridde auf die Frage ihrer Entstehung keine einwandfreie Antwort weiß, „da im Knochenmark normalerweise weder Lymphgefäße noch Lymphozyten vorhanden sind“ (Aschoffs Lehrbuch II, S. 114). Seine Antwort, daß beim Status lymphaticus und bei der Rachitis im Knochen neues Bindegewebe mit Lymphgefäßen und aus den Wandzellen der letzteren Lymphknötchen entstehen möchten, erscheint ihm selbst „nicht ganz befriedigend“. Was hier interessiert, ist die Tatsache, daß einmal Lymphknötchen nur im Kindesalter geschildert, und dann, daß sie als pathologische Produkte hingestellt werden. Ich stehe seit langem diesen beiden Ansichten skeptisch gegenüber, da ich seit Jahr und Tag in meinem Kolleg Lymphknötchen im Marke von Erwachsenen aus meiner Sammlung demonstriere. Ein Präparat stammt von einem Falle perniziöser Anämie, ein anderes aus dem typhösen Mark, ein drittes von einer senilen Osteomalazie, wobei ich nie annahm, daß die genannten Krankheitsprozesse eine ätiologische Rolle in dem Aufschießen der Lymphknötchen spielen, sondern daß die Follikel eben häufiger im Mark vorkommen, als man annimmt, und daß sie bemerkt wurden, weil andere Umstände die Untersuchung des Marks veranlaßt hatten. Daß es sich aber um Lymphfollikel handelte, unterlag keinem Zweifel, wenn man nicht die ganz unberechtigte Forderung stellt, daß jeder Lymphfollikel Keimzentren enthalten müsse. Bei der Definition des Begriffs wird man sich daran erinnern, daß man früher in der Milz und in den Tonsillen vom „Fehlen“ der Follikel sprach, wenn diese Gebilde mangels der Keimzentren makroskopisch unsichtbar waren¹⁾, und daß, wie der Entdecker der Keimzentren Flemming von vornherein betonte, diese Bildungen fluktuierend,

¹⁾ Vgl. v. Ebner in Köllikers Handbuch der Gewebelehre III, 1902, S. 268.

vorübergehend sind. Dieser Ansicht haben sich ja stets zahlreiche normale Anatomen¹⁾ angeschlossen, und mehr noch wie diese hat der Pathologe Gelegenheit, das Transitorische der Keimzentren und die Reichlichkeit ihrer Ausbildungen unter dem Einfluß zahlreicher lokaler Reize und allgemeiner Bedingungen zu beobachten²⁾. Ebensowenig wie in der Milz — wie das v. Ebner treffend darstellt — das Vorhandensein von Keimzentren zur Diagnose der Milzfollikel nötig ist, ebensowenig scheint es mir angezeigt, ein solches Postulat für Knochenmarksfollikel aufzustellen. Zum Unterschiede von pathologischer Lymphzellinfiltration ist nur zu verlangen, daß die Lymphzellknötchen sich in einem weder durch lokale noch durch allgemeine Krankheitsprozesse veränderten Markgewebe vorfinden. Die lokalen pathologischen Prozesse lassen sich leicht ausschließen, während der Nachweis des Fehlens von Allgemeinleiden, die zur „lymphatischen Diathese“ oder ähnlichem führen, etwas schwerer zu erbringen ist. Da gibt es kein sichereres Mittel als die Demonstration, daß die Lymphknötchen in einer Häufigkeit auftreten, die mit einem solchen Einwurf einer ausnahmsweisen pathologischen Formation nicht mehr abzutun ist. Übrigens sollte in betreff der Keimzentren nicht außer acht gelassen werden, daß auch pathologischerweise gebildete Lymphzellherde, z. B. im Peritoneum, durchaus den Keimzentren entsprechende Innenzonen darbieten können. Meine gelegentlichen Befunde von Lymphfollikeln im Knochenmark Erwachsener machten es zur Pflicht, der Frage dieser Bildungen systematisch nahezutreten. Unsere allgemeinen Erfahrungen über die Histologie der blutbildenden Organe geben zu zweierlei Erwägungen Anlaß. Auf der einen Seite ist es wünschenswert und erforderlich, die Hämatopoese im ganzen Tierreich zu verfolgen und zu vergleichen, wie das z. B. Weidenreich mit Erfolg getan hat. Dabei treten die großen Züge der morphologischen und damit funktionellen Vorgänge z. B. in der merkwürdigen physiognomischen Einheit der Leukozytenkerne am schärfsten zutage. Auf der anderen Seite warnt die vergleichende Histologie der einzelnen Blutbildungsorgane der Wirbeltiere vor vorschneller Generalisation. Von ferne erinnert man sich noch des Einwurfs des großen Morphologen, daß das Knochenmark keinen bedeutenden Platz als hämatopoetische Quelle einnehmen kann, weil die Fische kein Knochenmark besitzen. Aber auch heute ist die Tatsache nicht allen geläufig, daß es unter unseren Laboratoriumstieren solche gibt, die immer Megakaryozyten und viele andere myeloide Elemente in der Milz beherbergen. Es bleibt also zunächst nichts anderes übrig, als sich an das menschliche Knochenmark zu halten, wenn man über die Häufigkeit der Lymphknötchen im normalen Mark unterrichtet sein will. Die Untersuchungen, die ich seit Januar 1914 mit Herrn Dr. Nagoya ausgeführt habe, beziehen sich auf das Femur, nicht sowohl weil die ersten angeblich pathologischen Befunde von Lymphfollikeln an dieser Stelle beschrieben wurden, als vielmehr weil hier das blutbildende Mark

¹⁾ Vgl. Hal Downey und F. Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. 1912, Bd. 80, Abt. I, S. 314 bis 315, S. 379—380.

²⁾ Wie ich schon in meinem Referat (Münch. med. Wschr. 1904, Nr. 44 und 45) betonte.

mehr und mehr dem Fettmark Platz macht und es dadurch leichter in seiner mehr oder weniger insulären Abgrenzung, besser in seinen Lebensschicksalen zu verfolgen ist. Denn auf meine Anregung hat Dr. Nagoya zugleich eine Reihe von Fragen der Knochenmarks-Histologie zu studieren unternommen. Zu dem Zwecke feinerer histologischer Analyse waren nur kleinere, nämlich etwa 1 qcm im Querschnitt messende Schnitte angefertigt und das Material von drei verschiedenen Höhen entnommen, nämlich A vom oberen Femur an der Stelle, wo rotes Markgewebe spornförmig gegen den Schenkelhals vorspringt, B von der Markhöhle und C von dem unteren Drittel des Oberschenkels. In diesem Sinne sind die Buchstaben in der folgenden Tabelle zu verstehen. Uns beschäftigen hier nur die Lymphozyten und die Lymphfollikel. Zugrunde gelegt wurden im ganzen die einzeln von mir protokollierten mikroskopischen Bilder von 126 Sektionsfällen.

Wenige Bemerkungen seien hier nur den Lymphozyten in dem so bunten, namentlich in den regelmäßig zum Vergleich herangezogenen Giemsaeschnitten so abwechslungsreich gestalteten Bilde der Knochenmarkszellen gewidmet. Es hat sich von neuem bestätigt, daß typische, allseitig als solche anzuerkennende kleine Lymphozyten im Marke vorhanden sind, deren Zahl in der Norm nie groß ist. Man muß an Giemsa-Präparaten die Kontrolle mit Immersionslinsen machen, um einer Verwechslung mit Erythroblasten und Myeloblasten vorzubeugen. Bei den Erythroblasten ist dann dank der heutigen Fixationsmethoden der hämoglobinhaltige Zelleib und der am tiefsten tingierte Kern festzustellen, an den Myeloblasten auch noch bei stärkerer Entfärbung der Schnitte das basophile Protoplasma um den hellen Kern zu erkennen. Auch die bedeutendere Größe der Zelle, ihre wechselnde Form, ihr nicht abgerundeter, sondern unregelmäßiger Randkontur, sowie die Übergänge in die Jungstadien der Granulozyten mit erst wenigen Granula dient zur Orientierung. Kleine, zu Zweifeln Veranlassung gebende „Myeloblasten“ kann man außer Betracht lassen. Die Zahl der Lymphozyten kann so gering sein, daß man in manchen Schnitten kein deutliches Exemplar trifft. Aber dabei wird man einmal zu bedenken haben, daß die Lymphozyten eben eine untergeordnete Rolle als eigener Zellstamm im Markgebiete spielen, und daß andererseits auch die typischen Familien der myeloiden Zellen, die Komponenten des eigentlichen Markparenchyms, in bemerkenswerter Weise von Fall zu Fall variieren. Es gibt Markterritorien, in denen man nach einem Megakaryozyten sehr mühsam suchen muß, die Eosinophilen wechseln vielfach in ihrer Zahl, selbst die neutrophilen Myelozyten können in manchen Strichen des gemischten Blutbildungs- und Fettmark spärlich sein, und von den Myeloblasten ist im allgemeinen die Abnahme mit dem Lebensalter schon von Naegeli und Schridde betont worden. Andererseits fällt uns auf, daß auch an Stätten reger Blutbildung im Femurmark die Myeloblasten in ganz verschwindender Anzahl vorhanden sein können, ein beredter Beweis für die erstklassige Bildung der Myelozyten aus Myelozyten. Auch die Quantität der Produktion der Erythroblasten schwankt

in interessanter Weise nach Fall und Areal. Unter Berücksichtigung dieser Fakta, daß kaum ein zweites Organ so anschaulich den Wechsel der Histiogenese nach dem augenblicklichen Bedürfnis geregelt, erkennen läßt, begreift sich auch die Inkonstanz in der normal überhaupt geringen Lymphozytenzahl im Mark. Aber der aufmerksame Beobachter wird hier einen oder einzelne Lymphozyten mitten im Markparenchym dort inmitten der bindegewebigen Adventitia der kleineren und größeren Arterienzweige bemerken, obschon gerade der Bindegewebsmantel der Arterien und Nerven den solidesten Bindegewebszug in dem an fibrösem Stützgewebe so armen Markraum darstellt. Noch leichter, weil in größerer Vereinsamung, erkennt man einen Lymphozyten im zunehmenden Fettmark zwischen den mehr und mehr überwiegenden oder ausschließlichen Fettzellen; zum Teil sind es hier sichere Lymphozyten, zum Teil etwas protoplasmareiche Individuen, von denen schon oben angedeutet wurde, ob sich hinter ihnen nicht gelegentlich ein Myelozyt mit verlornen funktioneller Struktur verbirgt. Nicht unerwähnt soll hier bleiben, daß sich im Marke öfters mit allen Charakteren ausgestattete Plasmazellen finden: den Myelozyten fast gleichkommende Basophilie des (in Glyzerin glänzenden!) Protoplasmas, heller Hof im Zelleib, im Kern grobe Chromatinklumpchen an die Kernmembran angelehnt. Durch sie wird der spärliche Bestand der lymphoiden Zellreihe noch etwas vermehrt.

Allein alle diese Befunde gewinnen für uns eine größere Bedeutung, wenn wir sie als Teilerscheinungen der Lymphfollikelbildung im Mark betrachten. Es ist uns nämlich gelungen, festzustellen, daß unter den durchmusterten 126 Fällen aus den verschiedensten Lebensaltern nicht weniger als 43 Personen Lymphknötchen im Femurmarke enthielten. Zu diesen Lymphknötchen wurden nur in sich geschlossene Knötchen aus typischen Lymphozyten gerechnet, welche schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fielen durch ihre dicht gelagerten, dunkel tingierten Kerne. Bei Betrachtung mit schwachen Linsen war im ersten Augenblick an eine Verwechslung mit Erythroblasten oder Myeloblasten zu denken, die sich auch nicht selten in kleinen Trupps vereinigt zeigen. Aber bei stärkerer Vergrößerung war die Entscheidung leicht zu treffen, ganz abgesehen davon, daß Erythroblasten- und Myeloblastenhäufchen niemals in so großen Verbänden angetroffen wurden.

Als Gesamtübersicht über unsere Befunde von Lymphfollikeln im Knochenmark sollen die Einzelfälle tabellarisch aufgeführt werden, wobei die Fälle numerisch nach dem Alter der Individuen geordnet sind. In der Rubrik von Alter und Geschlecht bedeutet F weiblich, H männlich, a Jahre. Der Follikelsitz bei A, B, C entspricht den oben angegebenen drei Abschnitten im Femur. Die Zahlenangaben über die Größe der Follikel (in μ) gestatten ein Urteil über ihre Ausdehnung und Form, sowie über die Berechtigung der Bezeichnung. Die anatomische Diagnose des Falles ist hinzugesetzt worden, damit die Frage einer etwaigen Beziehung zwischen Lymphknötchenbildung und Krankheit erwogen werden kann.

Sind die in der Tabelle aufgeführten Gebilde im Femurmarke nun in der Tat als Lymphknötchen oder Lymphfollikel zu betrachten? Es handelt sich um Knötchen, die als in sich abgeschlossene Bildungen hervortreten und in ihrer

Tabelle der Fälle mit Lymphknötchen im Femurmark.

	Sektions-Nr. 1914	Geschlecht Alter	Sitz der Lymphknötchen Ihre Größe	Sektionsdiagnose
1	303	F 10 Mon.	Follikel in B 341 : 356	Rachitis, Bronchopneumonie, Enteritis
2	177	F 16 Mon.	„ in A 202 : 248	Atrophie, Enteritis
3	116	H 2 a	„ in A 180 : 201	Tuberkulose der Lungen. Verkäsung der Bronchialdrüsen
4	135	F 3 a	„ in B 465 : 228	Solitärtuberkel des Kleinhirns, allgem. Miliartuberkulose
5	170	F 20 a	„ in A 403 : 263	Subakute Miliartub. mit mikroskop. Tuberkeln im Mark. Schwangerschaft im 5. Monat
6	144	F 21 a	Zahlreiche Follikel in A, spärlicher in B, 280 : 310 bis 133 : 465	Pneumonia duplex. Aorta von 57 mm Umfang. Schwellung der Zungenfollikel, aber bei Katarrh der Halsorgane. Keine makroskop. erkennbare Thymusdrüse
7	288	F 22 a	Follikel in B 80 : 171	Lungen- und Darmtuberkulose
8	398	H 23 a	„ in B 542 : 356	Lungen- und Darmtuberkulose
9	175	F 28 a	Zahlreiche Follikel, zum Teil mit hellen Zentren in B 310 : 279	Trepanation wegen älterer traumatischer Epilepsie. Bronchopneumonie, keine Thymusdrüse sichtbar, Aorta 70 mm, Milz 180 g. Tonsillen vergrößert
10	91	H 40 a	Follikel in B 403 : 155	Kruppöse Pneumonie
11	295	F 42 a	„ in B 232 : 248	Tuberkulose, Amyloidose, Endocarditis recur.
12	54	F 43 a	„ in A 434 : 480	Hirnblutung, Aorta von 61 mm Umfang, Schwellung der Zungenbalgdrüsen, sonst keine Erscheinung von Stat. lymph.
13	279	F 44 a	„ in A 413 : 325	Nephritis chron., Thrombus am Aortenbogen, multiple Embolien
14	T 359	H 44 a	„ in B 186 : 108	Wegen Gangrän amputiertes Bein
15	392	F 44 a	„ in B 155 : 201	Chronische Lungentuberkulose, Leberzirrhose
16	181	H 45 a	„ in B Durchm. 387	Genitaltuberkulose, Peritonitis tub.
17	307	F 47 a	„ in B 133 : 152	Endocarditis aortica, Aortitis fibrosa, Herzhypertrophie
18	158	F 47 a	„ in A 140 : 140	Lungentuberkulose, Leberzirrhose
19	248	F 50 a	„ in A 294 : 325	Alte Lungentub., Herzhypertrophie, akute Nephritis
20	65	F 50 a	„ in B 110 : 179	Endocarditis mitralis recurrens, chron. Nephritis, Arteriosklerose
21	232	F 51 a	„ in A u. B 341 : 170	Lungentuberkulose
22	376	F 51 a	„ in B 248 : 279	Akute Peritonitis nach Exstirpation eines geschwulstfreien Uterus wegen Metrorrhagien
23	99	H 58 a	„ in A u. B 295 : 341 (Anthrakose im Mark)	Kruppöse Pneumonie, fibröse Orchitis, Cor adiposum
24	306	F 58 a	Follikel in A u. B. 297 : 248	Alte Endokarditis, Herzhypertrophie
25	252	H 59 a	„ in A 155 : 310	Alte Bronchialdrüsentub., Pleuritis chron.
26	73	H 60 a	„ in A 99 : 118	Halswirbelfraktur, Myelomalazie
27	231	F 60 a	„ in B 496 : 171	Carcinoma recti mit Metastasen, Pneumonie
28	380	F 62 a	„ in B 279 : 164	Carcinoma ventriculi mit Metastasen. Endocarditis mitralis recurrens
29	394	F 62 a	„ in A u. B 232 : 263 (Anthrakose im Mark)	Carcinoma ventriculi mit Metastasen. Ikterus
30	250	H 65 a	Follikel in A 232 : 248	Carcinoma ventriculi mit Metastasen. Frische Endocarditis aortica
31	253	H 65 a	„ in B 310 : 495	Carcinoma oesophagi mit Durchbruch in die Trachea
32	169	H 65 a	„ in A 387 : 294	Hochgradige Sklerose der Aorta und Kranzarterien. Bronchopneumonie
33	125	H 66 a	„ in B 325 : 186	Emphysem, Myo- und Pericarditis chron., Herzhypertrophie

	Sektions-Nr. 1914	Geschlecht Alter	Sitz der Lymphknötchen Ihre Größe	Sektionsdiagnose
34	310	F 69 a	Follikel in A 140 : 248 " in B 465 : 264 " in C 232 : 372	Endocarditis mitralis
35	285	F 72 a	Follikel in B 263 : 232 (Anthrakose im Mark)	Scheidenkarzinom mit Durchbruch ins Rektum. Alte Lungentub. Alte Perikarditis
36	101	F 73 a	Follikel in B 279 : 140	Atrophia cerebri. Schwerer Dekubitus. Endocarditis aortica
37	133	H 75 a	" in A 356 : 201	Sklerose der Kranzarterien. Alte Lungentub. Gonitis purulenta
38	83	F 76 a	" in A 190 : 194 (Anthrakose im Mark)	Chronische Nephritis. Magengeschwür
39	120	H 78 a	Follikel in B 345 : 155	Endocarditis aortica, Arteriosklerose, Bronchitis
40	94	H 80 a	" in B 128 : 80	Doppelseitige Bronchopneumonie
41	90	H 83 a	" in A 170 : 108	Myocarditis fibrosa, Bronchopneumonie
42	222	H 86 a	" in B 232 : 325	Arteriosklerose, Bronchopneumonie
43	86	H 89 a	" in B 248 : 201	Carcinoma ventriculi, Prostata-Hypertrophie mit aufsteigendem Katarrh der Harnwege

Größe etwas wechseln, wie übrigens alle Lymphknötchen im tierischen Körper. Es entspricht ebenfalls der allgemeinen Regel, wenn wir bemerken, daß im höchsten Alter, in den achtziger Jahren, besonders kleine Follikel angetroffen werden, aber im allgemeinen erreichten sie nicht selten 0,3—0,45 mm, einmal (Fall 27) beinahe 0,5 mm, einmal (Fall 8) über einen halben Millimeter im größten Durchmesser. v. Ebner gibt (a. a. O. S. 263) an, daß die Malpighischen Körperchen der Milz einen Durchmesser von 0,2—0,7 mm, im Mittel von 0,35 mm besitzen, wonach sich die Markfollikel an Größe nicht wesentlich von den Milzfollikeln unterscheiden. Daß die Markfollikel nicht so leicht mit bloßem Auge bemerkt werden, liegt wohl in erster Linie daran, daß im Markinnern durch Knochenbälkchen und Fettgewebe helle Zonen geschaffen werden, die es verhindern, daß man die Lymphknötchen so leicht bemerkt, wie auf dem gleichmäßig roten Grunde der Milzpulpa. Doch sind Schmorl die mit Keimzentren ausgestatteten Follikel des Marks von rachitischen Knochen zuerst makroskopisch aufgefallen. Auch ist mit ihrer ungleichen Verteilung im Markparenchym zu rechnen. Bezüglich der Gestalt der Knötchen läßt sich aus den mitgeteilten Zahlen entnehmen, daß sie durchaus nicht immer kuglige Körner bilden, meistens sogar in einem Durchmesser sich weiter ausdehnen als im anderen, so daß sogar manche Follikel etwa doppelt so lang als breit sind. Ob diese oft mehr gestreckte Form der Knötchen mit den intramedullären Druck- und Spannungsverhältnissen in den langen Röhrenknochen zusammenhängt, kann erwogen werden.

Zur Beurteilung der in Rede stehenden Knötchen ist natürlich ihre Struktur von ausschlaggebender Bedeutung. Als wesentlichste Besonderheit ist schon oben betont worden, daß es sich um eine Anhäufung von Lymphozyten handelt, ein Aggregat von Zellen, das durch seine monotone Gleichförmigkeit in dem buntscheckigen Knochenmarksbilde um so lebhafter auffällt. Selbst bei Durchmusterung mit starken Systemen konstatiert man fast ausschließlich die typischen kleinen

Lymphozyten mit schmalen Protoplasmasaum und relativ großem chromatinreichen Kern, zwischen denen nur hier und da größere Lymphozyten hervortreten, deren mäßig basophiler Zelleib etwas reicher entwickelt ist und einen voluminöseren, etwas lockerer gebauten, helleren Kern umschließt. Selten trafen wir Plasmazellen. Die Lymphozyten sind leicht zu trennen von den „fixen“ im Bereiche der Lymphfollikel gelegenen Zellelementen, die teils dem Retikulum, teils der Wand der Gefäße angehören. In mäßiger Zahl sind nämlich im Bereiche des ganzen Lymphknötchens Zellkerne bemerkbar, die sich durch ihren innigen Anschluß oder durch ihre Einlagerung in das gleich zu erwähnende Retikulum als Zellelemente des zarten Grundgerüsts zu erkennen geben. Ihre Kerne sind größer, gestreckter und blasser als die der Lymphozyten, sie sind chromatinarm, manchmal wie gebläht, meistens von unregelmäßigem Kontur der Kernmembran, etwas eckig begrenzt, oft eingedellt. Ganz ähnlich schildern auch Downey und Weidenreich die Retikulumzellen in den Lymphfollikeln von Lymphdrüsen und Milz. Diese Kerne sind von wenig Protoplasma umhüllt, das ebenso wie die Kernform von dem Zuge des Retikulums und von der Funktion abhängig ist. Bezüglich der letzteren zeigt sich ebenso an den Retikulumzellen der Markfollikel wie denen anderer Follikel eine Tendenz zum Phagozytismus, zur Umbildung in Makrophagen, was am anschaulichsten hervortritt, wenn sie sich bei metastatischer Anthrakose des Knochenmarks gelegentlich mit viel Rußkörnern und wenig Kieselpartikeln beladen. Diese Retikulumzellen unterscheiden sich morphologisch und funktionell aber nicht wesentlich von den Retikulumzellen im großen Markparenchym. Die zweite Kategorie fixer Gewebelemente im Bereiche der Markfollikel wird in typischer Weise durch die Zellen der Gefäßwände gebildet. Damit gelangen wir zu einem wesentlichen prinzipiellen wichtigen Punkte in der anatomischen Verteilung der Markfollikel. Wie die Milzfollikel in charakteristischer Weise an die Arterien gebunden sind, so heften sich die Markfollikel an die „arteriellen Endästchen“ oder, wenn man den Ausdruck vorzieht, an die „arteriellen Kapillaren“. Man unterscheidet an ihnen stets in gleicher Weise das Endothelrohr und eine zarte, bindegewebige, in van Gieson sich rotfärbende Adventitialscheide, deren von dem Endothel zu unterscheidende einzelige, unterbrochene Kernreihe dem Lumen parallel gerichtet ist. Diese Kerne sind längsgestreckt und öfters abgeplattet. Die arteriellen Kapillaren ziehen in schnurgerader Richtung in der Mitte oder mehr seitlich durch den Follikel. Sie werden auf den Schnitten in ganzer Länge des Lymphknötchens durchbohrend getroffen oder kommen nur stückweise im Längs- oder Querschnitt, manchmal in Bifurkation zu Gesicht. Die Gefäße sind oft mit Blut gefüllt, andere kollabiert und dann natürlich, namentlich bei querer oder schräger Schnittrichtung, etwas schwerer zu erkennen. Trägt man diesen Umständen Rechnung, so kann festgestellt werden, daß fast überall in den Follikeln die arterielle Kapillare bzw. Kapillaren vorhanden sind. Es gibt arterielle Kapillaren ohne Follikel, aber kaum je das Gegenteil. Es ist nun wichtig, daß schon Oehme bei seiner Schilderung der Follikel im kindlichen

rachitischen Marke mehrfach auf die Lagebeziehung dieser Lymphknötchen zu den arteriellen Endästchen aufmerksam wurde, ein Beweis, daß es sich um gleiche Gebilde mit gleicher Lokalisation handelt. Es darf gefolgert werden, daß diese von mir betonte gesetzmäßige Lokalisation der Follikel im Mark im Bereiche der arteriellen Kapillaren ebenso ihre besondere funktionelle Bedeutung hat wie die der Milzfollikel um die Arterienästchen. Im Marke kann man an eine reinigende Filtrierung der durch die arteriellen Kapillaren austretenden Flüssigkeitsströme denken.

Was nun das zum Begriffe des Follikels gehörende Retikulum betrifft, so erkennt man in manchen locker gebauten Knötchen, d. h. in solchen, in denen die Lymphozyten nicht dicht zusammengedrängt liegen, die Fäserchen zumal bei Immersion schon ohne jede besondere Fibrillenfärbung. Besser werden sie durch entsprechende Färbungen, z. B. schon in van Gieson-Tinktion zur Darstellung gebracht, wo sie durch ihre rote Färbung hervortreten. Die Fasern bilden ein ziemlich weitmaschiges Gerüst, an dessen Knotenpunkten vielfach die eben erwähnten Retikulumzellen gelegen sind. Sie treten in den peripherischen Zonen oft besser hervor als in den manchmal lockerer gefügten inneren Partien. Nach außen gehen die Retikulumfasern in das nachbarliche Retikulum bzw. Bindegewebe ohne scharfe Grenze über, nach innen zu fließen die Fibrillen an den entsprechenden Stellen mit denen der Adventitia der arteriellen Kapillare zusammen. Wie die van Gieson-Färbung lehrt, sind sie nicht protoplasmatischer, sondern kollagener oder diesem naheverwandter Natur. Auch in diesem Punkte entsprechen die Lymphknötchen der Struktur der Follikel im extrauterinen Leben. Protoplasmatische Netze zeigen sich nur in besonderen Proliferationszonen (s. u.).

Was die Beziehung der Markfollikel zum spezifischen Markparenchym, den myeloiden Elementen, angeht, so ist zu erwähnen, daß sich trotz der guten Abgrenzung des Lymphknötchens gelegentlich, besonders in dessen Randzonen, isolierte Zellen des Markparenchyms zwischen die Lymphozyten eingelagert zeigen, so nicht ganz selten einzelne verstreute eosinophile Myelo- oder Leukozyten; außerdem können die Lymphozyten eines Follikels mit einzelnen oder auch etwas zahlreicheren Erythrozyten untermengt sein. An der unmittelbaren Berührungszone des Lymphknötchens mit dem nachbarlichen Mark können die Elemente des lymphatischen und myeloiden Gewebes durcheinander gemischt sein, sich ineinander verlieren, wie Follikel und Pulpa in der Milz, wenn nicht die Fettzellen einen mehr oder weniger vollständigen Rahmen um die Lymphknötchen herstellen.

Während nur ganz selten in den Markknötchen eine Zelle in Mitose angetroffen wurde, ist höchstens in einem der 43 Fälle das Vorhandensein von Keimzentren festgestellt worden. Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß solche Keimzentren transitorische Bildungen, zur Diagnose eines Lymphfollikels nicht erforderlich sind und daß dieser Mangel ebensowenig auffallen kann, wie in den Milzfollikeln des Erwachsenen, von deren Keimzentren schon die Lehrbücher der normalen

Anatomie hervorheben, „daß sie häufig bei älteren oder an Krankheiten Verstorbenen fehlen“ (v. Ebner, S. 263). Die Mitteilungen Oehmes zeigen, daß ihnen die Fähigkeit zur Bildung der Keimzentren natürlich nicht abgeht. Nur in einem Falle (Nr. 9) haben wir bei einer 28 jährigen Frau mit auffallend reichlichen Follikeln in dem Gebiet der Markhöhle in einzelnen Knötchen hellere Zentren beobachtet, die zunächst an Keimzentren denken ließen. Die genauere Prüfung ergab indessen, daß in den meisten dieser hellen Zonen nur ein kleiner Teil der Zellen aus größeren Lymphozyten mit mäßig basophilem Protoplasma bestand, während der größte Teil sich aus hyperplastischen Retikulumzellen mit nicht basophilem Protoplasma zusammensetzte, die zum Teil synzytial miteinander durch Protoplasmastränge verbunden waren. Hier und da steckten in diesen Teilen auch ein paar polynukleäre Leukozyten. Diese Bildungen dürften damit den Veränderungen anzureihen sein, welche man gelegentlich in den Malpighischen Follikeln der Kindermilz bei Diphtherie und anderen Prozessen konstatiert. Bemerkenswert ist, daß in diesem Femurmarke an der gleichen Stelle eine gesteigerte Tätigkeit des lymphatischen Gewebes neben der des myeloiden Parenchyms besteht, dessen Zellfamilien durchweg sehr aktiv proliferieren mit Zurückdrängung der Fettzellen. — Im übrigen fanden sich in den lymphatischen Knötchen der Knochen nur selten sog. Rieder-Formen, d. h. tief eingeschnürte, lappige Lymphozytenkerne, ebenso nur ganz selten Flemmings „tingible Körper“, Chromatinreste.

Nachdem dargelegt ist, daß die in den zahlreichen Knochenmarken gefundenen Knötchen durch Größe, Gestalt, Lagerung und Struktur den Lymphfollikeln entsprechen, müssen wir, den oben auseinandergesetzten Beweismitteln getreu, zusehen, inwieweit nicht abnorme Prozesse bei ihrem Auftreten im Spiele sind. Zunächst eine Bemerkung über die Bezeichnung der „Pseudofollikel“, ein Ausdruck, auf den auch Oehme vorübergehend hinweist. In einer Arbeit, in der sich Loewit eingehend mit dem Studium der Bildung farbloser und gefärbter Blutzellen beschäftigt ¹⁾ gibt der Autor in einer Fußnote an, daß er in den Mesenterialdrüsen der Maus Lymphoidzellen in einer Anordnung traf, welche in hohem Grade an Follikel erinnerte. Da diesen Bildungen aber die für die echten Follikel charakteristischen fixen Zellen und deren Mitosen nahezu vollständig fehlten ²⁾, und beinahe ausschließlich kleine Lymphoidzellen in ihnen vorlagen, möchte Loewit sie als „Pseudofollikel“ bezeichnen, über deren Beziehung zu echten Follikeln er keinen Entscheid zu treffen vermag. Diese Absonderung der Follikel ohne Proliferationszentren unter dem Titel Pseudofollikel hat keinen durchschlagenden Erfolg erzielt, da, wie wir noch sehen werden, nicht nur die Keimzentren, sondern auch die Formation der Lymphknötchen etwas Fluktuierendes darstellt, alle möglichen Stadien also zu Gesicht kommen können. Anders steht es natürlich mit solchen „Pseudofollikeln“, denen die konstanten Attribute

¹⁾ Arch. f. Anat. 1891, Bd. 38, Anm. S. 573/4.

²⁾ Loewit leitete die Zellen der Keimzentren von diesen fixen Zellen ab.

des Lymphfollikels darum abgehen, weil es sich um passagere pathologische Aggregate von Lymphozyten handelt. Finden sich nun in unseren Beobachtungen durchgreifende pathologische allgemeine oder lokale Veränderungen, die eine pathologische Anhäufung von Lymphozyten im Knochenmark verständlich machen? Unter den Prozessen, die eine reichlichere Entwicklung des lymphatischen Gewebe im ganzen Körper verständlich machen, findet der Status lymphaticus mit seinen mannigfachen Kombinationen den ersten Platz; wie er ja auch schon zur Bewertung des Befundes von Lymphknötchen im kindlichen Mark in Betracht gezogen ist. In dieser Hinsicht ist die Ausbeute in unseren Fällen eine sehr dürftige. Obgleich die obige Tabelle nur knappe Auskunft über die Sektionsdiagnose gibt, habe ich doch alle Sektionsprotokolle mit Rücksicht auf „Konstitutionsanomalien“ genau durchgesehen und das Hierhergehörige mit in die Rubrik der Sektionsdiagnose eingetragen. Aber unter den 43 Fällen sind nur 3 imstande, die Frage überhaupt anzuregen. Fall 1 betrifft ein rachitisches Kind, bei dem ja an und für sich hyperplastische Prozesse in Milz und Lymphdrüsen zur Entwicklung gelangen können. Ein ausgesprochener Status, insbesondere Status thymico-lymphaticus lag aber nicht vor. Die anderen beiden Fälle beziehen sich auf eine 21- und eine 28jährige Frau, in deren Femurmark die Lymphknötchen ganz besonders reichlich entwickelt waren. Bei der 21 jährigen Frau (Fall 6) war die Schwellung der Zungenfollikel, aber bei bestehendem Katarrh der Halsorgane, neben dem Befunde einer hypoplastischen Aorta von 57 mm Umfang das einzige Moment, das herangezogen werden könnte, aber doch nicht genügt, um einen Status lymphaticus zu dokumentieren. Und bei der Frau von 28 Jahren (Fall 9), die nach einer Trepanation infolge traumatischer Epilepsie an Bronchopneumonie zugrunde ging, fand sich außer einer Vergrößerung der Tonsillen keine Stütze für den gesuchten Status. Nimmt man hinzu, daß, wie alsbald noch zu betonen ist, die Mehrzahl unserer Fälle den höheren Lebensdezennien angehören, so wird auch dadurch bekundet, daß in dem so häufigen Lymphknötchenbefunde im Marke kein Ausdruck eines Status lymphaticus gesucht werden kann. Vielmehr lehrt die Mannigfaltigkeit der Krankheiten, daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen irgendeinem Allgemeinleiden und dem Auftreten von Lymphfollikeln im Knochenmark nicht vorliegt.

Nicht anders liegen die Verhältnisse aber, wenn man die Bildung dieser Lymphknötchen von lokalen Störungen im Markgewebe abzuleiten sucht. Selbstverständlich scheiden alle entzündlichen Prozesse am Knochen a priori aus, und solche fanden auch bei unseren Untersuchungen keinen Platz. Nur eine Beobachtung (Fall 5) ist mitaufgenommen, wo im Mark einige Miliartuberkel unabhängig von den Lymphknötchen entstanden waren. Abgesehen von dem Falle 11, wo geringes Amyloid der Arterien angetroffen wurde, was bekanntlich zu keinen Ansammlungen von Lymphozyten führt, sind nur noch die 4 Fälle in Betracht zu ziehen, in denen es zu einer metastatischen Anthrakose im Markgewebe gekommen war (Fall 23, 29, 35, 38). Wie schon früher erwähnt ist, kann man die

Rußkörnchen im Bereiche der Lymphfollikel, und zwar in ihnen fast ausschließlich an die Retikulumzellen gebunden, konstatieren. Aber es läßt sich leicht dartun, daß die Lymphknötchen ihr Dasein nicht dem „Reiz“ der im Markgewebe abgelagerten Kohleteilchen verdanken. Zunächst liegt das schwarze Kohlenstaubpigment zumeist außerhalb der Knötchen, und zwar mit Vorliebe in den Retikulum- bzw. Bindegewebszellen des Grundgerüsts des Markparenchyms. Im gleichen Falle stellt man fest, daß Kohle außerhalb der Follikel deponiert ist und Follikel hier (Fall 23 bei A) schwarz pigmentiert, dort (Fall 23 bei B) völlig kohlefrei sind. Nun zeigt sich ferner, sowohl im Mark mit Kohlepartikeln wie in anthrakotischen Metastasen anderer Lokalisation, daß die Ablagerung dieses mit dem Blut verschleppten Staubes keine lymphozytäre Infiltration nach sich zu ziehen pflegt. Nimmt man hinzu, daß die Lymphknötchen auch in diesem Mark mit Anthrakose so gebaut und gelagert sind, wie in den anderen Markgeweben, so ergibt sich der Schluß, daß die Lymphfollikel im Marke in keiner nachweisbaren Weise von lokalen fremdartigen Einflüssen herkommen. Natürlich soll damit nicht ausgeschlossen werden, daß pathologische Einwirkungen in pro- und regressivem Sinne auf sie ausgeübt werden können. Die in Rede stehenden Knötchen sind also auch bei dieser Auffassung des Wortes keine Pseudofollikel, sondern echte Lymphknötchen.

Wir werden nun in erster Linie auf die Häufigkeit ihres Auftretens aufmerksam. Unter 126 Menschen enthalten 43 Lymphfollikel im Marke des Femur, und nur 83 lassen keine oder vorsichtiger ausgedrückt keine deutlich entwickelten Follikel erkennen. Von 3 Individuen enthielt mithin mindestens eines Lymphknötchen in seinem Marke oder mit anderen Worten, das menschliche Knochenmark weist mindestens in 34 % der Fälle Lymphknötchen auf. Diese Ziffer darf aber gewiß als zu klein bezeichnet werden, da wir in einzelnen Fällen Lymphzellensammlungen in kleineren Dimensionen antrafen, die wir so lange noch von der Gruppe der Lymphfollikel ausschieden, als sie z. B. noch in toto in ihrer ganzen Breite von wenn auch nur spärlichen myeloiden Elementen durchsetzt sind. Es braucht nicht gesagt zu werden, daß darin eine gewisse Willkür liegt, aber im Beginn ist eine solche Vorsicht wohl angebracht. Andererseits wechselt die Zahl der Lymphknötchen in erheblichen Grenzen, meistens waren in den Schnitten 1 bis 3 Follikel sichtbar, selten mehr, sehr selten, wie im Falle 9, bis 4 in einem einzigen Gesichtsfelde. In anderen Fällen mußte man mehrere Schnitte durchmustern, um auf ein Lymphknötchen zu stoßen. Da nun die Schnitte aus bestimmten Gründen (s. ob.) nur in kleinen Durchmessern hergestellt wurden, und aus den drei Gegenden des Oberschenkelmarks nur eine beschränkte Zahl von Schnitten geprüft wurde, ist es leicht möglich, daß sich die Follikel in mehr als einem Falle dem Nachweis entzogen. In dem gleichen Sinne mußte nun ferner die Tatsache in Betracht gezogen werden, daß der Sitz der Lymphknötchen in der Länge des Femurmarks nicht konstant ist. Abweichend von der Angabe Oehmes, der die Lymphfollikel „nur im fast spongiosafreien Diaphysenmarke“ antraf, konstatieren wir die Lymphknötchen

- in 14 Fällen nur bei A, d. h. im oberen Femur in der Spongiosa, in dem roten gegen den Schenkelhals gerichteten Marksporn,
 in 23 Fällen nur bei B, d. h. in der Markhöhle,
 in 5 Fällen zugleich in A und B,
 in 1 Falle (Nr. 34) zugleich in A, B und C, also auch noch im unteren (spongiösen) Femur-Epiphysengebiet.

Es besteht demnach in vielen Fällen eine Bevorzugung der Markhöhle für die Lymphfollikelbildung, aber die spielt sich doch noch oft genug in den Markräumen der Spongiosa der obern Epiphyse und Nachbarschaft ab. Bemerkenswert erscheint, daß auch in den zwei Fällen mit sehr zahlreichen Knötchen einmal (Fall 9) nur die Markhöhle, einmal (Fall 6) vornehmlich die spongiöse Markpartie betroffen war, übrigens eine Ungleichheit der Verteilung, die sich nach unseren Erfahrungen auch auf die anderen Komponenten des Femurmarkes erstrecken kann. Denn die histologischen, ergo funktionellen Bilder sind im Markraum und in der Markhöhle des nämlichen Femurs nicht immer identisch.

Von Interesse ist ferner das Alter der Personen, bei denen die Lymphfollikel festgestellt wurden. Solche fanden sich unter 43 Fällen

bei Personen zwischen	1—10 Jahren	4 mal
„	11—20	1 „
„	21—30	4 „
„	31—40	1 „
„	41—50	10 „
„	51—60	7 „
„	61—70	7 „
„	71—80	6 „
„	81—90	3 „

Nach dieser Feststellung kommen Markfollikel nicht nur nicht, wie man bisher allgemein behauptet hat, ausschließlich bei Kindern oder nur in jungen Jahren vor, sondern unter 43 Fällen betrafen 10 die 4 ersten Lebensdezennien und 33 die letzten 5 Lebensdezennien. Zum Vergleiche seien die mit negativem Erfolge untersuchten Fälle nach Lebensdezennien geordnet hier mitgeteilt. Da waren unter 83 Fällen

zwischen	1—10	15 Personen	51—60	6 Personen
	11—20	8 „	61—70	17 „
	21—30	4 „	71—80	7 „
	31—40	7 „	81—90	2 „
	41—50	15 „		

Demnach war der Befund von Markfollikeln bei Individuen von 1—40 Jahren 10 mal positiv, 34 mal negativ; bei Individuen von 41—90 Jahren 33 mal positiv, 49 mal negativ. Also auch bei dieser Gegenüberstellung erkennt man, daß Markfollikel bei älteren Personen häufiger gefunden wurden. Im dritten Lebensdezennium sind aber ebenso viel positive als negative Follikelbefunde verzeichnet. Auch sind in jüngeren Lebensdezennien etwas häufiger solche Lymphozyten-Anhäufungen anzutreffen, die noch nicht als Follikel bezeichnet werden können.

Ein deutlicher Einfluß des Geschlechts läßt sich kaum annehmen, beim weiblichen Geschlecht wurden 25, beim männlichen 13 positive Follikelbefunde erhoben.

Wenn alle die vorstehenden Ziffern natürlich auch keinen absoluten Wert besitzen, so geben sie doch wichtige Hinweise auf die Bildung und Persistenz der Lymphfollikel im Marke während des extrauterinen Lebens. Nach ihrer Häufigkeit dürfen sie nicht als pathologische Erscheinungen betrachtet werden, sondern als etwas variable normale Bildungen. Wie ist diese Variabilität nun zu deuten? Es liegt nahe, sie mit der Erfahrung aus der allgemeinen Morphologie des lymphatischen Apparats in Verbindung zu setzen, derzufolge die Entstehung der Lymphfollikel im lymphatischen Parenchym nach Umständen schwankt. Hier sei daran erinnert, daß auch in der Milz das lymphatische Gewebe bei gewissen Tieren (z. B. Schaf, Katze) als zirkumskripte Malpighische Körperchen, bei anderen (z. B. Ratte, Meerschweinchen) als mehr diffuse, kontinuierliche Infiltration der Arterienwand zutage tritt (vgl. Hal Downey und F. Weidenreich)¹⁾. Die große Majorität der Autoren, welche, wie wir die Keimzentren für nach Bedürfnis auftretende und verschwindende Bildungen hält, erklärt auch die Follikel selbst für keine stabilen Gebilde. Es hat daher nichts Überraschendes, daß auch die Markfollikel bemerkenswerte Variationen in ihrem Auftreten zeigen. Also ist die Erscheinung der Follikel im Knochenmark der Extremitäten an sich nichts Pathologisches, nur ihre ungewöhnliche Reichlichkeit und die Menge der Keimzentren in ihnen können verraten, daß der Organismus an einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes „leidet“. Das Material zu ihrer Bildung ist unschwer in den Lymphozyten des Marks und in den Ansätzen zur lymphatischen Infiltration im Umfange der arteriellen Kapillaren zu erkennen. — Man kann noch eine Frage aufwerfen, um das bemerkenswerte Faktum zu erklären, daß die Markfollikel als häufiger Befund nur im Marke der Extremitäten vorkommen, also an einer Stelle, wo normalerweise das spezifische Markparenchym im extrauterinen Leben Terrain verliert zugunsten des Fettmarks. Man könnte fragen, ob der von einigen Autoren supponierte Antagonismus (z. B. K. Ziegler) zwischen lymphatischem und myeloidem Gewebe nicht diese besonders bevorzugte Lokalisation der Markfollikel erklären möchte. In diesem Sinne könnte daran erinnert werden, daß die Markfollikel im höheren Alter reichlicher auftreten, als in der ersten Lebensperiode, auch daran, daß Blumenthal und Morawitz²⁾ nach wiederholten experimentell erzeugten Blutungen in dem „erschöpften“ Knochenmark eine beinahe ausschließliche Bildung von Lymphozyten konstatierten. Doch müssen wir statuieren, daß Lymphknötchen auch mitten im roten Mark vorhanden sind, und daß, wie oben erwähnt, der Fall mit den reichlichsten Lymphknötchen im gleichen Terrain eine energische Myelopoiese, d. h. lebhaftete Produktion aller myeloiden Elemente, aufwies. Gewiß

¹⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 80, Abt. I, S. 329.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 72, 1907.

können in anderen Fällen die Lymphknötchen die einzigen größeren Inseln des Lymphblutbildungsapparates mitten im atrophischen Fettgewebe sein. Auch können im Fettmark (bei C) gelegentlich ganze Straßen von Lymphozyten vorkommen. Aber bisher kann man wohl nur annehmen, daß die relative Rarefizierung des myeloiden Gewebes die Ausbildung des lymphoiden Gewebes räumlich erleichtert. Unsere Kenntnisse über die biochemische Funktion des lymphatischen Gewebes sind noch nicht so weit vorgeschritten, daß man bereits von einem Antagonismus zwischen ihm und dem myeloiden (myeloischen) Parenchym reden dürfte.

Es braucht zum Schluß nicht weiter ausgeführt zu werden, daß nach der Feststellung vom häufigen Vorkommen der Lymphknötchen im normalen Knochenmark die primäre Wucherung lymphatischen Gewebes im Knochenmark, in der lymphoiden Leukämie, beim lymphozytären bzw. plasmazellulären Myelom viel leichter verständlich wird.

Durch Experimente an geeigneten Tieren ist nun zu untersuchen, wovon die Schwankungen der Lymphknötchen im Markbereiche abhängen.

XIX.

Die arteriellen Kollateralbahnen der Niere.

Von

Dr. E. Liek, Danzig.

(Hierzu Tafel XV, XVI.)

Daß die Niere außer ihrer Hauptarterie weitere arterielle Zuflüsse erhält, wissen wir mit Sicherheit seit den klassischen Versuchen Littens¹⁾. Litten unterband im Tierexperiment die Nierenarterie, in einer zweiten Versuchsreihe Nierenarterie und Nierenvene. Beide Male trat zunächst nicht etwa eine Verkleinerung des Organs ein, sondern eine erhebliche Vergrößerung, auf das Doppelte, ja Dreifache des normalen Umfanges. Der Grund liegt in der stärkeren Durchblutung des Organs von Kollateralbahnen her. Der gleiche Vorgang spielt sich bei der Entstehung des hämorrhagischen Infarkts in der menschlichen Niere ab.

Litten folgerte weiter, daß diese Kollateralbahnen im Ureter und in der Nierenkapsel verlaufen. Wurde gleichzeitig mit der Hauptarterie auch der Ureter unterbunden und die Nierenkapsel entfernt, so blieb die Hyperämie der Niere aus.

¹⁾ Littens, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt und über die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe. Ztschr. f. klin. Med. 1880.