

(Aus dem Medizinischen Finsen-Lichtinstitut in Kopenhagen. Ohren-, Nasen- und Halsabteilung. [Dir.: Dr. *Ove Strandberg*].)

Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes.

Von

K. A. Heiberg,

Histologe des Finseninstituts.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juli 1922.)

Bei den im *Finsenschen* medizinischen Lichtinstitut unter besonderer Mitarbeit des Direktors der Halsabteilung, Dr. *Ove Strandberg*, vorgenommenen diagnostischen Arbeiten an adenoidem Gewebe ergaben sich Beobachtungen, die an gewisse neue und deshalb aktuellere Fragestellungen anknüpfen.

Bekanntlich trifft man neben den lymphocytären Elementen des adenoiden Gewebes, wenn auch in wechselnder Häufigkeit, die *Flemmingschen* Knoten, oft ein Millimeter oder etwas mehr im Durchmesser des größten Durchschnittes. An gefärbten Schnitten sehen sie heller aus, weil die Kerne in der mittelsten Partie etwas weniger stark gefärbt sind; diese letzteren Kerne sind größer und liegen weiter voneinander als die zunächst angrenzenden Lymphocyten, die außen herum eine dichtgestellte Zone bilden.

Was allerdings beim Studium dieser Strukturen am meisten Schwierigkeiten gemacht hat, ist, daß man — beim Menschen wie beim Tier — niemals von vornherein weiß, wann man im allgemeinen Beispiele eines normalen Bildes oder nur Zentren antrifft, die schon in einer gewissen Auflösung sind; letztere sind die häufigsten.

I. *Wie sieht der vollentwickelte Flemmingsche Knoten aus* (Reaktionszentrum, Sekundärfollikel)?

II. Was kann man verständigerweise von der Funktion annehmen?

I. Bei Durchsicht eines großen Materials, und das ist hier notwendig, weil man sonst, da die Struktur, wie gesagt, im Zeichen der Verwandlung steht, nicht sicher ist, einen wirklichen Überblick über die vorhandenen Bilder zu bekommen, ergab sich eine gewisse Abweichung von dem gewöhnlich angenommenen „Normalaussehen“, die einen veranlassen

kann, dabei etwas zu verweilen. (Der Ausgangspunkt waren im besonderen 200 Tonsillen, aber ein prinzipieller Unterschied ihres Verhaltens von anderem adenoiden Gewebe mit teilweise gänzlich erhaltener Struktur besteht dabei nicht.)

Mit dieser Abweichung wird auf das ganz regelmäßige Vorkommen und die Verteilung der sehr großen und solange der Sekundärfollikel noch nicht zerfallen ist, höchst augenfälligen Phagocyten hingezielt. Obwohl die Existenz dieser Zellen z. B. bei v. Ebner-Kölliker¹⁾ sehr richtig beschrieben ist, wird man sie nicht selten von neuem beschrieben finden, als ob es sich um eine unbekannte Beobachtung handelt. Aber das hängt zum Teil damit zusammen, daß es z. B. aus der Darstellung in Köllikers Handbuch nicht hervorgeht, daß es sich hier um ganz normale Aufbauverhältnisse mit diesen, wenn kein Zerfall besteht, ganz regelmäßig verteilten Zellen handelt, und teils hängt das mit der noch etwas geringen Aufmerksamkeit zusammen, die die kurz gefaßten Beschreibungen der Sache widmen.

Die Phagocyten haben, wie gesagt, ein ganz regelmäßiges Vorkommen und regelmäßige Verteilung, wenn der Follikel auf seinem Höhepunkt ist. Bei Durchsuchung der Präparate wird man finden, daß man diese regelmäßig verteilten Phagocyten im wesentlichen *bei gleichzeitigem Vorhandensein reichlicher Mitosen und wenn die Zellen noch unbeschädigt sind, findet*. Das Studium dieser beiden Erscheinungen klärt darüber auf, wie die Struktur auf dem Höhepunkt der Entwicklung aussehen soll. Viele Autoren sind sich — u. a. nach ihren Bildern zu urteilen — sehr wenig klar hierüber. Die Phagocyten sind nicht ein mehr zufälliger Bestandteil. Je mehr die Gewebszeichnung im ganzen verwischt ist, desto mehr hat sie sich auch über die Phagocyten erstreckt, wie auch dann keine Mitosen mehr vorhanden sind. Man sieht, daß der Gang bei der Entwicklung des Sekundärfollikels der ist, daß eine kleine zentrale helle Partie auftritt (umgeben von einer noch verhältnismäßig reichlichen peripheren dunkleren Zone mit Lymphocyten). Die zentrale helle Partie mit den oft sehr zahlreichen Mitosen wächst eine Zeit — stets mit regelmäßig verteilten Phagocyten. (Die periphere dunkle Lymphocyten-Zone nimmt, wie Hellmann²⁾ das auch bei Kaninchen findet, zugleich relativ ab.) Man ist nun geneigt, das als den normalsten Entwicklungsmodus aufzufassen, da er so häufig beobachtet wird, daß die helle Partie (mit ihren Mitosen und Phagocyten) *zerfällt* und sich auflöst. Zurück bleiben statt dessen zuletzt nur stark chromatinhaltige kleine gewöhnliche Lymphocyten.

Jedoch sieht man auch vollentwickelte Follikel (mit Phagocyten) ganz oder fast ganz *ohne* Lymphocyten außen, und es erhebt sich da

¹⁾ Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Bd. III. 1902.

²⁾ Vgl. die nächste Fußnote.

die Frage, ob das nicht so ein völlig normaler vorläufiger Abschluß des Lebenslaufs eines Follikels ist. Hier haben wir das unbeschädigte Höhestadium. Daß die Dinge so aufgefaßt werden müssen, geht, wie gesagt, *sowohl* aus einer Analyse des Zustands der Zellen *als auch* aus dem Auftreten der Mitosen hervor, (Was letzteres betrifft, so entspricht es den regelmäßig verteilten Phagocyten, so daß man in jedem Fall keine starke Mitosenentwicklung ohne gleichzeitiges Vorhandensein regelmäßig verteilter Phagocyten antrifft; das Umgekehrte kann man jedoch beobachten.)

Es besteht ein starker Gegensatz zwischen den zwei Grenzpunkten:

1. Die Zentrumszellen mit vollkommen färbbaren, konturerhaltenen und nicht eckigen Kernen, die sich dichter aneinander schließen als bei der später erwähnten beginnenden Auflösung, sind gleichmäßig groß und haben reichlich, fast punktförmig angeordnetes Chromatin. Es sind kräftig funktionierende und regelmäßig angeordnete Phagocyten, und es sind mehr oder weniger zahlreiche Mitosen vorhanden.

2. Andererseits trifft man die schlecht färbbaren, unregelmäßigen Kerne mit schlecht erhaltenen Phagocyten und mit einem einzigen oder gar keinen Mitosebildern und vielleicht Einwanderung von Lymphocyten, wie man das an anderen, halb aufgelösten Strukturen sehen kann.

Die Kerne sind, wie gesagt, unregelmäßig, und zwar sowohl in bezug auf Form als auch Größe; es besteht ein verhältnismäßig weiter Raum zwischen ihnen, und im Gegensatz zu dem in Nr. 1 beschriebenen Aussehen besteht keine deutliche Chromatinzeichnung ähnlich der dort erwähnten.

Das Verhalten der Lymphocytenzone bei 1 und 2 soll im folgenden genauer besprochen werden.

II. *Was kann man nun wohl von der Funktion des hellen großzelligen Zentrums und seiner Umgebung annehmen?*

Nach *Hellmann*¹⁾ sind die Keimzentren, die Sekundärfollikel, nicht der Sitz der Lymphproduktion des lymphoiden Gewebes, sondern „Reaktionszentren“. Für diese Anschauung soll auf *Hellmanns* Darstellung verwiesen werden, da es zu weit führen würde, diese Prämissen wiederzugeben, und alles Vorliegende von *H.* im Anschluß an seine Untersuchungen angeführt wird.

H. sieht also in den in Rede stehenden hellen zentralen Zentren eine andere Art morphologischen Ausdrucks für die Arbeit des lymphoiden Gewebes gegen fremde Irritanten, als man sonst in der Regel angenommen hat.

¹⁾ Vgl. diese umfassenden und grundlegenden Arbeiten in Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1921. (Die Bedeutung der Sekundärfollikel), und in Upsala läkareförenings Forhandlingar 24. 1919; 19. 1914.

Sie sind Reaktionsherde, „Reaktionszentren“, gegenüber den in die lymphoiden Gewebe täglich sowohl als besonders auch bei inflammatorischen und toxischen Prozessen eindringenden Irritanten (Bakterien und andere Toxica).

Ist die Einwirkung gering, so kommt es zu einer produktiven Veränderung; ist sie sehr stark, so kommt es zu einem Zerfall.

Es ist jedoch eine alte Beobachtung, daß die vorhandenen *Phagocyten*, deren regelmäßiges reichliches Vorkommen und Verteilung bei ganz kräftigem Gewebe oben besprochen wurde, weiße Blutkörperchen zerstören.

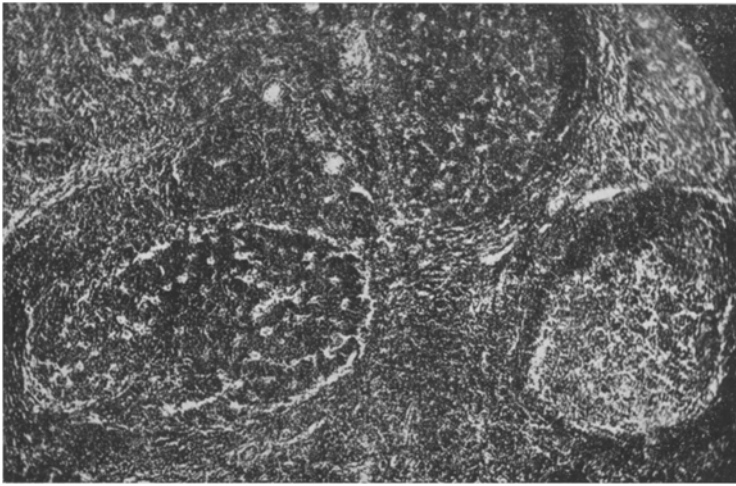


Abb. 1. Tonsille. Vergleiche Keimzentrum links, wo vollkommen erhaltene Zellen, Phagocyten, Mitosen (stärkere Vergrößerung wies letztere nach) sowie nur schwach ausgesprochene Lymphocyten außen vorhanden sind, mit Keimzentrum *rechts*, wo vorhanden sind atrophische Zellen (keine Phagocyten, keine Mitosen), sowie starke Lymphocytenzone. — (Nach *aufwärts* sieht man ein Keimzentrum, das rechts eine stärkere Lymphocytenzone hat und längs dieser einen Gürtel im Keimzentrum mit einer etwas verwaschenen und weniger deutlichen Struktur.)

Nach dem Aussehen würde man nicht im Zweifel sein, daß es, jedenfalls ganz überwiegend, Lymphocyten waren, um die es sich handelte.

Man sieht bis zu 12 oder 15 Schatten in derselben optischen Ebene in einem einzigen Phagocyten. Es sind da nicht wenige, die zugrunde gehen. „Schatten“, Kernreste sieht man nun nicht allein in den Phagocyten; man kann sie auch in einigen Fällen auf dem Wege dahin antreffen, zwischen den übrigen Zellen innerhalb der behandelten hellen zentralen Partie. Das Aussehen dieser „Schatten“ ist auch hier ganz charakteristisch und nicht zu verwechseln mit den gewöhnlichen (vielleicht auch etwas aufgelösten) Lymphocyten, die u. a. größer sind.

Es scheint eine Auflösung stattfinden zu können, auch bevor eine schließliche Vernichtung im Protoplasma der Phagocyten vor sich

geht, eine Bearbeitung auch während der Wanderung innen zwischen den großen hellen zentralen Zellen, und es liegt da nahe, die Funktion der *Keimzentrumszellen* damit in Verbindung zu setzen. Vielleicht ist sie damit nicht erschöpft, sondern man muß auch daran denken, daß sie die Reserve sind, aus der wahrscheinlich neue Phagocyten ständig als Ersatz gebildet werden.

Was die periphere dunkle *Lymphocytenzone* betrifft, so ist diese wie ein Gerüst gegen die Umgebung um so kräftiger, je hinfalliger die zentrale Partie — oft erst bei genauem Zusehen — zu sein scheint, und umgekehrt

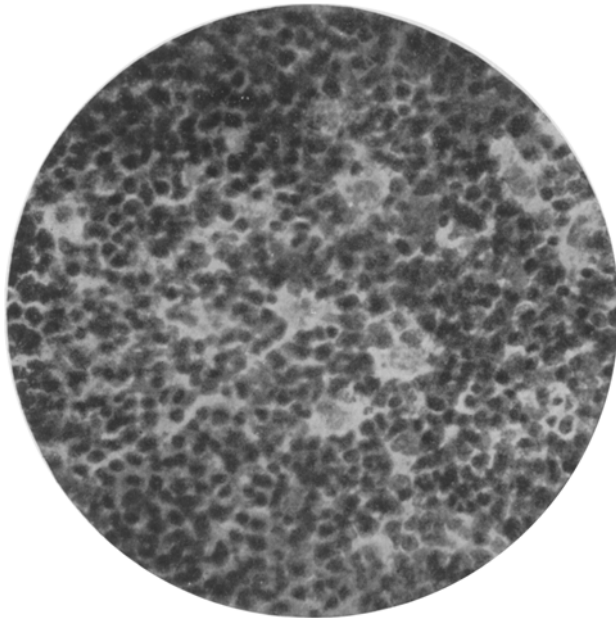


Abb. 2. Tonsille. Stärkere Vergrößerung als oben. Die großen Keimzentrumszellen gut erhalten und tingibel. — Man erkennt die übliche recht regelmäßige Verteilung der Phagocyten; da und dort kann man ihre „Beute“ innerhalb des hellen Protoplasma deutlich unterscheiden. — Es sind einige Mitosen zu erkennen.

Aber dann beobachtet man auch öfter, daß die verschiedene Entwicklung der Zone nach den verschiedenen Seiten hin dem entspricht, daß das helle Zentrum nach der einen Stelle hin beginnenden Zerfall aufweist, nach der anderen nicht, wo die Zentrumszellen und die Phagocyten gut erhalten und die Mitosen verhältnismäßig leicht nachzuweisen sind; da ist dann eine stärkere bzw. schwächere (oder ganz fehlende) Zone.

Es ist eine größere Zone bei kleineren Keimzentren — auch nach *Hellmans* schon angeführter Beobachtung an Kaninchen —, aber dann scheint es, wie gesagt, oft der Zerfall zu sein, der das Irritament für die

Zone abgibt und die Erklärung für die Schwankungen an Intensität bei demselben Reaktionszentrum gibt. Es ist von Bedeutung, wenn man so oft dieses Verhalten ganz ausgesprochen sieht, aber andere Dinge können ja auch mit hineinspielen; daß mehr Raum, weniger Druck nach gewissen Richtungen (speziell nach außen) ist u. v. a.

Man könnte sich vorstellen, ob es denn nicht zum Teil die Lymphocytenzone selbst wäre, die allmählich „aufgezehrt“ würde, aber die, wenn es *nicht* geschähe, die Entstehung des besonderen breiten Lymphocytenrings veranlaßte. Es ist schwer, diese Möglichkeit ganz von der Hand zu weisen.

Obwohl man niemals¹⁾ Bakterien in den Keimzentren selbst hat nachweisen können, könnte sie natürlich gleichwohl eine Reaktion gegen sie seitens der Nachbarschicht sein. Aber ein gewisser Vergleich, den man mit dem Tuberkel und ähnlichen Strukturen gezogen hat, bekommt jedenfalls durch dieses Verhalten keine Stütze, und in anderer Hinsicht sind ja auch augenfällige Unähnlichkeiten vorhanden, ebenso wie man ohne Erklärung dem gegenübersteht, daß zwei Bestandteile in den Zentren vorhanden sind.

Trotz aller Schwierigkeiten beim experimentellen Studium dieser Strukturen, die davon herrühren, daß sie sich zu jeder Zeit auf vielen verschiedenen Entwicklungsstufen vorfinden, gibt es doch eine experimentelle Stütze für die Auffassung, daß es nicht die Bakterien sind, die in erster Linie oder ausschließlich und namentlich nicht immer dafür verantwortlich sein können, daß Keimzentren zustande kommen.

Hierbei wird auf *Heinekes* Untersuchungen abgezielt²⁾. Bei diesen wurden nach universeller Bestrahlung des Versuchstieres destruktive Veränderungen im adenoiden Gewebe nachgewiesen, die so schnell entstanden und sich entwickelten, daß sie ihren Höhepunkt in 8—12 Stunden erreichten und schon nach 24 Stunden abgeschlossen waren. Die Veränderungen sollten darin bestehen, daß die Lymphocytenkerne in den Follikeln in Trümmer und Kugeln zerfielen. Die Kerntrümmer werden von den Phagocyten aufgenommen, die andererseits schnell wieder verschwinden. Schon nach 24 Stunden können die Follikel aus der Milz bis auf mehr oder weniger große Reste verschwunden sein. Der Prozeß kann, wie die Untersuchungen von 1913 ergeben haben, noch schneller vor sich gehen.

Heinekes Beschreibung hat das in diesem Zusammenhang große Interesse, daß er Chromatinkugeln (Kerntrümmer) beobachtet und gleichzeitig das Entstehen der hellen zentralen Zellen. Danach finden sich die „Kugeln“ nicht mehr hier, sondern in den Phagocyten.

Die Deutung müßte von der früheren Auffassung von der Funktion dieser Zellen aus eine andere sein. Jedoch scheint diese experimentelle

¹⁾ Vgl. endlich ein Referat (im Zentralbl. f. Hautkrankh. **3**, 342) nach *Bergel*: „In den Keimzentren finden sich niemals Spirochäten. Sie sitzen in den bindegewebigen Trabekeln der Lymphdrüse (*Zurhelle*).“

²⁾ Vgl. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14** und *Wetterer*, Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie Bd. I. München 1919.

Untersuchung bestimmt darauf hinzuweisen, daß es nicht direkte oder indirekte Bakterienwirkung zu sein braucht, sondern daß schon das Zustandekommen dessen, was man als Kerntrümmer bezeichnet, sowohl *das Aufblühen des Follikels als auch seinen schließlichen Untergang verursachen kann*. Und hält man damit den oben besprochenen morphologischen Befund zusammen, so liegt die Vorstellung nahe, daß es allein die beschädigten Lymphocyten sind, die durch ihr reichliches — schließlich allzu reichliches — Zustandekommen und ihre toxische Wirkung die Verödung verursachen.

Es sind am ehesten morphologische und vielleicht also auch experimentelle Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß man einem Prozeß gegenübersteht, der eine Vernichtung und damit eine Neutralisierung und Unschädlichmachung von *Lymphocyten* bewirkt, von denen man annehmen muß, daß sie beschädigt sind und Stoffe (von Entzündungsherden) mit sich führen, die der Organismus zur Selbstverteidigung dann wieder zu vernichten strebt. Dieser Versuch des Organismus wird im hypertrophischen adenoiden Gewebe oft mißglücken, da die Beeinflussung so stark sein wird, daß ein Zerfall und eine Verödung des entstandenen lokalen Schutzorgans hervorgerufen wird (was, wie man natürlich vor Augen halten muß, nur einen Teil der Abwehr-Bestrebungen des adenoiden Gewebes repräsentiert). Es kommt gewiß auch dadurch eine Art Destruktion zustande, aber dieser Prozeß ist augenscheinlich in der Regel ein mehr stillstehender und hat Neigung, zur Ruhe zu kommen.
