

Über die Veränderungen der Gekröselymphknoten des Dickdarms bei Dysenterie im Kindesalter (mit Berücksichtigung einiger hämatologischer Fragen).

Von

Th. Th. Ssyssojew,

Prosektor am Dr.-Rauchfuß-Kinderhospital in Petersburg.

(*Eingegangen am 23. Oktober 1923.*)

Jeder Lymphknoten, sei er peripher, d. h. subcutan, oder tiefer, innerhalb der Leibeshöhle gelegen, reagiert auf verschiedenartige Toxine fast in gleicher Weise. Etwaige Abweichungen vom gewöhnlichen Bilde hängen einerseits von der Virulenz des einen oder anderen Toxins ab, andererseits von der Dauer seiner Einwirkung.

Zu diesem Schluß gelangen wir auf Grund der Literatur über die pathologischen Veränderungen in den Lymphknoten.

Auf Grund dieser Tatsache könnte man daher auch von vornherein ein Bild der pathologischen Veränderungen in den Gekröselymphknoten des Dickdarms bei Dysenterie entwerfen, wo die Veränderungen einerseits durch den Erreger der Dysenterie und seine Toxine hervorgerufen werden, andererseits unter dem Einfluß der histiogenen Toxine, die durch die schweren Gewebsnekrosen der Dickdarmwand entstehen.

Doch es wäre verfehlt, bloß auf Grund dieser aprioristischer Meinung den Schluß zu ziehen, daß jegliche histologische Untersuchungen auf diesem Gebiete nichts Neues zutage fördern könnten und somit nur Zeitverschwendungen wären.

Ziehen wir nämlich die moderne Auffassung über den Bau der Lymphknotens in Betracht, und wenden wir unsere Aufmerksamkeit in erster Linie den Zellen zu, die die Hauptmasse des Knotens bilden und die Träger seiner Leistungen im Körper sind, so fallen uns sofort deren verwickelte Verschiedenartigkeit und die sich in ihnen abspielenden morphologischen Umstaltungen ins Auge. Vergleicht man diese Beobachtungen mit den Literaturangaben über die Veränderungen der Lymphknoten beim Menschen, so gewinnt die von mir aufgeworfene Frage über diese Veränderungen bei der Dysenterie aktuelles Interesse, ja sogar, wie meine weiteren Ausführungen zeigen werden, ist dieselbe nicht nur von speziellem Interesse, sondern verdient die weitgehendste Beachtung. Die vorhandene diesbezügliche Literatur entspricht so wenig den modernen Anforderungen der Cytologie, daß es meiner An-

sicht nach sich empfehlen würde, von diesem Standpunkte aus die Veränderungen im Lymphsystem bei den verschiedenen pathologischen Prozessen, hauptsächlich bei Toxämien, einer genauen Prüfung zu unterziehen.

Um die histologischen Veränderungen in den Gekröselymphdrüsen des Dickdarms bei der Dysenterie festzustellen, habe ich 12 Fälle untersucht, wobei die Sektionen spätestens 5 und frühestens $2\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Tode erfolgten. In jedem Falle habe ich 2—3 Lymphknoten entnommen und sie ausschließlich in Zenkerformol fixiert. Außer den allgemein gebräuchlichen Färbungen habe ich in einzelnen Fällen für einige Zellarten Azur-Eosin (*Nocht*) benutzt. Die 7—8 μ dicken Schnitte wurden aufs Glas geklebt, und das Celloidin nach der Methode von *Rubaschkin-Maximow* entfernt.

In 9 Fällen wurde der Prozeß makroskopisch charakterisiert durch Verdickung der Dickdarmwand und Nekrose der Schleimhaut, die in größerer oder geringerer Ausdehnung von festsitzenden grüngrauen oder grauschmutzigen Belägen bedeckt war. In den 3 übrigen Fällen handelte es sich um das Stadium der Geschwürsbildung und deren Verschorfung.

Das Alter der Kinder schwankte zwischen 3—4 Jahren.

Makroskopisch betrachtet, haben die Lymphknoten ein recht charakteristisches Aussehen, sie liegen in einer Reihe unmittelbar der Befestigungsline des Gekrösels entlang, sie sind meist vergrößert, ca. 3—15 mm groß, haben eine bohnenförmige Gestalt, sind zuweilen abgeflacht, wobei die untere Fläche des Knotens, die der Darmwand anliegt, häufig konkav ausgebuchtet ist, der Konvexität des Darmes entsprechend. Die Knoten sind immer hämorragisch, dunkelrot, von einer dünnen, prallgespannten Kapsel umgeben.

Was das mikroskopische Bild bei geringer Vergrößerung anbetrifft, so weisen alle untersuchten Lymphknoten, unabhängig von ihrem Umfang und dem Stadium des Krankheitsprozesses, keinerlei ins Auge fallende grob-histologische Unterschiede voneinander auf.

Der Lymphknoten ist immer in seinem Bau verändert, und die nachweisbare Veränderung ist zuweilen so weitgehend, daß das für den Lymphknoten charakteristische Bild bis zur Unkenntlichkeit entstellt ist.

So ist die bei den normalen Lymphknoten stets mehr oder minder scharf ausgeprägte Unterscheidung zwischen Mark- und Rindenschicht in diesen Fällen verwischt, zuweilen überhaupt nicht mehr feststellbar. Die Rindenschicht, mit der Marksicht verschmolzen, besteht aus diffusen, gleichmäßig verteilten, verschiedenartigen Zellformen und liegt an der Peripherie des Knotens. Es fehlen deutlich differenzierte Ampullen, die gewöhnlich durch Bindegewebsbalkchen geschieden werden. Fol-

likel mit ihren dichter als in den Sinussen gelagerten Lymphocyten fehlen ebenfalls. Verschwunden ist auch die Grenze zwischen Follikel und Sinus: einerseits, dank dem vorhandenen Ödem, sind die Maschen des retikulären Netzes im Follikel gedehnt und folglich sind die in ihren Maschen gelegenen Lymphocyten in größeren Abständen voneinander gelagert, andererseits ist das weitmaschige Netz des Sinus von Zell-elementen derart überschwemmt, daß trotz Ödem und starker Dehnung die Zellen dicht beieinanderliegen und der Sinus in bezug auf Menge der Zellen und ihrer gegenseitigen Stellung zueinander dem Follikel gleichkommt.

Das erwähnte Ödem ist eine ständige Erscheinung, es beschränkt sich nicht nur aufs Gewebe des Lymphknotens, sondern zieht auch fast immer die den Lymphknoten umschließende Kapsel in Mitleidenschaft, deren kollagene Fasern, voneinander getrennt, locker werden und quellen. Dieselbe ödematöse Quellung dehnt sich auch auf die Bälkchen und das Reticulum aus, gleichwie auch auf die Wände der Gefäße, besonders derjenigen, welche im Bindegewebe des Hilus gelegen sind. Die Anhäufung der ödematösen Flüssigkeit nimmt zuweilen solchen Umfang an, daß sich in den Gefäßwänden kleine Hohlräume von unregelmäßiger Form mit ungleichem zottigen Rande bilden.

Dieses Ödem kommt nicht nur durch bloße Transsudation zu-stande, sondern hat deutlich entzündlichen Charakter und wird begleitet von Fibringerinnung, welche nach Methoden von *Weigert* und *Schueninoff* nachweisbar ist.

Das ausfallende Fibrin hat meiner Ansicht nach keinerlei Lieblingsorte, auf die von *Barbacci*¹⁾, *Bullock* und *Schmorl*²⁾ in bezug der submandibulären und Halslymphknoten bei Rachendiphtheritis hingewiesen wurde.

Das Fibrin ist nicht nur dort, wo die Follikel liegen, d. h. in der Randzone zu bemerken, sondern auch in den Marksträngen und in den Sinus der Markschicht. Zuweilen gelingt es auch, ein feines Fibrinnetz in den Blutgefäßen, den Venen und Capillaren und in den kollagenen Fasern der Kapsel zu entdecken. — Das Ausfallen von Fibrin ist nach meinen Beobachtungen eine ständige Erscheinung, doch ist es an Menge nicht sehr bedeutend, und obwohl diese Erscheinung sich in jedem der untersuchten Fälle nachweisen ließ, konnte sie doch nicht in jedem Knoten des einen oder des anderen Falles festgestellt werden.

Selbstverständlich bleibt das Ödem nicht ohne Einfluß auf die von mir schon erwähnte Erweiterung der Sinusse, obwohl die Hauptrolle hierbei der Lymphstauung zukommt, worauf die erweiterten Lymph-

¹⁾ *Barbacci*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1896.

²⁾ *Bullock* und *Schmorl*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 16.

gefäße im Hilus des Knotens hinweisen, deren Lumen zuweilen doppelt so weit ist wie das Lumen der nebenbei verlaufenden Arterien und Venen.

Die Erweiterung der Sinusse muß als konstantes und scharf ausgeprägtes Merkmal bei der Dysenterie hervorgehoben werden. Zu bemerken ist ferner, daß alle Sinusse erweitert sind, sowohl die subkapsulären, die Sinusse zwischen den Trabekeln und Follikeln, als auch die Sinusse der Markschicht. Wenn bei Schnitten durch normale Lymphknoten der größte Teil der Schnittfläche auf die Follikel und Markstränge fiel, so zeigten die meisten der von mir untersuchten Knoten im Gegenteil ein Prävalieren der Sinusse, die zuweilen doppelt soviel, und auch mehr Raum beanspruchten als die Stränge und Follikel.

Zu der Lymphstauung, dem Ödem der Dehnung der Sinusse durch verschiedene Zellformen, die deren Lumen erweitern, gesellt sich als letzter Faktor noch der Bluterguß hinzu. In den 3 Fällen im nekrotischen Stadium waren alle Sinusse von Blut überschwemmt und mit dicht gelagerten Erythrocyten ausgefüllt, wodurch, dank dem vollständigen Fehlen der Erythrocyten im lymphoiden Gewebe, die Grenzen der erweiterten Sinusse scharf hervortraten — die Sinusse waren durch Eosin rosa gefärbt, während das umliegende Gewebe Azurfärbung aufwies.

Die Blutergüsse finden nicht nur in den Sinusen statt: ich habe in meinen Fällen freiliegende Erythrocyten auch außerhalb der Lumina der Gefäße in verschiedener Anzahl in den Follikeln und Marksträngen gesehen, doch handelt es sich dort nicht, im Gegensatz zu den Sinusen, um Blutergüsse von großer Ausdehnung.

Wie erklären sich nun diese häufigen und bedeutenden Blutergüsse?

Auf diese Frage geben meine Untersuchungen keine befriedigende, erschöpfende Antwort. Wenn es mir auch nur in einem Falle gelungen wäre, die Ruptur einer Gefäßwand nachzuweisen, läge die Erklärung auf der Hand, und wir könnten, auf Grund dieses einen Falles, auf das gleiche ätiologische Moment bei den übrigen Fällen schließen, doch obwohl ich, gerade mit der Absicht, die Veränderungen der Gefäßwand zu verfolgen, eine ganze Reihe von Schnitten anfertigte, ließ sich das Bild einer Gefäßzerreißung nicht nachweisen, und somit fehlt mir die Grundlage, einen solchen als ursächlichen Umstand für die Hämorrhagien anzunehmen. Ich muß mich daher nur auf Voraussetzungen beschränken und auf die Übereinstimmung einiger von mir festgesetzten Tatsachen hinweisen. Hierbei kommen hauptsächlich 2 Umstände in Betracht — einerseits sind die Venen und Capillaren mit Blut überfüllt, was eine bedeutende Erweiterung ihrer Lichtung und gleichzeitig eine Dehnung der Gefäßwand aufs äußerste zur Folge hat, andererseits sind durch

das von mir erwähnte Ödem die Bestandteile der Gefäßwand gelockert und auseinandergetrieben, so daß es zuweilen zu völliger Loslösung des Endothels kommt. Auf die Frage, ob in diesem Falle auch die Bildung von Hyalin in den Gefäßwänden eine Rolle spielt, die so häufig bei Krankheitsbildern beobachtet wird, die durch Toxinwirkung hervorgerufen sind, und die von Peters¹⁾ in bezug auf die Gefäße der Lymphdrüsen bei Rachenbräune erwähnt wird, muß ich auf Grund meiner Beobachtungen eine verneinende Antwort geben, da ich sie nur an zwei von meinen Fällen habe nachweisen können, und zwar gerade im Spätstadium der Dysenterie, zur Zeit der Geschwür- und Narbenbildung, während gerade die umfangreichen Blutungen in den ersten Stadien besonders in den Vordergrund treten. Auch verfügte ich dabei nicht über ausreichende Angaben aus der Vorgeschichte, auf Grund derer in diesen beiden Fällen mit Sicherheit irgendeine andere Toxämie mit ihrer schädlichen Wirkung auf die Gefäßwände anzunehmen wäre, die die Kinder noch vor der Dysenterie durchgemacht haben könnten.

Es bleibt also bei der Annahme, daß die Blutergüsse in den Lymphknoten ihre Entstehung dem zerstörenden Einfluß des Ödems auf die Gefäßwand verdanken, welche noch durch den Druck der Blutmassen, die die Lichtung ausfüllen, gedehnt wird.

Wir sehen also, daß sich vom histologischen Standpunkt aus bei der Dysenterie im Kindesalter in den mesenterialen Lymphdrüsen des Dickdarms folgende Vorgänge abspielen: Umgestaltung des Baues, Ödem in toto, Hyperämie, Blutergüsse mit Fibrinausfall — mit einem Wort, Erscheinungen, die für akute hämorrhagisch-fibrinöse Lymphadenitis kennzeichnend sind.

Indem wir somit alle erwähnten Veränderungen, die auf schwere Schädigung der Struktur hinweisen, mit dieser Form der Lymphadenitis gleichsetzen, sind wir doch weit davon entfernt, die kardinalen Veränderungen, d. h. diejenigen, die vom Standpunkte der pathologischen Physiologie des Lymphknotens als Schädigung seiner Leistungen in erster Linie Beachtung und genauere Erforschung verdienen, aufgedeckt zu haben. Bei welcherlei Art pathologischer Vorgänge wir uns auch mit der Untersuchung der Lymphknoten befassen, zu welcher Gruppe auch der von uns ins Auge gefaßte Lymphknoten gehören mag, immer liegt der Schwerpunkt all unserer Beobachtungen, der Brennpunkt unseres Interesses, nicht im Ödem, in seiner stärkeren oder schwächeren Ausbildung, nicht in der Lokalisation und Ausdehnung der Blutergüsse, die ja sehr verschieden sein können, auch nicht im Ausfall von Fibrin — sondern einzig und allein in der Zelle — in jenem Zellbestande, mit dem die Hauptleistungen eines jeden Lymphknotens verbunden sind.

¹⁾ Über die hyaline Entartung bei der Diphtheritis des Respirationstraktus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 87. 1882.

Jegliche Veränderungen in diesem Zellbestand, jegliche Abweichungen in Menge oder Art dürfen niemals nur vom Standpunkte ihrer rein örtlichen Bedeutung begutachtet werden, besonders in den Fällen, in denen eine ganze Reihe von Lymphknoten ergriffen ist, wie z. B. bei der Dysenterie. Die Lymphknoten, die ja ein Teil des blutbildenden Apparates sind, stehen immer in engster Verbindung mit dem strömenden Blute. Wenn wir auch die beherrschende Stellung bei den Veränderungen des Blutbildes dem Knochenmark zuweisen und auch im Sinne behalten, daß alle ausnahmslos myeloiden Zellen der Milz ins Blut gelangen können — dürfen wir immerhin nicht vergessen, bei der Begutachtung des morphologischen Blutbildes die morphologischen Veränderungen der Zellen im Lymphknoten in Rechnung zu ziehen. Einen überzeugenden Beweis für die Veränderungen des Blutes bei der Dysenterie hat *Waldmann*¹⁾ erbracht. Die Veränderungen, die der Autor beschreibt, und die von mir beobachteten Tatsachen, laufen, wie aus dem Weiteren erhellt wird, in gewissem Sinne sowohl quantitativ wie auch qualitativ parallel. Indem ich nun zu den Veränderungen der Zellformen übergehe, will ich nur noch in Kürze an den normalen Zellbefund erinnern.

Am zahlreichsten, wie auch wohl physiologisch am wertvollsten, sind die Lymphocyten, die in den Maschen des retikulären Netzes gelegen sind. Man unterscheidet der Größe nach unter ihnen verschiedene Formen, von den am häufigsten vertretenen, kleinen Lymphocyten bis zu den großen, die ein basophiles Protoplasma und einen blassen, runden oder bohnenförmigen Kern besitzen, welcher 2—3 Nucleoli im zarten Chromatinnetz enthält.

Als Trägerinnen der Funktionen gelten die Zellen des retikulären Stromas, deren Kern blasser als bei den Lymphocyten und das Protoplasma acidophil ist. Diese Zellen, wie die Forschungen der letzten Jahre bewiesen haben, besitzen deutlich ausgeprägte phagocytäre Eigenschaften und können in ihrem Protoplasma die im Blute umlaufenden Fremdkörper aufnehmen.

Zu dieser Gruppe gehören auch die endothelialen Zellen der Sinuse, die sowohl biologisch als auch morphologisch den retikulären Zellen gleichartig sind.

Die vierten beständig vorkommenden Zellformen bilden die Fibroblasten, teilweise in den Trabekeln, teilweise in den kollagenen Fasern an der Peripherie der Gefäße gelagert.

Das sind die 4 Zellformen, mit denen wir beim Studium der pathologischen Prozesse in den Lymphknoten zu rechnen haben.

1) Zur Charakteristik der Dysenterie: ihr Blutbild. Festschrift zu Ehren Prof. A. A. Netschajews. St. Petersburg 1922.

Was nun die epitheloiden und endotheloiden Zellen anbetrifft, die häufig im Schrifttum bei Besprechung der Pathologie der Lymphknoten erwähnt werden, so gibt es solche, unserer Ansicht nach, weder im normalen noch im pathologisch veränderten Lymphknoten. Die mit diesem Namen bezeichneten Zellen sind augenscheinlich gleichfalls retikuläre Zellen, die sich aber in einem anderen Stadium ihrer funktionalen Entwicklung befinden, und können daher, da sie keine selbständige Zellform bilden, denselben zugezählt werden.

Zur Schilderung der von mir beobachteten Veränderungen der Zellformen in den Lymphknoten übergehend, möchte ich noch erwähnen, daß das Studium in bedeutendem Maße durch das vorhandene Ödem erleichtert wird. Alle Lymphocyten, besonders aber die retikulären Zellen, liegen ziemlich getrennt voneinander, und der Zelleib tritt deutlicher hervor. Die Veränderungen in den Zellen sind teilweise regressiver — also nekrobiotischer —, teilweise progressiver Natur. Einerseits gehen die Zellen durch Toxinwirkung zugrunde, andererseits aber offenbaren sie, dank den neuen, pathologischen Verhältnissen, die ihnen eigene Fähigkeit der differenzierten Entwicklung, wodurch der Zellbestand sich durch neue, im normalen Lymphknoten nicht vorkommende Formen bereichert.

Zu den ständigen Erscheinungen regressiven Charakters in den Lymphocyten gehört die Fragmentierung des pyknotisierten Kernes, wobei sich am Rande des Kernes 1—2, zuweilen auch mehr Ausbuchtungen von verschiedener Größe bilden, die die Gestalt des Kernes in bedeutendem Maße verändern. Diese Ausbuchtungen erinnern an die Spaltbildung bei den Hefepilzen; allmählich trennt sich ein Teil in Form eines größeren oder kleineren Körnchens ganz ab, bleibt aber anfänglich noch durch einen dünnen Chromatinfaden mit der Hauptmasse des Kernes verbunden. Der Kern zerfällt auf diese Weise in einzelne Teilstücke: wir haben es also mit Karyorrhexis zu tun; häufig tritt sogar völlige Auflösung des Kernes — Karyolysis ein, wobei letztere meist an den losgelösten Chromatinteilchen beobachtet wird, somit folgt die Karyolysis der Karyorrhexis. Ob es sich um diesen oder jenen Vorgang handelt — der Lymphocyt geht schließlich daran zugrunde, wobei das Bild an die Vorgänge in den pyknotisierten Kernen der Normoblasten bei der experimentellen myeloiden Metaplasie im Knochenmark der Kaninchen erinnert (*Ssyssojew*).

In seltenen Fällen läßt sich die Nekrose sowohl einzeln liegender als auch gruppenweise angeordneter Lymphocyten beobachten, wobei die Zelle als Ganzes ein totes Gebilde darstellt und als solches die Fähigkeit verliert, Farbstoff aufzunehmen.

Den festgestellten Erscheinungen der Nekrobiose in den Lymphocyten entspricht auch ihre verminderde Regenerationsfähigkeit, was die seltenen in ihnen zu beobachtenden Mitosen beweisen.

Diese Erscheinungen einerseits — andererseits wiederum die Bildung einer ganzen Reihe neuer Zellarten — führen zuweilen zur Hypoplasie des Lymphknotens, d. h. zur Verminderung der Gesamtmasse der Lymphocyten.

Von den Zellformen, die sich aus den Lymphocyten entwickeln, sind am zahlreichsten die Plasmazellen, die hauptsächlich an den Rändern der vom Blute angefüllten Gefäße gelegen sind; vorzugsweise ist es in den zentralen Teilen des Lymphknotens, d. h. in den Marksträngen, die zuweilen fast nur aus Plasmazellen bestehen. In geringerer Anzahl sieht man sie auch frei in den erweiterten Sinus schwimmen. Diese Zellen, mit allen ihnen eigentümlichen, morphologischen Kennzeichen, sind von verschiedener Größe, wie es auch die Lymphocyten sind, denen sie ihren Ursprung verdanken, allerdings in der Mehrzahl haben sie die Größe eines kleinen Lymphocyt. Die größte Anzahl dieser Zellen beobachten wir im Anfangs- und Mittelstadium der Ruhr. Wenn, wie wir annehmen, die Plasmazelle hauptsächlich vom kleinen Lymphocyt abstammt, so sind die übrigen Zellformen, die im veränderten Lymphknoten in Erscheinung treten, in genetischer Hinsicht, wie aus meinen Ausführungen zu ersehen ist, ausschließlich ein Produkt des großen Lymphocyt. Letzteres ist, wie bekannt, schon häufig bei experimentell hervorgerufener, myeloider Metaplasie im Verlauf aseptischer Entzündungsprozesse beobachtet worden. (*Babkina*). Ferner wurde es beobachtet bei künstlicher Aufzucht lymphatischen Gewebes *in vitro* (*Maximow*) und bei Kaninchen nach Einspritzung von Pyrogallollösung oder einer Mischung von Toluendiamin mit Pyrodin, oder auch bei der Fütterung der Kaninchen mit Cholesterin, das in Sonnenblumenöl gelöst wurde (*Ssyssojew*). Zu diesen neu entstandenen Zellen gehören alle Zellen des myeloiden Gewebes, d. h. die Myelocyt, die jungen, kernhaltigen Erythrocyten und die Megakaryocyt. Doch stehen sie auf verschiedenen Entwicklungsstufen. Fast immer, wenn auch nicht in jedem Knoten, so doch in jedem der von mir untersuchten Fälle, wiesen die Myelocyt eine neutrophile Granulierung des Protoplasma auf.

Seltener — nur in 7 von meinen Fällen, in den verschiedensten Stadien des Dysenterieprozesses — kamen Megakaryocyt vor, und äußerst selten — nur in 2 von den mir beobachteten Fällen, dazu in sehr geringer Anzahl — konnte ich Erythroblasten und Normoblasten nachweisen. Wir sehen hierin eine weitere Bestätigung der von mir experimentell an den Lymphknoten des Kaninchens (Pankreas Aselli) festgestellten Tatsache, daß von den myeloiden Zellen die pseudoeosinophilen Myelocyt, die Pro- und Metamyelocyt dauernd vorkommen, während die Megakaryocyt seltener sind und die Hämoglobin enthaltenden Zellen fast völlig fehlen.

Die Lokalisation der Granulocyten ist unbestimmt. Sie sind sowohl in der Rindenschicht, inmitten der Lymphocyten der Knötchen zu finden, welche letztere allerdings ihre scharfen Grenzlinien eingebüßt haben, als auch in den Marksträngen und den erweiterten Capillaren.

Einzelne Megakaryocyten auf verschiedener Entwicklungsstufe sind ausschließlich in den Marksträngen anzutreffen.

Was nun die polychromatophilen Erythroblasten anbetrifft, so habe ich vereinzelte Exemplare in einem Falle intravasculär, in einem anderen an der Peripherie des Markstranges beobachtet.

Die reifen Formen der Granulocyten und die polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sind fast in jedem Schnitt eines Lymphknotens zu finden, wobei die Eosinophilen vorwiegen und je älter der Fall, d. h. je länger der Dysenterieprozeß schon dauert, um so mehr Eosinophile liegen über den ganzen Lymphknotenschnitt verstreut; zuweilen beträgt ihre Anzahl in einem Gesichtsfelde 20 bis 25 (Zeiss, Immer. $\frac{1}{12}$ Comp. oc. 6).

Die Mastzellen, d. h. Leukocyten mit basophiler metachromatischer Granulierung des Protoplasmas, lassen sich in jedem Lymphknoten, doch in unbedeutender Anzahl, auffinden, wobei sie sowohl in den Marksträngen und Knötchen, als auch in den Sinussen vorkommen.

Die retikulären Zellen, die übers ganze netzartige Stroma verstreut sind, also sowohl in den Sinus, als auch in den Marksträngen und Follikeln beobachtet werden können, zeigen fast immer Quellung. Dank dieser Quellung, dem dadurch vergrößerten Umfang, und der Steigerung ihrer phagocytären Eigenschaften, erreichen diese Zellen zuweilen ein Umfang, der die Größe eines großen Lymphocytens ums 3—4fache übersteigt. Ihr blasser Kern liegt in solchen Fällen an dem Rand der Zelle, während der vergrößerte Zelleib seine acidophile Färbung beibehält, sowohl von totalen verschlungenen Zellen, als auch von abgesprengten Chromatinbröckeln überfüllt ist. Die phagocytierten Kernteile, vor allen Dingen ganze Kerne, liegen häufig in deutlich sichtbaren Vakuolen. Diese Zellen offenbaren ihre phagocytären Eigenschaften überall, jedoch am ausgeprägtesten tritt dieselbe in den erweiterten Sinus auf.

Wie gestaltet sich nun das weitere Schicksal dieser Zellen?

Allem Anschein nach geht ein Teil von ihnen, überladen von phagocytierten Gebilden, im Lymphknoten selbst zugrunde, die übrigen werden von der zirkulierenden Lymphe erfaßt und gelangen auf diese Weise in den Blutkreislauf, wo wir sie unter der Bezeichnung Monozyten oder Übergangsformen wiederfinden.

Die Fibroblasten, in den Bindegewebsbalken und an der Adventia der Gefäße gelegen, quellen ebenfalls, wodurch sie größer erscheinen und eine runde Form annehmen.

Derselben Quellung unterliegen auch die endothelialen Zellen der Capillaren, in einem Falle beobachtete ich sogar Ablösung des gequollenen Endothels, doch handelt es sich hier möglicherweise um eine postmortale Erscheinung, da die Sektion gerade in diesem Falle 5 Stunden nach dem Tode erfolgte.

Im Zusammenhang mit den beschriebenen Veränderungen der Zellformen, will ich an dieser Stelle auf die von mir beobachteten kugelförmigen Gebilde im Lumen der Haargefäße hinweisen. Sie sind meist 2—3—5 mal kleiner als die Erythrocyten, zuweilen kommen sie ihnen an Größe gleich. Ihre Struktur ist völlig homogen, durch E Az nehmen sie entweder rosa oder rosabraune Färbung an. Einige dieser Kugelchen sind an der Peripherie mit radial angeordneten feinen, ebenfalls rosa gefärbten Fädchen versehen. Diese Kugelchen liegen meist in einem Fibrinnetz oder unmittelbar neben ihm.

Woher stammen diese Kugelchen?

Da sie erstens nur in den Gefäßen vorkommen, und ich sie sonst nirgends habe entdecken können, nehme ich an, daß sie intravasculär entstehen. Zweitens entspricht ihre Färbung der Färbung der Erythrocyten und des Fibrins. (Allerdings kann das letztere in nicht ganz differenzierten Schnitten auch blau gefärbt erscheinen.) Es ließe sich daher auf Grund dieser gleichen Farbreaktion annehmen, daß diese Kugelchen im genetischen Zusammenhang mit den Erythrocyten oder dem Fibrin stehen.

Doch zeigen die Erythrocyten in den Capillaren und Venen, in den von mir untersuchten Fällen, keinerlei morphologische Veränderungen, daher komme ich per exclusionem und eingedenk dessen, daß diese Kugelchen inmitten von Fibrinfasern liegen, zum Schluß, daß sie fibrinogenen Ursprungs seien.

Wie wir sehen, erleiden die Gekröse-Lymphknoten des Dickdarms, bei Dysenterie durch bakterielle und histiogene Toxine geschädigt, gewisse Veränderungen, die wir als fibrinöse-hämorrhagische Lymphadenitis bezeichnet haben, die nicht nur regressive, sondern auch progressive Erscheinungen im Zellbestand zur Folge hat. Diese Veränderungen, und zwar hauptsächlich die progressiven, die ihren Ausdruck in der Bildung neuer, dem normalen Lymphknoten fremder Zellarten finden, verdienen die größte Aufmerksamkeit.

Indem ich dieser Tatsache nicht nur örtliche Bedeutung beimesse, sondern sie vom allgemein prinzipiellen Gesichtspunkte bewerten will, muß ich vor allem zwei Fragen beantworten. 1. Die Frage von den Beziehungen zwischen dem morphologischen Blutbilde und den von mir in den Lymphknoten beobachteten Veränderungen. Läßt sich ein Parallelismus, eine gewisse Bedingtheit des ersten durch die letzteren nachweisen? 2. Welche Bedeutung haben die von mir gefundenen

Gebilde des myeloiden Gewebes im Lichte der grundlegenden Theorien der Entstehung dieser Elemente?

Bisher ist mir nur eine Arbeit, die sich mit der Morphologie des Blutes bei Ruhr befaßt, bekannt, und zwar ist das eine Abhandlung von *Waldmann*: „Zur Charakteristik der herrschenden Dysenterie-epidemie. Das Blutbild bei derselben.“

Die erste Frage kann ich also auf Grund der vorliegenden Arbeit beantworten, allerdings mit dem Vorbehalt, daß eine vollständige Übereinstimmung schon daher schwer zu erwarten ist, da es sich erstens in den Fällen von *Waldmann* um den Erholungszustand handelt, der zweifellos mit der Regeneration des geschädigten hämatopoetischen Apparates Hand in Hand geht. In meinen 12 Fällen haben wir es mit dem letzten Stadium, dem Tode, zu tun, der allerdings nach kürzerer oder längerer Dauer des Krankheitsprozesses erfolgte. Zweitens besteht mein Material aus Kindern, bei *Waldmann* handelt es sich um Erwachsene. Drittens wäre eine vollgültige vergleichende Bewertung der festgestellten Tatsachen nur dann möglich, wenn das Sektionsmaterial den bei Lebzeiten erhaltenen hämatologischen Bildern desselben Individuums gegenübergestellt werden könnte.

Auf Grund von 32 Fällen in den verschiedensten Krankheitsstufen kommt der Autor zum Schluß, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen im akuten und subakuten Stadium zwischen 15—20 Tausend schwankt, bei Rekonvaleszenten im Durchschnitt auf 7402 sinkt. Zur Zeit der schwersten örtlichen und allgemeinen Erscheinungen wiegen die jungen Formen der Leukocyten mit den polymorphen Kernen vor, um mit dem Autor zu sprechen: „die Polynucleare mit dem stäbchenförmigen, noch nicht segmentierten Kern.“ Die Prozentzahl der Lymphocyten ist fast normal, stark erhöht ist der Prozentsatz „der großen einkernigen Zellen“ und zwar um 20—25%. Die Reizzellen von *Türk* bilden 3—7%. Eosinophile gibt es fast gar nicht. Im Stadium der Erholung beobachtet *Waldmann* eine unbedeutende Leukocytose — etwa 40—50% und 3—6—16% Eosinophile. Allmählich wird das Blutbild wieder normal.

Vergleichen wir nun diese Angaben mit den von mir gefundenen Bildern und versuchen wir es, die ersteren durch die letzteren zu erklären.

Im akuten Stadium enthält das Blut, nach *Waldmann*, eine fast der Norm gleichkommende Anzahl von Lymphocyten. Auf Grund meiner Untersuchung der Lymphknoten war eine Vergrößerung ihrer Zahl auch kaum zu erwarten, da der Austritt dieser Zellen in ihrer unveränderten Form in den allgemeinen Blutkreislauf eher verringert sein muß, da wir ja in diesem Stadium, einerseits mit den Erscheinungen der Nekrobiose, andererseits mit der Umgestaltung dieser Zellen in

andere, hauptsächlich Plasmazellen und myeloide Formen, zu rechnen haben. Die von *Waldmann* im Erholungsstadium beobachtete unbedeutende Lymphocytose findet bis zu einem gewissen Grade ihre Erklärung durch die im Lymphknoten zur Zeit der Geschwür- und Narbenbildung beobachteten Erscheinungen. In diesem Stadium nämlich stehen die Lymphknoten noch unter der, wenn auch abgeschwächten Wirkung der Toxine, setzen ihre lymphocytären Funktionen fort, wobei jedoch die Umgestaltung der Lymphocyten in Plasmazellen kaum noch beobachtet wird, noch deren Zahl im Lymphknoten abnimmt. Auch der Untergang der Lymphknoten findet in geringerem Maße statt und Erscheinungen der Nekrobiose sind nicht mehr nachweisbar.

Diese histologischen Untersuchungen geben eine befriedigende Antwort auf die Frage über das Erscheinen der Plasmazellen im akuten Stadium im Blutkreislauf, wie wir es bei verschiedenen Toxämien beobachten können. Diese Plasmazellen, die unter dem Namen *Türkische Zellen* bekannt sind, verschwinden im Zeitraum der Erholung im akuten Stadium findet eine starke Umgestaltung der Lymphocyten in Plasmazellen statt, während im Stadium der Erholung diese Differenzierung in weit geringerem Maße vor sich geht.

Durchaus erklärlich ist, meiner Ansicht nach, auch das Erscheinen im kreisenden Blute „der großen einkernigen Zellen“, augenscheinlich bezeichnet der Autor in dieser Weise die Monocyten und großen Lymphocyten, die ja in bedeutender Anzahl in den erweiterten Sinusen liegen und durch den Lymphstrom leicht herausgeschwemmt und dem Blute zugeführt werden können. Ferner liegt die Möglichkeit vor, daß der Prozentsatz dieser Zellen sich auf Kosten der sich im Lymphknoten regenden retikulären Zellen vergrößert, die sich loslösen, vergrößern, ins Blut gelangen und morphologisch vollkommen den Mononucleären, Monocyten und Übergangsformen gleichkommen.

In bezug der Eosinophilen herrscht zwischen dem Blutbilde und dem Zellbefund im Lymphknoten ein vollständiger Parallelismus. Das fast völlige Fehlen der Eosinophilen im Anfangsstadium der Krankheit fällt mit der schwachen Entwicklung der Eosinophilen in den Fällen zusammen, in denen der Tod verhältnismäßig früh eintrat, doch steigt ihr Prozentsatz bis auf 16 im Blute der Rekonvaleszenten und ihre Zahl bis auf 20—25 in einem Gesichtsfelde in den Schnitten der Lymphknoten im Stadium der Narbenbildung. Die Myelocyten, Erythroblasten und Normoblasten erwähnt *Waldmann* gar nicht, augenscheinlich fehlen sie im peripheren Blute, was auch durchaus verständlich ist: erstens ist ihre Zahl überhaupt sehr gering, zweitens, wäre ihre Zahl auch größer, so könnten sie dennoch im Blute fehlen: wir wissen, daß bei extramedullärer Blutbildung die myeloiden Zellen nicht immer

im Blute nachweisbar sind; drittens konnte *Waldmann* sie auch übersehen, da wohl kaum darauf zu rechnen ist, daß diese Zellen, die im Blute in so geringer Anzahl vertreten sind, gerade in den paar Tropfen nachweisbar wären, die das Material zu den Ausstrichpräparaten geliefert haben, und auf Grund welcher die hämatologischen Fragen erörtert werden.

Indem ich das von *Waldmann* beschriebene Blutbild anführe und gewisse Schlüsse über die Bedingtheit desselben durch den Zellbefund im Lymphknoten ziehe, bin ich doch weit davon entfernt, die beherrschende Rolle in dieser Beziehung dem Lymphknoten zuzuweisen, es lag mir nur daran, die Aufmerksamkeit darauf zu lenken, daß ihnen größere physiologische Bedeutung zukommt, als bisher angenommen worden ist, und hervorzuheben, daß bei der Bewertung der Veränderungen im morphologischen Blutbilde wir die Erklärung dazu nicht ausschließlich in den blutbildenden Eigenschaften des Knochenmarks zu suchen haben, das ja bei Toxämien stets in Mitleidenschaft gezogen wird, und beständig in größerem oder geringerem Maße das Bild einer Granulo- und Erythropoiese zeigt. Die Erklärung wird nur dann vollständig beweisend wirken, wenn nicht nur die blutbildenden Funktionen des Knochenmarks, sondern auch die extramedulläre Blutbildung in der Milz, den Lymphdrüsen, der Leber und den Nebennieren, wo sie beständig nicht nur intra- sondern auch extravasculär stattfindet, in Betracht gezogen wird¹⁾.

Mit dem Lymphapparat müssen wir hauptsächlich in den Fällen rechnen, in denen bei toxämischen Prozessen im umlaufenden Blute uns Hinweise auf Agranulocytose begegnen, speziell beim Vorkommen der unter dem Namen *Türkscher Reizzellen* bekannten Plasmazellen.

Auf Grund der obenerwähnten Erwägungen beantworte ich meine erste Frage von der Abhängigkeit des Zellbefundes im Blute von den Veränderungen des Zellbestandes im Lymphknoten, im positiven Sinne.

Auf die zweite von mir gestellte Frage allgemein hämatologischer Natur — welche Bedeutung den von mir festgestellten Elementen des myeloiden Gewebes zukommt, im Lichte der Theorie über die Entstehung dieser Elemente — will ich in Kürze und nur inwieweit es sich um die Lymphknoten handelt, folgendermaßen antworten: Im Lymphknoten gibt es unter normalen Bedingungen keine myeloiden Zellen, bei Dysenteriekranken jedoch können sie immer nachgewiesen werden. Woher stammen sie? Kann ihr Erscheinen durch die Differenzierung der dem Lymphknoten eigenen Zellen erklärt werden, oder liegt die

¹⁾ Mir ist es bisher gelungen, die extramedulläre Blutbildung bei der Gasgangräne, der spanischen Krankheit, dem Fleck- und Rückfalltyphus, und schließlich bei der Dysenterie nachzuweisen.

Mutmaßung nahe, daß sie in den Knoten durch das kreisende Blut hineingetragen werden?

Ziehen wir in Betracht, daß jegliche Toxämie, speziell also auch die Dysenterie, in größerem oder geringerem Maße von Granulo- und Erythropoese des Knochenmarks begleitet ist, so liegt die Erklärung scheinbar nahe, daß die von mir entdeckten Granulocyten dem Lymphknoten durch das zirkulierende Blut aus dem Knochenmark zugeführt werden, doch verlangt diese Annahme den Nachweis dieser Zellen im kreisenden Blute. Ob sie im Blute dysenteriekranker Kinder zu finden sind, weiß ich nicht, da mir darüber weder eigene Beobachtungen, noch Literaturangaben zur Verfügung stehen; im Blute von Erwachsenen, wie die Untersuchungen *Waldmanns* zeigen, fehlen sie gänzlich. Ich wage zwar nicht die Behauptung aufzustellen, halte es aber für sehr wahrscheinlich, daß sie auch im Blute der Kinder fehlen und folglich histogenetisch zu den Elementen des Lymphknotens gehören.

Von den lokalen Elementen käme nach der herrschenden Auffassung über die myeloide Metaplasie als Urzelle das Endothel in Betracht, doch zeigen gerade diese Zellen, außer Quellung, keinerlei Differenzierung, nur in einem einzigen Falle erschien das Endothel losgelöst, doch wage ich es nicht, diesen vereinzelt dastehenden Fall als Beweis für die Isolierung der Endothelzelle ins Treffen zu führen, da die Sektion in diesem Falle erst 5 Stunden nach dem Tode stattfand.

Folglich ist es mir nicht nur nicht gelungen, die Entstehung der myeloiden Zelle aus der isolierten, durch Quellung gerundeten Endothelzelle zu beweisen, sondern ich muß diese Annahme strikt zurückweisen, da für sie keine greifbaren Tatsachen sprechen.

Ebensowenig überzeugend sind auch die Hinweise auf die Entstehung der myeloiden Elemente aus den Zellen der Adventitia (*Pappenheim*), da diese Zellen tatsächlich nicht existieren, nur hypothetisch angenommen werden, und von mir nicht beobachtet worden sind.

Also bleiben von den lokalen Elementen nur zwei Zellformen übrig, die retikulären Formen und die Lymphocyten. Die ersten sondern sich in der Tat ab, werden freibewegliche Zellen, hypertrophieren und gelangen, wie ich schon sagte, möglicherweise ins Blut als große, einkernige Zellen, d. h. richtiger gesagt, in Form von großen Lymphocyten oder Monocytten, doch kann ich diese Annahme nicht durch einwandfreie histologische Bilder beweisen, die die Umwandlung ihrer Struktur und das Erscheinen der morphologischen Eigenheiten der Mutterzelle deutlich zeigen würden.

Ich kann nur die Behauptung aufstellen, daß die retikuläre Zelle im Lymphknoten in unveränderter Gestalt, mit ihrem acidophilen Protoplasma und ihrem blassen Kern, nichts weiter als eine phagocytäre Rolle spielt und zum Makrophagen verschiedenster Größe wird; für die

Voraussetzung jedoch, daß sie alle morphologischen Eigenheiten der Mutterzelle annimmt, ist der Beweis noch nicht erbracht.

So sind wir per exclusionem zum Schluß gelangt, daß die einzige mögliche Mutterzelle der große Lymphocyt ist, d. h. „die nicht differenzierte mesenchymale Wanderzelle, die Urmutter aller Blutelemente“ (*Maximow*), die jedoch unter normalen Verhältnissen die in ihrer Potenz liegenden Möglichkeiten einer Differenzierung nicht an den Tag legt, unter anormalen Verhältnissen jedoch, bei Veränderungen im Chemismus des Mediums, in der sich die Zelle entwickelt, differenziert sie sich zum Granulocyten, was von *Maximow* experimentell nachgewiesen ist, beim Kultivieren des Lymphknotengewebes in vitro bei Zusatz zum Plasma eines Knochenmarkextraktes, das den Chemismus desselben verändert. Dasselbe beweisen ferner die von mir erwähnten Versuche von *Babkina, Ssyssojew*. Dieser Schluß, zu dem wir per exclusionem gelangt sind, wird durch das histologische Bild in keiner Weise widerlegt. Ist es hier auch nicht gelungen, die so häufig bei experimenteller myeloider Metaplasie in den mesenterialen Lymphknoten des Kaninchens vorkommenden und so überzeugenden Bilder der allmählichen Differenzierung des großen Lymphocyt in Promyelocyt, Myelocyt, Metamyelocyt und polymorphkernigen Leukocyt nachzuweisen, so liegen doch immerhin genügend Beweise für die Entstehung der Myelocyten und Megakaryocyten gerade aus dieser Zelle vor; nichts Bestimmtes läßt sich nur von den Erythroblasten sagen, da diese Zellformen sehr vereinzelt vorkommen.

Somit kann auch für die Lymphknoten des Menschen die Tatsache der myeloiden Metaplasie bei Einwirkung des Dysenterietoxins, welches zweifellos den Chemismus des Mediums verändert, als erwiesen gelten. Wobei beim Menschen, wie auch beim Kaninchen, als ursprüngliche Mutterzelle für alle Zellen des myeloiden Gewebes der große Lymphocyt anzusehen ist.

Diese Tatsache bestätigt die Auffassung der Unitaristen (*Maximow, Weidenreich, Dominici, Ferrata*), die keinerlei Scheidung des lymphoiden vom myeloiden Gewebe zulassen und das Grundprinzip der Dualisten vom Vorhandensein zweier morphologisch und biologisch voneinander getrennten Zellen, der Lymphoblasten für das erstere, der Myeloblasten für das letztere, strikt leugnen¹⁾.

1) Die Frage von der myeloiden Metaplasie und die herrschenden Theorien über die Entstehung der verschiedenen Zellen des myeloiden Gewebes habe ich in meinem Aufsatz: „Experimentelle Untersuchungen über die myeloide Metaplasie“ eingehend behandelt und dieser Arbeit ein Verzeichnis der einschlägigen Literatur beigelegt.

(Vortrag gehalten in der St. Petersburger Pathologischen Gesellschaft 1921.
Ref. Kongreßzentralbl. f. d. ges. innere Med. Bd. 76, H. 3.)