

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin. — Prosektor: Dr. E. Christeller.)

Zur Frage der Lymphknötchen im menschlichen Knochenmark.

Von

Dr. Edmund Mayer und Dr. S. Furuta

Oberarzt am Institut aus Nagoya (Japan).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juli 1924.)

Das Auftreten von Lymphknötchen im menschlichen Knochenmark wurde lange Zeit hauptsächlich bei Kindern beschrieben und stets mit bestimmten Krankheiten in Verbindung gebracht.

Die 1. Mitteilung stammt von *Hedinger*⁹⁾ aus dem Jahre 1907 und betrifft ein rachitisches Kind mit sog. Status lymphaticus. Sodann hat *Oehme*¹⁸⁾ unter 21 rachitischen Kindern in 12 Fällen, ferner unter 4 nicht rachitischen Kindern in einem Falle Follikel im Femurmark beobachtet. *Aschenheim* und *Benjamin*¹⁾ fanden im Mark zweier Kinder mit Rachitis und Anaëmia pseudoleucaemia folliculäre Bildungen. *Stoccada*²²⁾ sah bei Kretinismus Lymphocytenhaufen bzw. Follikel im Knochenmark und machte Hypothyreose dafür verantwortlich. *K. Ziegler*²⁴⁾ und *H. Laissle*¹⁸⁾ haben bei perniziöser Anämie Lymphknötchen im Knochenmark erwähnt. Schließlich wäre noch der von *Banti*³⁾ beschriebenen Knötchen zu gedenken, des angeblichen Frühstadiums der Lymphadenosen, das in vielen Arbeiten eine Rolle spielt [vgl. z. B. *Masing*¹⁵⁾].

Die Sachlage änderte sich völlig durch die Veröffentlichung der Arbeit von *Askanazy*²⁾ im Jahre 1915. *Askanazy* hatte unter 126 wahllos zusammengestellten Fällen, vorwiegend Erwachsenen, 43 mal Lymphknötchen im Femurmark nachgewiesen, also in 34%. Ziemlich den gleichen Prozentsatz fand *Myauchi*¹⁶⁾ (unter *Wegelin*) in den Wirbeln; *Askanazys* Schülerin *O. v. Fischer*⁶⁾ kam dagegen beim Humerus auf 59%, in der Rippe auf 63%, im Wirbel sogar auf 82% positive Fälle.

Während *Askanazy* auf Grund seiner Untersuchung erklärte, daß die Erscheinung der Follikel im Knochenmark nichts Pathologisches sei, blieben andere Forscher bei der gegenteiligen Ansicht [*Schriddé*²¹), *Hartwich*⁸⁾]. *Kaufmann*¹¹⁾ erklärt die Frage für noch strittig, und auch *Naegeli*¹⁷⁾ scheint die Neuartigkeit und Bedeutung der *Askanazy*schen Mitteilungen nicht anzuerkennen.

Nun ist es manchmal schwer zu entscheiden, ob derartige Meinungsverschiedenheiten auf geographisch unterschiedlichem Verhalten des

Sektionsmaterials beruhen oder nur auf einer anderen Einstellung der betreffenden Forscher. So bemerkt *H. Hirschfeld*¹⁰⁾ als auffällig, daß aus Wien so viele Lymphosarkome beschrieben würden, während er selbst in Berlin noch nie einen entsprechenden Fall zu Gesicht bekommen habe. Andererseits bestritten führende Berliner Pathologen überhaupt die Berechtigung des Lymphosarkombegriffes [*Orth*¹⁹), *Lubarsch*¹⁴]). Gerade bezüglich des lympho-hämatopoetischen Apparates kommen ja geographische Verschiedenheiten durchaus in Frage, wie die verhältnismäßige Häufigkeit der Lymphogranulomatose in Ostpreußen beweist.

Um festzustellen, ob sich die in der Schweiz beobachteten Knochenmarksfollikel auch bei uns in Norddeutschland finden, ist die im folgenden niedergelegte Untersuchung vorgenommen worden.

Die besondere Veranlassung dazu bot ein Fall, den der eine von uns (M.) gemeinsam mit *G. Eisner*⁵) beobachtet hat. Der Fall zeigte eine schwere, fortschreitende Anämie und dauernde starke Lymphocytose, pathologisch-anatomisch jedoch eine allgemeine Atrophie des lymphatischen Apparates und nur im Femurmark große und dichtstehende Lymphknötchen. Es kam das Frühstadium einer zunächst auf das Knochenmark beschränkten Lymphadenose oder eine atypische perniziöse Anämie in Frage. Die Entscheidung hing hauptsächlich von der Bewertung der Lymphknötchen im Knochenmark ab.

Bei der Auswahl der Fälle für unsere Untersuchungsreihe wurde Wert gelegt: erstens auf Mannigfaltigkeit der Krankheitsarten, zweitens auf verschiedene Altersstufen, drittens auf Verschiedenartigkeit der makroskopischen Knochenmarkstypen vom reinen Fettmark bis zum durchweg roten Mark.

Die Entnahme des Markes aus dem längs aufgesägten Femur erfolgte an 3 Stellen:

A. vom proximalen Ende der Markhöhle, wo sie bereits etwas spongiös wird;

B. aus der Mitte der Diaphyse,

C. vom distalen, leicht spongiösen Ende der Markhöhle.

Unsere Stücke B und C stimmen mit den entsprechenden und ebenso bezeichneten *Askanazyschen* Stellen überein; unser Stück A dagegen gehört noch der Markhöhle an, während das proximalste Stück der *Askanazyschen* Reihe rein spongiös war.

Die Fixation erfolgte in Formalin oder Formol-Müller, die Einbettung in Paraffin. Die Größe der Schnitte betrug durchschnittlich 2 qcm, von jedem Block wurden im allgemeinen 4 Schnitte untersucht (2 Schnitte von 10 μ Dicke und 2 Schnitte von 5 μ), in einer Reihe von Fällen jedoch 10—12 Schnitte. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin, nach Bedarf auch mit *M&v*-Giemsa-Grünwald und mit Eisenhämatoxilin-van Gieson.

Die Ergebnisse sind in 2 Tabellen zusammengestellt. In der Tabelle 1 befinden sich 58 Fälle verschiedenster Art. Aus dieser Tabelle ausge-

schlossen und in einer besonderen Tabelle 2 vereinigt wurden nur Primärerkrankungen des Blutbildungsapparates, ferner Tuberkulose und Carcinose des Femurmarkes. Um zu veranschaulichen, ob die mikroskopische Untersuchung reines Fettmark ergab oder ob tätiges Mark angetroffen wurde, und in welchem Umfange, wurden 3 Bezeichnungen eingeführt:

F = reines Fettmark; Erythroblasten, Myeloblasten oder Myelocyten höchstens vereinzelt eingestreut.

m = wenig Markparenchym; entweder diffus verteilte, aber nur kleine Inseln, die nicht miteinander zusammenhängen (Abb. 1); oder

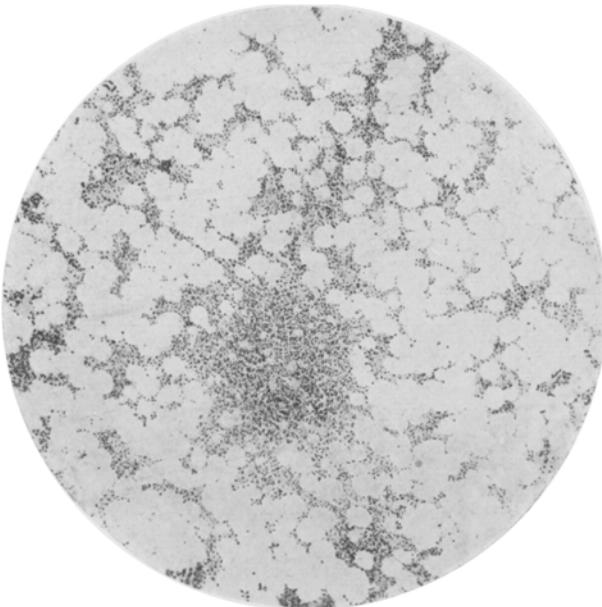


Abb. 1. Lymphknötchen in parenchymarmem Mark (Fall 14). Hämatoxylin-Eosin.
Zeiss A, Abbé zweilinsig, ChrysoidinfILTER 6. Vergr. 56:1.

größere Herde, aber nur vereinzelt; oder Beschränkung des Parenchyms auf die subcorticale Zone.

M = viel Markparenchym. Innerhalb des dichten Parenchyms erscheinen die Fettmaschen nur als Aussparungen, oder wenigstens sind die meisten Fettmaschen von mehreren Reihen Markzellen umrahmt (Abb. 2).

Als Lymphknötchen wurden nach *Askanazys* Vorgang „nur in sich geschlossene Knötchen aus typischen Lymphocyten gerechnet, welche schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fielen durch ihre dicht gelagerten, dunkel tingierten Kerne“. Die Grenzen der Lymphknötchen sind meist nicht ganz scharf, die Lymphocyten des Randgebietes liegen vielmehr lockerer und mischen sich oft mit myeloischen Zellen, beson-

ders Eosinophilen. Manchmal erstrecken sich auch von den Lymphknötchen aus Lymphocytenstränge weit zwischen die Fettmaschen. Die Größe der Follikel läßt sich nach dem Gesagten nur ziemlich roh ausdrücken und auf Größenunterschiede unter 50μ sollte keinesfalls Gewicht gelegt werden. Unsere Größenangaben beziehen sich nur auf das geschlossene Knötchengebiet mit gleichmäßig dicht gelagerten Lymphocyten. Diffus den Markparenchymzellen beigemischte spärliche Lymphocyten und Plasmazellen wurden auch von uns gelegentlich beobachtet, finden in dieser Arbeit aber keine weitere Berücksichtigung. Das kleinste geschlossene Lymphknötchen unserer Reihe

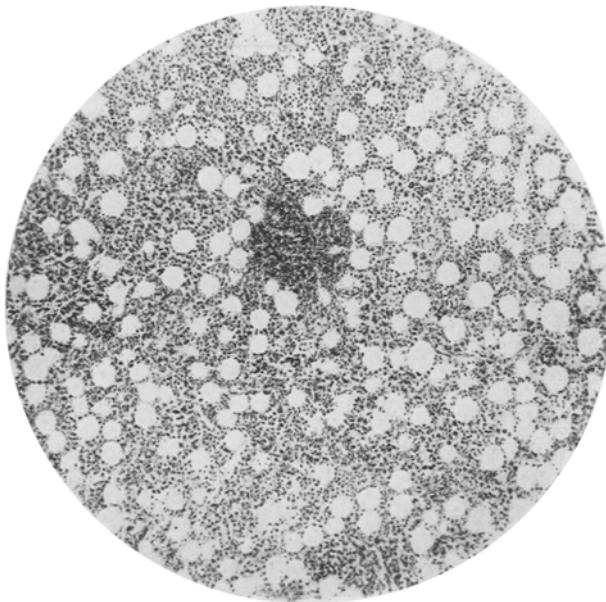


Abb. 2. Lymphknötchen in parenchymreichem Mark (Fall 10). Hämatoxylin-Eosin. Zeiss A, Abbé zweilinsig, Chrysoidinfilter 6. Vergr. 56:1.

mißt $180 \cdot 70 \mu$ (Nr. 55). Wir haben es besonders deshalb als „Follikel“ im Sinne *Askanazys* anerkannt, weil sich das charakteristische Blutgefäßchen darin nachweisen ließ. Die größten Lymphknötchen mit $500 \cdot 400 \mu$ Durchmesser besitzt Nr. 14. Hier fand sich auch die größte Dichtigkeit der Follikel, so daß bei Leitz Obj. 1 Okul. 1 Tubus 150 mm 4 Knötchen in einem Gesichtsfeld lagen. Dies war übrigens auch das Maximum der *Askanazyschen* Reihe. Keimzentren waren in keinem der Fälle angedeutet.

Überblicken wir nun die Tabelle Nr. 1, so zeigt sich, daß unter 58 Fällen 9 mal Follikel beobachtet wurden, also in 15,5%. *Askanazy* hatte unter 126 Fällen 43 positive, d. h. 34%.

Was die Zahl der Schnitte betrifft, so untersuchte *Askanazy* von jedem Block im allgemeinen Serien von 10—20 Schnitten (briefliche Mitteilung). Wir untersuchten zunächst nur 4 Schnitte von jedem Block; andererseits sind unsere Präparate der Fläche nach doppelt so groß als *Askanazys*. Da also 4 von unseren Schnitten etwa 8 *Askanazyschen* entsprachen, so schien die Wahrscheinlichkeit, Lymphknötchen zu treffen, für uns doch ein wenig verringert. Um festzustellen, wieweit sich durch größere Schnittzahl der Ertrag an positiven Fällen steigern läßt, wurden von 16 Blöcken, die bei der Untersuchung von 4 Schnitten keine Lymphknötchen gezeigt hatten, noch weitere 6—8 Schnitte angefertigt und durchgesehen. Wir kamen damit auf 10—12 Schnitte (etwa 20 *Askanazyschen* gleichzusetzen), doch blieben diese Blöcke nach wie vor negativ. Die 16 derart untersuchten Blöcke waren A und B von Nr. 4, 9, 22, 26, 31, 40, 42, ferner A von Nr. 7 und 53.

Hieraus folgt, daß die Wahrscheinlichkeit, Lymphknötchen anzu treffen, nicht einfach mit der Zahl der untersuchten Schnitte zunimmt. Man kann also auch nicht etwa erwarten, schließlich lauter positive Fälle zu bekommen, sobald man nur das gesamte Mark des Femur lückenlos untersuchen würde. Ähnlich kam auch *Paunz*²⁰⁾ bei der Untersuchung der Rundzellenherde in der Nebenniere zu dem Ergebnis, daß das Fehlen oder Vorhandensein der Herde von der Schnittzahl unabhängig sei. Hier scheint es sich allerdings — im Gegensatz zu den Lymphknötchen im Knochenmark — um zusammenhängende, die ganze Nebenniere durchsetzende Streifen zu handeln.

Eine Beziehung der Knochenmarkfollikel zur Krankheit des betreffenden Falles ist aus der Tabelle 1 nicht abzuleiten. Bei Stoffwechselkrankheiten, Infektionskrankheiten, Kreislaufstörungen sind sowohl positive als negative Fälle verzeichnet. Nur unter den Blastomen ist kein positiver Fall; doch kann daraus bei einer so kleinen Statistik kein Schluß gezogen werden, besonders da *Askanazy* auch in 7 Krebsfällen die Follikel fand. Dagegen fällt in der Tabelle 2 auf, daß die 4 perniziösen Anämien sämtlich positive Befunde ergaben. *Naegeli*¹⁷⁾ (S. 324) bestreitet allerdings das Auftreten lymphatischer follikulärer Bildungen im Knochenmark bei perniziöser Anämie. Sollte sich aber bei allen Fällen von perniziöser Anämie dieser Befund wiederholen, so würde *K. Zieglers*²⁴⁾ Lehre von der lymphatischen „Hyperplasie“ bei perniziöser Anämie doch einige Beachtung verdienen.

Nachdem von verschiedenen Seiten den Lymphocyten eine vorwiegend resorptive Funktion zugesprochen worden ist, liegt die Frage nahe, ob in den Fällen mit positivem Lymphknötchenbefund besondere Resorptionsreize nachzuweisen sind. Hierbei wären *allgemeine*, den ganzen Organismus betreffende, und *örtliche*, nur das Knochenmark betreffende Reize zu unterscheiden.

Die *allgemeinen* Resorptionsreize sind zur Zeit noch recht schwer zu überblicken. *Paunz*²⁰⁾ hat in seiner bereits erwähnten Arbeit versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rundzellherden der Nebenniere und der Resorption von Eiweißstoffen zu konstruieren. Er begründet diese Ansicht damit, daß in allen seinen positiven Fällen entweder körperfremdes, z. B. bakterielles, oder aber körpereigenes, z. B. aus Hirnerweichungsherden stammendes Eiweiß zur parenteralen Resorption gelangt sei. Nun dürfte es unter den Krankenhauspatienten nur ganz wenige geben, deren tödliche Krankheit ohne den Zerfall von Bakterien oder irgendwelchen Körperzellen verläuft. Obwohl also *Paunz* die Krankheiten seiner negativen Fälle nicht mitgeteilt hat, so ist doch anzunehmen, daß die bezüglich der Rundzellenherde negativen Fälle sich ebensogut mit Eiweißresorptionsvorgängen hätten in Verbindung bringen lassen wie die positiven. Solange auch in der Frage der Knochenmarkslymphknötchen keine Handhabe besteht, den Einfluß von allgemeinen Reizen zu beweisen, enthält man sich am besten jeder diesbezüglichen Hypothese.

Was nun die etwaigen *örtlichen* Resorptionsreize betrifft, so hat *Askanazy* sein Augenmerk auf die Ablagerung von Kohlepigment im Femurmark gerichtet. Er mußte jedoch jeden Zusammenhang mit den Lymphknötchen ablehnen. In unserer Reihe befindet sich kein Fall von Anthrakose des Markes. Wir haben nun, den Anregungen *Lubarschs* und seiner Schule folgend, in einer Anzahl unserer Fälle die Turnbullblaureaktion angestellt. Doch zeigte sich keinerlei Beziehungen zwischen dem Auftreten oder dem Grade der Markhämosiderose einerseits und den Lymphknötchen andererseits. Es gibt Fälle mit Follikeln und starker (Nr. 61), schwacher (Nr. 15) oder gänzlich fehlender (Nr. 10 und 14) Hämosiderose, und ebenso auch follikelfreie Fälle mit starker (Nr. 47 und 51) und schwacher (Nr. 998) Hämosiderose. Entgegen unserer Erwartung war sogar bei den Fällen von perniziöser, also hämolytischer Anämie die Menge des Hämosiderins sehr ungleich. Die Follikel selbst wurden übrigens stets hämosiderinfrei gefunden.

In der Tabelle 2 sind 3 Fälle von metastatischer Knochenmarkskarzinose aufgenommen worden. Am Rande wachsender Blastome finden sich bekanntlich häufig lymphocytäre Wälle. Außer dieser lokalen Reaktion hat *Kuczynski*¹²⁾ — wenigstens im Tierversuch — auch eine Fernwirkung der Blastome beobachtet, und zwar einen Bildungsreiz für Lymphocyten und Plasmazellen, z. B. in der Milz. Nun traten in unseren 3 Fällen mit Knochenmarksmetastasen ebenso wenig wie in den anderen Blastomfällen Follikel im Knochenmark auf; allerdings übt auch nicht jeder Krebs derartige Reize aus.

Von den 2 Fällen mit Miliartuberkulose des Femurmarkes zeigt der eine keine lymphatischen Bildungen, sondern rein epitheloid-

zellige Tuberkel mit Langhansschen Riesenzellen. Im anderen Falle bestehen die $900 \cdot 600 \mu$ großen Tuberkel aus einem epitheloid- und riesenzelligem Zentrum und einem 100μ breiten Lymphocytewall. Hier bleibt die Frage offen, ob die Tuberkel in vorgebildeten Lymphknötchen entstanden sind, oder ob man die Lymphocytanhäufungen auch als Reaktion auf die Tuberkelbacillen ansehen soll.

Die 2 Fälle von lymphatischer Leukämie sind aus folgenden Gründen für uns wichtig. Wenn die lymphocytäre Umwandlung des Knochenmarkes von etwaigen Follikeln ausgeht, wenn überhaupt das Frühstadium in Gestalt der *Banti*schen Knötchen zu Recht besteht, dann müßte ein zum Teil bereits lymphatisches Femurmark in dem noch nicht umgewandelten Gebiet Follikel oder Knötchen enthalten. Im Fall 64 sind A und B vollständig leukämisch umgewandelt, im Gebiet C ist das Innere des Markzylinders reines Fettmark, die subcorticale Schicht dagegen ist bereits leukämisch. Der Prozeß ist also in der Außenschicht des Markzylinders von proximal nach distal fortgeschritten, und zwar schalenförmig und nicht knötchenförmig. Und auch in dem noch aus Fettmark bestehenden zentralen Rest von C sind keine Knötchen vorhanden.

Der Fall von myeloischer Leukämie enthält im Femur Fasermark mit sehr weiten Capillaren, die mit myeloischen Zellen angefüllt sind. Der Fall wurde hier nur angeführt, weil *Gorony*⁷⁾ im sklerotischen Mark bei myeloischer Leukämie Lymphknötchen beschrieben hat.

Es bleibt noch die Verteilung der Follikel in den verschiedenen Abschnitten des Femurmarkes zu erörtern, wobei wir Tabelle 1 und 2 gemeinsam betrachten können. Wir sehen die Follikel fast ausschließlich in A und B und nur bei 2 perniziösen Anämien auch in C. Es besteht hierin Übereinstimmung mit *Askanazy*, der unter 43 positiven Fällen nur einmal den Abschnitt C beteiligt fand.

Eine wichtige Tatsache geht aus unseren Tabellen hervor: die Follikel finden sich niemals in reinem Fettmark, sondern nur in solchen Markgebieten, die größere oder kleinere Anteile myelo-erythropoetischen Parenchyms enthalten. Eine ähnliche Beobachtung machte *O. von Fischer* beim Humerusmark: Follikel wurden auch hier fast ausschließlich in rotem, hämatopoetischem Mark festgestellt. Auch *Askanazy* scheint nur ein einziges Mal Follikel in sehr parenchymarmem Fettmark gefunden zu haben. Dieser Punkt ist aus verschiedenen Gründen bedeutungsvoll. Zunächst würde sich der Unterschied zwischen den *Askanazyschen* Prozentzahlen und den verringern, erklären, wenn in der *Askanazyschen* Arbeit seltener Fettmark zur Untersuchung gekommen sein sollte als bei uns*). Bei *Askanazy* findet sich zwar keine

*) Berechnet man unsere 9 positiven Fälle nur auf die mit tätigem Mark (M oder m) versehenen 45 Fälle, so ergeben sich 20%.

Angabe darüber; da aber sein Abschnitt A spongiös ist, und gerade die proximale Epiphyse am häufigsten tätiges Mark enthält, so kann sich schon hierdurch der Prozentsatz an positiven Follikelbefunden verschieben.

Die Beschränkung der Lymphknötchen auf tätiges Mark steht ferner in Beziehung zu der Frage, ob die Lymphknötchen „etwas Normales“ sind. Wer auf dem Standpunkt steht, daß für die Röhrenknochen des Erwachsenen nur reines Fettmark normal ist, wird allerdings im „normalen Mark“ kaum Lymphknötchen finden. Die *Hartwicksche*⁸⁾ Forderung, die Untersuchungen „auf normales Oberschenkelmark, z. B. von plötzlich gestorbenen gesunden Individuen (Unglücksfälle)“ auszudehnen, würde möglicherweise zu diesem Ergebnis führen. Was aber die spongiösen Knochen betrifft, bei denen *O. von Fischer* in 63 bzw. 82%, *Myauchi* in 33% der Fälle Lymphknötchen nachwies, so würde hier die Untersuchung plötzlich Verstorbener wohl nichts Wesentliches ändern: denn in Wirbeln und Rippen ist ja rotes, tätiges Mark das Normale. Im übrigen rächen sich die Unklarheiten des medizinischen Normbegriffes auf Schritt und Tritt. *Schridde*²¹⁾ sagt über die *Askanazy*schen Lymphknötchen im Knochenmark: „Im funktionierenden Knochenmark von gesunden Kindern findet man nun niemals einen Lymphocyt. Schon hieraus geht hervor, daß der Befund von solchen Zellen eine pathologische Erscheinung ist.“ Hier wird offenbar die idealistische Norm gegen die statistische Norm ausgespielt. Aus dem gleichen Zwiespalt ist wohl auch die *Kaufmannsche*¹¹⁾ Bemerkung hervorgegangen, daß *Askanazy* und *O. von Fischer* recht häufig Lymphknötchen im Knochenmark gefunden hätten, daß deren Bedeutung aber strittig sei. Genaue Erörterung verdient die Stellung *Naegelis*¹⁷⁾ zu den Lymphknötchen im Knochenmark. In seinem Lehrbuch der Blutkrankheiten sagt er auf S. 138: „Freilich ist auch eine Existenz lymphatischer Bildungen im Knochenmark sichergestellt. Diese Formationen liegen aber extraparenchymatisch und sind normal nur minimal entwickelt in der Nähe der Gefäße; auch fehlen dem Knochenmark die Lymphgefäß. Dagegen kommen in pathologischen Fällen Lymphocytenucherungen im Knochenmark vor; so haben *Hedinger*, *Oehme* und andere die Existenz von Follikeln beschrieben, deren Zellen vom Knochenmarksgewebe aber scharf abgesetzt sind.“ S. 209 heißt es: „Follikuläre Bildungen fehlen und sind erst in letzter Zeit von *Hedinger* und *Oehme*, *Askanazy* v. *Fischer* u. a. als Ausnahme entdeckt worden.“ Lymphatische Bildungen bei Status lymphaticus, Rachitis und Lymphadenosen seien Formationen für sich, die von dem myeloischen Gewebe sich scharf abtrennen. Anschließend betont *Naegeli*, daß die Lymphocyten bzw. Follikel nicht aus den Parenchymzellen (d. h. myeloischen Zellen) hervorgehen, sondern aus vereinzelten in der Adventitia der Gefäße gelegenen

Lymphocyten. Auf S. 211 werden schließlich „kleine isolierte Follikel“ als normal bezeichnet. Gegenüber diesen Äußerungen *Naegelis* ist Verschiedenes zu bemerken. Ob man von einem „ausnahmsweisen“ Vorkommen sprechen darf, wenn auf 2 negative Fälle 1 positiver kommt, wie in der *Askanazyschen* Reihe, mag dahingestellt bleiben. Keinesfalls aber können die in 59—82% der Fälle positiven Befunde *O. v. Fischer* als „Ausnahme“ bezeichnet werden! Wenn *Naegeli* nur „minimal entwickelte lymphatische Bildungen“ und „kleine isolierte Follikel“ als normal anerkannt, so geben wir zu, daß die Follikel im Knochenmark durchschnittlich kleiner sind als in anderen Organen. Was damit gemeint ist, daß die Lymphknötchen extraparenchymatisch liegen, ist nicht völlig klar. Daß die Follikelzellen gegen das myeloische Gewebe scharf abgesetzt sind, trifft nicht zu. Schon die gute Abbildung von *K. Ziegler*²⁴⁾ zeigt das Gegenteil, *Askanazy* und *O. v. Fischer* betonen die innige Mischung des Follikelrandes mit den myeloischen Zellen, und auch wir können diese Tatsache nur bestätigen. Daß von einer isolierten oder extraparenchymatischen Lagerung nicht die Rede sein kann, wird durch unsere Abb. 2 veranschaulicht (man betrachte den Follikelrand in der Abbildung mit der Lupe!). In dem Bestreben, die Theorie der streng getrennten *Genese* der myeloischen und lymphatischen Zellen wie immer recht scharf herauszuarbeiten, hat sich *Naegeli* offenbar verleiten lassen, auch eine dauernd getrennte *Lagerung* der beiden Zellarten zu behaupten. Hier aber steht die Beobachtung entgegen.

So gibt denn auch *v. Domarus*⁴⁾ (S. 463) — ebenfalls ein überzeugter „Dualist“ — ohne weiteres zu, daß sich lymphatisches Gewebe mitten im myeloischen Parenchym entwickeln kann. Da *v. Domarus* die *Askanazysche* Arbeit noch nicht berücksichtigt, erübrigt sich hier eine weitere Erörterung seiner Ansichten.

Wenn wir nun abschließend die Frage „Sind Lymphknötchen im menschlichen Knochenmark normal?“ zu beantworten suchen, so ergibt sich folgendes. Wie bereits oben erwähnt, hat der Begriff Norm einen statistischen und einen teleologischen (idealistischen) Sinn. Die teleologische oder idealistische Norm — zum Teil mit „Gesundheit“ sich deckend — spielt zwar in der angewandten Biologie (Medizin, Tierzucht) die Hauptrolle. Doch fehlen zu ihrer Erforschung — also für die Zwecke der reinen Biologie — meist die Methoden. In der Lymphknötchenfrage müssen wir uns auf die Erörterung der statistischen Norm beschränken. Bei rein alternativer Fragestellung („positiv“ oder „negativ“) ist die statistische Norm gleichbedeutend mit „Majorität“. Es zeigte sich nun, daß in *Askanazys* Genfer Reihe jeder dritte Mensch, in unseren Berliner Untersuchungen jeder sechste Lymphknötchen im Femurmark besitzt: also haben die negativen Fälle in Berlin anscheinend eine stärkere Mehrheit als in Genf. Andererseits hat die

Untersuchung *O. v. Fischer* im Askanazyschen Institut im Humerus-, Wirbel- und Rippenmark eine Mehrheit der positiven Fälle ergeben. Es käme also in Betracht, daß geographische Unterschiede (Genf—Berlin) und anatomisch-regionäre Unterschiede (z. B. Femur-, Humerus-, Rumpfknochen) bestehen. Wir möchten uns jedoch derartiger Schlüsse enthalten, denn vorläufig sind Statistiken dieser Art eine recht rohe Sache: kann doch das Haupterfordernis einer Statistik, die Angabe der Fehlerbreite, nicht erfüllt werden!

Wir haben auf die Unterschiede hingewiesen, die aus der Bevorzugung von rotem oder gelbem Mark sowie aus kleinen Schwankungen in der Entnahmestelle entspringen können. Wir haben empirisch gezeigt, daß die Schnittzahl keinen *großen* Einfluß auf die Zahl der positiven Befunde hat; trotzdem bestehen natürlich Beziehungen zwischen dem untersuchten Markvolum und der Wahrscheinlichkeit, Knötchen zu treffen. Wir möchten also in den vorliegenden Zahlen nur eine erste grobe Annäherung erblicken.

Wie man nun auch die erwähnten Prozentzahlen bewerten mag — so viel ist klar, daß man vor den *Askanazyschen* Untersuchungen nicht annähernd mit einer solchen Häufigkeit der Lymphknötchen im Knochenmark gerechnet hatte. Ferner ist sichergestellt, daß die Lymphknötchen im Knochenmark auch bei Menschen vorkommen, bei denen durchaus kein Anhaltspunkt für eine Erkrankung des lymphohämato-poetischen Systems vorliegt. Diese beiden Tatsachen sind in der Wiedergabe von *Schriddé*, *Naegeli* und *Kaufmann* nicht hinreichend zum Ausdruck gekommen.

Welche Folgerungen lassen sich nun aus den genannten Ergebnissen ziehen?

Für die Histogenese der Leukämien ergibt sich insofern kein neuer Gesichtspunkt, als schon lange das lymphatische Gewebe als ubiquitär galt. Doch ist, wie *Askanazy* betont, die Kluft zwischen dem lymphatisch-leukämischen Mark und seinen gewöhnlichen Zuständen durch den Nachweis der häufigen Follikel überbrückt worden.

Nach Ansicht *Wegelins*²³⁾ muß man die früher im Knochenmark als heterotop angesehenen lymphatischen Bildungen auf Grund der Untersuchungen von *Askanazy* und *O. v. Fischer* nunmehr als autochthon betrachten. Uns scheint jedoch die Häufigkeit der Lymphknötchen ohne Einfluß auf die Frage, ob sie eingewanderten („heterotopen“) Lymphocyten oder örtlichen („autochthonen“) Adventitialzellen ihre Herkunft verdanken. Ebensowenig ist die Frage, ob einer lymphatisch-leukämischen Wucherung vorgebildete Lymphome, eingewanderte Lymphocyten oder beides zugrunde liegen, ihrer Lösung nähergekommen.

In diagnostischer Hinsicht ist der Befund von Knochenmarkfollikeln mit größter Vorsicht zu beurteilen. Nur wenn die Knötchen

durch Zahl und Größe über die bei *Askanazy*, *O. v. Fischer* und in dieser Arbeit beschriebenen hinausgehen, kann von einer Hyperplasie die Rede sein (vgl. *Askanazy* sowie *G. Eisner* und *Edm. Mayer*). Das bloße Vorhandensein von Lymphknötchen im Knochenmark wird man nicht mehr verwerten dürfen. Denn bei derartig häufigem Auftreten lassen sich keine Beziehungen zu bestimmten „pathologischen“ Vorgängen im Körper aufstellen. Erst wenn sich bei irgendeiner Krankheit das regelmäßige Fehlen oder Vorhandensein der Knötchen zeigen sollte, wären Zusammenhänge zu behaupten. Derartige einwandfreie Korrelationen könnten uns dann — neben den von *Askanazy* geforderten Tierversuchen — die Kenntnis der Faktoren vermitteln, welche die Ausbildung des lymphatischen Gewebes in einem bestimmten Organ oder Bezirk regeln.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Aschenheim* und *Benjamin*, Über Beziehungen der Rachitis zu den hämatopoietischen Organen. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **97**. 1909. — 2) *Askanazy*, Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **220**. 1915. — 3) *Banti*, Die Leukämien. *Zentralbl. f. Pathol.* **15**. 1904. — 4) *v. Domarus*, Chronische Leukämien. *Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie v. Kraus-Brugsch* **8**. 1920. — 5) *Eisner, Georg*, und *Edmund Mayer*, Zur Differentialdiagnose zwischen perniziöser Anämie und atypischer Lymphadenose. *Zeitschr. f. klin. Med.* **100**, 1924. — 6) *v. Fischer, O.*, Über die Lymphknötchen im menschlichen Humerus-, Wirbel- und Rippenmark. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **20**. 1917. — 7) *Gorony*, Über Knochenmarksriesenzellembolie im großen Kreislauf. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **249**. 1924. — 8) *Hartwich*, Bakteriologische und histologische Untersuchungen am Fettmark der Röhrenknochen bei Abdominaltyphus. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **26**. 1922. — 9) *Hedinger*, Über die Kombination von Morbus Addisonii mit Status lymphaticus. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **1**. 1907. — 10) *Hirschfeld, H.*, Blutkrankheiten und Geschwülste. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **19**. 1923. — 11) *Kaufmann*, Lehrbuch d. spez. pathol. Anatomie. **7**. u. **8**. Aufl. 1922. — 12) *Kuczynski*, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen I. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **234**. 1921. — 13) *Laissle, H.*, Über schwere Anämien mit atypischem und wenig typischem Befund. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **99**. 1910. — 14) *Lubarsch*, Über Lymphogranulomatose. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1918, Nr. 30. — 15) *Masing*, Zur Leukanämiefrage. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **94**. 1908. — 16) *Miyauchi*, Zur Kenntnis der Carcinommetastasen im Knochensystem. *Inaug.-Diss. Bern* 1916. — 17) *Nuegeli*, Blutkrankheiten. **4**. Aufl. 1923. — 18) *Oehme*, Lymphfollikel im kindlichen Knochenmark. *Münch. med. Wochenschr.* 1909, S. 446. — 19) *Orth*, Diagnostik. **8**. Aufl. 1917. — 20) *Paunz*, Über die Rundzellenherde in den Nebennieren. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **242**. 1923. — 21) *Schridde*, Die blutbereitenden Organe. *Aschoffs Lehrbuch d. pathol. Anat.* **4**. Aufl. 1919. — 22) *Stoccarda*, Untersuchungen über die Synchondrosis sphenooccipitalis und den Ossificationsprozeß bei Kretinismus und Athyreosis. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **61**. 1915. — 23) *Wegelin*, Über Lymphfollikel mit Keimzentren im Thymusmark. *Zentralbl. f. Pathol.* **29**. 1918. — 24) *Ziegler, K.*, Über die Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anämie. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **99**. 1910.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Alter, Ge- schlecht	Art des Markes in A B C	Lymphknötchen Sitz in Größe in μ	Krankheit	Sek- tions- Nr.
1	13 w	m m F	A u. B	200 · 160 Ileus, Peritonitis	1065/23
2	14 m	m M F	—	— Otogener Kleinhirnabsceß	1088/23
3	14 w	m m F	—	— Eiterige Tonsillitis, Endokarditis, Sepsis	1274/23
4	17 w	M m F	—	— Sepsis post abortum	56/24
5	21 w	M m F	—	— Lungentuberkulose	998/23
6	22 m	F F F	—	— Primäres Peritonealcarcinom	843/23
7	25 w	M m m	B	250 · 220 Coma diabeticum	1001/23
8	26 m	m m m	—	— Sekund. Schrumpfmieren, Urämie	1091/23
9	27 m	m m F	—	— Schrumpfmieren, Lymphknotentuberkulose	1035/23
10	28 w	M m F	A	300 · 200 Eklampsie, Bronchopneumonie	1026/23
11	29 w	M m F	—	— Eklampsie	829/23
12	29 w	m F F	—	— Periarteritis nodosa	1167/23
13	30 w	M M m	—	— Sepsis	844/23
14	34 w	m m —	A u. B	500 · 400 Hirnabscesse	1030/23
15	35 m	M m F	A	250 · 200 Splenomegalie nach Malaria, Pneumonie	643/23
16	38 m	M m F	—	— Endocarditis lenta	587/23
17	38 m	M F F	—	— Lebercirrhose, Angina, Sepsis	1138/23
18	38 m	m m F	—	— Chronische Pneumonie	16/24
19	39 m	F F F	—	— Coma diabeticum	1155/23
20	45 w	F F F	—	— Colitis ulcerosa chronica	14/24
21	45 w	M m F	—	— Pyosalpinx chronica, Peritonitis	20/24
22	47 m	M M F	—	— Lebersyphilis, Phlegmone, Sepsis	1153/23
23	49 m	m m F	—	— Hodensarkom	1137/23
24	50 m	m F F	—	— Gallenblasencarcinom	83/24
25	51 w	M m F	—	— Portiocarcinom, Sepsis	808/23
26	51 w	M m F	—	— Mammacarcinom	991/23
27	52 m	m F m	—	— Narbige Schilddrüsenatrophie, Pleuratuberkul.	1078/23
28	54 m	F F F	—	— Magencarcinom	1196/23
29	55 w	F F F	—	— Otogene Meningitis	86/24
30	57 m	F F F	—	— Kehlkopfcarcinom, Lungenabsceß	1192/23
31	57 m	F F F	—	— Aortensyphilis	21/24
32	59 m	m F F	—	— Wirbelosteomyelitis, Psoasabsceß	1118/23
33	60 w	m m F	—	— Hydronephrot. u. vasculäre Schrumpfmieren	1169/23
34	60 m	F m F	B	270 · 200 Aortensyphilis	25/24
35	61 m	m F F	—	— Bronchialcarcinom	1145/23
36	61 m	m F F	A	230 · 200 Arteriosk. Herzaneurysma, Hirnplexie	27/24
37	61 m	m F F	—	— Rectumcarcinom	647/23
38	61 w	m m F	—	— Glioma cerebri	84/24
39	63 w	M m F	—	— Pleuraempyem	1143/23
40	63 m	F m F	—	— Kardiakarzinom, Darmtuberkulose	87/24
41	65 m	m m F	—	— Magencarcinom	1107/23
42	65 m	m m F	—	— Sarkom der Harnblase	1154/23
43	66 m	F F F	—	— Kardiakarzinom	809/23
44	66 m	M m F	—	— Lungen- und Darmtuberkulose	1144/23
45	67 m	F F F	—	— Bronchopneumonie	1162/23
46	67 m	F F F	—	— Oesophaguscarcinom, Endokarditis	1163/23
47	67 w	m F F	—	— Paralysis agitans, Arteriosklerose	35/24
48	68 w	M M F	—	— Strangdegeneration im Rückenmark, Pneumonie	1273/23
49	69 w	F F F	—	— Aortensyphilis	1161/23
50	69 w	F F F	—	— Miliartuberkulose, schwere Anämie	7/24
51	69 w	m m m	—	— Herzinsuffizienz, Stauungsorgane	1152/24
52	71 m	m F F	—	— Arteriosklerose, Alterstuberkulose	1058/23
53	71 w	M M F	B	250 · 200 Pankreascarcinom, Aortensyphilis	12/24
54	72 w	M m m	—	— Eiterige Cholocystitis	811/23
55	74 w	m m F	A	180 · 70 Arteriosklerose, Lungenblutung	1064/23
56	75 w	M m F	—	— Miliartuberkulose	1120/23
57	76 w	m F F	—	— Apoplexie cerebri	860/23
58	78 w	F F F	—	—	153/24

Tabelle II.

Lfd. Nr.	Alter, Geschlecht	Beschaffenheit des Markes in			Lymphknötchen		Krankheit	Sektions- Nr.
		A	B	C	Sitz in	Größe in μ		
59	63 w	M Hs*) schwach	M Hs mittel	m Hs neg.	A u. B	250-200	Perniziöse Anämie	1045/23
60	54 m	M Hs mittel	M Hs mittel	M Hs mittel	B	200-200	Perniziöse Anämie	G./23
61	73 w	M Hs stark	M Hs stark	M Hs stark	B u. C	350-150	Perniziöse Anämie	1094/23
62	68 w	M Hs negat.	M Hs negat.	M Hs neg.	B u. C	150-100	Perniziöse Anämie	1295/23
63	68 m	Lymphatisch, mit Fettmaschen	—	—	—	—	Chron. lymphat. Leuk- ämie	576/23
64	47 m	Lymphatisch u. etwas myeloisch	Ebenso	Subcorti- cal eben- so, aber zentral Fett	—	—	Chron. lymphat. Leuk- ämie	134/24
65	31 m	Fasermark, mit myeloischen Zellen in Capillaren	Ebenso	Ebenso	—	—	Chron. myeloische Leukämie	873/23
66	17 m	M. Tuberkel	M. Tuberk.?	F	A? B?	Tuberkel: 900-600	Miliartuberkulose	1029/23
67	42 m	M. Tuberkel	m	F	—	—	Miliartuberkulose	151/24
68	32 w	F	F, herdf. Metasta- sen	F	—	—	Mammacarcinom	1168/23
69	61 m	m	m, herdf. Metasta- sen	F	—	—	Bronchialcarcinom	82/24
70	46 w	Diffuse Metasta- sierung, da- zwischen Faser- mark und mye- loische Inseln	Ebenso	Ebenso	—	—	Magencarcinom	208/24

*) Hs = Haemosiderosis.