

Über experimentelle, toxische Schädigungen des lymphatischen Gewebes durch Arsen.

Von
Prof. J. Wätjen.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. Dezember 1924.)

Die Bedeutung des lymphatischen Gewebes für den Organismus liegt keineswegs allein in seiner hämatopoetischen Funktion als Hauptbildungsstätte der Lymphocyten, sondern auch in seiner Rolle als Schutzapparat, der auf infektiöse und infektiös-toxische Reize hin deutliche Reaktionen zeigt. Nach neueren Anschauungen stehen die lymphatischen Apparate auch funktionell in enger Beziehung zu resorptiven Leistungen des Körpers [*Askanazy*¹⁾, *Rössle*²⁾].

Diese Vielseitigkeit der funktionellen Betätigung des lymphatischen Gewebes kommt schon zum sinnfälligen Ausdruck in seiner anatomischen Anordnung und Verbreitungsart, ferner in dem verschiedenartig gestalteten Grade seiner Entwicklungsstärke im Bereich der einzelnen Körpergegenden. Neben der Einschaltung in das Lymph- und Blutgefäßsystem, in Gestalt organartiger oder knötchenförmiger Ansammlungen lymphatischer Gebilde (Lymphknoten, Milz), findet es sich mehr flächenhaft ausgebreitet an den oberen Luft- und Speisewegen, und als dichte Auskleidung, allerdings wechselnder Stärke, längs des gesamten Magen-Darmschlauches.

Nur eine weitgehende Anpassungsfähigkeit wird das lymphatische Gewebe in den Stand setzen, diesen mannigfachen Ansprüchen an seine Funktion Genüge zu leisten, und dies wird auch in seinem morphologischen Verhalten zum Ausdruck kommen, von dem nicht erwartet werden kann, daß es ein unveränderliches Fixum darstellen wird.

Welcher Art die Einflüsse nun sein müssen, um diese oder jene morphologisch erkennbare Umstimmung am lymphatischen Apparat hervorzurufen, können wir im einzelnen noch nicht sicher bestimmen, vor allem hinsichtlich der resorptiven Leistung. Ganz allgemein gefaßt, wird man sagen können, daß, wenn man mit *Rössle*³⁾ das Lymphgewebssystem als ein mesodermales Verdauungsorgan auffaßt, es an Stoffwechselvorgängen weitgehend beteiligt sein wird, wobei es mit Abbau-

produkten des normalen Gewebslebens in Berührung kommt. Diese Abfallstoffe des normal geleiteten Stoffwechsels werden als Reizstoffe Reaktionen des lymphatischen Gewebes auslösen, und es ist durchaus denkbar, daß bei Stoffwechselstörungen diese angenommenen Reizstoffe verstärkte Reaktionen hervorrufen, weil ihre Wirkung sich nach der toxischen Seite hin verschoben hat. Es spielt diese Annahme für die Auffassung der sekundären Natur des sog. Status lymphaticus eine bedeutungsvolle Rolle, worauf nur hingewiesen sei, ohne an dieser Stelle auf das noch immer umstrittene Problem des Status lymphaticus näher einzugehen. Daß zweifellos Ernährungs- und Stoffwechselvorgänge für die Morphologie des lymphatischen Gewebes von weitgehender Bedeutung sein können, geht aus *Kuczynskis*⁴⁾ Untersuchungen und Beobachtungen hervor, die uns gewisse Einblicke in die Gesetzmäßigkeit zwischen Reaktionen des lymphatischen Apparates und Abbauprodukten aus einseitig veränderten Ernährungsformen gestattet haben.

Während die Kenntnis von Wesen und Wirkungsweise endogener Stoffwechselttoxine auf das lymphatische Gewebe noch im Anfangsstadium sich befindet, sind wir über das Verhalten desselben Einwirkungen infektiös-toxischer Ätiologie gegenüber besser unterrichtet. Hier nehmen vor allem die Untersuchungen über die Veränderungen der lymphatischen Apparate bei der Diphtherie einen breiteren Raum ein. Ausgehend von Befunden *Bizzozeros*⁵⁾ sind weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand von *Oertel*⁶⁾, *Bullock* und *Schmorl*⁷⁾, *Barbacci*⁸⁾, *Waschkewitz*⁹⁾ u. a. angestellt worden, welche die Befunde *Bizzozeros* bestätigen und ergänzen konnten. In guter Übereinstimmung haben diese Arbeiten ergeben, daß die Beeinflussung des lymphatischen Gewebes bei der Diphtherie eine recht bedeutende sein kann, daß sie keineswegs nur regionär begrenzt zum Vorschein kommt, sondern auch in weiter Entfernung vom eigentlichen Krankheitsherd. Gerade dieser Umstand führte dazu, hierfür den Giftanteil der diphtherischen Infektion verantwortlich zu machen, was dann durch experimentelle Untersuchungen besonders auch amerikanischer Autoren [*Councilman*, *Mallory* und *Pearce*¹⁰⁾, *Welch* und *Flexner*¹¹⁾] mit Diphtherietoxinimpfungen durchaus bestätigt wurde.

*Ssyssojew*¹²⁾ ist neuerdings den toxischen Einflüssen bei der Dysenterie nachgegangen, bei der er schädigende, aber auch zu Wucherungsvorgängen anregende Wirkung im Bereich der Gekröselymphknoten bakteriellen, aber auch durch Gewebszerfall im Darm entstandenen histiogenen Toxinen zugesprochen hat.

Nach *Matko*¹³⁾ ruft die Typhusvaccine im ganzen lymphatischen Apparat charakteristische Veränderungen hervor, die er als Zeichen erhöhter Tätigkeit zusammenfaßt und mit der Bildung von Schutzstoffen von seiten des Körpers in biologischen Zusammenhang bringt.

Schon vor *Matko* hat *Askanazy*¹⁴⁾ Gelegenheit gehabt, die Wirkung des Typhusschutzimpfstoffes auf einen regionären Lymphknoten zu studieren, wobei er als Charakteristikum das Nebeneinander von regressiven, das eigentliche lymphatische Gewebe umfassenden, und progressiven, am Stützgewebe erkennbaren Veränderungen hervorgehoben hat.

Eine gegenüber infektiös-toxischen Schädlichkeiten, vornehmlich bei der Diphtherie, in ihrem morphologischen Ausdruck sehr ähnelnde Empfindlichkeit, haben die lymphatischen Apparate auch andersartigen Einflüssen exogener Natur gegenüber gezeigt, wofür die Beobachtungen über die Einwirkungen von Röntgenstrahlen und von Benzol ein Beispiel sind. Hier sind besonders die Untersuchungen von *Heineke*¹⁵⁾ und *Selling*¹⁶⁾ zu nennen, welche die hochgradige Beeinflussung lymphatischer Elemente bis zu weitgehendem Schwund durch die strahlende Energie und das Benzol dartun konnten, gleichzeitig die schnelle Fähigkeit der Regeneration des lymphatischen Gewebes nachgewiesen haben. Die histologischen Bilder der regressiven Veränderungen gleichen den von der Diphtherie her bekannten weitgehend.

Ich konnte ein gleiches Verhalten der lymphatischen Apparate dem anorganischen Arsen gegenüber nachweisen und habe einen Teil dieser Beobachtungen schon früher an anderer Stelle¹⁷⁾ kurz mitgeteilt. Wenn ich im Folgenden über weitere experimentelle Untersuchungsreihen mit diesem Gift berichten will, so tue ich es einmal, weil die früheren Beobachtungen in mancher Hinsicht der Ergänzung bedurften, und weil in der Literatur über die Arsenvergiftung hinsichtlich dieser Einwirkungsart in größerem Zusammenhang nichts zu finden ist, dann aber auch, weil experimentell-toxische Beeinflussungen unsere Kenntnis über Reaktionsart und dabei vorkommende Veränderungen des geweblichen Aufbaus der lymphatischen Apparate nur fördern können.

Bei den Versuchen, über die ich seinerzeit berichtet habe, handelt es sich um Vergiftungen mit arseniger Säure bei Hunden, die durchweg mittels intravenöser Gaben akut vergiftet waren und bei der Sektion ein Bild der Arsenvergiftung erkennen ließen, das von derartigen Vergiftungen beim Menschen nicht abwich. Histologisch fanden sich größtenteils sehr schwere Veränderungen an den lymphatischen Apparaten der Milz und des Darmes, an den Gaumenmandeln und Lymphknoten, die in hochgradigem Zerfall, vor allem der Innenräume der Milzlymphknötchen und der Sekundärknötchen in den anderen Teilen der lymphatischen Gewebsansammlungen bestanden.

Die damaligen Versuche, die in Rücksicht auf pharmakologische Fragen unternommen worden waren, deswegen einseitig gestaltet wurden und in histologischer Hinsicht gleichförmige Ergebnisse erkennen ließen, konnten die interessante Frage über die Einwirkung des anorganischen Arsens auf die Zellen des lymphatischen Gewebes in ihrer

Gleichförmigkeit nicht umfassend genug zur Klärung bringen. Es blieben noch die weiteren Fragen offen, ob auch bei andersartigem Tiermaterial, bei veränderter Art der Gifteinverleibung, bei verschiedenartiger Dosierung und dadurch willkürlich zu beeinflussender Lebensdauer der betreffenden Tiere, gleiche, ähnliche oder abweichende Wirkungen am Lymphgewebssystem zu beobachten wären, vor allem, ob sich grundsätzliche Änderungen ergeben würden bei akuter und chronischer Vergiftung.

Aus diesen Gründen entschloß ich mich, die Versuche mit anorganischem Arsen weiterzuführen und wählte als Versuchstier das Kaninchen, das, wie auch *Cloetta*¹⁸⁾ hervorhebt, ebenso wie der Hund, ein Tier ist, das gegenüber dem Arsen, ähnlich wie der Mensch, eine große Empfindlichkeit besitzt. Bei einigen Versuchen wurde auch an Katzen experimentiert, die sich ebenfalls als brauchbar erwiesen.

Die erste Versuchsreihe betrifft Vergiftungen, die denen am früher untersuchten Hundematerial insofern gleichgestaltet wurden, als auch hier ein kurzfristiger Verlauf mit einmaliger, tödlicher Giftdosis gewählt wurde, nur mit dem Unterschied, daß die Gifteinspritzung noch schneller erfolgte als bei den Hunden, bei denen eine tropfenweis erfolgende, in einem Zeitraum von durchschnittlich 2 Stunden beendete Giteinführung in die Blutadern angewandt worden war. Außerdem wurde bei meiner ersten Versuchsreihe neben der intravenösen auch die subcutane Vergiftungsart angewandt.

Für diese, wie für die anderen Versuchsreihen wurde Arsenik in physiologischer Kochsalzlösung gelöst mit geringem Alkalizusatz zur besseren Löslichkeit. Über den makroskopischen Sektionsbefund bei dieser Versuchsreihe läßt sich im Zusammenhang sagen, daß so schwere, der menschlichen Arsenvergiftung gleichende Darmbefunde, wie sie bei den Hunden sich fanden, nicht gesehen wurden. Eine leichte Rötung der Darmschleimhaut, häufig dünnflüssiger Kot in den unteren Abschnitten des Dünndarms bis zur Ileocoecalklappe, manchmal gelbweißliche Schleimflocken enthaltend, zeigten sich durchschnittlich stets bei allgemeiner Blutfülle der Gefäße und Organe der Bauchhöhle. Die Peyerschen Haufen traten fast immer als stärker geschwollene, von außen durch die dünne Darmwand schon leicht erkennbare Gebilde hervor.

Die erste Versuchsreihe umfaßt 9 Versuche an 7 Kaninchen und 2 Katzen. Die für unsere Untersuchung wichtigen histologischen Befunde seien an der Hand kurzer Auszüge der Versuchsprotokolle im folgenden wiedergegeben:

Kaninchen I. Gewicht 2500 g. Arsen 0,04 g; intravenös; Lebensdauer ca. 6 St.

Milz: Große, gut entwickelte Lymphknötchen, von denen die meisten, aber nicht alle, aufgehellte Innenräume in zentraler, oft auch etwas exzentrischer Lage bei schwacher Vergrößerung erkennen lassen, die sich scharf von der umgebenden

Rindenschicht abheben. Die starke Vergrößerung zeigt, daß diese Innenräume von einem Trümmerfeld zerfallener Zellen und Kerne gebildet werden, große Mengen freiliegender Chromatinbröckel enthalten, daneben Zellen mit Kerndegenerationen der verschiedensten Art. Ungleichmäßig zwischen diesen Kernzerfallsmassen verstreut finden sich große, protoplasmareiche Zellen mit gut erhaltenen blassen Kernen ovaler oder mehr rundlicher Gestalt, die in ihrem Zelleib in großer Zahl Kerntrümmer aufgenommen haben. Manche dieser Zellen weisen einen feintropfigen Lipoidgehalt auf. Diesen Innenraum umgibt nach außen eine durchweg aus guterhaltenen, ausgereiften Lymphocyten sich zusammensetzende Rindenschicht, in der vereinzelt größere mit Kernbröckel erfüllte, denen im Innenraum beschriebenen gleichende Zellen zu sehen sind. Neben derart veränderten Lymphknoten liegen andere, die eine zentrale Aufhellung nicht erkennen lassen. Starke Vergrößerung zeigt bei diesen das gesamte Knötchen aus gleichgroßen, dunkelkernigen Lymphocyten zusammengesetzt, an denen vereinzelt Kerndegenerationen meist in der Nachbarschaft der zentralen Knötchenarterie vorkommen, aber nur in geringem Grade mit eben erkennbarer Auflockerung des Zellgefüges. Einige große, Kernbröckel enthaltende Phagocyten finden sich dann an diesen Stellen. Die Rindenschicht solcher Knötchen weist keine Veränderungen auf. — In den mit Blut strotzend gefüllten Milzsinus der Pulpa kommen mit Kernbröckel beladene große Zellen nicht allzu reichlich vor, daneben finden sich mit Hämosiderin erfüllte Sinusendothelien, die von ihrer Unterlage gelöst sind. Selten sieht man in diesen Zellen Aufnahme von unveränderten roten Blutkörperchen.

Gaumenmandeln (GM): Im Innenraum der Sekundärknötchen sind die gleichen starken Kernzerfallserscheinungen, wie innerhalb der Mehrzahl der Milzlymphknötchen, festzustellen. Auch hier im Bereich der zentralen Kernzerfallszone die mit Chromatinbröckel beladenen protoplasmareichen, hellkernigen Zellen. Die Sekundärknötchen zeigen nicht alle gleich schwere Grade des Kernzerfalls. In manchen besteht im Innenraum nur eine leichte Auflockerung, in deren Bereich große, mit Kernbröckel beladene Zellen aber niemals vermißt werden. Die aus Lymphocyten bestehenden äußeren Rindenschichten der Knötchen sind im wesentlichen unverändert. Das lymphatische Gewebe zwischen den Sekundärknötchen weist weniger starken Kernzerfall auf, hat jedoch auch Stellen stärkerer Auflockerung, innerhalb derer das Auftreten großer phagocytierender Zellen besonders auffällt. In diesen Zellen sieht man gleicherweise, wie in den Zonen stärksten Kernzerfalls, oftmals Kernteilungsfiguren. Sämtliche Haargefäße zeigen beträchtliche Blutfülle. An dem die Oberfläche und Krypten überziehenden Epithel fehlen Veränderungen. Die in der Nachbarschaft der Gaumenmandeln liegenden Schleimdrüsen sind unversehrt.

Lymphknoten (Ly.-Kn.) aus dem Gekröse (Gekr.): In den Innenräumen der Sekundärknötchen der Rindenschicht des Lymphknotens in wechselnder Stärke Zeichen des Kernzerfalls mit deutlichem Hervortreten der großen Phagocyten. Zwischenknötchenzone und Markstränge zeigen nur wenig Kernzerfall. In den Lymphsinus besonders der Lymphknotenmarkschicht reichliches Vorkommen von Kernbröckel enthaltenden großen Zellen.

Darm (Wurmfortsatz [Wfs.], Peyersche Haufen [P.H.]): Die im Fundus [Czermack¹⁹] in den basalen Abschnitten liegenden Teile der Sekundärknötchen sind stark aufgehellte und in ihrem Gefüge gelockert. Zwischen der Unmenge von Bröckeln zerfallender Kernsubstanz ist hier das Auftreten der großen protoplasmareichen hellkernigen Zellen, die einen beträchtlichen Teil der Kernzerfallsmassen aufgenommen haben, besonders reichlich. In einigen Teilen dieser Knötchenabschnitte liegen sie einander dicht benachbart, wie epithelartig aneinandergereiht, nur wenig freie Kernbröckel noch zwischen sich. Vielfach Kernteilungsfiguren

in ihnen. Manche dieser Zellen lassen keine Kernbröckel mehr in ihrem Protoplasma Leib erkennen. (Siehe Abbildung.) Neben diesen so stark veränderten Teilen liegen oftmals unmittelbar benachbart basale Knötchenabschnitte, die derartig vorgeschrittene Veränderungen nicht zeigen, in denen nur wenig, manchmal auch kein Kernzerfall vorkommt und kernbröckelhaltige Zellen in wechselnder Anzahl vermerkt sind. Derartige Knötchenteile zeigen bei schwacher Vergrößerung auch nur eine geringe oder keine Aufhellung. Kerndegeneration und schon erfolgter Kernzerfall finden sich in dem mit *Czermack* so benannten Körper-, Hals- und Kuppelteil der Lymphknötchen, ebenfalls diffus verteilt, aber niemals so stark wie im Fundus. Die mit Kernbröckel beladenen Zellen lassen sich in all diesen

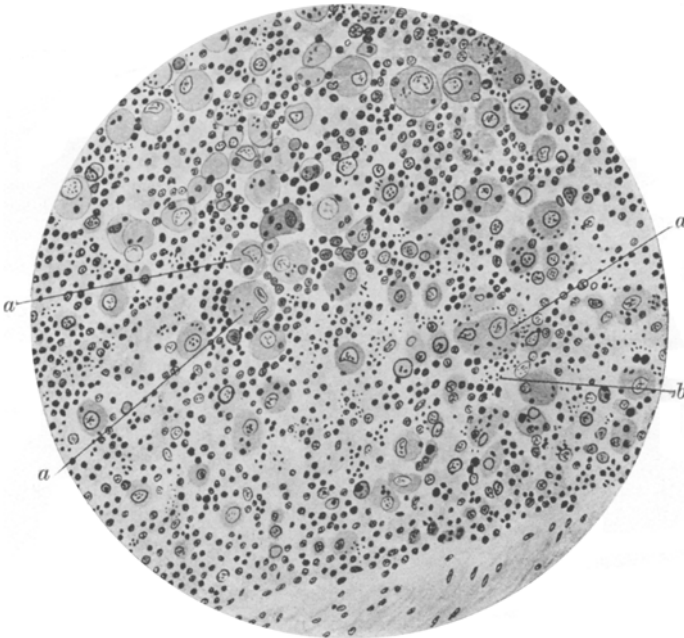


Abb. 1. Kaninchen I. 0,04 g arsenige Säure intravenös. Fundus eines Darmlymphknötchens in einem Peyerschen Haufen. Teil eines Keimzentrums. *a* = Gewucherte Reticulumzellen mit Phagocytose von Kernbröckeln. *b* = Zerfallene Kernmassen.

Schichten vereinzelt finden, mitunter schon nahe dem Schleimhautepithel. Auch die Lymphocyten des Zottenstromas sind vielfach auf größere Strecken hin in starkem Zerfall begriffen, doch fällt hier im Gegensatz zu den Gebieten der zu Knötchen zusammengelagerten lymphocytären Zellen das Fehlen der Aufnahme der Zerfallsmassen durch Phagocyten auf. Die Haargefäße des Zottenstromas sind erheblich erweitert und mit Blut überfüllt. Das Schleimhautepithel ist nur an den Zottenspitzen teilweise abgeschilfert, sonst aber gut erhalten und ohne Besonderheiten.

Ganz gleiche histologische Befunde konnten bei 3 weiteren Tieren dieser Versuchsreihe erhoben werden, nämlich bei Kaninchen X: Gewicht 2300 g, Arsen 0,04 g subcutan, Lebensdauer 5 St. 30 Min., Katze I: 2700 g, Arsen 0,06 g subcutan, Lebensdauer 5 Std. 30 Min.; Katze II: 1570 g, 0,02 g Arsen subcutan, Lebensdauer 5 St.

Der Raumersparnis halber sei auf eine Wiedergabe der Organbefunde, die keine Abweichung von dem oben genauer mitgeteilten Fall (Kaninchen I) ergeben würde, Verzicht geleistet.

Kaninchen V. Gewicht 2600 g, Arsen 0,03 g, subcutan, Lebensdauer 5 Std.

Milz: Lymphatisches Gewebe reichlich entwickelt. Neben Lymphknötchen verschiedener Größe noch kleinere, knötchenförmige Ansammlungen lymphatischer Zellen im Bereich der Pulpa. Manche der größeren Lymphknötchen zeigen keine Aufhellung im Innenraum, die meisten lassen eine solche erkennen, die, wie die starke Vergrößerung zeigt, einmal durch sog. Keimzentren bedingt werden, dann aber in anderen Knötchen durch Zerfallsherde mit großen phagocytierenden Zellen, durchaus den bei Kaninchen I beschriebenen gleichend. In den Keimzentren ist von stärkerem Zerfall nichts zu sehen, wenn auch Kernbröckel und Degenerationsformen an den Kernen der Lymphoblasten sich finden. Kerntrümmerphagocytose ist nur geringen Grades vorhanden, große phagocytierende Zellen treten nicht besonders durch Zahl und Größe hervor. Manche der Keimzentren scheinen durch Ödem aufgelockert. Die Knötchen, die einheitlich aus Lymphocyten zusammengesetzt sind, zeigen nur ganz geringfügigen oder gar keinen Kernzerfall. Degenerative Kernveränderungen finden sich in den Knötchenaußenzonen reichlicher, einerlei, welche Beschaffenheit der Knötcheninnenraum hat.

G. M.: Alle Sekundärknötcheninnenräume sind Sitz stärkster Grade des Kernzerfalls. Kernbröckelhaltige Zellen zeigen dichte Zusammenlagerung. Die Zwischenknötchenzonen sind verhältnismäßig unverändert. In den subepithelialen Schichten sind vielfach freie Kernbröckel zu erkennen, die auch innerhalb des epithelialen Überzuges gesehen werden zwischen den anversehrten Epithelzellen.

Ly.-Kn. (Gekr.): Stärkerer Zerfall im Zentrum der Sekundärknötchen bei Unversehrtheit des übrigen lymphatischen Gewebes.

Darm (Wfs., P. H.): Keine deutliche Aufhellung im Fundus der Lymphknötchen und Fehlen größerer Mengen von zerfallener Chromatinsubstanz. Im Corpusteil, sich mitunter bis in den Halsteil erstreckend, liegen knötchenförmig zusammengelagert, große, helle, protoplasmareiche und verfettete Zellen, zwischen ihnen wenig Kernzerfallsmassen, die hin und wieder auch innerhalb ihres Protoplasmas gefunden werden. Reichlicher Kernzerfall der lymphatischen Elemente außerhalb der Knötchen nicht diffus, sondern nur an einzelnen Stellen.

Kaninchen XIII: Gewicht 800 g, Arsen 0,01 g, intravenös, Lebensdauer 4 Std. 45 Min.

Milz: Lymphatisches Gewebe gering entwickelt. Sehr kleine Lymphknötchen. In der Mehrzahl der Knötchen helle, nicht besonders große Keimzentren, die frei von jedem stärkeren Kernzerfall sind, oft sogar überhaupt keine Kernbröckel erkennen lassen, wenn auch Zeichen von Kerndegeneration meist nicht ganz fehlen. Auch die die Keimzentren umgebende Lymphocytenschicht ist so gut wie normal. In den Sinus der Milzpulpa fehlen kernbröckelhaltige Zellen vollkommen, ebenso Erythrophagen.

G. M.: Innerhalb der Sekundärknötchen in beschränktem Umfang stärkerer Zerfall von Zellen und Kernen mit Auftreten der Phagocyten. Knötchenaußenzone und Zwischenknötchenzone sind ganz unverändert.

Ly. Kn. (Gekr.): In einzelnen Rindenknötchen ganz deutlich vermehrter Kernzerfall, noch keine Phagocytose.

Darm (Wfs., P. H.): Wie bei Kaninchen V.

Wie bei Kaninchen V und XIII verhalten sich auch die Befunde bei Kaninchen VIII: 1800 g Gewicht, Arsen 0,025 g intravenös, Lebensdauer 2 Std. 50 Min. und bei Kaninchen XI: 2700 g, Arsen 0,04 g intravenös, Lebensdauer 6 Std.

Kaninchen VI. 2820 g Gewicht, Arsen 0,03 g, subcutan, Lebensdauer 6 Std.

Milz: Lymphknötchen von wechselnder Größe, scharf gegen die Pulpa abgegrenzt. In den meisten etwas exzentrisch gelegene Keimzentren, in denen von einem vermehrten Kernzerfall nichts zu sehen ist. In den Lymphoblasten der Keimzentren häufig Kernteilungsfiguren. In der Mitte der Keimzentren hin und wieder eine geringe Zahl von Chromatinbröckeln, die vereinzelt phagocytiert sind. Die Zellen der Gerüstsubstanz haben schmale, blasse Kerne und langgestreckten Zelleib, wodurch sie leicht von den lymphoblastischen Zellen zu unterscheiden sind. In der Lymphocytenrandzone um die Keimzentren sind in manchen Knötchen beginnende Kerndegenerationen in Gestalt von Pyknose, Kernwandhyperchromatose und Karyolysis häufiger zu sehen, besonders zahlreich dann in der äußersten Grenzschicht des Knötchens gegen die Pulpa zu. In den stark mit Blut gefüllten und erweiterten Sinus viele große mit Hämosiderinpigment beladene Zellen, manchmal auch Chromatinbröckel, die frei zwischen den Erythrocyten liegen und auch innerhalb der größeren Milzvenenstämme angetroffen werden.

G.-M.: In den meisten Sekundärknötchen helle Keimzentren, die ganz unverändert sind. Stärkerer Kernzerfall findet sich nur in den Zwischenknötchenzonen, wo auch Kerndegenerationen angetroffen werden, ohne daß es zum Zerfall der Kernsubstanz gekommen wäre.

Ly.-Kn. (Gekr.): In den Keimzentren der Sekundärknötchen keine Zeichen von Kerndegenerationen. Zwischenknötchenzone und Markstränge lassen an einigen Stellen Kernzerfall erkennen.

Darm (Wfs., P. H.): Lymphknötchen in allen Teilen ganz unversehrt. Stellenweise stärkerer Kernzerfall der lymphatischen Zellelemente des Zottenstromas.

Zusammenfassend läßt sich über die Befunde der Versuchsreihe I sagen: Bei intravenösen oder subcutanen Gaben anorganischen Arsens, die zu einer schnell tödlich verlaufenden Vergiftung der Versuchstiere geführt haben, mit einer Überlebensdauer der tödlichen Gabe von durchschnittlich 4—5 Stunden, haben sich in der Regel sehr schwere Veränderungen an den lymphatischen Einrichtungen der verschiedensten Organe erheben lassen. Diese Veränderungen sind vornehmlich gekennzeichnet durch rückschrittliche Umwandlungen an den lymphatischen Zellen, in Gestalt von Kerndegenerationen der mannigfachsten Art bis zum ausgedehntesten Kernzerfall. Dieser Kernzerfall bevorzugt entschieden die Stellen der Keimzentren, findet sich aber auch in den übrigen Bezirken der lymphatischen Gebilde. Innerhalb der Zerfallsherde, wieder am deutlichsten im Bereich der Keimzentren, treten Erscheinungen der Phagocytose der Kernzerfallsmassen hervor, die von gewucherten und angeschwollenen, sonst degenerativ aber nicht beeinflussten Zellgebilden ausgeübt wird, die deswegen auch nicht lymphocytären oder lymphoblastischen Ursprungs sein werden. Je schwerer der Zerfall lymphatischer Zellen ist, desto reichlicher treten sie hervor, so daß sie nun häufig in dichter Zusammenlagerung gesehen werden. Das Vorkommen dieser großen, phagocytierenden Zellen außerhalb der Orte des eigentlichen Kernzerfalls, so ihr Erscheinen in den Milzsinus, scheint dafür zu sprechen, daß sie abgeschwemmt und mit dem Blutstrom weiter im Körper verteilt werden. Innerhalb der 1. Gruppe der

Versuchsreihe (Kaninchen I und X, Katze I und II) sind die Veränderungen an den lymphatischen Apparaten, trotzdem sie im Bereich räumlich oft beträchtlich voneinander entfernter Organe untersucht sind, dem Grade nach im wesentlichen gleich schwer und ausgedehnt, wenngleich betont werden muß, daß sie auch innerhalb der einzelnen Organe nicht alle lymphatischen Zellanhäufungen in gleicher Weise berührt haben.

Dieses Moment tritt in der 2. Gruppe (Kaninchen V, XIII, VIII, XI) noch klarer hervor, wo besonders bei Kaninchen V in der Milz neben schwersten Zerfallsherden in sonst von Keimzentren eingenommenen Orten der Knötcheninnenräume fast ganz unversehrte Keimzentren in benachbart liegenden Knötchen erkannt worden sind, während die Innenräume der Sekundärknötchen in Gaumenmandeln und Lymphknoten durchweg schwerste Grade von Kernzerfall aufwiesen. In diesem Falle zeigen die Darmlymphknötchen wieder gegenüber den Veränderungen in Gaumenmandeln und Lymphknoten dem Grade nach abweichende Befunde. Bei Kaninchen XIII tritt das verschiedenartige Verhalten der Milzlymphknoten im Vergleich zu dem der anderen, untersuchten Teile des lymphatischen Gewebes noch schärfer hervor.

Das Charakteristische dieser Gruppe würde demnach zu sehen sein in der Ungleichmäßigkeit des Befallenseins des lymphatischen Gewebes, sowohl innerhalb desselben Organs, wie auch im Vergleich der verschiedenen Organe miteinander.

Die letzte Gruppe wird nur durch den Versuch bei Kaninchen VI gebildet, wo trotz einer Gabe von Arsen, mit der sonst starke Beeinflussung der lymphatischen Gewebe in der Regel gesehen wurde, fast refraktäres Verhalten, jedenfalls der gesamten Keimzentrengebiete, festzustellen gewesen ist. Da das Tier aber innerhalb 6 Stunden nach der Gifteinverleibung zugrunde gegangen ist und demnach eine Überlebensdauer gezeigt hat, die bei dieser Gabengröße durchaus der Regel entspricht, so wird jedenfalls aus dem Verhalten des lymphatischen Gewebes nicht ohne weiteres auf herabgesetzte Giftempfindlichkeit geschlossen werden können.

Die zweite Versuchsreihe umfaßt 8 Versuche, sämtlich an Kaninchen vorgenommen, bei denen im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe mehrmalige Giftgaben mit schnellerer oder langsamerer Steigerung verabfolgt wurden, um Vergiftungen zu erzielen, die sich über einen längeren Zeitraum erstreckten. Neben der intravenösen und subcutanen Gifteinverleibung wurde hier auch mehrmals die Vergiftung per os angewandt. Im Folgenden kurze Auszüge aus den Versuchsniederschriften, um eine Übersicht über die histologischen Veränderungen der lymphatischen Apparate zu geben.

Kaninchen XII. 2360 g Gewicht, Arsen 2 mal 0,04 g per os, Lebensdauer 1 Tag $9\frac{1}{2}$ Std.

Milz: Die meisten Lymphknötchen zeigen keine Sonderung in einen helleren Innenraum und dunklere, äußere Ringzone, sondern sind einheitlich aus dunkelkernigen, protoplasmaarmen Lymphocyten aufgebaut. Nur an einigen ein helleres Keimzentrum erkennbar. Mit starker Vergrößerung wird im Bereich der dunklen, soliden Knötchen beträchtliche Kerndegenerationen und ein starker Kernzerfall aufgedeckt, der sich diffus über sämtliche Knötchenabschnitte erstreckt und keineswegs nur innerhalb der sonst von den Keimzentren eingenommenen Innenräumen vorkommt. Eine Aufnahme von Kernbröckeln durch große Phagocyten tritt hierbei ganz zurück, wenn sie auch mitunter festzustellen ist. Stärker ist die Phagocytose der Zerfallsmassen in den wenigen Keimzentren, doch sind die Keimzentren nicht gleichmäßig stark am Zerfall beteiligt. Die Sinus der Milzpulpa sind überschwemmt mit größtenteils freien Chromatinbröckeln, die an diesen Stellen auch häufig in Zellen eingeschlossen gefunden werden. Keine Erythrophagocytose.

G.-M.: Helle Keimzentren in den Sekundärknötchen, in denen der Kernzerfall nicht gleichmäßig stark ist, in einzelnen recht beträchtlich. Ein großer Teil der zerfallenen Kernmassen ist phagocytär aufgenommen. Rindenschicht der Knötchen und die übrigen Teile des lymphatischen Gewebes sind unverändert. Keine Kerntümmer im Epithel.

Ly.-Kn. (Gekr.): Die Keimzentren der Rindenknötchen sind besonders in den innersten Schichten stark aufgelockert. Große geschwollene blaßkernige Zellen liegen nebeneinander, viele derselben enthalten Kernbröckel. Freie Chromatinbröckel finden sich in großer Zahl in den peripheren Schichten der Keimzentren, während die lymphocytäre Außenzone der Knötchen fast ganz unveränderte Zellelemente aufweist.

Darm (Wfs., P. H.): Dem Grade nach unregelmäßig auf die Keimzentrumszonen in dem Fundusteil der Knötchen verteilter Kernzerfall. Phagocytose vorhanden. An anderen Stellen der Knötchen oft Zerfallserscheinungen mittlerer Stärke. Einzelne Teile der Keimzentren sind aus großen epithelartigen Zellen mit blassen, ovalen Kernen zusammengesetzt.

Ganz gleiche Befunde ergab ein zweites derart vergiftetes Kaninchen.

Kaninchen IX. 3770 g Gewicht, Arsen 0,04, 0,05, 0,04 g per os; Lebensdauer 2 Tage $3\frac{1}{2}$ Std.

Kaninchen VII. 2080 g Gewicht, Arsen intravenös 0,01, 0,01, 0,0125, 0,01 ges. 0,0425 g intravenös; Lebensdauer 3 Tage. — Die lymphatischen Apparate in Milz, Gaumenmandeln, Lymphknoten und Darm erweisen sich als ganz unverändert, auch im Bereich der vorkommenden Keimzentren.

Kaninchen IV. 2700 g Gewicht, Arsen 0,01, 0,01, 0,015, 0,02, 0,03 ges. 0,095 g intravenös; Lebensdauer 4 Tage.

Milz: Große, auffallend stark entwickelte Lymphknötchen von eigenartigem Bau. An allen Knötchen, scharf voneinander abgesetzt, 2 Schichten zu unterscheiden. Der Innenraum, meist wie die Keimzentren etwas exzentrisch gelagert, wird eingenommen von kleinen, ganz schmalen Protoplasmarand außerhalb der Kerne zeigenden Lymphocyten. Ihn umgibt nach außen eine meist breite, aus hellkernigeren, wesentlich protoplasmareicheren Zellen bestehende Ringzone. Kernzerfall im ganzen gering, mit Bevorzugung der äußeren Randzone. Kernbröckelhaltige Phagocyten sind innerhalb der dunklen Innenräume verschiedentlich zu sehen. Nur an 2 Knötchen sind insofern Abweichungen festzustellen, als an ihnen im Bereich der aus Lymphocyten sonst gebildeten Innenräume, herdförmig große, epithelartig zusammengelagerte helle Zellen mit blassen ovalen Kernen

angetroffen werden, in denen und zwischen denen reichlicher als an anderen Stellen der Knötchen Kerntrümmer gefunden werden. In den hellen Zellen der Knötchenaußenzonen vielfach Kernteilungsfiguren.

Darm (Wfs., P. H.): Die am Fundus der Knötchen gelegenen Keimzentren sind stark aufgelockert und in den basalsten Schichten recht kernarm, fast nur aus netzartig verzweigten, helleibigen, lipoidtropfenhaltigen Zellen mit blassen ovalen Kernen bestehend. Kernbröckel finden sich in ihnen und zwischen ihnen nicht. Im Korpusteil der Knötchen, oberhalb der basalen Keimzentren, sieht man mehrfach rundliche Aufhellungen, den Keimzentren bei schwacher Vergrößerung gleichend, die stärkeren Kernzerfall aufweisen bei mäßig reichlichem Auftreten phagocytierender Elemente. Das zwischen den Knötchen und im Zottenstroma liegende lymphatische Gewebe läßt vereinzelt Zeichen spärlichen Kernzerfalls erkennen.

Ly.-Kn. (Gekr.): Gut ausgebildete Keimzentren mit zahlreichen Kernteilungsfiguren in den Lymphoblasten. Kerndegenerationen, Kernzerfall und Kernbröckelphagocytose nur spärlich außerhalb der Keimzentren.

G.-M.: Die Sekundärknötchen enthalten keine Keimzentren, setzen sich einheitlich aus Lymphocyten zusammen. Stärkerer Zerfall lymphocytärer Zellen nur in der subepithelialen Zone. Das Epithel dicht von Kernbröckeln durchsetzt bei unveränderten Epithelzellen.

Entsprechende Verhältnisse bei Kaninchen III. 2750 g Gewicht, dieselbe Arsendosierung, nur subcutan. Lebensdauer 4 Tage.

Kaninchen XIV. 2960 g Gewicht, Arsen in langsamer Steigerung bis ges. 0,06 g (2 Tage 0,005, 5 Tage 0,01). Lebensdauer 8 Tage.

Milz: Sämtliche Knötchen ohne Keimzentren, bei einigen Befunde wie bei Kaninchen IV. In den Innenräumen aller Knötchen kein vermehrter Kernzerfall, nur stärker ist dieser ausgeprägt im Bereich der vorkommenden hellen Außenzonen, aber keine Phagocytose der zerfallenen Kernmassen.

G.-M.: Sekundärknötchen ohne Keimzentren, spärlicher Kernzerfall lymphocytärer Zellen nur in der subepithelialen Zone. Das Epithel dicht von Kernbröckeln durchsetzt bei unveränderten Epithelzellen.

Entsprechende Verhältnisse bei Kaninchen III. 2750 g Gewicht, dieselbe Arsendosierung, nur subcutan. Lebensdauer 4 Tage.

Kaninchen XIV. 2960 g Gewicht, Arsen in langsamer Steigerung bis ges. 0,06 g (2 Tage 0,005, 5 Tage 0,01). Lebensdauer 8 Tage.

Milz: Sämtliche Knötchen ohne Keimzentren, bei einigen die hellen, großzelligen Außenzonen ausgebildet. In den Innenräumen aller Knötchen kein vermehrter Kernzerfall, nur ist dieser ausgeprägt im Bereich der vorkommenden hellen Außenzonen, aber keine Phagocytose der zerfallenen Kernmassen.

G.-M.: Sekundärknötchen ohne Keimzentren, spärlicher Kernzerfall nur innerhalb der Zwischenknötchenschicht.

Darm (Wfs., P. H.): Aufgelockerte, kernarme basale Keimzentren, oft nur aus großen, protoplasmareichen Zellen mit blassen ovalen Kernen zusammengesetzt. Kernbröckel fehlen in allen Teilen.

Ly.-Kn. (Gekr.): Sekundärknötchen ohne Keimzentren. Die lymphocytären Zellen zeigen innerhalb der Knötchen vielfach beginnende Kerndegenerationen, vorwiegend Kernpyknosen.

Kaninchen IV. 3150 g Gewicht, Arsen 19 Einspritzungen von 0,005 g langsam steigend bis 0,02 g; erst 10 Einspritzungen intravenös; 9 Einspritzungen darauf subcutan, im ganzen 0,201 g. Lebensdauer 30 Tage.

Milz: Kleine Lymphknötchen, deren Innenräume sämtlich aus kleinen dunkelkernigen Lymphocyten gebildet werden, nirgends zentrale Keimzentren. Die

äußeren Schichten der Knötchen werden aus Lagern größerer protoplasmareicher Zellen mit hellen, runden Kernen gebildet, oft dabei die dunkelkernige Innenzone nicht in ihrem ganzen Umfang umfassend, sondern nur an einer Seite entwickelt. In den Innenräumen fehlt der Kernzerfall ganz, auch keine Kerndegenerationen oder Phagocyten mit Kernbröckeln. In den Außenzonen nur spärlicher Kernzerfall. In der Pulpa viel Zerfall eosinophiler Leukocyten.

G.-M.: Frischer entzündlicher Prozeß in der Krypte mit leukocyitärer Durchsetzung und teilweiser Einschmelzung des Oberflächenepithels. Keine Keimzentren in den Sekundärknötchen, lymphatisches Gewebe in allen Teilen ganz unversehrt.

Ly.-Kn. (Gekr.): Kleine Sekundärknötchen ohne Keimzentren mit schmaler Rindenzone. Kein Zerfall lymphocyitärer Zellen.

Darm (Wfs., P. H.): Die meisten Knötchen ganz aus Lymphocyten gebildet, in einigen auffallend helle, aufgelockerte Keimzentren, in denen vorwiegend große, leicht verfettete Zellen mit ovalen, geschwollenen Kernen, in den innersten Schichten Kernzerfall und Kerndegenerationen, keine Phagocytose.

Kaninchen XVII. 2100 g Gewicht, Arsen 3 mal 0,005, 12 mal 0,01, 2 mal 0,02, 2 mal 0,025 ges. 0,225 g per os; Lebendsauer 22 Tage.

Milz: Große Knötchen, die sich ganz aus Lymphocyten zusammensetzen, nirgends Keimzentren, keine Zweizonenschichtung. Stärkerer Kernzerfall nur in wenigen Knötchen, vornehmlich im Bereich der Innenräume, Phagocytose der Kernbröckel nur gering vorhanden.

G.-M.: Sekundärknötchen mit kleinen Keimzentren, die, wie die Außenzone der Knötchen und die Zwischenknötchenzonen, keine regressiven Veränderungen erkennen lassen.

Ly.-Kn. (Gekr.): Rindenknötchen mit unveränderten Keimzentren, auch in den übrigen Teilen des lymphatischen Gewebes keine Veränderungen.

Darm (Wfs., P. H.): Im Fundus der Knötchen große helle, leicht aufgelockerte Keimzentren, nur wenige Kernbröckel in den innersten Schichten enthaltend, keine Phagocytose der Kernzerfallsmassen. Das übrige lymphatische Gewebe ist unverändert.

Zusammenfassend läßt sich über die Versuche und Befunde der zweiten Versuchsreihe folgendes feststellen. Im Gegensatz zur Versuchsanordnung der ersten Reihe handelt es sich hier durchweg um Vergiftungen, bei denen die Tiere längere Zeit am Leben blieben, wobei die kürzeste Versuchsdauer 1 Tag 9 $\frac{1}{2}$ Stunden, die längste 30 Tage betragen hat. Die Möglichkeit, die Tiere länger am Leben zu halten, wurde hier einmal erzielt durch die Wahl des Giftweges bei der Einverleibung und dann durch die Art der Giftdosierung.

Bei Anwendung der oralen Vergiftungsweise hat sich gezeigt, daß Kaninchen mehrfache Dosen von der Größe erhalten können, die bei intravenöser und subcutaner Einverleibung, einmalig gegeben, innerhalb 5—6 Stunden zum Tode führen, ohne daß so akut das tötliche Ende herbeigeführt wird. Diese Tatsache entspricht den schon früher von Brouardel²⁰⁾ bei Kaninchen gemachten Beobachtungen.

Die beiden hierfür in Betracht kommenden Fälle (Kaninchen XII und XI) haben gezeigt, daß auch bei dieser Einverleibungsart des Arsens an den lymphatischen Geweben Veränderungen auftreten, die grund-

sätzlich mit denen bei der ersten Versuchsreihe beobachteten übereinstimmen, indem auch hier wieder rückschrittliche Umwandlungen an den Zellen der lymphatischen Knötchen festgestellt werden, die die Innenräume der Knötchen bevorzugen. Dabei ist auch hier zu betonen, daß der Kernzerfall nicht ausschließlich an das Vorhandensein von Keimzentren innerhalb der Knötchen gebunden ist und in vorhandenen Keimzentren nicht gleichmäßig stark ausgebildet zu sein braucht. Das Auftreten der die Kernzerfallmassen phagocytierenden großen Zellen ist aber besonders deutlich dort zu erkennen, wo innerhalb von Keimzentren Kernzerfall stattgefunden hat (Milz, Darm).

Für die Gesamtheit der übrigen Versuche hat sich feststellen lassen, daß bei länger dauernden Vergiftungen, die durch häufigere Arsengaben auf größeren Zeitraum verteilt bewirkt worden sind, so schwere, noch dazu die verschiedenen lymphatischen Gewebe annähernd gleich stark befallende, regressive Veränderungen wie bei der Versuchsreihe 1, nicht beobachtet sind, auch dann nicht, wenn die Steigerung der Dosengröße ziemlich schnell erfolgte (Kaninchen IV und III). Sind kleinere Mengen in täglicher Folge intravenös gegeben worden, so hat der Versuch mit Kaninchen VII gezeigt, daß die lymphatischen Apparate an allen untersuchten Stellen ganz unversehrt bleiben können.

Auch eine, längere Zeit mit verhältnismäßig kleinen Arsengaben durchgeführte, orale Einverleibung hat stärkere Veränderungen vermissen lassen.

Bei vier Versuchen, bei denen das Gift intravenös oder subcutan verabreicht worden ist und bei denen die Lebensdauer der Tiere 4 Tage (Kaninchen III und IV), 8 Tage (Kaninchen XIV) und 30 Tage (Kaninchen IV) betragen hat, hat sich hinsichtlich des Vorkommens von Keimzentren im Bereich der untersuchten lymphatischen Organe eine Verschiedenheit ergeben, derart, daß in der Mehrzahl dieser Fälle in den Lymphknötchen des Darms sich Keimzentren noch erkennen ließen, während solche in den Knötchen der Milz, Gaumenmandeln, Lymphknoten mit verschwindender Ausnahme (Kaninchen IV, Gaumenmandel) fehlen. An diesen Organen sind die sonst von den Keimzentren eingenommenen Knötcheninnenräume von ausgereiften, dunkelkernigen, protoplasmarmen Lymphocyten ausgefüllt. Die Milzlymphknötchen weisen dabei noch eine Besonderheit auf, indem ihr Aufbau abweichend von sämtlichen bisher in Versuchsreihe 1 und 2 und, nebenbei bemerkt, auch bei normalen Vergleichstieren beobachteten Lymphknötchen dieses Organs, gestaltet ist. Es findet sich an ihnen eine mehr oder weniger breite, den dunkelkernigen Innenraum ganz oder nur teilweise umgebende Außenzone, die aus protoplasmareicheren, hellen, rundliche Kerne besitzenden Zellen sich aufbaut und sich scharf gegen die innere Zone der Knötchen absetzt.

In Anlehnung an diese eben besprochene Versuchsreihe ist dann noch eine kurze dritte angestellt worden, die allerdings bisher nur zwei Tierversuche umfaßt. Auch bei dieser handelt es sich um längere Versuchsdauer mit Verabfolgung kleinerer Arsengaben über einen größeren Zeitraum verteilt, bei der als Schlußdosis eine die bisher gegebene erheblich an Größe übertreffende Arsenmenge einverleibt worden ist. Aus den Niederschriftsauszüge sei angeführt:

Kaninchen XVI. 1800 g Gewicht, kleine Dosen von 0,005—0,01 bis zur Gesamtmenge 0,06 g (intravenös 0,03 ges. subcutan 0,03 ges.); dann einmalige intravenöse Gabe von 0,025 g As. Tod des Tieres 4 Std. nach der letzten Dosis; gesamte Versuchsdauer 16 Tage.

Milz: Lymphknötchen ohne Keimzentren. Die Innenräume der Knötchen aus Lymphocyten gebildet, die von mehr oder weniger breiten Zonen protoplasmareicher, rundkerniger Zellen umgeben werden. Der Unterschied beider Zonen der Knötchen kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin, doch lassen sich im Bereich der Außenzone keine echten Plasmazellen feststellen. Kernzerfallsbröckel besonders reichlich innerhalb der Außenzonen an der Grenze zur Pulpa, auch Kerndegenerationen in dieser Schicht. Das Verhalten der Knötcheninnenräume ist ein wechselndes, manchmal erscheinen sie fast unverändert, die in ihnen verstreut vorkommenden hellen Zellen mit den blassen, ovalen Kernen enthalten dann nur wenig Chromatinbröckel, manchmal sind Kerndegenerationen und Kernzerfall wie auch Kernbröckelphagocytose in stärkerem Grade ausgeprägt. In den Sinus der Pulpa viel, größtenteils frei liegende Kernzerfallsmassen.

G.-M.: Stärkster Zerfall im Fundusteil der Knötchen, an den Stellen der Keimzentren, daneben diffus verteilter Kernzerfall in den übrigen Abschnitten der Lymphknötchen und im lymphatischen Gewebe des Zottenstromas.

Ly.-Kn. (Gekr.): Keimzentren der Sekundärknötchen sind Orte stärkeren Kernzerfalls, ein solcher wird auch außerhalb der Knötchen und in den Marksträngen angetroffen.

Kaninchen XV. 1850 g Gewicht, in Dosen von 0,005 bis 0,01 bis zur Gesamtmenge 0,3515 g Arsen intravenös, dann einmalige intravenöse Gabe von 0,025 g. Tod des Tieres $3\frac{1}{4}$ Std. nach letzter Dosis. Versuchsdauer 32 Tage.

Milz: In den Innenräumen der Lymphknötchen keine Keimzentren, sondern Lymphocyten, zumeist deutliche großzellige Außenzone. An den die Innenräume ausfüllenden Lymphocyten nur spärlicher Zerfall; reichlicher findet sich ein solcher in den helleren Knötchenaußenzonen, in deren Bereich auch eine Aufnahme der Kernbröckel in Phagocyten erfolgt ist. In der Gerüstsubstanz der Knötchen mehrfach hyaline Abscheidungen vornehmlich, in der Umgebung kleiner Haargefäße.

G.-M.: Die gleichen Veränderungen wie im vorhergehenden Fall.

Darm (Wfs., P. H.): Die basalen Keimzentren enthalten viele große, wie geschwollen aussehende, stark verfettete Zellen, die größere Teile der Keimzentren bilden. Daneben reichlich Kernzerfall, der in anderen Abschnitten der Knötchen und außerhalb der Knötchen nicht gesehen wird.

Ly.-Kn. (Gekr.): In den Rindenknötchen, in denen Keimzentren nicht erkannt werden, kein Kernzerfall. Einige zeigen im Bereich der Innenräume dichtere Ansammlungen großer epithelartig zusammengelagerter heller, verfetteter Zellen, die keine Kernbröckel enthalten.

Eine zusammenfassende Übersicht über die dritte Versuchsreihe ergibt folgendes: Eine intravenös eingespritzte, einmalige größere Arsen-

menge bei zuvor mit kleinen, im wesentlichen gleich bleibenden, oder nur gering gesteigerten Arsengaben behandelten Tieren kann an den verschiedenen, zur Untersuchung gelangten Teilen des lymphatischen Gewebes recht schwere Zerfallerscheinungen hervorrufen, die dem Grade nach sich von den Befunden der ersten Versuchsreihe meist nicht unterscheiden. Auch hier ist der Sitz des stärksten Zerfalls das Keimzentrum, wenn ein solches innerhalb des Lymphknötchens vorhanden ist. In der Milz, in der Keimzentren nicht gefunden worden sind, ist die äußere, aus protoplasmareichen Zellen bestehende Zone stärker am Zerfall beteiligt als die innere, aus ausgereiften Lymphocyten zusammengesetzte. Was die Aufnahme der Kernzerfallmassen durch phagocytierende Zellen anlangt, so tritt diese Erscheinung in nicht so starkem Maße hervor, wie dies bei der ersten Versuchsreihe gesehen wurde. Nachdem so ein Überblick über die Befunde meiner weiter geführten Versuche mit anorganischem Arsen gegeben ist, kann auf die Fragen, die bei den früheren Untersuchungen arsenvergifteter Hunde noch offen geblieben sind, eingegangen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß, wie bei Hunden, so auch bei Kaninchen und Katzen eine schnell tödlich verlaufende Arsenvergiftung mit schweren Veränderungen am lymphatischen Gewebe einherzugehen pflegt, die in den histologischen Bildern übereinstimmend als degenerativer Zerfall vornehmlich der Lymphknötcheninnenräume in Erscheinung treten.

Es ist zugleich dabei festgestellt worden, daß neben der intravenösen, auch die subcutane und orale Giftverabfolgung in gleichem Sinne wirksam sein können.

Diese Feststellung für die Arsenvergiftung per os ist in Hinsicht auf Arsenvergiftungsfälle beim Menschen, bei denen es sich ja vorwiegend um diesen Giftweg handelt, beachtenswert und muß dazu auffordern, in Zukunft besonders das Verhalten des lymphatischen Gewebes dabei zu berücksichtigen. Dies ist bisher noch keineswegs genügend geschehen, und ich habe schon in meiner ersten Veröffentlichung über die Arsenvergiftung bei Hunden²¹⁾ auf die nur spärlich zu findenden Angaben in der Literatur [*Grohe* und *Mosler*²²⁾], [*Igersheimer* und *Itami*²³⁾], [*Kuczyński*²⁴⁾] aufmerksam gemacht, die zeigen, daß ähnliche Befunde, wie bei den Hunden, auch beim Menschen an den lymphatischen Apparaten erhoben worden sind, wenn sie auch, wenigstens bei den älteren Verfassern, nicht immer als eine Arsenwirkung erkannt wurden.

Arsengaben, die über einen mehr oder weniger langen Zeitraum verteilt sind, beeinflussen das lymphatische Gewebe im regressiven Sinne im allgemeinen wesentlich geringer, so daß bei sehr vorsichtiger Dosierung histologisch erkennbare Zerfallerscheinungen an demselben fast ganz fehlen.

Wenn bei meiner dritten Versuchsreihe Tiere, denen während längerer Zeit kleine Arsenmengen zugeführt waren, nach schließlicher Verabfolgung einer größeren Dosis gleich schnell, wie nicht vorbehandelte Tiere, zugrunde gegangen sind, so kann dieser Versuchsausfall an sich nicht überraschen. Nach den Untersuchungen von *Besredka*²⁵⁾, *Cloetta*²⁶⁾, *Kübler*²⁷⁾ u. a. wissen wir, daß eine chronische Arsenzuführung auch bei Tieren nur eine relative Giftfestigkeit hervorrufen kann.

Ich habe derartige Versuche aber wiederum angestellt, um bei ihnen auch das Verhalten des lymphatischen Gewebes zu prüfen, was zuvor, soweit ich sehen konnte, noch nicht geschehen war.

Es handelt sich dabei um die Frage, ob eine längere Vorbehandlung mit Arsen die lymphatischen Apparate so beeinflussen könnte, daß sie auf eine höhere Schlußdosis entweder gar nicht oder doch anders wie unvorbehandelte Tiere reagierten, und daß so wenigstens an ihnen der Ausdruck einer unbedingten oder bedingten Giftunempfindlichkeit im histologischen Bilde zum Vorschein käme. Dies hat sich nicht gezeigt. Es sind im Gegenteil im wesentlichen ähnlich schwere Zerfallserscheinungen beobachtet worden, wie bei Versuchsreihe I.

Meine früheren und jetzigen Versuche haben also erwiesen, daß nur in bestimmter Anwendungsform und Dosierung die arsenige Säure im Tierversuch ein das Lymphgewebssystem schwer schädigendes Gift ist. Vergleichsversuche mit Atoxyl, Salvarsan und Neosalvarsan, die ich durch Herrn Dr. *Paetzel* ausführen ließ, zeigten, daß Arsen in organischer Verbindung eine solche Wirkung, beim Kaninchen wenigstens, nicht hat.

In der Wirkung auf das lymphatische Gewebe im Sinne der regressiven Beeinflussung steht die arsenige Säure nicht allein. Schon eingangs habe ich darauf hingewiesen, daß nekrobiotische Vorgänge bei der Diphtherie am lymphatischen Gewebe seit langem bekannt sind. Ein Vergleich, der bei dieser Erkrankung abgebildeten und beschriebenen Veränderungen an Milzlymphknötchen und Sekundärknötchen anderer lymphatischer Gewebe [*Bizzozero*²⁸⁾, *Oertel*²⁹⁾, *Barbacci*³⁰⁾, *Ziegler*³¹⁾], hatte eine weitgehende Übereinstimmung mit meinen, vornehmlich bei der akuten Arsenvergiftung erhobenen Befunden feststellen lassen. Daraus geht aufs deutlichste hervor, daß Veränderungen dieser Art weder für die Diphtherie, noch für die Vergiftung mit arseniger Säure spezifische zu nennen sind, was früher für die Diphtherie vielfach behauptet worden ist.

Es kann nur daraus geschlossen werden, daß die lymphatischen Apparate bestimmten Zellgiften gegenüber eine hohe Empfindlichkeit besitzen und mit schweren regressiven Veränderungen ihrer spezifischen Zellelemente antworten, wenn solche Giftstoffe mit ihnen in Berührung kommen. Ob solche Gifte nun von Spaltpilzen gebildet werden, wie das Diphtherietoxin, oder von außen zugeführte anorganische Stoffe, wie

die arsenige Säure, sind, ist nach dem übereinstimmenden Befund der Art und des Aussehens der Veränderungen von keiner entscheidenden Bedeutung.

Eine experimentelle Vergiftung, bei der man Anwendungsart und Giftdosierung in der Hand hat, wird manche Aufschlüsse über eine nicht experimentelle geben können. Ein Vergleich der Giftwirkung am lymphatischen Gewebe bei der Diphtherie und der akuten Arsenvergiftung läßt darauf schließen, daß die nekrobiotischen Veränderungen an den Lymphknötchen bei der Diphtherie ebensolche Zeichen einer akuten Giftüberschwemmung des Organismus wie beim Arsen sein können, und daß sie ebenso bald nach erfolgtem Übertritt des Diphtheriegiftes in die Körpersäfte entstehen werden. Dabei scheint der Verbreitungsweg des Giftes, ob durch Blut oder Lymphbahn, von untergeordneter Bedeutung zu sein, wie ja auch meine Versuche mit Arsen gezeigt haben.

Solche akuten Giftüberschwemmungen des Organismus kommen bei der Diphtherie nicht selten vor und sind als besonders schwere, toxische Fälle bekannt und gefürchtet. Die Veränderungen an den lymphatischen Apparaten bei meinen Versuchen mit einmaligen Einspritzungen arseniger Säure gleichen so auch den Befunden bei experimentellen Diphtherietoxininjektionen. [*Councilman*, *Mallory* und *Pearce*³²), *Welch* und *Flexner*³³].

Ebenso schnell beeinflußbar und mit gleichen regressiven Veränderungen reagierend hat das lymphatische Gewebe sich den Röntgenstrahlen [*Heineke*³⁴)] und dem Benzol [*Selling*³⁵)] gegenüber erwiesen. *Heineke* konnte durch seine Bestrahlungen an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen den zerstörenden Einfluß schon nach $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden nachweisen, einem Zeitraum, in welchem auch ich beim Arsen die Veränderungen schon ausgebildet sah.

Übereinstimmend sind hierbei als Sitze der frühesten und schwersten Zerfallserscheinungen die Innenräume der Lymphknötchen erkannt worden, also die Orte, an denen die Keimzentren zu liegen pflegen. Der Angriffspunkt für die Gifte und schädigenden Einflüsse, wie die Röntgenstrahlen sie darstellen, gerade an diesen Stellen scheint demnach eine gewisse Gesetzmäßigkeit zum Ausdruck zu bringen, wovon noch zu sprechen sein wird.

Während nun aber nach der Röntgenbestrahlung und Benzoleinbringung alsbald ein hochgradiger Schwund der lymphatischen Zellen und damit eine fast völlige Verödung der Lymphknötchen sich feststellen ließ, sind solche Grade von Verarmung des Organismus an Lymphgewebszellen beim Arsen und bei der Diphtherie nicht beobachtet worden.

Eine so starke lymphocytotrope Wirkung wie das Benzol und die Röntgenbestrahlung scheint demnach das Arsen nicht zu haben.

Von *Heineke* und *Selling* ist nun in gleicher Weise angegeben worden, daß sie in den Anfangsstadien ihrer Versuche gewisse Unregelmäßigkeiten in der Beeinflußbarkeit der verschiedenen lymphatischen Gewebe gesehen haben. So sind nach *Selling* die Zerfallerscheinungen in der Milz im Anfang nicht so hochgradig und zeitlich vorgeschritten, wie z. B. in den Lymphknoten und den lymphatischen Apparaten des Darms. Während *Heineke* hierfür die räumlich verschiedene Lagerung der einzelnen lymphatischen Organe zur Strahlenquelle verantwortlich macht, spricht sich *Selling* über die Bedeutung dieser Erscheinung nicht weiter aus.

Die Feststellung von gradlich und zeitlich ungleichmäßiger Beeinflussung der verschiedenen lymphatischen Gewebe habe ich bei meinen Arsenversuchen ebenfalls wiederholt gemacht. Derartige Unterschiede haben sich schon in meiner ersten Versuchsreihe mehrmals gefunden, worauf in der Zusammenfassung der Versuchsergebnisse dieser Reihe kurz hingewiesen ist.

Ein verschiedenartiges Verhalten tritt danach einmal an den Milzlymphknötchen hervor, indem ein Knötchen mit schwerem zentralen Zerfall einem anderen dicht benachbart liegt, daß derartige Veränderungen vermissen läßt oder sie nur in den Anfangsstadien zeigt. Dann ist wieder ein Fall gesehen worden (Kaninchen VI), bei dem die Milzlymphknötchen große, fast unveränderte Keimzentren aufweisen wie auch die Sekundärknötchen in anderen Organen, obgleich mit derselben Giftosis bei einem fast gleichgewichtigen Tier in derselben Versuchsreihe die Keimzentren schwerste Zerfallerscheinungen zeigten. In zwei Fällen (Kaninchen XI und XIII) ist das geringere Befallensein der Milzlymphknötchen im Vergleich mit den Sekundärknötchen der übrigen lymphatischen Gewebe hervorgetreten.

Einen besonders abweichenden Befund haben in der Mehrzahl der Fälle der Versuchsreihe II und III die Milzlymphknötchen in ihrer geweblichen Zusammensetzung ergeben, was ich zuvor schon kurz geschildert habe. Derartige strukturelle Verhältnisse haben sich an den Lymphknötchen anderer Orte nicht erkennen lassen. Kommen so gestaltete Milzlymphknötchen unter die Einwirkung einer größeren Arsenmenge, wie bei der Versuchsanordnung der Reihe III, so verhalten sie sich auch abweichend wie die Sekundärknötchen der Gaumenmandeln, des Darms und der Lymphknoten.

Wie sind solche Unterschiede bei sonst die in Frage stehenden Teile des lymphatischen Gewebes schädigenden Giften wie Arsen und Benzol zu erklären, vor allem, wenn bei intravenöser Gabe sie gleichzeitig und gleichmäßig an die örtlich voneinander getrennten lymphatischen Apparate herantreten können, immer dabei vorausgesetzt, daß wirksame Dosen der Gifte verabfolgt sind? Man wird hierbei doch mit der Annahme rechnen müssen, daß die Reaktionsbereitschaft des lymphatischen Gewebes durch Arsen in verschiedenartiger Weise beeinflusst wird.

tischen Gewebes eine wechselnde und unter bestimmten Bedingungen eine verschiedenartige sein wird. Das scheint einmal an den Lymphknötchen ein und desselben Organs, dann auch an den Lymphknötchen verschiedener Organe zum Ausdruck zu kommen. Die Fragestellung, die sich demnach ergibt, wird folgende sein: Warum verändern sich die in den Knötcheninnenräumen gelegenen Keimzentren im Vergleich zu den übrigen Teilen des lymphatischen Gewebes zuerst und am stärksten, und woher kommt es, daß die Keimzentren sich dabei noch verschiedenartig verhalten können?

Ein Eingehen auf diese doch naheliegenden Fragen fand ich in den Arbeiten über Veränderungen am lymphatischen Gewebe bei der Diphtherie, bei der Benzol- und Röntgenstrahlenwirkung nicht. Es sind aber diese Fragen für die Pathologie des Lymphgewebssystems im allgemeinen und der Keimzentren im besonderen von Bedeutung.

Was die Keimzentren anlangt, so hat schon *Flemming*³⁶⁾ hervorgehoben, daß sie nicht beständige, sondern fluktuierende Gebilde seien. Wenn man die ein solches Keimzentrum zusammensetzenden Zellen als Lymphoblasten anerkennt, wie es der Ansicht der meisten Autoren entspricht, und in den Lymphoblasten die Prophase der Zellteilung der Lymphocyten erblickt [*Schridde*³⁷⁾, *Nägeli*³⁸⁾] und damit zugibt, daß aus ihnen wieder Lymphocyten hervorgehen können, so wird man die Wandelbarkeit solcher Lymphoblastenlager [*Kuczynski*³⁹⁾] auch unschwer verstehen können. So kann man mit *Groll* und *Krampf*⁴⁴⁾ von ruhenden oder soliden Knötchen sprechen, wenn man Lymphknötchen vor sich hat, die sich ganz aus ausgereiften Lymphocyten zusammensetzen. Demgegenüber würde ein Knötchen mit zentralem lymphoblastischen Keimzentrum und äußerer lymphocytärer Randzone ein Ruhestadium nicht zum Ausdruck bringen.

Ist die Lebensdauer der Keimzentren somit einerseits eine begrenzte, so wird der Entwicklungsgang eines Keimzentrums andererseits physiologischerweise verschiedene Phasen erwarten lassen, nämlich eine Phase des Aufbaus, der Entwicklungshöhe und des Abbaus, eine Ansicht, die auch *Heiberg*⁴¹⁾ in ähnlicher Weise vertritt. Was die Lymphoblasten anlangt, so sind sie im Vergleich zu ihren Abkömmlingen, den Lymphocyten, große, protoplasmareiche, gewissermaßen vollsaftige Zellgebilde, die einer noch nicht ausgereiften Entwicklungsstufe angehören.

Man kann sich wohl vorstellen, daß derartige Zellen, die eine Umwandlungsneigung in sich tragen, zu Gebilden hinfalligerer Art zu rechnen sind, als ihre am physiologischen Entwicklungsendstadium angelangten Tochterzellen, die Lymphocyten, und deswegen auch eine größere Hinfälligkeit schädigenden Einflüssen der verschiedensten Art gegenüber zeigen.

Ich möchte hierin den Grund sehen, weshalb die lymphoblastischen Keimzentren bei Giftwirkungen, wie bei der Diphtherie, dem Benzol

und Arsen, dann auch bei Röntgenbestrahlung Sitz des frühesten und schwersten Kernzerfalls sind.

Die lymphocytären Randzonen der Knötchen und die Lymphocyten außerhalb der Knötchenbildungen, ferner die nur aus Lymphocyten gebildeten Innenräume bei sog. ruhenden Knötchen zeigen demnach auch niemals so hochgradigen Zerfall, wie die lymphoblastischen Keimzentren, wenn sie auch bei meinen Versuchen in der Regel nicht frei von degenerativen Erscheinungen gefunden wurden.

Sehen wir das unterschiedliche Verhalten der Lymphoblasten und Lymphocyten schädigenden Einflüssen gegenüber nun in ihrem Zellcharakter nach der obigen Erklärung begründet an, so wird dadurch auch für meine Arsenversuche das verschiedenartige Verhalten der Keimzentren in den Knötcheninnenräumen innerhalb desselben Organs, z. B. der Milz, dem Verständnis näher gebracht werden.

Ein Keimzentrum, dessen Entwicklungsphase sich auf absteigendem Wege befindet, das größtenteils sich schon in Lymphocyten umgewandelt hat, wird eine weniger große Empfindlichkeit der Arsenwirkung gegenüber zeigen, als ein Keimzentrum, das in der aufsteigenden Phase seiner Entwicklung sich aus den hinfälligeren Lymphoblasten ganz zusammensetzt. Ist das Lymphknötchen in das Ruhestadium getreten, hat das Keimzentrum sich ausgewirkt, wird der Knötcheninnenraum von ausgereiften Lymphocyten gebildet. so fehlen die schweren Zerfallsbilder. Da die Lymphknötchen innerhalb desselben Organs keineswegs immer gleiche Entwicklungsstufen ihrer Keimzentren aufweisen werden, so wird dadurch ihr verschiedenes Verhalten in meinen Versuchen erklärlich.

Daß bei Kaninchen VI der ersten Versuchsreihe nun die Keimzentren sämtlicher Organe trotz der als sonst wirksam erkannten Dosis auffallend gering, fast gar nicht beeinflußt sind, kann damit zusammenhängen, daß man hier ein individuell begründetes, refraktäres Verhalten des lymphatischen Gewebes dem Arsen gegenüber annehmen muß.

Des weiteren sind in meinen Versuchen Verschiedenheiten in der Beeinflussung der Lymphknötchen nach ihrem Sitz in den verschiedenen zur Untersuchung gelangten Organen vielfach zum Ausdruck gekommen, was besonders die Milzlymphknötchen im Vergleich zu den Sekundärknötchen in anderen Organen anlangt.

Dies ist vornehmlich in der Versuchsreihe II und III hervorgetreten, wo ein ganz abweichender Gewebsaufbau der Milzlymphknötchen sich feststellen ließ, der sonst an den Milzlymphknötchen der Versuchsreihe I, wie auch bei mehreren nicht vergifteten Vergleichstieren, nicht gefunden worden ist und sich in meinen Versuchen auch niemals am Lymphknötchen der anderen Organe gezeigt hat.

Die die Außenzonen solcher Knötchen zusammensetzenden Zellen unterscheiden sich deutlich von den kleinzelligen, dunkelkernigen im Innern der Knötchen liegenden Lymphocyten. Zentral gelegene lymphoblastische Keimzentren fehlen dieser Art Knötchen ganz. Die in den Außenzonen gelegenen hellkernigen, protoplasmareichen Zellen scheinen eine Art Mittelding zwischen Lymphocyten und Lymphoblasten zu sein. Vielleicht hat man hier Reizformen der Lymphocyten vor sich mit der Neigung, sich in Lymphoblasten umzuwandeln.

Ähnlich aussehende Milzlymphknötchen hat *Kuczynski*⁴²⁾ bei Versuchstieren mit einseitig veränderter Ernährungsweise beschrieben und abgebildet. Ähnliche Außenzonen der Knötchen fand *Strasser*⁴³⁾ in einer Rattenmilz, ohne eine Erklärung für die Bedingungen des Zustandekommens abgeben zu können.

Das Vorkommen derart gestalteter Knötchen bei längere Zeit verabreichter, von der normalen erheblich abweichender Ernährungsweise läßt vermuten, daß für ihre Entstehung von der Norm abweichende Reizwirkungen eine Rolle spielen werden, und in Anlehnung daran ist ihr Befund lediglich bei chronischer Arsendarreichung wohl kein zufälliger.

Wenn die Zellen der Außenzonen den Lymphoblasten nahestehend bezeichnet wurden, so erhält diese Ansicht eine Stütze durch die größere Empfindlichkeit dieser Zellen bei höheren Arsengaben, wie dies besonders klar in Versuchsreihe III zu erkennen ist, wo die Zerfallserscheinungen in den Außenzonen weitaus stärkere gewesen sind als in den lymphocytär zusammengesetzten Innenräumen.

Es wäre denkbar, daß eine chronische Arseneinwirkung vermittels kleiner, für die Zerstörung auch lymphoblastischer Zellen nicht genügend starker Arsengaben den Entwicklungsgang lymphoblastischer Keimzentren durch ihre Reizwirkung beschleunigten und den Übergang in lymphocytäre, ruhende Knötchen herbeiführten, ein Vorgang, den *Groll* und *Krampf*⁴⁴⁾ bei Infektionskrankheiten für die Milzlymphknötchen als die Regel annehmen. Wird ferner angenommen, daß das Weiterwirken desselben Reizes die Bildung neuer lymphoblastischer Keimzentren in den Knötcheninnenräumen verhindert, so könnte man in dem Auftreten der aus diesen lymphoblastenähnlichen Zellen bestehenden Außenzonen die Bildungen ersetzender, aber heterotoper Keimzentren erblicken.

Außer den Milzlymphknötchen haben sich in der zweiten Versuchsreihe auch die Sekundärknötchen der lymphatischen Apparate des Darmes vielfach abweichend vom übrigen lymphatischen Gewebe gezeigt, indem sie Veränderungen aufgewiesen haben, die, wie noch auszuführen sein wird, auf einen viel schwereren toxischen Zerfall der Keimzentren schließen lassen, als er anderen Ortes bei diesen Fällen sich feststellen ließ.

Warum das lymphatische Gewebe je nach seiner Ortsständigkeit sich verschieden beeinflußbar gezeigt hat, ist nicht leicht zu sagen. Es wird dabei zu berücksichtigen sein, daß, was z. B. die Milz anlangt, diese ein Organ ist, das unmittelbar in das System des Blutumlaufs eingeschaltet ist und demnach wohl besonders leicht und häufig von Reizwirkungen aller Art getroffen wird. Dieser Umstand könnte für die Reaktionsweise seiner lymphatischen Einrichtungen von Einfluß sein. So haben *Itami*⁴⁵⁾ und *Werzberg*⁴⁶⁾ die Vorstellung, daß die Keimzentren in der Milz besonders empfindlich gegen Krankheitseinflüsse sind. Meine Fälle XI und XIII der ersten Versuchsreihe, wo in der Milz fast ganz unversehrte Keimzentren sich im Gegensatz zu solchen in anderen Organen gefunden haben, stehen allerdings damit nicht in Einklang. Nur systematische Untersuchungen könnten über diesen Punkt Aufklärung bringen. Hier soll nur darauf hingewiesen werden, daß für das verschiedene Verhalten der Keimzentren neben den in den Entwicklungsphasen derselben selbst gelegenen Bedingungen auch solche der Organzugehörigkeit anzunehmen sind, und dies läßt die Forderung berechtigt erscheinen, bei Untersuchungen über das lymphatische Gewebe nicht ein Organ allein zu berücksichtigen, sondern das Lymphgewebssystem an verschiedenen Orten seines Vorkommens zu untersuchen.

Neben der unter Arsenwirkung einsetzenden regressiven Veränderung der Keimzentren tritt nun noch eine andere Erscheinung hervor, die in dem Auftreten größerer, protoplasmareicher Zellgebilde besteht, deren blasse Kerne meist ovale Gestalt haben und deren Zelleib mit Bröckeln zerfallener Chromatinsubstanz in der Regel reichlich beladen ist. Die Zellen sehen vielfach wie geschwollen aus, lassen oftmals Kernteilungsfiguren ihrer Kerne erkennen und sind zumeist stärker lipoidhaltig.

Diese Zellen werden von dem Zerfall nicht betroffen, scheinen vielmehr in der Reichlichkeit ihres Auftretens von dem Grade des sie umgebenden Zellzerfalls abzuhängen. Je stärker in den Keimzentren die Auflösung lymphoblastischer Zellen vorherrscht, um so üppiger wuchern sie und durch engere Aneinanderlagerung können sie schließlich einen epithelartigen Eindruck machen.

Auch das Auftreten dieser Zellen ist für die Arseneinwirkung nicht spezifisch. Man hat sie in gleicher Weise bei der Diphtherie, bei Benzolvergiftung und der Röntgenbestrahlung beobachtet, sie ferner bei Infektionskrankheiten [*Waschkewitz*⁴⁷⁾], bei Rachitis [*Sasuchin*⁴⁸⁾], bei Masern und Status lymphaticus [*Kusunoki*⁴⁹⁾] schon beschrieben, nur scheinen dabei die Untersucher nicht immer die gleichen Zellgebilde im Auge gehabt zu haben, wenn sie von den „großblasigen“ Zellen der Keimzentren gesprochen haben. So ist es verständlich, daß hinsichtlich der Deutung ihrer Herkunft Meinungsverschiedenheiten aufgetreten

sind, indem diese Zellen bald für degenerierte Lymphoblasten oder Lymphocyten, bald für Gefäßwandzellen, für von außen eingewanderte Zellen und endlich für Zellen des Stützgewebes gehalten wurden [*Waschkewitz*⁵⁰), *Itami*⁵¹), *Heineke*⁵²) u. a.)].

Die Zellen, die ich meine, können keine Lymphoblasten sein, da diese dem Arsen gegenüber eine so hohe Empfindlichkeit gezeigt haben, während jene, von der Giftwirkung unbeeinflusst, eine lebhafte Neubildungs- und phagocytäre Tätigkeit erkennen lassen. Die Ansicht der Forscher besteht zweifellos zu Recht, die sie vom Stützgewebe herleitet. Es sind reticulo-endotheliale Zellen [*Marchand*⁵³)], dieselben, deren Wucherung bei Zerstörung lymphatischer Zellen durch die Endotoxine der Typhusbazillen bekannt ist und deren Wucherung *Askanazy*⁵⁴) nach Einwirkung des Typhusschutzimpfstoffes feststellen konnte.

Gerade bei dem akuten Zerfall lymphoblastischer Keimzentren in der Reihe der kurz dauernden Versuche mit einmaliger tödlicher Giftdosis habe ich mikroskopische Bilder gesehen, die in vieler Hinsicht den beim Typhus am lymphatischen Gewebe im Stadium der markigen Schwellung vorkommenden gleichen (vgl. Abb. 1), und zwar haben sie sich außer an den Lymphknötchen der Peyerschen Haufen in derselben Weise an Milzlymphknötchen und Sekundärknötchen anderer Orte des Lymphgewebssystems gefunden. Insofern besteht ein gewisser Unterschied beim Typhus, als bei diesem die Wucherung dieser großzelligen Gebilde, der sog. Typhuszellen, besonders in der Umgebung der Knötchen einsetzt, um dann auf die Lymphknötchen selbst überzugreifen. Derartige Veränderungen im Zwischenknötchengewebe konnte ich bei den akuten Arsenvergiftungen nur ausnahmsweise einmal feststellen, dann aber stets bei gleichzeitig schwerem Zerfall in den Knötcheninnerräumen.

Es macht den Eindruck, als ob das beim Typhus gebildete Gift in etwas anderer Art auf die lymphatischen Apparate des Darms einwirkt, als wie man es vom Diphtherietoxin und von der arsenigen Säure her annehmen muß. Das Typhustoxin scheint mehr von außen an die Knötchen heranzutreten und dabei die auf diesem Wege angetroffenen lymphatischen Zellen, also vorerst die Lymphocyten, zu zerstören. Sein Weg ist, außer durch den Zellzerfall, durch die Reaktion der Zellen des Stützgewebes im Sinne der reticulo-endothelialen Wucherung gekennzeichnet. Eine die Einwirkungsart des Typhusgiftes grundsätzlich auszeichnende und für diese spezifische Veränderung ist das sicherlich nicht. Die Versuche mit Arsen, in gleicher Weise wie die mit Benzol und Röntgenstrahlen, haben für die Lymphknötchen sehr ähnliche Bilder ergeben, die demnach für die Reaktion des lymphatischen Gewebes auf bestimmte schädigende Einflüsse von einer gewissen Gesetzmäßigkeit sprechen lassen.

Man kann sagen, überall dort, wo Zellgebilde des lymphatischen Gewebes zugrunde gehen, und zwar einem akuten Zerfall anheimfallen, kommt es zur Wucherung von Zellen des Stützgewebes, die sich räumlich auf Kosten der untergehenden lymphatischen Zellen ausbreiten und dabei eine ausgesprochene Aufräumdätigkeit durch ihre phagocytäre Leistung vollbringen. Diese Kernbröckelphagocytose wird anhalten, so lange noch der Zerfall lymphatischer Gebilde statthat, und je nach dem Grade der Zerstörung eines Keimzentrums wird so auch die „Vacatwucherung“ der Stützgewebszellen sein. So wird es Fälle geben, wo schließlich Zellen dieser Art den Raum eines ursprünglichen Keimzentrums ganz einnehmen. Wir hätten dann Zustände vor uns, die *Groll* und *Krampf*^{55f)} als „epitheloid“ umgewandelte Lymphknötchenzentren bezeichnet haben.

Diese Forscher haben mit Recht darauf hingewiesen, daß „epitheloide Zentren“ degenerierten Keimzentren entsprächen und nicht als Vorstufen zu solchen anzusehen seien.

Wenn durch meine früheren und jetzigen Arsenversuche bei akuter Vergiftung wiederum klar die Bedingungen für das Entstehen solcher epitheloider Umwandlungen hervorgehen, so können sie für die Beobachtung von *Groll* und *Krampf* insofern eine Ergänzung sein, als sie diese Veränderungen nicht allein für die Milzlymphknötchen charakteristisch erkennen lassen.

Bei den kurz dauernden Versuchen ist der völligen Ausreifung solcher Umwandlungsformen der zugrunde gehenden Keimzentren der baldige Tod der Tiere zuvorgekommen. In den über einen längeren Zeitraum sich erstreckenden Versuchen ist die epitheloide Umwandlung oft nur auf Teile der Knötcheninnenräume beschränkt gefunden worden, am häufigsten und ausgedehntesten noch an den Keimzentren der Lymphknötchen des Darmes. Das hängt sicherlich damit zusammen, daß infolge der vorsichtigeren Giftdarreichung und Gabensteigerung im allgemeinen ein akuter Zerfall lymphatischer Zellen sich vermeiden ließ und eher durch die chronische Giftzuführung, als Ausdruck einer mildereren Reizwirkung, der unmittelbare Übergang lymphoblastischer Keimzentren in lymphocytär zusammengesetzte Knötcheninnenräume angeregt wurde, worauf schon annahmsweise oben hingewiesen worden ist. Ich möchte aber, gestützt auf die Befunde meiner ersten Versuchsreihe glauben, daß Orte epitheloider Umwandlung auf vorher hier stattgehabten stärkeren Zerfall hinweisen und auf diese Weise auch bei der Versuchsreihe II und III zu erklären sind, wo sie besonders in den Fällen auf größere Räume sich erstrecken, bei denen mit der Steigerung der Gaben bald begonnen wurde. Hervorzuheben ist dabei wieder das ungleichmäßige Verhalten in der Reaktionsweise verschiedener Gebiete lymphatischen Gewebes, hier besonders der Keim-

zentren der Darmlymphknötchen im Vergleich mit den übrigen untersuchten, in anderen Organen vorkommenden lymphatischen Apparaten.

Groll und *Krampf* nehmen nun für die Rückbildung der Keimzentren der menschlichen Milzlymphknötchen verschiedenartige Möglichkeiten an, und sehen die Entstehung eines sog. soliden Knötchens dadurch bedingt, daß alle vorhandenen Lymphoblasten sich in Lymphocyten teilen. Dies halten sie für einen mehr normalphysiologischen Vorgang. Den Übergang der Keimzentren in sog. epitheloide Zentren mit gleichzeitiger oder später auftretender hyaliner Degeneration (hyaline Zentren) stellen sie dem ersten Umwandlungstypus gegenüber, wobei sie jedoch die Bildung der hyalinen Zentren auch ohne epitheloide Vorstufe für möglich erachten. Sie betonen ausdrücklich, daß es schwer zu sagen sei, welche Umstände das Eintreten der einen oder anderen Rückbildungsart bedingen.

Hinsichtlich der hyalinen Umbildungsart haben mir meine Versuche keine Aufklärung gebracht, dafür war das Auftreten hyaliner Degeneration bei meinen Versuchstieren viel zu selten zu beobachten, vermutlich, weil die Versuchsdauer noch nicht lange genug war. Anfänge hyaliner Umwandlung innerhalb von Milzlymphknötchen habe ich so bei einem 32 Tage währenden Versuche gesehen (Kaninchen XV). Für die Entstehung der epitheloiden Zentren aus lymphoblastischen Keimzentren können aber wohl gewisse Rückschlüsse auch auf menschliche Verhältnisse aus der Reihe der nunmehr vorliegenden Tierversuche gezogen werden, bei denen verschiedenartige, schädigende Einwirkungen auf das lymphatische Gewebe in ihrer Auswirkung auf die Keimzentren untersucht worden sind. Danach würde jeder stärkere, die Lymphoblasten vernichtend treffende Reiz die Reaktion an den Zellen des Stützgewebes auslösen, die zur Wucherung der reticulo-endothelialen Zellen führt und je nach der räumlichen Ausdehnung des Zellzerfalles die epitheloide Umwandlung ganz oder teilweise hervorbringt. Diese Reaktion an den Zellen des Stützgewebes hat mit einer unmittelbaren, die Lymphoblasten im regressiven Sinne, diese Zellen im progressiven Sinne etwa beeinflussenden Reizwirkung nichts zu tun, ist auch nach den Ergebnissen der Tierversuche nicht spezifisch für diese oder jene toxische Beeinflussung, sondern wird ausgelöst durch den primären Zerfall lymphatischer Elemente als sekundärer Vorgang.

Alle Einwirkungen, die beim Menschen hierfür in Betracht kommen könnten, sind noch keineswegs bekannt. Es ist anzunehmen, daß solch starke Giftwirkungen wie beim Typhus und der Diphtherie dafür allein gar nicht notwendig sind. Das geht zur Deutlichkeit auch schon daraus hervor, daß man bei den verschiedensten krankhaften Vorgängen auf diese Veränderungen gestoßen ist. Mit *Groll* und *Krampf* ist daran festzuhalten, daß in dem Auftreten der Umwandlung epitheloider Keim-

zentren Folgen eines Erschöpfungszustandes zu erblicken sind, der, wie meine Versuche wieder gezeigt haben, durch schweren und schnell einsetzenden Lymphblastenzerfall bedingt werden kann. In Anlehnung an die bisher bekannt gewordenen Tierversuche werden auch beim Menschen hierfür toxische Einwirkungen verschiedenster Art und Herkunft eine Rolle spielen, ohne daß man stets imstande sein wird, eine bestimmte Quelle dieses Giftes noch nachzuweisen. So erklärt es sich auch, daß *Groll* und *Krampf* epitheloide wie hyaline Zentren bei gesunden wie kranken, jungen und alten Menschen gefunden haben. Daß sie epitheloide Zentren bei lange bestehenden chronischen Infektionskrankheiten nur äußerst selten an den Milzlymphknötchen sahen, mag sich durch das Fehlen akut einsetzender und die Keimzentren schnell zerstörender Giftwirkungen erklären und findet, was die Milzlymphknötchen anlangt, auch eine gewisse Parallele in meinen Versuchen mit längerer Gifteinwirkung, zumal die arsenige Säure ein Gift ist, das in seiner Wirkung auf das lymphatische Gewebe den bei infektiösen Krankheiten entstehenden Giftstoffen, wie der Vergleich mit dem Diphtherietoxin gezeigt hat, jedenfalls nahesteht.

Wenn *Groll* und *Krampf* nun in ihren Untersuchungen bei normalen Milzen neben soliden Knötchen mit Keimzentren auch Knötchen mit Übergangsbildern zu epitheloiden und hyalinen Zentren gefunden haben und deswegen den Schluß ziehen, daß die epitheloid-hyalinen Veränderungen auch bei gesunden Menschen als Rückbildungsvorgänge an den Keimzentren anzusehen sind, so werden sie insofern recht haben, als durch die Schädigungen die zu dieser Art Involution der Keimzentren die Veranlassung geben, allgemeine Störungen des Organismus notwendigerweise nicht nachweisbar zu sein brauchen. Das schließt aber nicht aus, daß solche die lymphoblastischen Keimzentren schwerer beeinflussenden und eben deswegen sie epitheloid umwandelnden Stoffe überhaupt nicht vorhanden gewesen sind. Im Hinblick auf meine und andere experimentellen Befunde bin ich geneigt, in der epitheloiden Umwandlungsform, die Folge stattgehabter stärkerer Zerfallserscheinungen an den Keimzentren zu erblicken, wie sie als Ausdruck der ungestörten Rückbildung nicht vorzukommen scheinen. *Groll* und *Krampf* haben darin einen abweichenden Standpunkt eingenommen, was auch aus ihrer Bewertung des in den Lymphknötchen vorkommenden Kernzerfalls hervorgeht.

Die von *Flemming* beschriebenen tingiblen Körperchen, die er als Produkte des intracellulären Stoffwechsels auffaßte, werden jetzt richtig als Kerntrümmer zerfallener lymphatischer Zellen gedeutet. Ihr Auftreten in den Knötcheninnenräumen läßt noch nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß es sich dabei nur um Zerfall von Lymphblasten handelt. Auch in meinen Versuchen sah ich Kernzerfall in den Zentren

der Knötchen, die ganz aus Lymphocyten zusammengesetzt waren, wie auch lymphocytäre Zellen außerhalb der Knötchen Kernzerfallserscheinungen aufgewiesen haben, die unter dem Bilde der Karyorrhesis einhergingen. Niemals aber waren die Kerntrümmer so reichlich anzutreffen, als wenn ein lymphoblastisches Keimzentrum in Zerfall begriffen war. Das hat sich besonders bei noch nicht zu weit vorgeschrittenen Zerfallsbildern erkennen lassen. So kann man, wie auch *Groll* und *Krampf* betonen, innerhalb der Knötcheninnenräume gewisse Beziehungen zwischen Vorhandensein von Lymphoblasten und „tingiblen Körperchen“ annehmen.

Bei der schon früher hervorgehobenen größeren Empfindlichkeit lymphoblastischer Zellen kann es nicht wundernehmen, daß auch bei dem physiologischen Entwicklungsgang eines Keimzentrums durch irgendwelche dieses nun treffende Reize Lymphoblasten in geringer Zahl einem vorzeitigen Zerfall anheimfallen, und damit das Vorhandensein von tingiblen Körperchen in den Keimzentren noch nicht gleich als Zeichen schwerer Schädigung aufzufassen ist. Das Auftreten dieses Zerfalls mag auch insofern physiologisch sein, als hierin das Absterben der nicht mehr zur Lymphocyteileitung infolge ihrer zentralen Lage kommenden Lymphoblasten angezeigt wird, wie ja die tingiblen Körperchen auch besonders häufig in den zentralsten Abschnitten der Keimzentren gesehen werden. Tritt aber dieser Kernzerfall stärker hervor, so spricht das doch für eine vorausgegangene oder noch einwirkende schwerere Schädigung des Lymphgewebssystems, insonderheit der Keimzentren lymphoblastischer Zusammensetzung. Von ihren normalen Fällen sagen *Groll* und *Krampf* nun aus, daß sie tingible Körperchen mehr und häufiger als bei den übrigen gefunden haben und ihre Aussagen beziehen sich hierbei auf Fälle von Schußverletzten und Kampfgasvergifteten, wo sie keinerlei Beziehungen zwischen Größe des Zeitraums von Todesursache und Todeseintritt und Auftreten und Menge von tingiblen Körperchen gesehen haben. Das braucht, worauf oben schon hingewiesen wurde, kein Grund zu sein, diese Fälle, was das Verhalten der lymphatischen Apparate anlangt, nun unter die normalen einzureihen, jedenfalls läßt sich daraus nicht der Schluß ziehen, den verstärkten Kernzerfall in den Bereich normalphysiologischer Vorgänge zu stellen, weil man seine Ursache nicht erkennen konnte. Der Satz in der erwähnten Arbeit: „Das stärkere Auftreten der eigentlichen, von *Flemming* beschriebenen, tingiblen Körperchen wird sicherlich nicht durch irgendwelche Krankheiten beeinflusst“, ist viel zu weitgehend und hat zum mindesten für die Gesamtheit des lymphatischen Systems keine allgemeine Gültigkeit.

Beobachtungen am Menschen wie bei Tierversuchen haben uns über eine Anzahl von Bedingungen des verstärkten Kernzerfalls in den

Keimzentren Aufklärung verschafft, wobei in erster Linie an das Gift der diphtherischen Infektion zu denken ist, dem eine Reihe verschiedener experimentell erprobter Giftwirkungen, zuletzt des Arsens an die Seite zu stellen ist. Damit ist erst ein Anfang geschaffen, einiges Licht auf die verwickelten pathobiologischen Vorgänge, die sich an Teilen des lymphatischen Gewebes abspielen, zu werfen. Gerade hinsichtlich der Rolle, welche aus Stoffwechselstörungen hervorgehenden Reizstoffen hierbei zukommen könnte, sind wir, wie einleitend hervorgehoben, noch kaum unterrichtet.

Es ist bisher stets von Keimzentren die Rede gewesen und diese Bezeichnung ist sowohl für die Milz wie auch für die Sekundärknötchen anderer lymphatischer Organe angewandt im bewußten Gegensatz zu *Flemming*⁵⁶), der die Keimzentren morphologisch als Sekundärknötchen physiologisch aber als Keimzentren bezeichnet hat. Mit dieser physiologischen Bezeichnung wollte eben *Flemming* zum Ausdruck bringen, daß Keimzentrum gleichbedeutend mit Lymphocytenbildungsstätte ist.

Gegen diese durch *Flemming* begründete Vorstellung haben sich neuerdings wieder Vorstöße gerichtet, die besonders von *Hellmann*⁵⁷) gemacht worden sind, dessen Auffassung jetzt von einer Reihe anderer Autoren, wie *Pol*⁵⁸), *Dietrich*⁵⁹), *Heiberg*⁶⁰) u. a. vertreten wird.

Es soll hier nicht auf alle Einzelheiten dieser Streitfrage eingegangen werden, weil das den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten müßte. Es liegen auch noch zu wenig Beobachtungen systematischer Natur am gesamten lymphatischen Gewebe vor, um ein ganz klares Bild zu bekommen, ob diese Auffassung *Hellmanns* eine solche Allgemeingültigkeit hat, daß sie als fest gestützte These schon anzusehen ist. *Hellmann* selbst spricht nur von einer Arbeitshypothese.

Ich möchte nur in Anlehnung an meine experimentellen Beobachtungen diese Frage hier kurz streifen und möchte erst ein anderes Mal unter Zugrundelegung eines größeren Materials ausführlicher auf sie eingehen.

Ist es nun notwendig, in der Frage, ob die von *Flemming* so bezeichneten Sekundärknötchen Lymphocytenbildungsstätten sind oder nur Reaktionsherde auf in das lymphatische Gewebe eindringende Reizstoffe (*Hellmann*) darstellen, eine ausschließende Gegensätzlichkeit zu sehen?

Die Bedingungen für die Entstehung der sog. Keimzentren sind, das erscheint sicher, viel schwerer im Einzelfalle zu ergründen, als die Bedingungen, die zu Veränderungen und Rückbildungen an ihnen führen. Für die letzteren haben meine Arsenversuche in Übereinstimmung mit anderen bisher an Menschen und Tieren gemachten Beobachtungen eine Reihe von Befunden ergeben, welche die Orte der sog. Keimzentren in der Tat als Orte erhöhter Reaktion den verschiedensten toxischen Einwirkungen gegenüber erkennen ließen. Ich weise in dieser Beziehung

erstens auf den frühen und hier am stärksten auftretenden Zellzerfall unter bestimmten Bedingungen hin, der weniger von der Giftart als von der Zellzusammensetzung der Keimzentren, der Gabengröße und Schnelligkeit der Gifteinwirkung abhängig zu sein scheint.

Andererseits sahen wir, daß an den Keimzentren eine Reaktion reticulo-endothelialer Zellen unter bestimmten Voraussetzungen eintreten kann, die, wenn sie auch nicht nur auf diese Stellen der Lymphknötchen beschränkt gesehen wurde, doch für die Keimzentren etwas sehr charakteristisches hat, und wie ich oben ausgeführt habe, besonders mit dem Zerfall lymphoblastischer Zellen im engen Zusammenhang zu stehen scheint.

Diese beiden sich in ihrer morphologischen Ausdrucksform grundsätzlich verschieden verhaltenden Reaktionsarten der Keimzentren sind meiner Ansicht nach der beste Beweis, daß wir die Keimzentren nicht als zelleinheitlich zusammengesetzte Gebilde ansehen dürfen, und daß in ihnen einmal Zellen lymphatischer Natur, dann solche des Reticulums vorkommen, deren scharfe Trennung eben durch meine und andere Versuche nach Einwirkung toxischer Stoffe sich als durchführbar erwiesen hat. Zwar lassen sich wohl diese Verhältnisse in ihren Anfängen auch an solchen Keimzentren erkennen, die keiner stärkeren Giftwirkung ausgesetzt sind, worauf *Heiberg* besonders hingewiesen hat, der in den voll ausgebildeten Keimzentren auf das Vorkommen von phagocytierenden Zellen hingewiesen hat und der Ansicht zuneigt, daß die Keimzentren anstatt Vermehrungsstätten der Lymphocyten eher als die Orte ihrer Vernichtung anzusehen seien.

Dieser Auffassung, welche die Funktion des gesamten Keimzentrums einseitig in dieser Phagocytenbetätigung erblicken möchte, kann ich nicht beitreten, da sie nicht klar die Gründe des Zerfalles lymphatischer Zellen innerhalb der Keimzentren zum Ausdruck bringt und mit ihm als etwas Gegebenem rechnet. Ich bin der Meinung und muß nach meinen Versuchen auch der Ansicht sein, daß jeder stärkere Zerfall lymphatischer Zellen innerhalb der Keimzentren durch Gift- oder Reizstoffe mancherlei Art hervorgerufen wird, und daß die Tätigkeit der Phagocyten lediglich auf diesen Vorgang hin sekundär als unspezifische Reaktion erst ausgelöst wird. Zugegeben ist, daß Kernzerfall geringen Grades mit Auslösung einer geringen Reaktion am retikulären Apparat auch innerhalb physiologischer Breiten vorkommen mag.

Die Trennung von Zellen des lymphatischen Gewebes und phagocytierten Zellen des Reticulums in den Keimzentren hat *Lubarsch* auch in Verfolgung des Verhaltens dem Eisen- und Lipoidstoffwechsel gegenüber scharf betont, an denen die retikulären Zellen beteiligt sind.

Wenn man zwischen lymphatischen Zellen und Zellen des Stützgewebes aus verschiedenen Gründen demnach eine Trennung durch-

führen muß, so wird es auch verständlich, daß innerhalb der Keimzentren verschiedene Reaktionsmöglichkeiten beobachtet werden können, die aber in ihrer Entstehung voneinander abhängig sein werden. Wenn solche Reaktionsmöglichkeiten an den Keimzentren in der Tat bestehen, so muß weiter gefragt werden, ob nun die Entstehung eines Keimzentrums als solches ganz allgemein als Reaktion auf exogene und endogene Schädlichkeiten im Sinne *Hellmanns* anzusehen ist. Die Beantwortung dieser Frage wird erst mit Sicherheit sich geben lassen, wenn man das lymphatische Gewebe in seiner Gesamtheit auf diesen Punkt hin untersucht hat, wobei es noch recht schwierig sein wird, die einzelnen, solche Reaktionen auslösenden Umstände klar zu erkennen. Wenn dies in der Tat sich als notwendig erweist, so bleibt die Frage, ob ein solches, als Reaktion auf diese oder jene Schädlichkeit entstandenes, sog. *Flemmingsches* Sekundärknötchen nicht doch als Lymphocytenbildungsstätte in Wirksamkeit tritt, wobei es Ersatz für durch diese Schädigung zugrunde gegangene Lymphocyten zu schaffen oder einen Mehrverbrauch von Lymphocyten als Begleiterscheinung oder Folge solch einer einwirkenden Schädlichkeit auszugleichen hätte.

Es ist sicher, daß an voll ausgebildeten Keimzentren mit ihrer scharfen Abgrenzung gegen die oft nur schmale Lymphocyten-Außenzone der Übergang von Lymphoblasten in Lymphocyten schwer zu erkennen ist, doch ist damit nicht sicher auszuschließen, daß ein solcher Vorgang nicht doch erfolgt, und daß das allmähliche Kleinerwerden der hellen Knötcheninnenzone mit dem Anwachsen der äußeren Lymphocytenzone im Zusammenhang steht. Die an den Lymphoblasten einwandfrei nachweisbaren Kernteilungen lassen schwer eine andere Deutung zu. Daß Lymphoblasten durch Reizwirkungen wohl mannigfacher Art aus Lymphocyten hervorgehen, ist aber denkbar, und meine Versuche haben in einigen Fällen, wo wir von vikariierenden Keimzentren in den Knötchenaußenzonen der Milzlymphknötchen gesprochen haben, eine solche Deutung dieser Vorgänge nahegelegt.

Man wird also zwischen beiden anscheinend gegensätzlichen Anschauungen vermittelnd sagen können, daß, wenn die Entstehung von Lymphoblastenlagern in den Lymphknötcheninnenräumen als Reaktion auf eine Reizwirkung auch zugegeben werden mag, damit diesen lymphoblastischen Zentren doch die Bedeutung als Lymphocytenbildungsstätten nicht abgesprochen werden muß. Auch morphologische Gründe sprechen dafür, so die zentrale Lage in den Knötchen, gewissermaßen einem Wachstumszentrum vergleichbar, die Erscheinung der Kernteilung in den Lymphoblasten und die am nächsten liegende Annahme, daß Lymphocyten aus diesen Zellen wieder hervorgehen.

Nicht richtig ist es jedenfalls, von Keimzentren im Sinne von Lymphocytenbildungsstätten zu sprechen, wenn eine vollausgebildete reti-

culo-endotheliale Reaktion in ihnen Platz gegriffen hat. Das betonen auch *Groll* und *Krampf* zu Recht. Ein solches, nach ihnen epitheloid umgewandeltes Knötchenzentrum hat wenigstens fürs erste die Fähigkeit verloren, an einer Lymphocytenbildung teilzunehmen. Es ist als Folgezustand einer meiner Ansicht nach schwereren toxischen Störung des Keimzentrums anzusehen. Welche Entwicklung ein solches epitheloides Zentrum nimmt, ob es sich so zurückbilden kann, daß später an seine Stelle wieder lymphatische Zellen treten, wie *Groll* und *Krampf* es annehmen, konnte ich an meinen Versuchen nicht verfolgen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Askanazy*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 34/35. — ²⁾ *Rössle*, Referat über Entzündung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Göttingen 1923. — ³⁾ *Rössle*, l. c. — ⁴⁾ *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ⁵⁾ *Bizzozero*, Med. Jahrb. **2**. 1876. — ⁶⁾ *Oertel*, Die Pathogenese der epidemischen Diphtheritis. München 1887. — ⁷⁾ *Bullock* u. *Schmorl*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **16**. 1894. — ⁸⁾ *Barbacci*, Zentralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. **7**. 1896. — ⁹⁾ *Waschkewitz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**. 1900. — ¹⁰⁾ *Councilman*, *Mallory* u. *Pearce*, Journ. Boston soc. med. sciences 1901. — ¹¹⁾ *Welch*, *Flexner*, Bull. of Johns Hopkins hosp. **2**, Nr. 15. 1891. — ¹²⁾ *Ssysojew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, Heft 1/2. 1924. — ¹³⁾ *Matko*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **19**. 1918. — ¹⁴⁾ *Askanazy*, Kriegspathol. Tagung, Berlin 1916. — ¹⁵⁾ *Heineke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1905. — ¹⁶⁾ *Selling*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1911. — ¹⁷⁾ *Wätjen*, 1. Tagung Südwestdtsh. Pathologen, Mannheim; ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**. 1922/23. — ¹⁸⁾ *Cloetta*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **54**. 1906. — ¹⁹⁾ *Czernack*, Arch. f. mikroskop. Anat. **42**. 1893. — ²⁰⁾ *Brouardel*, zit. nach *Cloetta*, l. c. — ²¹⁾ *Wätjen*, l. c. — ²²⁾ *Grohe* u. *Mosler*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **34**. 1865. — ²³⁾ *Igersheimer* u. *Itami*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**. 1909. — ²⁴⁾ *Kuczynski*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — ²⁵⁾ *Besredka*, zit. nach *Cloetta*, l. c. — ²⁶⁾ *Cloetta*, l. c. — ²⁷⁾ *Kübler*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **98**. 1923. — ²⁸⁾ *Bizzozero*, l. c. — ²⁹⁾ *Oertel*, Atlas z. Pathogenese der epidemischen Diphtheritis. 1887. — ³⁰⁾ *Barbacci*, l. c. — ³¹⁾ *Ziegler*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl. 1902. — ³²⁾ *Councilman*, *Mallory* u. *Pearce*, l. c. — ³³⁾ *Welch*, *Flexner*, l. c. — ³⁴⁾ *Heineke*, l. c. — ³⁵⁾ *Selling*, l. c. — ³⁶⁾ *Flemming*, Arch. f. mikroskop. Anat. **24**. 1885. — ³⁷⁾ *Schridde*, Aschoffs Lehrbuch 1919, 4. Aufl. — ³⁸⁾ *Naegeli*, Blutkrankheiten. 2. Aufl. 1912. — ³⁹⁾ *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ⁴⁰⁾ *Groll* u. *Krampf*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**. 1920/21. — ⁴¹⁾ *Heiberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, Heft 1/2. 1922. — ⁴²⁾ *Kuczynski*, l. c. — ⁴³⁾ *Strasser*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — ⁴⁴⁾ *Groll* u. *Krampf*, l. c. — ⁴⁵⁾ *Itami*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**. 1909. — ⁴⁶⁾ *Werbberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. 1911. — ⁴⁷⁾ *Waschkewitz*, l. c. — ⁴⁸⁾ *Sasuchin*, Jahrb. f. Kinderheilk. **51**. 1900. — ⁴⁹⁾ *Kusonoki*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — ⁵⁰⁾ *Waschkewitz*, l. c. — ⁵¹⁾ *Itami*, l. c. — ⁵²⁾ *Heineke*, l. c. — ⁵³⁾ *Marchand*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Marburg 1913. — ⁵⁴⁾ *Askanazy*, l. c. — ⁵⁵⁾ *Groll* u. *Krampf*, l. c. — ⁵⁶⁾ *Flemming*, l. c. — ⁵⁷⁾ *Hellmann*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — ⁵⁸⁾ *Pol*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Göttingen 1923. — ⁵⁹⁾ *Dietrich*, Münch. med. Wochenschr. **41**. 1922. — ⁶⁰⁾ *Heiberg*, l. c.