

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Neukölln-Berlin.
Pros. Dr. Ehlers.)

Über Blutzellherde im Fettgewebe des Erwachsenen und ihre Bedeutung für die Neubildung der weißen und roten Lymphknoten.

Von

Dr. Else Petri,
Assistentin des Instituts.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juni 1925.)

Verfolgt man im ausgewachsenen Organismus das Auf und Ab der Blutzellbildung des aus scheinbarem Ruhezustand gerissenen Oberschenkelmarks, so können gleichsinnige Gewebsumwandlungen im übrigen Körperfettgewebe nicht in Erstaunen setzen; hier wie dort sind es mesenchymale Abkömmlinge mit ihrer von der Embryonalzeit her bewahrten Reizansprechbarkeit und Wandlungsfähigkeit, die als Reticuloendothelien bzw. Adventitiazenellen zu Trägern vieler, insbesondere aber blutbildender Möglichkeiten werden. Findet sich doch die Fähigkeit postfötaler Haematopoese überall dort, wo das Gewebe eine dem embryonalen Zustand ähnliche Eigenart behalten hat (*Chlopin, Dieckmann, Hueck, Marchand, Maximow, Werzberg*). Das retikuläre Fettgewebe erscheint in diesem Sinne als junges, noch nicht völlig ausgereiftes Keimgewebe, und es ist daher begründet, daß wir es verhältnismäßig häufig als Stätte heterotoper Blutbildung kennenlernen. Diesbezügliche Literaturangaben finden sich in meiner Arbeit über extramedulläre Blutbildung bei Polycythaemia vera (Zentralbl. f. Pathol. u. allg. pathol. Anat. 35), ferner *Damberg, Gruber, Borst, Siegmund, Weil*. Die für die genannten Vorgänge anzuschuldigenden Ursachen, die außerordentlich verschieden sind, können unter den gemeinsamen Begriff des Reizes gefaßt werden. Wechselt dieser auch von Fall zu Fall, so antwortet der Indicator (d. h. die Gewebsmetaplasie) doch mit einem in großen Zügen wesensgleichen und nur der Stärke nach abweichenden Ausschlage.

Die folgenden Mitteilungen sollen dazu dienen, Versuche, die vielfach zur Erforschung des Verhaltens der unter Reizwirkung stehenden reticuloendothelialen Gebilde unternommen wurden, zu ergänzen durch

Befunde, die mir der Zufall in die Hände spielte und die wie die Ergebnisse eines Experimenti naturae anmuten.

Wenn man *bei Erkrankungen bakteriell-toxischer Natur*, wie Peritonitis, Sepsis usw. und bei Krankheiten, die, ursächlich vielleicht verwandt, klinisch als Blutkrankheiten ansprechen, *das retroperitoneale Fettgewebe* beiderseits der Bauchaorta und der Vasa iliaca externa durchmustert, so findet man hier in einzelnen Fällen, oft im Verein mit als solchen deutlich kenntlichen Lymphknoten, oft auch allein, stecknadelkopf- bis über bohnengroße Gebilde von markig-weicher Beschaffenheit und grauroter bis dunkelroter Farbe, die auf den ersten Blick eine auffallende Ähnlichkeit haben mit hämorrhagischen Lymphknoten oder auch mit Hämolymphknoten und deshalb bisher wohl genaueren histologischen Nachprüfungen entgangen sind. Bei schärferem Hinsehen zeigt jedoch die Schnittfläche ein von den genannten Organen abweichendes Bild: nur streckenweise, bzw. gar keine Grenzabsetzung zum umgebenden Fettgewebe, überwiegend allmälicher Übergang in dasselbe in unregelmäßigen oder sich zungenförmig in das Fettgewebe hineinfressenden Linien, Bändern und landkartenartigen Zeichnungen.

Gleichartigen Bezirken kann man gelegentlich, jedoch nur ganz vereinzelt, an anderen Stellen des Körpers begegnen. So gewann ich einmal Material aus dem Fettgewebe einer operativ entfernten Mamma, desgleichen aus der rechten Inguinalgegend. Mit einer gründlichen Durchsicht konnte ich mich bisher nur an den erwähnten Vorzugsstellen befassen.

Über vielleicht entsprechende Bildungen (besonders bei Blutkrankheiten) fanden sich spärliche Angaben bei *Dawidowsky, Fabian, Naegeli* und *Schatiloff, Graetz, Jaffé, Nicol.* Die kurz gefaßten, rein beschreibenden Berichte leiden jedoch an dem Mangel einer Auslegung und lassen die Stellungnahme zu den im Mittelpunkte meiner Arbeit stehenden Fragen vermissen.

Zur Prüfung der veränderten Fettgewebsbezirke wurden dieselben in Paraffin eingebettet, in Stufen geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin, nach *v. Gieson* und *Pappenheim*, gefärbt. Die Fülle der auf diese Weise erhaltenen Bilder im besonderen zu schildern, ist nicht möglich. Ich muß mich damit begnügen, die jeweilig charakteristischen histologischen Einzelheiten herauszugreifen, um durch ihre Zusammenstellung zu einem geschlossenen Ganzen zu kommen. Vielleicht gestattet eine morphologische Betrachtungsweise nicht, ein Nebeneinander von Erscheinungen zeitlich zu ordnen und zu werten; aber die Befunde zwingen zu biologischem Denken, *wir müssen die an uns vorüberziehenden Strukturveränderungen unter dem Gesichtswinkel des Werdens ansehen und einer Entwicklungsreihe folgen, die vom Aufsprossen erster Blutzellherde über lymphadenoiden Gewebsverdichtung bis zum Lymphknoten und seiner rückläufigen Gestalsänderung führt.*

I. Blutzellbildung aus dem Fettgewebe.

In dem sonst unveränderten Fettgewebe, zwischen Reticulumfasern und auseinandergedrängten Fettzellen in das Gewebe eingestreut kleinste, nur wenige Zellen umfassende bis etwa follicelgroße Zellherde. Sie sind pericapillär, hauptsächlich jedoch an den Knotenpunkten des retikulären Bindegewebes angeordnet, laufen in Bändern und Strängen aus und umgreifen, sich einreihig an Gewebsfasern und Fettzellgrenzen entlangziehend, zum Teil zusammenhängend, größere Fettgewebsinseln. Die Vielgestaltigkeit der Zellen springt sofort in die Augen: zwischen Massen von roten Blutkörperchen Erythroblasten in allen Stadien der Entwicklung und des Zerfalls, wobei die Normoblasten verschiedenster Größe und Form mit dicht strukturiertem, rundem, hantel- und kleeblattförmigem Kern überwiegen. Makroblasten sind seltener. Gelegentlich ist der Durchtritt von Kerntrümmern durch die Zellmembran zu verfolgen, auch Jollykörperchen treten in der Umgebung der normoblastenreichen Stätten auf.

Unmittelbar daneben sind die Fettgeweblücken vollgepfropft mit Gebilden, die sofort als myeloische reife und unreife Elemente ansprechen. Letztere beherrschen das Bild; die voll entwickelten Granulozyten treten zurück hinter Myeloblasten, Promyelocyten, Myelocyten jeder Gattung, kurz, es lassen sich alle von den Hämatologen als der myeloischen Reihe zugehörig gekennzeichneten Zellen aufweisen.

So zeigt das Fettgewebe auf weite Strecken hin einen myeloiden Bau, der ohne Kenntnis des Untersuchungsmaterials leichtlich zur histologischen Fehldiagnose „Knochenmark“ führen könnte, trotz des Mangels an Riesenzellen, die sich niemals feststellen ließen (Abb. 1).

Stehen in den geschilderten Gewebsteilen die erythro- und myeloblastischen Formen im Vordergrund, so verschwinden sie in anderen vor einem Zelltypus, den ich vorerst kurz als rundkernigen bezeichnen möchte, ja, werden in vielen Fällen überhaupt vermißt. Statt ihrer drängen sich in den Gewebspalten bezüglich Größe, Bau und Farbspeicherungsvermögen abweichende und dennoch ähnliche Gebilde, die sich durch Kern und homogenen Zelleib als solche lymphoide und lymphatischer Natur ausweisen.

Ohne Beziehung zu den Fäden des Netzes finden sich überall im Reticulum, ganz gleich ob erythro-, myelo- oder lymphoblastische Herde in Frage kommen, schlanke, längliche, bipolar zugespitzte, im Protoplasma mattblau gefärbte Zellformen mit ovalem, lockarem Kern; daneben größere, mehr stern-, auch bohnenförmig gestaltete von gleicher Farbtönung, ohne polare Betonung. Der Kern der letzteren hat an Volumen zu-, seine Färbbarkeit entsprechend abgenommen; deutlich heben sich in einigen Zellen von dem blaßgrauen Grunde die in Mitosestellung befindlichen dunkleren Chromosomen ab. Oft ist die Kernteilung schon vollzogen, während der Protoplasmahof noch in Ruhe verharrt. Eigentümliche,

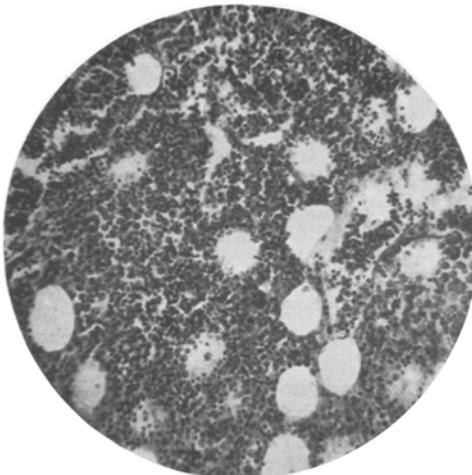


Abb. 1. Knochenmarkähnliche Fettgewebsumwandlung.

unscharf begrenzte, matt eosingefärbte Teile des sonst bläulich gefärbten Endoplasmas erregen die Aufmerksamkeit; die Erscheinung ist nur ganz vereinzelt anzutreffen und mit Blutkörperchenspeicherung durch zellfressende Elemente nicht zu verwechseln.

Alle Zellgruppen werden jedoch beherrscht von einer mononucleären Zellart, deren Größe das Vielfache eines Lymphocytens beträgt. Protoplasma- und Kernbau, wie auch die Farbstoffanziehung lassen keinen Zweifel an der Verwandtschaft mit den vorher beschriebenen Zellformen aufkommen: der gleichmäßig abgerundete, ganz matt- graublau gefärbte, homogen scheinende Protoplasmaleib umgibt in schmalem Säum den ebenso runden, weißlich-bläulichen Kern.

Capillaren und Gefäße größeren Umfangs sind meist prall mit Erythrocyten gefüllt, spärlich untermischt mit weißen Blutzellen. Intravasale Normoblasten oder unreife myeloische Formen sind als selten anzusprechen.

II. Bildung der Lymphknoten.

a) Weißer Lymphknoten.

Die Zellherde werden, indem sie zu Balken und Strängen zusammentreten, größer und dichter, der myeloische Charakter — soweit vorhanden — schwindet und macht mehr und mehr betont lymphatischer Struktur Platz. Immer weitere Flächen des ursprünglichen Gewebes werden in die zellige Umwandlung einbezogen. An Stelle des Fettgewebes mit Zellgruppen und -Grüppchen nunmehr ein, von Fettgewebsinseln unterbrochenes, sonst durchgehends zelliges Gebilde, das, in der Grundbeschaffenheit lymphadenoid, noch untermischt ist mit allen Gebilden, die wir an erythro-, myelo- und lymphoblastischen Orten zusammengedrängt sahen. Durch das im Werden begriffene Organ ziehen sich, das Gefüge läppchenartig gliedernd, feinfaserige, schmale Bindegewebsstränge bis zu einem breiteren Band aus zartem, zum Teil auch derbfibrillärem, meist kernreichem Bindegewebe, welches an umschriebenen Abschnitten die lymphadenoiden Bezirke gegen das umgebende Fettgewebe gleichsam wie eine Kapsel abschließt. Die Septen werden begleitet von breiten Zellsäumen aus Erythro-, Granulo- und Lymphocytens, durchsetzt und überlagert von unreifen Formen. Sammelstätten für letztere sind auch die in den dichteren Teilen regellos erhaltenen, vielgestaltigen Spalten und Lücken, welche noch Massen jugendlicher Zellen in sich bergen.

In dem Lumen des breiten, subcapsulär gelagerten Raumes, wie auch in den mit jugendlichen Zellen vollgepropften Fugen der angrenzenden lymphathischen Bezirke lassen sich bereits einzelne, gewissermaßen als Wandbekleidung dienende, endotheliale Bestandteile erkennen. Nahe der bindegewebig abgeschlossenen Peripherie springen hier und da gleichmäßig dichte, rein lymphatische Zellanhäufungen durch ihren knötchenförmigen Bau und Anordnung aus dem Gewebsganzen heraus.

Ergänzt man diese, einem einzigen Gewebschnitt entnommenen und als frühesten Entwicklungsstufen anzusprechenden Bilder durch an anderen Präparaten gewonnene Befunde wesensgleicher, aber offenbar älterer Vorgänge, so geht mit fortschreitender Follikelbildung Abnahme, ja völliges Verschwinden der unreifen Zellen Hand in Hand. Die Gewebspalten, in denen sie sich sammelten und bis zuletzt erhaltenen, nehmen sinusartiges Gefüge mit wandständigen Endothelien und retikulärem Gerüst an.

b) Roter Lymphknoten.

Vereinzelt findet man Bilder, die, wenn sie in dem grundlegenden Bau mit den soeben geschilderten auch übereinstimmen, doch durch bestimmte, von diesen abweichende Merkmale beherrscht werden. Gestaltung und Zusammensetzung der Zellherde nehmen hier besonderes Gepräge an durch Stärke und Aus-

dehnung der erythroblastischen Anteile. Diese bleiben als solche auch mit lymphadenoider Gewebsveränderung erhalten: überall leuchten die stark eosingefärbten Bestandteile auf: Ansammlungen von reifen und unreifen roten Blutzellen, die, in Gewebslücken gelagert, den gesamten lymphadenoiden Bau durchsetzen und seinen Charakter bestimmen.

Zellanordnung im follikulären Sinn kann in diesem Stadium noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden; erst auf späteren Stufen des Entwicklungsablaufs kommt es, wie zeitlich entsprechende Bilder zeigen, zur knötchenähnlichen Zusammenballung lymphatischer Gebilde. Auf der gleichen Bildungshöhe etwa läßt sich auch die Gestaltung der noch den Rest der Jugendformen bergenden GeWEBSPALTEN zum Sinus verfolgen.

III. Rückbildungsvorgänge.

Mit Vorschreiten des ursprünglich metaplastisch-proliferativen Geschehens treten die unreifen Zellformen immer mehr zurück; die Tatsache ihres Verschwindens läßt sich feststellen, die Art und Weise nur vermuten. Dagegen spielen sich Zerstörung und Abtransport der Erythrocyten in den Hämolympknoten vor unseren Augen ab. In dem nun vollausgebildeten Sinus treten zahlreiche Zellgebilde vom Phagocytentyp auf, die sich mit roten Blutzellen und deren Trümmern beladen: die Freßzelle nimmt unförmige Körperformen an, ihr Leib ist angefüllt mit einzelnen und zusammengesinterten eosingefärbten Tropfen und Schollen. Die Rosafärbung der intracellulären Hämoglobinteilchen macht gewöhnlich schon einem rötliechbraunen bis goldbraunen Farbtön Platz. Schließlich haben auch die Makrophagen das Gewebe geräumt, der ehemals rote Lymphknoten unterscheidet sich in nichts mehr von dem gewöhnlichen weißen.

Es bleibt noch übrig, mit einem Wort auf die rückläufigen, in einzelnen Fällen schon frühzeitig in den Bau des neugebildeten Organs eingreifenden Vorgänge einzugehen. Schlanke, durch polare Ausläufer als Fibroblasten festzustellende Formen erscheinen im Lumen der Sinus, Fibrillen und Faserbündel, teils bereits hyalinisiert, ziehen durch die Lichtung, treten in Verbindung mit den schon vorhandenen bindegewebigen Scheidewänden. Auf diese Weise stellen sich Gewebschnitte dar, in denen man die sämtlichen im Vorhergehenden beschriebenen Stufen der Entstehung mit einem Blick übersehen kann: vom normalen Fettgewebe bis zum sklerosierenden Lymphknoten.

Zusammenfassend und gleicherzeit deutend sind die niedergelegten Befunde auf die knappe Formel zu bringen: *Ursprung des Lymphknotens auf dem Boden prosoplasticser Fettgewebsveränderungen*. Das Geschehen, dem wir im Neben- und Nacheinander der geweblichen Anteile begegnen, zieht noch einmal in Kürze vorüber: in dem sonst unveränderten Fettgewebe sprossen überall Zellherde auf, die, zu Strängen und Balken zusammenfließend, weite Strecken des ursprünglichen Gewebes in sich einbeziehen. Aus immer stärkerer Zellsprossung geht schließlich ein von Fettgewebsinseln durchsetztes, sonst durchgehends zelliges, im Grundcharakter lymphatisches Gefüge hervor, das die Strukturen eines sich gestaltenden Lymphknotens erkennen läßt (Abb. 2).

Die vielgestaltigen Zellherde, offenbar frühester Ausdruck der einer Gewebsreizung folgenden Umwandlung, sind mit Leichtigkeit als das Ergebnis lebhaftester Hämatopoiese festzustellen. Die blutbildenden Bezirke bieten mit ihrem Reichtum an Zellverschiedenheiten eine Fund-

grube für hämatologische Studien, welch letztere uns sofort zu histogenetischen Überlegungen führen müssen. Obwohl in einigen Fällen der Umfang der Blutzellbildung im femoralen Knochenmark mit der im Fettgewebe stattfindenden parallel zu laufen scheint (s. Tab.), so glaube ich doch, von Erörterung der Theorien über Zelleinschwemmung und folgender Zellansiedlung absehen zu dürfen; ein intravasaler Transport wäre die Voraussetzung, und bei der das Grundgewebe fast erdrückenden Fülle von jungen Blutzellen müßten die Gefäße strotzen von unreifen Gebilden. Nichts dergleichen! Auch bei stärkster Haargefäßfüllung trifft man in der Gefäßlichtung nur ganz vereinzelte, vielleicht auch von einem Abtransport herrührende Normoblasten und jugendliche Granulocyten. Ich möchte mich also zu der Überzeugung einer an Ort und Stelle statthabenden Entstehung bekennen, einer Anschauung, der heute von den meisten der sich mit heterotoper Blutzellbildung beschäftigenden Verfassern gehuldigt wird. Die histologischen Bilder, die mir in Hunderten von Schnitten



Abb. 2. Übersichtsbild : Ursprung des Lymphknotens aus dem Fettgewebe.

in steter Wiederkehr vor die Augen kamen, zwingen förmlich zu einer solchen Betrachtungsweise. Die länglich zugespitzten, hellblauen Zellgebilde sind nichts anderes als aus dem Fasernetz freigewordene retikuläre bzw. aus dem endothelialen Verband der Capillaren gelöste Elemente. Ohne Bindung im Gewebe liegend, ändern sie ihre frühere Gestalt, vervielfachen ihren Umfang und lassen Teilungsstadien erkennen. Die in den Gebieten regester Zellwucherung in Massen auftretenden, den Erythrocyten etwa um das Vier- bis Sechsfache an Größe übertreffenden, abgerundeten Zellen mit dem fast das Zellganze ausfüllenden runden, ganz locker gebauten und mattblau gefärbten Kern dürfen als Ergebnis dieser Wandlung angesprochen werden: wir haben es mit einer *Entdifferenzierung reticuloendothelialer Zellen* zu tun, Welch letztere, somit auf den Zustand embryonaler mesenchymaler Gebilde zurückgekehrt, bei der nun einsetzenden Blutzellbildung als *Stammzellen* wirken. Von dieser aus, die jeweils eine von ihrer Entwicklungsrichtung abhängende morphologische wie auch biologische Umformung erleidet, lassen sich alle

Art und Stärke der Fettgewebsreaktion bei verschiedenen Krankheiten.

	Diagnose	Alter	Dauer	Fettpolster	Reaktion des fem. Knochenmarks	Haematopoet. Reaktion des Fettgewebes
1	Peritonitis circumscr.	54	Akut	Sehr gut	—	Keine
2	Peritonitis purul.	38	Akut	Sehr gut	Fettmark mit erythrobl ast. Herden	Lymphopoese ++ Erythropoese +
3	Peritonitis diff.	56	Subakut	Gut	Fettmark	Lymphopoese + Erythropoese + Myelopoese +
4	Peritonitis purul. diff.	56	Subakut	Gut	Erythroblast. Mark	Lymphopoese ++
5	Pelvo-peritonitis	37	Subakut	Sehr gut	Fettmark mit erythroplast. Herden	Lymphopoese +
6	Peritonitis incip.	66	Akut	Schlecht	Fettmark mit erythroblast. Herden	Lymphopoese + Myelopoese + Erythropoese +-
7	Peritonitis diff.	40	Subakut	Sehr gut	—	Lymphopoese ++ Myelopoese +
8	Peritonitis diff.	38	Akut	Sehr schlecht	—	Lymphopoese ++
9	Peritonitis ?	Akutissima		Mittel	—	Keine
10	Peritonitis purul. diff.	67	Akut	Sehr gut	Fettmark	Erythropoese ++ Myelopoese ++ Lymphopoese +
11	Sepsis	71	Subakut-chronisch	Mittel	Haemoblast. Herde	Lymphopoese + Myelopoese +
12	Sepsis	46	Subakut	Schlecht	Kl. haemoblast. Herde	Keine
13	Sepsis	28	Akut-subakut	Mittel	—	Lymphopoese ++ Myelopoese +-
14	Sepsis?	50	Chronisch	Sehr gut	—	Erythropoese + Myelopoese +-
15	Sepsis	16	Subakut	Mäßig	Haemoblast. Mark	Erythropoese +- Myelopoese +-
16	Sepsis	40	Subakut	Mittel	—	Lymphopoese ++ Erythropoese + Myelopoese +
17	Choloangitis purul	58	Subakut	Mittel	—	+-
18	Tbc. Abcess. ileopsoas	61	Chronisch	Schlecht	Fettmark mit kleinsten erythroblastisch. Herden	Lymphopoese +
19	Aleuk. myelose (chron. Sepsis?)	44	Chronisch	Sehr gut	Myeloblast. Mark	Erythropoese ++ Myelopoese +++ Lymphopoese +
20	Endokarditis	56	Chronisch recid.	Mittel	—	Erythropoese + Myelopoese +
21	Endokarditis	37	Chronisch recid.	Mittel	Fettmark	Lymphopoese ++ Myelopoese + Erythropoese +

Art und Stärke der Fettgewebsreaktion bei verschiedenen Krankheiten. (Fortsetzung.)

	Diagnose	Alter	Dauer	Fettpolster	Reaktion des fem. Knochenmarks	Haematopoet. Reaktion des Fettgewebes
22	Pharyngitis necroticans	44	Akut-subacut	Mittel	Fettmark mit kl. erythroblast. Herden	Keine
23	Meningitis purul.	47	Akut	Sehr gut	—	Keine
24	Encephalitis	53	Subakut	Sehr gut	—	Keine
25	Endokarditis ulcerosa	?	Subakut	Sehr gut	—	Lymphopoese ++ Myelopoese + Erythropoese +
26	Anaemia pernici. ?	77	Chronisch ?	Schlecht	Erythroblast. Mark	Erythropoese + Myelopoese + Lymphopoese +
27	Anaemia perniciosa	32	Chronisch	Mittel	Erythroblast. Mark	Erythropoese + Myelopoese + Lymphopoese +-
28	Anaemia perniciosa	47	Chronisch	Sehr gut	Erythroblast. Mark	Erythropoese + Myelopoese + Lymphopoese +-
29	Anaemia perniciosa	56	Chronisch	Sehr gut	Diff. geringe erythro- und myelobl. Reaktion	Keine
30	Anaemia perniciosa	?	Chronisch	Sehr gut	Diff. Haemato poese	Erythropoese +
31	Lymphat. Leukaemie	?	Chronisch	Gut	Diff. Erythro- und Lymphopoese	Lymphopoese ++
32	Carcinosis	73	Chronisch	Schlecht	Diff. kl. myelo- u. erythrobl. Herde	Keine
33	Carcinoma ventriculi	31	Chronisch	Mittel	Erythro- u. myeloblast. Herde	Myelopoese + Lymphopoese ++
34	Carcinoma uteri	57	Chronisch	Mittel	Diff. erythrobl. Mark	Lymphopoese +
35	Sarcomatosis ossium	43	Chronisch	Mittel	Herdförmige haematobl. Reaktion	Lymphopoese ++
36	Carcinoma ventriculi	73	Chronisch	Sehr gut	Ausgedehnte erythroblast. Herde	Keine
37	Carcinoma linguae	47	Chronisch	Mittel	Fettmark	Keine
38	Tuberkulose	59	Chronisch	Mittel	—	Lymphopoese +
39	Tuberkulose	76	Chronisch	Schlecht	Diff. erythroblastische Reaktion	Lymphopoese +
40	Atrophia subac. hepatis	38	Subakut	Mittel	Blutungen	Lymphopoese + Erythropoese + Myelopoese +

Stufen verfolgen bis zu den nun als fertige Individuen anzusprechenden weißen und roten Blutkörperchen. Die eosingefärbten Protoplasma-teile in den retikulären und entdifferenzierten Zellgebilden möchte ich als Anzeichen einer im Verlauf der Erythropoese auftretenden frühesten Hämoglobinspeicherung bzw. -entstehung gedeutet wissen. Von dem Ursprung des in der Zelle in Erscheinung tretenden Hämoglobins kann dabei nichts ausgesagt werden, wie man auch in der spärlichen diesbezüglichen Literatur (*Rindfleisch, Minot zitiert Weidenreich*) nur unsichere Angaben darüber findet. Ich muß mich damit begnügen, die Tatsache des erst in Spuren vorhandenen und dann anwachsenden Blutfarbstoffgehaltes an der Farbtönung festzustellen: leuchtendere Eosinfärbung zeigt schließlich den Erythroblasten an, dessen Weiterbildung zum Erythrocyten bei der Fülle der Normoblastentypen ohne Schwierigkeiten nachzugehen ist. Auch Aufspaltung des Normoblastenkerns und Austritt seiner Trümmer ist häufig zu beobachten; desgleichen finden sich Jollykörperchen an den Stätten erythroblastischer Tätigkeit.

Die einzelnen Formen der myeloischen und lymphatischen Reihe treten uns in allen Abstufungen und Übergängen entgegen. Von der Stammzelle bis zum Myeloblasten bzw. Lymphoblasten — denn feinere Unterschiede zwischen beiden lassen sich in Gewebsschnitten nicht feststellen — ist kein weiter Weg. Unter Erhaltenbleiben der Grundstruktur wird Kern- und Protoplasmagefüge dichter und in der Färbung entsprechend dunkler. Der durch die verschiedenartigen Granula charakterisierte Promyelocyt und Myelocyt hebt sich deutlich hervor; lymphatische Jugendformen jeder Gattung ziehen an uns vorüber (Abb. 3).

Wenn *R. Meyer* als Gegner der Zellwandlung äußert, noch keine Zelle habe die Rückkehr auf indifferente Stadien gezeigt, noch viel weniger bestehe die Möglichkeit, sich von hier aus zu differenzieren, oder *Helly* (und mit ihm *Rabl*) eine auf derartigen Erscheinungen beruhende vollwertige morphologische und physiologische Zellausbildung als unbewiesen zurückweist, so glaube ich, diese Einstellung durch meine Ausführungen überholt zu haben, da es gelang, die auf die Mutterzelle zurückzuführende Abstammung von Gebilden mit ausgeprägter Eigenart an klaren und eindeutigen Bildern zu zeigen.

Gleicherzeit wurde damit den Vertretern der unitarischen Richtung, die ich hier nicht zu nennen brauche, eine feste Stütze geliefert. Dem Übergang ausgereifter Zellen in solche eines anderen Typus will ich damit nicht das Wort reden; für eine solche Behauptung kann ich Beweise nicht erbringen. Auch müßte man dann im Hinblick auf das Endergebnis der Gewebsumwandlung, die ja offenbar auf eine mit Älterwerden des Prozesses zunehmende und schließlich alleinherrschende

Lymphopoese zurückzuführen ist, eine der hergebrachten Anschauung entgegenstrebende Behauptung, nämlich ein Übergehen myeloider Zellen in solche lymphoiden Charakters aufstellen.

Die zu so umwälzender Gewebsprosoplasie führenden Momente dürften — dafür sprechen die in Frage kommenden Erkrankungen — im wesentlichen *bakteriell-toxischer Natur* (im weitesten Sinne) sein. Weshalb in den frühesten Stadien einmal die erythro- und myeloblastischen Tendenzen, in anderen Fällen wieder Lymphopoese vorherrscht oder sich bei Mangel aller Granulocyten als einziges Zeichen geweblicher Reaktion überhaupt erweist, entzieht sich meiner Beurteilung. Die

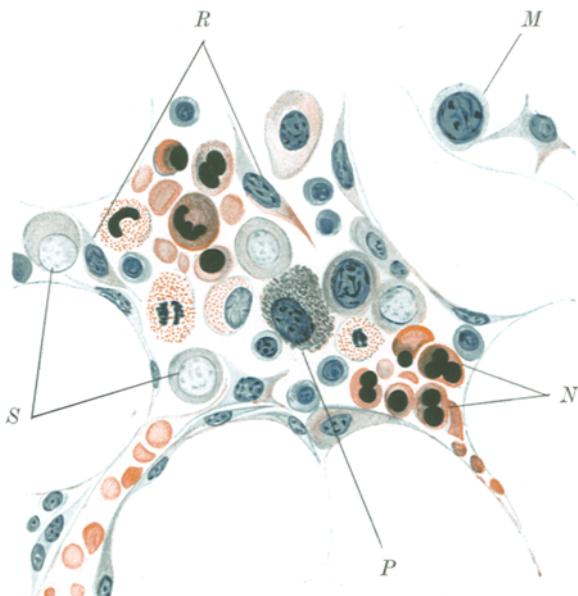


Abb. 3. Unreife Blutformen. *R* = Reticulumzelle; *S* = Stammzelle; *M* = Myeloblast; *N* = Normoblast; *P* = Promyelocyt.

Entscheidung, ob und wie weit die Spezifität der von verschiedenen Bakterienarten stammenden Toxine, die Dauer ihrer Einwirkung hierbei eine Rolle spielen, muß vorerst offenbleiben; dahingehende Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Verschiedenartige Wirksamkeit ein und desselben Reizes vorausgesetzt, erlangt die Reizstärke, die Veranlagung des Individuums, insbesondere seine aus den verschiedensten Faktoren zusammengesetzte immunbiologische Gewebslage die weitgehendste Bedeutung. Die jeweilige Zellstruktur kann von den cellulären Lebensbedingungen, dem Nährmilieu abhängen (*Aurorow*) oder, wie *Röble* sagt, bedingt sein durch gewisse, jeweils wechselnde chemische Korrelationen zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle, ja *Dan-*

tschakoff bezeichnet den spezifischen Ausbildungsvorgang geradezu als Folge einer Reihe von physiko-chemischen Reaktionen. Auch *Sieg-mund* nimmt auf Grund von Versuchen engste Beziehungen an, einerseits zwischen der Beschaffenheit des retikulären Bindegewebes und seiner Stoffverarbeitung, seinen Aufsaugungsvorgängen, andererseits der Bildung von Blutzellen nach der verschiedensten Richtung hin. „Nur so ist es zu verstehen, daß die Verarbeitung ein und desselben Stoffes bald zu granulocytären, bald zu lymphocytären und histiocytären Reaktionen führt.“

Die hier verfolgten Gedankengänge müssen zur Erörterung des Entzündungsproblems führen, auf welches näher einzugehen sich hier erübrigt. Jedenfalls muß die Wesensähnlichkeit, um nicht zu sagen -gleichheit der entzündlichen Zustände mit den geschilderten Strukturveränderungen auffallen. Auch dürfte im Hinblick auf letztere die Anschauung einer zwar nur teilweisen, jedoch betont autochthonen Histiogenese bzw. Wucherung der Entzündungszellen, die ja heute bereits allseitig aufgenommen ist (*Busse, Borst, Herzog, Marchand, Sternberg u. a.*), noch mehr in den Vordergrund rücken.

Denken wir an die übereinstimmenden Punkte der hier beschriebenen und der entzündlichen Vorgänge im engeren Sinne, so ergeben sich ohne weiteres Gedankenverbindungen zwischen den *im Gefolge von Entzündungen auftretenden Bildungen lymphoider Knötchen (Greggio, Ssobolew)* und der Entstehung des *Lymphknotens* auf dem Boden irritativ-prosoplasticcher Gewebsumwandlungen.

An Hand der mikroskopischen Bilder lassen sich zwei, bereits oben ausführlich dargestellte Wege der Lymphknotenbildung verfolgen: a) *der unmittelbare*, b) *der über den Hämolymphknoten*. Letzterer dürfte besondere Aufmerksamkeit erregen, da er geeignet ist, auf die noch immer ungeklärte Bedeutung und Tätigkeit der Blutlymphknoten einiges Licht zu werfen. Bei der mittelbaren Lymphknotenbildung fallen ganz besonders die weiten erythroblastischen Bezirke auf, die sich auch mit fotrschreitendem lymphatischen Umbau in ihrem Bestande als solche verfolgen lassen und in dem lymphadenoiden Gefüge wiedergefunden werden als umfangreiche eosingefärbte Anteile, die sich aus reifen und unreifen, in sinuösen Geweblücken angesammelten Blutzellen zusammensetzen (Abb. 4). Die unreifen Gebilde verlieren sich, die Erythrocyten bleiben vorerst erhalten, liegen zusammengeballt in den jetzt als solche erkennbaren Sinus: das bekannte *Bild des Hämolymphknotens*. Dieses Höhestadium scheint nur von kurzer Dauer. Nachdem Massen von Phagocyten die Sinus durch Abtransport der roten Blutkörperchen gesäubert, unterscheidet sich das nun entstandene Organ in nichts von den gewöhnlichen weißen Lymphknoten. Möglicherweise wurden *Weidenreich* u. a. durch die allseits bekannten

Bilder der von Erythrophagen strotzenden Sinus veranlaßt, den Hämolymphknoten als ein der Milz nahestehendes, der Blutzerstörung dienendes Organ sui generis anzusprechen. Es kann nunmehr kaum noch ein Zweifel bestehen, daß wir es mit *unvollkommenen Gebilden bzw. Jugendstadien des weißen Lymphknotens* zu tun haben, eine Ansicht, der sich schon Schumacher und in bedingtem Maße auch Helly zuneigten, allerdings unter anderen genetischen Voraussetzungen. Gewisse Anklänge an meine Befunde bietet die ohne den Versuch einer Deu-

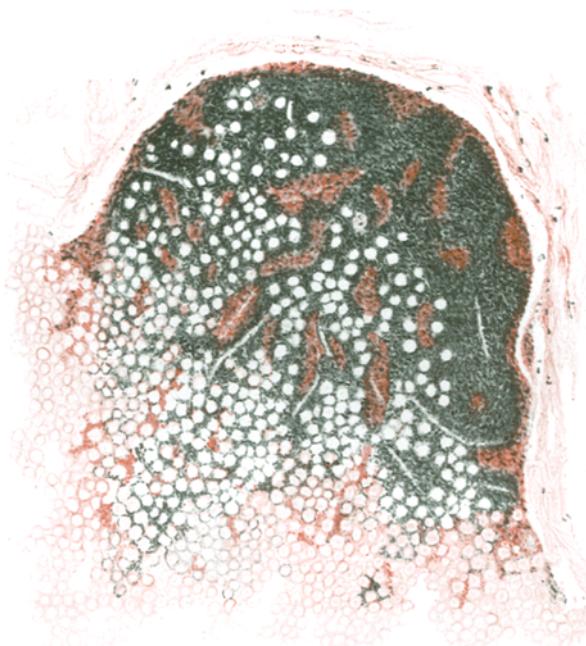


Abb. 4. Entstehung des Blutlymphknotens.

tung gegebene Beschreibung Meyers (zit. Eisler), der bei Schafen in Blutlymphknoten bluthaltige Bezirke im Parenchym fand, die aus roten Blutkörperchen, zahlreichen granulierten Zellen verschiedener Art und Reticulum bestanden. Dayton, Vincent und Harrison verzeichnen Übergänge und Verbindungen von Hämolymphknoten und weißen Knoten, die nach dem Gesagten ohne weiteres verständlich werden. Es scheint jedoch die Entwicklung des Lymphknotens über den Hämolymphknoten die seltener Form, der unmittelbare Weg die Regel zu sein.

Nachdem wir wissen, daß auch während des extrauterinen Lebens eine Vermehrung von Lymphknoten im Körper stattthat, mußte es ein-

mal gelingen, die Bilder der frühesten Entwicklungszeit vor Augen zu bekommen. Aus ihnen zog ich die Berechtigung, nach allseitigen reiflichen Erwägungen die in ihrem Gesamtbau nicht gleich ohne weiteres eindeutigen Gebilde als *neuentstehende Lymphknoten* zu werten. Übergangsstrukturen zu lymphonodären Organen waren zweifelsfrei vorhanden; es fragte sich nur, ob nicht mit der Möglichkeit der Rückbildung eines ursprünglich vorhandenen Lymphknotens gerechnet werden mußte, Bedenken, die sofort schwanden, als es mir glückte, mitten im Fettgewebe kleinste, rein hämoblastische Herde zu finden, bei denen weder Beziehungen zu fertigen Lymphknoten bestanden, noch eine lymphonodäre Entwicklung zu verfolgen war.

Erkennt man die Auslegung der dargestellten Gewebsmetaplasie als zu Recht bestehend an, so ergibt sich zum Teil eine gewisse Übereinstimmung (*Jolly, Weidenreich*), im größeren Teil aber weitgehender Unterschied zwischen der postfötalen und den bisher niedergelegten Beobachtungen, besonders der frühesten embryonalen Lymphknotenbildung (*Eisler, Sabin, Stöhr u. a.*). *Jolly* (zit. *Weidenreich*), der leider auf Einzelheiten nicht eingeht, gibt bereits der Überzeugung Ausdruck, daß der Lymphknoten durch Umformung mesenchymaler Zellen entstehe; dem stimmt *Weidenreich* bei, wenn er die freien Bestandteile der Lymphknoten an Ort und Stelle aus abgelösten Mesenchymzellen hervor gehen läßt und letzteren die Fähigkeit der Differenzierung nach der roten oder weißen Blutkörperchenreihe hin zuspricht. Auch die Angaben von *Naegeli* und seinem Mitarbeiter *H. Fischer* (zit. *Weidenreich*) lassen eine auffallende Gleichsinnigkeit erkennen. Die Mehrzahl der allerdings überwiegend von Tierembryonen stammenden Schilderrungen weisen dagegen mit den oben zusammengestellten Ergebnissen nur spärlichste übereinstimmende Punkte auf, so bezüglich der Lokalisation — erste Anlagen beim Vogelembryo in enger Anlehnung an den Ductus thoracicus, entlang der Aorta und den Aortenwurzeln (*Miller*, zit. *Eisler*) — und dem Auftreten erythroblastischer Bezirke (*Retterer* und *Seliévre, Sixer* zit. *Marchand*). Wenn auch sonst die Angaben der mit dem allerverschiedensten Material arbeitenden Untersucher häufig von einander abweichen, so ist doch eine den embryonalen Entwicklungstyp bestimmende Abhängigkeit vom Lymphgefäßsystem unverkennbar, die möglicherweise auch im späteren Leben von Bedeutung ist, jedoch nicht bewiesen werden kann, da in den fraglichen Bezirken eine morphologische Darstellung abgeschlossener Lymphbahnen nicht gelingt. Auffallend bleibt immerhin die eingangs für die beschriebenen Gebilde erwähnte vorherrschende Anordnung längs Bauchaorta und Vasa iliaca externa, die vielleicht zusammenhängt mit besonders reicher Lymphgefäßversorgung und dementsprechend regem Stoffwechsel in diesen Körpergebieten.

Die geringen, sich noch im Ungewissen bewegenden Kenntnisse über *extrauterine Lymphknotenbildung*, die uns von den, der Frage auch in Versuchen nähertretenden Forscher *Bayer*, *de Groot* und *Ritter* in früheren Jahren übermittelt wurden, scheinen die einzigen auf diesem Gebiet geblieben zu sein; meines Wissens sind Untersuchungen über die Möglichkeit lymphonodärer Neubildungen überhaupt und über die Art ihrer Entstehung im Fettgewebe später nicht mehr aufgenommen worden, und nach wie vor blieb die Fragestellung bestehen, ob man die in Verbindung mit Fettgewebe auftretenden lymphknotenähnlichen Gebilde als progressiver oder degenerativer Natur zu werten habe. Ich glaube heute auf Grund meiner Erfahrungen sagen zu dürfen, daß diese häufig anzutreffenden Bilder zentraler Fettgewebsinseln mit lymphonodärer Randzone nichts anderes sind als ein bestimmtes zeitlich fortgeschrittenes Stadium in der Entwicklungsreihe, ein Zustand, in dem die bunten Wucherungsvorgänge der Frühzeit bereits nach bestimmter einheitlicher Richtung hinstrebenden Vorgängen im Gewebe Platz gemacht haben.

Von diesem Gesichtspunkt aus müßte auch die Deutung der vielen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen von der Norm abweichenden Lymphknotenformen notwendig einer Nachprüfung unterworfen werden. Vielleicht gewinnen wir eine klarere Einstellung zu einem großen Teil der bisher als sekundäre Lymphknotenumwandlung, Infiltration usw. (*Hammerschlag*, *Herzenberg*, *Hirschfeld*, *Jaffé*, *Oestelin*, *Selling*, *Werzberg* u. a.) angesprochenen Erscheinungen, wenn wir bei ihnen von dem Gedanken sekundärer Veränderungen absehen und sie als Einzelglieder in den Ablauf einer Entwicklung einzureihen versuchen. Es entspricht den vorher erwähnten Angaben *Fischers* und *Naegelis*, wenn *Schriddes* es als bemerkenswert bezeichnet, daß sich in den Lymphknoten Neugeborener häufig myeloisches Gewebe findet, und es gliedert sich diese als unvollkommene Organausreifung zu deutende Erscheinung ohne weiteres den oben geäußerten Mutmaßungen an.

Vorbedingung für die in mehr oder minder hohem Grade beobachtete Abwehrreaktion — als welche ich sie bezeichnen möchte — ist ein gut ausgebildetes und vollwertiges Fettgewebe. Bei unterernährten und kachektischen Individuen scheint dasselbe infolge mangelhaften Stoffwechsels und somit auch ungenügender Reizstoffzufuhr nicht mehr als Abwehrvorrichtung in Tätigkeit zu treten.

Zusammenfassung.

Bei Krankheiten bakteriell-toxischer Natur fanden sich im retroperitonealen Fettgewebe stecknadelkopf- bis bohnengroße, weiche, dunkelrote Bezirke, die makroskopisch leicht mit hämorrhagischen Lymphknoten und Hämolympatknoten zu verwechseln waren.

Die mikroskopischen Bilder zeigten im sonst unveränderten Fettgewebe hämoblastische Bezirke, welche Umwandlung und Weiterentwicklung zum Lymphknoten erkennen ließen.

Als Ursache der Fettgewebsprosoplasie müssen in diesen speziellen Fällen bakteriell-toxische Reizwirkungen angesprochen werden.

Literaturverzeichnis.

- Aurorow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 184. 1914. — *Bayer*, Zeitschr. f. Heilk. **12**, 517. 1891; **66**, 105. 1888. — *Borst*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 725. 1917. — *Busse*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 415. 1922. — *Chlopin*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 25. 1924. — *Damberg*, Fol. Hämatol. **16**, 209. 1913. — *Dantschakoff*, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **74**, 401. 1924. — *Dawidowsky*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **35**, 73. 1924. — *Dayton*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**, 121. 1905. — *Dieckmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 451. 1922. — *Eisler*, Jahresber. über Fortschr. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **18**, 1912 u. **19**, 1915. — *Fabian*, *Naegeli* und *Schattloff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 436. 1907. — *Graetz*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**, 338. 1910. — *Greggio*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**, 130. 1913. — *De Groot*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **119**, 428. 1912. — *Gruber*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **30**, 336. 1921. — *Hammerschlag*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**, 154. — *Helly*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **17**. 1914. — *Helly*, Anat. Hefte **12**, 210. 1902. — *Herzenberg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **73**, 55. 1924. — *Herzog*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**, 325. 1916. — *Herzog*, Klin. Wochenschr. **15**, 16. 1923. — *Hirschfeld*, Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 707. — *Hueck*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**, 333. 1920. — *Jaffé*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**, 224. 1921. — *Marchand*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**, 385. 1913. — *Maximow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, 222. 1907. — *Maximow*, Arch. f. mikrosk. Anat. **73**, 444. 1909; **97**, 308. 1923. — *Meyer*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **15/I**, 583. — *Nicol*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 417. 1913. — *Oesterlin*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**, 589. 1923. — *Rindfleisch*, Arch. f. mikrosk. Anat. **17**, 25. 1880. — *Ritter*, Grenzgeb. d. Med. **30**, 386. 1918. — *Ritter*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **120**, 586. 1903. — *Rössle*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1923. — *Schumacher*, Arch. f. mikrosk. Anat. **81**, 92. 1912. — *Selling*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 576. 1911. — *Siegmund*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1048. — *Ssobolew*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**, 342. 1913. — *Vincent* und *Harrison*, Jours. of Anat. and Physiol. **31**. 1897. — *Weidenreich*, Anat. Hefte **14**, 377 u. **19** 527. 1909. — *Weidenreich*, Arch. f. mikrosk. Anat. **65**, I. 1905 u. **73**, 1909. — *Weidenreich*, Jahrb. über Fortschr. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **18**. 1912. — *Weil*, Jahrb. f. Kinderheilk. **35**, I. 1923. — *Werzberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**, 272. 1911.