

(Aus dem Pathologischen Institut des Staatl. Krankenstifts Zwickau.

## Über die Sekundärfollikel im lymphatischen Gewebe.

Von

Dr. P. Heilmann.

(Eingegangen am 26. September 1925.)

### I.

Über die Bedeutung der sog. Keimzentren der Lymphknoten und der Malpighischen Körperchen der Milz herrschten zum großen Teil noch die Ansichten, die *Flemming*<sup>24)</sup> 1885 niederlegte. Demnach sind die Keimzentren oder Sekundärfollikel fluktuierende Gebilde, die zeitweise auftreten, aus kleinen Anfängen anwachsen und sich nach verschiedenen langem Bestehen wieder verkleinern und verlieren können, mit anderen Worten: Die Zellteilung tritt mit Vorliebe herdweise und schubweise in dem lymphatisch infiltrierten Gewebe auf; der Ausdruck solcher Teilungsherde sind eben die Sekundärfollikel. Die einzige feste Grundlage der *Flemmingschen* Theorie ist nach *Hellman*<sup>44)</sup> die Tatsache, daß in den Sekundärknötchen verhältnismäßig mehr Mitosen vorkommen als in einem gleich großen Gebiet des umgebenden lymphoiden Gewebes. *Flemming* nahm an, daß die Zellen mit Mitosen innerhalb eines Retikulums liegen, aber bereits 1885 stellte *Baumgarten*<sup>10)</sup> fest, daß die Mitosen vorzüglich in den Retikulumzellen selbst sich finden. *Ribbert*<sup>74)</sup> hält die an Mitosen reichen Zellen für Endothelien. Daß also die Keimzentrumszellen durchaus nicht immer Lymphoplasten sein können, geht schon daraus hervor, daß sie überhaupt ein recht wechselndes Bild darbieten und dies ist auch von *Downey* und *Weidenreich*<sup>18)</sup> in einer Abhandlung über die Bildung der Lymphocyten beschrieben worden. In den zusammenfassenden Betrachtungen heißt es da, daß die teilungsfähigen großen Lymphocytenformen keineswegs dem Keimzentrum ausschließlich eigen sind, sondern daß sie im Gegenteil einen unentbehrlichen Bestandteil des lymphoiden Gewebes überhaupt ausmachen und sich auch im interfollikulären Gewebe und in den Lymphsinus finden. Lymphocyten entstehen überall, wo die großen Formen in Teilung angetroffen werden. Diese Gebilde müssen aber als freie Zellen erscheinen, wenn man sie als Lymphoplasten auffassen soll. Die Zellen der Keimzentren, die sich im Ruhestadium finden, machen aber durchaus den Eindruck seßhafter Gebilde, der dadurch noch besonders deutlich wird, daß sich häufig phagocytäre Vorgänge darin abspielen, daß

sie Zell- und Kerntrümmer, sog. tingible Körperchen enthalten. Sie unterscheiden sich in nichts von den typischen Makrophagen der Lymphsinus. Dadurch wird das Keimzentrum in den Kreis des rein retikulären, interfollikulären Gewebes hineingerückt. Besser als in den Keimzentren lassen sich in den Sinus die Beziehungen solcher Zellen zum eigentlichen Retikulum übersehen. Weidenreich<sup>39)</sup> sah hier plasmareiche Zellen, die in das Lumen vorspringen und nur an einer kleinen Stelle ihres Zelleibes auf einer Retikulumfaser aufsitzen. Es besteht kein Zweifel, daß diese Zellen sich ablösen können und ins Blut gelangen [*Aschoff-Kiyono*<sup>3</sup>]). Sie gehören, wie wir ja heute alle wissen, dem retikulo-endothelialen Apparat *Aschoffs*<sup>4</sup>), dem weitergefaßten makrophagen System *Lubarschs*<sup>55)</sup> an. Stets zu finden sind diese Histiocyten (*Kiyono*) oder Endothelphagocyten [*Petersen*<sup>69</sup>]) in den Lymphknotensinus und in der Milz. Die eigentlichen Keimzentrumszellen scheinen seßhaft zu sein. Ihre Beziehungen zum Retikulum, d. h. ob sie zarten Retikulumfasern anliegen oder ob sie selbst die Retikulumzellen darstellen, sind hier nicht so sicher gestellt. *Orsós*<sup>66)</sup> nimmt das letztere und Beziehungen zu den Gefäßen an. Der einzige Unterschied aber, der in bezug auf die phagocytäre Tätigkeit zwischen den Zellen des retikuloendothelialen Apparates und den Keimzentrumszellen besteht, ist der, daß im Gebiet des Keimzentrums vornehmlich Lymphocyten, in den Sinus dagegen mehr granulierte Leukocyten und Erythrocyten aufgenommen werden. Diese auch von Weidenreich<sup>19)</sup> geäußerte Ansicht hat in neuerer Zeit besonders *Heiberg*<sup>39, 40)</sup> in den Vordergrund gerückt. Was die tingiblen Körperchen anlangt, so faßte sie *Flemming* als Produkte des intrazellulären Stoffwechsels auf, die in den Retikulumzellen abgelagert wären, während Weidenreich, Hellman u. a. auf dem Standpunkt stehen, daß es sich um Kerntrümmer zerfallener Leuko- und Lymphocyten handelt. *Czermak*<sup>18)</sup> hält sie für Produkte von Zellteilungen aus denen Blutplättchen werden. Jedenfalls deutet die Anwesenheit solcher Körperchen mehr auf vorausgegangene regressive Vorgänge hin, als daß man annehmen könnte, die Sekundärknötchen seien in höchster Lebenskraft stehende Gewebsbildungen. Daß in den Keimzentrumszellen außer den tingiblen Körperchen auch noch Tröpfchen doppeltbrechender Fette vorkommen (wie im übrigen retikulo-endothelialen Apparat) soll nur kurz erwähnt werden. Auch *Marchand*<sup>59)</sup> steht dem Ursprung der Lymphocyten aus den Keimzentrumszellen skeptisch gegenüber. Besonders die Abgrenzung der in Wucherung begriffenen Keimzentren von dem peripheren Lymphocytenring ist nach seiner Ansicht so scharf, daß eine Neubildung von Lymphocyten aus den Keimzentrumszellen schwer erkennbar ist. *Itami*<sup>48)</sup> unterscheidet drei Arten von Keimzentrumszellen: 1. Lymphoplasten, 2. degenerierte Lymphocyten, 3. angeschwollene Endothelien. Die degenerierten Lymphocyten und Endothelien sollen nur bei stärkeren Veränderungen überwiegen. *Heinecke*<sup>43)</sup> möchte diese Zellen

auf Grund von Untersuchungen nach Röntgenbestrahlungen bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen eher für junge Bindgewebszellen halten. Bei seinen Versuchen traten zuerst im Keimzentrum, dann aber auch peripher Kerentrümmer auf, die von Phagocyten aufgenommen wurden; darauf erschienen in der Mitte der Follikel große epitheloide Zellen. *Stilling*<sup>89)</sup> hielt die hellen Herde aus epithelialähnlichen Zellen inmitten der Follikel für degenerierte Keimzentren und glaubt, daß fort dauernde und schwere Schädigungen auf diese regenerativen Elemente schädlich wirken und daß diese vielleicht, ohne überhaupt zur Teilung gelangt zu sein, zugrunde gehen. *Groll* und *Krampf*<sup>31)</sup> unterscheiden in der Milz: 1. Keimzentren mit Lymphoplasten, die sich als große Zellen mit rundlichem hellen Kern und mit deutlichem Protoplasmaleib darstellen, 2. epitheloide Zentren mit mehr zwiebelschalenaartig gelagerten großen Zellen mit längs-ovalen Kernen, weniger mit chromatinreichen spitz auslaufenden Kernen, 3. hyaline Zentren, d. h. Verödung der Follikel. Diese drei Typen können ineinander übergehen. Auch diese Autoren kommen zu der Deutung, daß es sich zum mindesten bei den epithelialen und hyalinen Zentren um keine eigentlichen Keimzentren handeln kann. Die epithelialen Zellen seien vielleicht nichts anderes als vergrößerte Retikulumzellen. Eine körnige Verfettung (Schädigung der Zellen?) wurde ebenfalls beobachtet. Jedenfalls seien aber die Bilder, die Vernarbung und Hyalinisierung zeigen, nicht an bestimmte Krankheiten gebunden, sondern die Folgen einer mehr oder weniger starken toxischen Schädigung. Bei älteren Leuten kann man in der Milz auch oft eine Rückbildung der Follikel sehen, die vielleicht auf Veränderungen an der Zentralarterie zurückzuführen ist [*Fischer*<sup>22)</sup>]. So sind auch nach *Werzberg*<sup>101)</sup> und *Itami* die Sekundärfollikel in der Milz besonders empfindlich gegen Infektionen, überhaupt gegen Krankheitseinflüsse. Das Auftreten von Keimzentren ist der Ausdruck einer herabgesetzten Lymphocytenproduktion. Die scharf gegen die Mitte abgesetzte Lymphocytenzone kann man auch so auffassen, daß die Lymphocyten erst von dem veränderten Sekundärfollikel gewissermaßen chemotaktisch angezogen wurden. So fand *v. Ebner*<sup>20)</sup> bei besonders deutlich ausgebildeten Sekundärfollikeln in der Rinde von Lymphknoten auch die umgebenden Lymphbahnen undeutlich und zwar dadurch, daß sie ganz mit Lymphocyten angefüllt waren, die von da aus zu den Sekundärknötchen hinwandernd um diese herum dann ganz besonders dicht lagen. *Wätjen*<sup>96)</sup> hält im Ganzen das Auftreten der großen epithelialen Zellen erst für sekundär, es sollen regressive Prozesse an Lymphocyten und Lymphoplasten und ihr Zerfall vorangehen. Bei *Askanazy*<sup>5)</sup> ist zu lesen, daß der größte Teil der hellen Zonen sich aus hyperplastischen Retikulumzellen mit basophilem Protoplasma zusammensetzt, die zum Teil syncytial miteinander durch Protoplasmabränge verbunden sind. *Orsós*<sup>66)</sup> glaubt, daß das Wesen der Keimzentrumszellen von den Gefäßen

bestimmt ist. Wenn rasche Lymphocytenbildung (z. B. bei Infektionskrankheiten) erwünscht ist, versagen die Keimzentren. Es bleiben dann nur die Retikulumzellen mit zentralen Gefäßschlingen zurück.

Nach *Bunting*<sup>15)</sup> kommen Zellteilungen überall im lymphatischen Gewebe vor und sind besonders bei Embryonen und Neugeborenen, bei denen bekanntlich die Keimzentren noch fehlen, zahlreich. Die Lymphocyten selbst variieren aber auch und zeigen nicht bloß im Protoplasma sondern auch im Kern, in seiner Dichte und in der Anordnung des Chromatins Abweichungen, so daß wir annehmen können, hier vielleicht Jugendformen von Lymphocyten vor uns zu haben. Trotzdem, daß während der letzten Monate des Embryonallebens massenhaft Lymphocyten gebildet werden, finden wir keine Keimzentren [*Stöhr*<sup>90)</sup>]. Es steht also fest, daß sich Keimzentren erst nach der Geburt bilden. Über die Zeit ihres Auftretens liegen Untersuchungen von *Gundobin*<sup>32)</sup>, *Nogaya*<sup>64)</sup>, *Goslar*<sup>29)</sup>, *Baum* und *Hille*<sup>11)</sup> vor. Zeitigstens sollen sie sich bei Beginn des 2. Lebensmonats zeigen. Im weiteren Leben werden sie wieder spärlicher, so sollen sie nach *Bartel* und *Stein*<sup>9)</sup> bereits nach dem 14. Lebensjahr seltener zu sehen sein. *Nogaya* sah sie nach dem 20. Jahre am Wurmfortsatz nur undeutlich und nach dem 50. Lebensjahr ganz selten. Dasselbe gilt für die Milz, auch hier schwinden mit zunehmendem Alter die Keimzentren und die Lymphfollikel selbst werden kleiner [*Sobotta*<sup>87)</sup>].

*Hellman*<sup>44)</sup> hat ja darauf, daß die Sekundärfollikel erst, nachdem das extrauterine Leben mit allen seinen Einflüssen begonnen hat, auftreten, seine Arbeitshypothese begründet. Ein großer Teil der gewissermaßen physiologisch täglich in den Körper eindringenden Schädlichkeiten wird dem lymphatischen Gewebe zugeführt. Unter gewöhnlichen Verhältnissen handelt es sich natürlich nur um geringe Mengen von Reizstoffen, und die reaktiven Vorgänge gegen diese Stoffe müssen wir noch als innerhalb der Grenzen des Physiologischen gelegen betrachten. Erst bei starker Reizwirkung werden pathologische Reaktionen ausgelöst. Die Sekundärknötchen sind nach der *Hellmanschen* Hypothese der morphologische Ausdruck für die Arbeit des lymphoiden Gewebes gegen in dasselbe eindringende fremde giftige Reizstoffe. Innerhalb der physiologischen Breite, bei geringer Giftwirkung, finden wir hauptsächlich eine produktive Veränderung, die uns als eine Vergrößerung und Vermehrung der fixen Gewebselemente entgegentritt. Ist die Giftwirkung eine kräftigere, so treten Hyperämie, Verfettungen, Einwandern von Leukocyten, Fibrinausfällungen und nekrobiotische Vorgänge am Kern und Protoplasma auf. Bei anhaltender Schädigung kommt es zur Ansammlung von Lymphocyten, schließlich zur Hyalinisierung und Verödung der Follikel. Dies alles von der Hyperämie und Entzündung an bis zur Nekrobiose und Verödung ist dann als pathologische Reaktion zu bezeichnen. So fand *Sternberg*<sup>88)</sup> als Zeichen entzündlicher Reizung oft Leukocyten in, bes. aber um die Sekundär-

follikel. [Vgl. auch *Renn*<sup>73</sup>]. *Örtel*<sup>65</sup>) glaubt, daß durch Aufnahme eines infizierenden Giftes Veränderungen in der Konstitution der Zellsubstanz vor sich gehen, die zunächst zur Kernteilung anreizen, dann aber die Zellen erschöpfen und zum Zerfall und Absterben bringen. *v. Ebner*<sup>20</sup>) beschreibt Bindegewebsvermehrung und Hyalinbildung.

Die Keimzentren haben also mit einer Neubildung von Lymphocyten nichts zu tun. Es ist ja möglich, daß sie in manchen Fällen durch Reaktionsformen von Lymphocyten, die regressive Zustände bis zur Nekrose durchmachen können, dargestellt werden und daß es dann sekundär zur Wucherung von Retikulumzellen (ex vacuo gewissermaßen) kommt. Es ist mir aber wahrscheinlicher, daß deutliche Sekundärfollikel immer durch gewucherte seßhafte Elemente, die zum retikulo-endothelialen Apparat, zum makrophagen System gehören, gebildet werden<sup>42</sup>). Daß da, wenn auch nicht ausschließlich, Lymphocyten phagocytiert werden können und, daß diese Sekundärknötchen für die immunisatorische Tätigkeit wichtig sind, soll im nächsten Abschnitt erörtert werden.

Das wechselnde Vorkommen der Sekundärfollikel an verschiedenen Stellen innerhalb des gleichen lymphatischen Organs (Lymphknoten oder Milz) und an verschiedenen Stellen des Organismus (Lymphknotenregionen oder Milz) findet seine Erklärung in der wechselnden Menge von Giftstoffen, die zu verschiedenen Gelegenheiten bald mehr bald minder vorhanden sind und bald hier und bald da eindringen. Die dabei auch oft auftretenden kräftigen Follikel ohne Keimzentren möchte ich als kompensatorische Neubildungsherde von Lymphocyten auffassen. Anderseits beobachtet man bei Inanitions- und kachektischen Zuständen häufig schwach ausgebildete Follikel, die nie Sekundärknötchen aufweisen. Wenn wir die Sekundärfollikel als empfindliche Immunitätsorgane ansehen, als Leistungsmittelpunkte, wie sie *Heiberg*<sup>41</sup>) in einer neueren Arbeit nennt, wird das erklärlieh. Diese empfindlichen Organe leiden eben zuerst bei Ernährungsstörungen, sie können nicht mehr reagieren; und solche Menschen sind ja auch gegen Infektionen nicht widerstandsfähig.

Wir unterscheiden also mit *Hellmann*<sup>44</sup>): 1. Noch innerhalb der physiologischen Grenzen gelegene Bilder an den Sekundärfollikeln und 2. pathologische Bilder mit den erwähnten Vorgängen von der Hyperämie bis zur Nekrobiose und Verödung. Bei beiden gibt es dann wieder: a) mehr allgemeine im adenoiden Gewebe des ganzen Körpers verbreitete und b) lokale, d. h. nur in bestimmten Lymphknotenregionen des Körpers nachweisbare Reaktionsherde. Außerdem gibt es noch schwach ausgebildete Follikel mit Schwund der Sekundärknötchen bei erschöpfenden Krankheiten.

## II.

Was das allgemeine Auftreten von Sekundärfollikeln (Reaktionsherde) im lymphatischen Gewebe anlangt, so hat auch *Hellman* darauf aufmerk-

sam gemacht, daß bei Infektionen und Intoxikationen gewöhnlich eine Anschwellung dieses gefunden wird. Dasselbe stellten *Levinstein*<sup>51)</sup>, *Zehnder*<sup>102)</sup> und *Matko*<sup>60)</sup> fest in, neuerer Zeit *Heiberg*<sup>39, 40)</sup>. Auch nach *Nägeli*<sup>63)</sup> sind bei einer großen Anzahl von Infektionskrankheiten die Sekundärfollikel in bezug auf Zahl und Größe vermehrt. Trotzdem besteht eine Lymphopenie im Blut zur selben Zeit. So sah *Nägeli* auch bei Sepsis Follikel mit deutlichen Keimzentren; dazwischen fanden sich aber auch welche ohne Keimzentren, die man als kompensatorische Neubildungs herde von Lymphocyten auffassen kann, ein Bild, das ich bei vielen Fällen von Allgemeininfektion mit Staphylo- oder Streptokokken beobachten konnte. Die Sekundärknötchen zeigten dabei meist (nicht alle) pathologische Veränderungen in der oben beschriebenen Form. Erst beim Zurück gehen der Infektion kommt es zu der sog. postinfektiösen Lymphocytose. Dies spricht doch zunächst dafür, daß die Sekundärfollikel keine Lymphocyten hervorbringen, sonst müßten diese ja zur Blütezeit der „Keim zentren“ auch massenhaft im Blute auftreten; es spricht weiter dafür, daß eben die Lymphocyten ein wichtiges Kampfmittel gegen die Infektionen sind und hierbei masenhaft verbraucht werden. Sie werden dann mit Vor liebe, wie bereits oben erwähnt wurde, in den Sekundärknötchen ver arbeitet. Vielleicht gelangen sie mit Toxinen beladen dorthin, und es kommt dem lymphatischen Gewebe, speziell den hellen Zentren, bei der Bildung von Antikörpern eine wichtige Rolle zu [*Pfeiffer* und *Marx*<sup>70)</sup>]. Und es gelingt vielleicht noch einmal, die Größe der Funktion der Sekun där follikel nach ihrem morphologischen Bilde zu beurteilen. Zeigen sie reichlich regressive Veränderungen, wie das bei schweren Fällen von Sepsis tatsächlich vorkommt, so würde das auf eine Erlahmung der Abwehr kräfte hindeuten. Ehe das geschieht, wird aber immer eine Neubildung von „Keimzentren“ angeregt, während andere nekrotisch werden. Außerdem bilden sich neue Follikel ohne Zentren, was besonders bei Heilung eintreten und zu einer Lymphocytose im Blute führen wird. Nach *Werz berg*<sup>101)</sup> sind die Sekundärfollikel der Milz besonders empfindlich gegen Infektionen. Auch nach diesem Autor handelt es sich dabei um den Aus druck einer herabgesetzten Lymphocytenbildung. Und damit ist ja auch das anatomische Bild einer allgemeinen Hypolymphocytose des Blutes und die Ansicht *Nägelis* bestätigt. Nach *Groll* und *Krampf*<sup>31)</sup> spielen hier bei nur die epitheloiden und hyalinen Zentren eine Rolle. Vgl. auch bei *Wätjen*<sup>96)</sup>.

Umgekehrt sehen wir bei der lymphatischen Leukämie keine Keim zentren, die etwa vorhandenen werden nach *Nägeli*<sup>63)</sup> sogar kleiner. Auch *Türk*<sup>93)</sup> betont, daß sich dies mit der Auffassung *Flemmings* über die Funktion der Sekundärfollikel nicht vereinbaren läßt. Die hauptsäch lichste Tätigkeit des adenoiden Gewebes ist eben hier die Produktion von Lymphocyten. Seine reaktive Wirksamkeit gegen eindringende Schäden

kommt erst in zweiter Linie in Betracht. Der Reiz der Krankheit regt eben hierbei bloß die proliferative Tätigkeit der Lymphocyten an.

Wir erwähnten oben, daß auch vor der Geburt, wo doch massenhaft Lymphocyten gebildet werden, keine Sekundärfollikel nachgewiesen werden und daß diese erst im 2. Lebensmonat auftreten. Bemerkenswert ist hier ein Fall *Hellmans*<sup>44)</sup>, der bei einem 1 Tag alten Knaben, der an Lues congenita gestorben war, große Sekundärknötchen der Milz fand. Ich konnte ein gleiches beobachten, wo außerdem noch in anderen Gegenden mit lymphatischem Gewebe (Gekröse- und Zungengrundknötchen) große helle Zentren vorhanden waren, so daß man hier wohl auch von einer allgemeinen Reaktion sprechen kann.

Nicht nur Sekundärknötchen mit allen möglichen Reaktionen, sondern überhaupt eine vollkommene Veränderung des histologischen Bildes der Lymphknoten sehen wir beim Typhus, der ja auch eine Allgemeininfektion darstellt. Zunächst sind nur die dem „primären Infekt“ in der Ileocoecalgegend benachbart gelegenen Gekröselymphknoten befallen. Später, wenn erst eine Überschwemmung des Körpers mit Typhusbacillen eingetreten ist, finden sich spezifische Veränderungen auch in den Lymphknoten der anderen Gegenden. Diese Veränderungen bestehen ja bekanntlich auch in großzelligen Wucherungen. Sie nehmen bald den ganzen Lymphknoten ein und verwischen seinen Bau. Die Zellen stammen von endothelialen oder adventitiellen (histiocytären) Elementen ab. Es handelt sich also beim Typhus um eine besondere Erkrankungsform der retikulo-endothelialen Zellen. Diese haben ein stark phagocytäres Vermögen und stellen eine defensive Reaktion auf durch das Gift der Typhusbacillen gesetzte Schädigungen dar [*Aschoff*<sup>44)</sup>]. Insbesondere werden die geschädigten Lymphocyten von ihnen aufgenommen. Die Zellwucherungen setzen sich zusammen aus Retikuloendothelien der Lymphknötchen und aus Wanderhistiocyten. Wir können annehmen, daß im Anfang der Typhuserkrankung, zunächst große Reaktionsherde in den Lymphknötchen auftreten. Unter Wirkung der Typhustoxine und der durch sie zerstörten Lymphocyten werden noch stärkere Wucherungen der retikulo-endothelialen Zellen hervorgerufen, die so ausgiebig werden, daß sie sich eben durch den für ihre Wucherung spezifischen Typhusreiz über den ganzen Lymphknoten hin ausbreiten. Unterliegen sie dem Kampfe gegen die Typhusbacillen, so treten in ihren Verbänden Nekrosen auf. Auch die sog. Typhusknötchen in den Organen, besonders in der Leber, werden für Wucherungen makrophager Zellen gehalten. Diese treten zunächst auf. Unterliegen sie der Infektion, so kommt es zur Nekrose. In diese wandern dann sekundär polymorphe Leukocyten ein, die später durch Rundzellen ersetzt werden. Außerdem tritt noch eine Vermehrung von Bindegewebe hinzu. Diesen Vorgang konnte ich bei mehreren Typhusfällen und auch bei einem Fall von Paratyphus B (typhöse Form) besonders in Leber

und Milz sehr schön beobachten. Es fanden sich nur einzelne Knötchen aus großen epitheloiden Zellen mit Aufhellung und Verwischung der Zellgrenzen, also beginnende nekrobiotische Veränderungen, in der Mitte. Zahlreicher fanden sich Nekrosen zum Teil ohne eingewanderte Zellen, zum größten Teil voll von polymorphkernigen Leukocyten, wie sich das durch die Oxydasereaktion sehr schön nachweisen ließ. Daß überwiegend Nekrosen vorhanden waren, ist erklärlich; denn der Körper war ja der Infektion unterlegen. Die Knötchen aus makrophagen Zellen, die ein Abwehrmittel darstellten, mußten also größtenteils zerstört sein. Könnten wir z. B. Lebern von Typhuskranken untersuchen, die zur Heilung kommen, so würden wir gewiß ein Überwiegen der aus endothelialen oder makrophagen Zellen bestehenden Knötchen finden. Ein Teil der Nekrosen betrifft aber auch wohl Leberzellen, die der Infektion unterlegen sind, und wir können uns vorstellen, daß daraufhin die *Kupfferschen Sternzellen* wuchern und Knötchen bilden. Die Reihenfolge für solche Fälle wäre dann 1. Nekrose der Leberzellen, 2. Bildung von Typhusknötchen aus makrophagen Zellen, 3. Nekrose dieser, 4. Einwanderung von Leukocyten mit folgender Ansammlung von Rundzellen und Bindegewebswucherung. Andere aus Rundzellen bestehende Knötchen z. B. der Leber kann man, sofern sie keine Bindegewebsvermehrung zeigen, als kompensatorische Neubildungsherde von Lymphocyten auffassen. Solche entstehen bei Typhus auch auf der Serosa der erkrankten Darmschlingen und auch sonst im Peritoneum.

Auch bei Pneumonie treten häufig große Sekundärknötchen auf, in denen es zu regressiven Veränderungen, so besonders in der Milz kommen kann [Gaukler<sup>28</sup>], Thorel<sup>92</sup>), Sasuchin<sup>77</sup>) u. a. sahen bei Infektionen großzellige Herde in den Follikeln der Milz. Sasuchin beschrieb bei Rhachitis Zerfallserscheinungen in der Mitte der Follikel mit Zunahme des Bindegewebes.

### III.

Lokale Veränderungen des adenoiden Gewebes, was die Sekundärfollikel anlangt, sehen wir z. B. sehr schön an den Gaumenmandeln und ihren benachbarten Lymphknoten bei Anginen. Bei schweren akuten Schädigungen durch Eitererreger werden die Lymphfollikel zerstört, ohne daß es erst zur Ausbildung von Reaktionsherden kommen kann. Aber besonders als Folge von solchen hyperplasieren die Keimzentren und die Notwendigkeit, vermehrt Lymphocyten zu zerstören, führt zur Bildung neuer Sekundärfollikel [Heiberg<sup>40</sup>]), vielleicht aber vielmehr die Notwendigkeit, neue Antistoffe zu bilden, da ja viele Zentren der Infektion unterlegen sind. Renn<sup>73</sup> wies häufig Leukocyten, in einigen Fällen sogar kleine Abscesse, in den Sekundärknötchen nach.

Hierher gehören die von Bulloch und Schmorl<sup>14</sup>) beschriebenen und auch von Muscatelli und Ottariano<sup>62</sup>) beobachteten Veränderungen in den

Lymphknötchen bei Diphtherie, die in den Sinus, besonders aber im Zentrum Fibrin niederschläge und nekrobiotische Vorgänge zeigen, die bis zur Hyalinbildung an Gefäßen und Retikulum fortschreiten können. Da diese Veränderungen auch in der Milz auftreten, könnte man sie ebenso den allgemeinen Reaktionen zurechnen, wie sich natürlicherweise überhaupt nicht immer scharfe Grenzen -- ob allgemein, ob lokal -- ziehen lassen. Die Milzfollikel weisen große helle Zellen mit nekrobiotischen Zuständen in ihrem Inneren auf. *Waschkewitsch*<sup>97)</sup> hält diese Zellen für degenerierte Lymphocyten, während *Mallory*<sup>57)</sup> u. a. sie für gewucherte Endothelien des Reticulums ansehen, die phagocytäre Eigenschaften erlangen und Lymphocyten aufnehmen können. Sehr häufig sieht man in solchen Diphtheriemilzen feine doppeltbrechende Tröpfchen innerhalb der hellen Zellen [*Marchand*<sup>58)</sup>], *Kusunoki*<sup>50)</sup>. *Barbacci*<sup>18)</sup> fand häufig hyaline Degeneration bei nekrotischen Vorgängen bei Diphtherie.

*Fröhlich*<sup>27)</sup> beschreibt Veränderungen an den Sekundärfollikeln bei den chronischen Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. Aber auch in späterem Alter sieht man besonders in den Lymphknoten des Mesenteriums neben chronisch-entzündlichen Bildern große Sekundärfollikel mit mehr oder minder ausgeprägten regressiven Erscheinungen; im Gekröse selbst dabei oft perivasculäre Rundzellenherde. Bei der Enteritis nodularis chronica gehen die pathologischen Vorgänge in den Darmfollikeln so weit, daß es zur Nekrose mit folgender Geschwürsbildung kommen kann.

Weiter gehören die chronischen Reizzustände des Wurmfortsatzes hierher, die ich kürzlich in diesem Archiv<sup>42)</sup> beschrieben habe. Große Follikel mit Keimzentren hatten schon andere Autoren (*Oberndorfer*, *Maalö*, *Rheindorf*) beschrieben. Viele hielten diese Bilder für normal. Aber auch hier müssen wir unterscheiden zwischen einer Ausbildung der Sekundärfollikel gewissermaßen innerhalb der physiologischen Grenzen (besonders in der Jugend) und zwischen regressiven Veränderungen an den großen hellen Zellen, die der Ausdruck krankhafter Vorgänge sind. An einem großen Material ist es mit gelungen, bei schleichend (nicht akut) sich entwickelnden Beschwerden, bei der von vornherein „chronisch“ verlaufenden Appendicitis, solche Befunde festzustellen; während Wurmfortsätze, die gelegentlich einer anderen Bauchoperation mit entfernt wurden, wohl oft große „Keimzentren“, meist aber keine krankhaften Zustände darin zeigten. Nach einer echten Entzündung mit typischem Anfall ist der lymphatische Apparat, wenigstens an der Stelle der Entzündung selbst zerstört. *Magerstedt*<sup>56)</sup> fand übrigens deutlich ausgebildete Sekundärknötchen im Wurmfortsatz eines beinahe vollkommen ausgetragenen Fetus. Gleichzeitig bestanden aber entzündliche Veränderungen an dem Organ.

In der Nähe von Magengeschwüren, meist unter der Schleimhaut, nicht weit vom Rande sind ebenfalls häufig große Sekundärfollikel zu

sehen, die in vielen Fällen regressive Veränderungen aufweisen und häufig von eosinophilen Leukocyten umgeben sind.

Die Erscheinungen beim Trachom möchte ich etwas ausführlicher behandeln, weil sie sehr lehrreich sind. 1858 machte *Benda*<sup>49)</sup> die grundlegende Entdeckung, daß beim Trachom umschriebene Anhäufungen von lymphoiden Zellen den wesentlichen Bestandteil der Erkrankung ausmachen. Er hielt sie für Lymphfollikel. *Sattler*<sup>78)</sup> wies ein Netz von Capillaren mit feinen Wänden in den Follikeln nach. Der Trachomfollikel besteht aus einem hellen Zentrum und einer dunklen Randzone. Die Gefäße enthalten fast nur polymorphe kernige Leukocyten, ein Befund, der auf eine entzündliche Reizung hindeutet. Nach *Orth*<sup>67)</sup> obliterieren aber die Gefäße bald, was dann zur Erweichung des Follikelinhals führen soll. Die hellen Zellen, die den Innenraum des Knötchens ausfüllen, haben ein epitheloides Aussehen und einen granulierten Kern, in manchen finden sich Mitosen. *Orth* faßt sie als verschiedene Stadien lymphoider Zellen auf. Zwischen diesen liegen größere Gebilde mit blassem, mehr homogenem, meist großem Kern. Diese Zellen enthalten sehr häufig stark färbbare Körnchen verschiedener Form. Solche phagocytäre Zellen finden sich besonders in ganz jungen, noch in der Entwicklung begriffenen Trachomfollikeln. Sie stehen nach *Orth*<sup>67)</sup> in Beziehung zum Gerüst des Follikels, sie wären also als gewucherte fixe Elemente anzusehen. Im späteren Verlaufe der Krankheit treten sie zurück. Es sind auch mehr länglich ovale Übergangsformen von fixen Bindegewebszellen (Reticulumzellen) zu den großen Phagocyten (Makrophagen) beobachtet worden. Sie entsprechen ganz den großen Zellen, die *Flemming*<sup>24)</sup> 1885 beschrieb und die *Villard*<sup>94)</sup> bereits als Phagocyten hinstellte. Um das helle Zentrum herum findet sich ein meist scharfer „Umrandungsring“ von Lymphocyten. Im Inneren sind nur einzelne dieser zu sehen, je älter der Trachomknoten, desto mehr; in alten vernarbenden Knötchen finden sie sich in größerer Anzahl. *Villard* will im Inneren der Zentren manchmal Riesenzellen gesehen haben. Im Anfang der Erkrankung besitzt das Trachomknötchen, wie *Addario*<sup>1)</sup> schildert, in seiner hellen zentralen Partie alle Charaktere der Keimzentren der Lymphknötchen, wie sie auch in anderen Schleimhäuten vorkommen. Später treten dann reichlich tingible Körperchen auf und etwas größere rundliche Körnchen, die wohl Kernfragmente darstellen. Weiterhin zeigen sich nekrobiotische Prozesse in der Mitte, die schließlich zu Erweichung führen. Zugleich sind öfter krankhafte Veränderungen an den Gefäßen zu sehen [*Orth*<sup>67)</sup>]. Wohl durch mechanische Einflüsse kann ein solcher Inhalt entleert werden. Am häufigsten kommt es zur allmäßlichen Aufsaugung und zur bindegewebigen Verödung des ganzen Knötchens. Auf die Veränderungen am Epithel kann hier nicht eingegangen werden. Nach *Römer*<sup>75)</sup> ist es nicht möglich, die Trachomfollikel von der Follikelschwellung bei anderen Bindegautentzündungen zu unterscheiden.

Wir haben also beim Trachom von der Hyperämie an alle möglichen regressiven Veränderungen bis zur bindegewebig-hyalinen Verödung. Der Beginn dieser Erkrankung ist meist schleichend, und man sieht an den Follikeln ganz entsprechende Vorgänge wie bei der von vornherein schleichend verlaufenden Appendicitis, die anatomisch ganz charakteristische Bilder ergibt [Heilmann<sup>42</sup>.] Der Krankheitsreiz ist eben so groß, um eine Wucherung makrophager Elemente, ev. ihre Zerstörung hervorzurufen, aber nicht stark genug, um sie gleich zu Anfang akut-eitrig einschmelzen zu lassen. So fehlen z. B. Follikel bei den stärksten Entzündungen der Bindegaut, die wir kennen, nämlich bei der Infektion mit Gonokokken und mit Diphtheriebacillen. Das Vorkommen der Bindhautlymphknötchen ist überhaupt großen individuellen Schwankungen unterworfen. Bei Reizzungen aller Art und bestimmten Entzündungen treten sie deutlich hervor, ebenso wie bei anämischen Kindern und oft bei Status lymphaticus.

Was die Epitheloidzellentuberkel anlangt, so warnt Baumgarten<sup>10</sup>) ausdrücklich davor, sie mit Sekundärfollikeln zu verwechseln, so groß ist oft ihre Ähnlichkeit mit diesen. Nach Hellmans<sup>46</sup>) Untersuchungen beginnt bei lymphogener Ausbreitung der tuberkulöse Prozeß in den Lymphknoten meist in der Nähe des Randsinus, also dort, wo die Follikel liegen. Diese können so direkt beeinflußt werden. So weisen auch für die Lokalisation der Miliartuberkulose in der Milz die Beobachtungen Arnolds<sup>2</sup>) darauf hin, daß diese Erkrankung ihren Sitz in den Malpighischen Körperchen hat. Bei reichlicher Aussaat von Tuberkelbacillen, wie wir sie bei der Miliartuberkulose haben, können sich natürlich die Bacillen auch an anderen Stellen der Milz ansiedeln. Im großen und ganzen sprechen jedoch viele Befunde dafür, daß die Lage der Tuberkel im lymphoiden Gewebe jener der Sekundärfollikel entspricht. Man kann also einen frischen Epitheloidzellentuberkel als einen erkrankten Sekundärfollikel ansehen, der dann späterhin die weiteren für Tuberkulose charakteristischen spezifischen Veränderungen durchmachen kann. Wird die Infektion überwunden, so kann es zur Rückbildung oder zur hyalinen Verödung kommen; wenn nicht, so macht sich bald der produktive oder exsudativ-verkäsende Charakter der Reaktion auf tuberkulöses Virus bemerkbar. Tuberkelbildungen im lymphatischen Gewebe sind also als den Sekundärfollikel entsprechende, aber durch spezifische Reize modifizierte Gebilde anzusehen. Sie setzen sich eben zunächst aus Zellen zusammen, die dem makrophagen System angehören; und somit können wir auch für die Epitheloidzellentuberkel in den Organen annehmen, daß sie (ähnlich wie die Typhusknötchen) aus dort bodenständigen oder dorthin gewanderten makrophagen Zellen entstehen, wenn auch bei manchen Organen (Nieren, Nebenhoden und Hoden) die Beteiligung der epithelialen Elemente am Aufbau des Tuberkels deutlich verfolgt werden kann. Phagocytiert werden die Tuberkelbacillen und die durch sie abgetöteten Lymphocyten.

Im allgemeinen möchte ich noch hinzufügen, daß sich in den benachbarten Lymphknoten einer jeden Entzündung am Körper, wenn sie nicht ganz stürmisch mit eitriger Einschmelzung verläuft, Sekundärknötchen mit mehr oder minder ausgeprägten reaktiven Vorgängen, je nach der Stärke der Reizung, antreffen lassen. Auch örtliche Entzündungen können öfter zu einer Allgemeinreaktion des lymphatischen Gewebes in dem beschriebenen Sinne führen, ohne daß eine Bakterämie besteht.

Auch beim Carcinom zeigt sich ein lokales Auftreten von Sekundärknötchen und oft eine Veränderung regressiver Natur in ihnen. Und zwar tritt das in unmittelbarer Nähe der Geschwulst, aber auch in den ihr regional gelegenen Lymphknoten auf. So beschreibt *Saltzman*<sup>76)</sup> bei Magencarcinom sowohl in ihrer Anzahl als auch ihrer Größe nach vermehrte Sekundärfollikel in der Magenschleimhaut, die häufig auch noch Leukozyten enthalten, oder wo sich in dem umgebenden Lymphocytengürtel solche finden. Diese Leukozyten verdanken wohl der mit der Ulceration der Geschwulst verbundenen Infektion ihre Anwesenheit. Nach den Untersuchungen *Hellmans*<sup>46)</sup> treten auch die Krebsmetastasen zuerst in den Randsinus auf. Sie werden hier gewissermaßen als giftige Stoffe aufgehalten, während z. B. die indifferenten Kohleteilchen keine Abwehrvorgänge hervorrufen und fast reaktionslos bis in die Markteile und den Hilus des Lymphknotens gelangen können. Die Abwehrreaktion gegen das Carcinom besteht ja in einem Wall von Lymphocyten um die Krebswucherungen herum. Es gehen sicher beim Carcinom, im Kampfe mit ihm, viel Lymphocyten zugrunde. Man findet nun in den Lymphknoten in der Nähe des Tumors große Reaktionsherde, die häufig degenerative Erscheinungen in ihrem Inneren aufweisen. Ich hatte mehrmals (um nur ein Beispiel zu erwähnen) Gelegenheit, entferntere regionäre Lymphknoten beim Uteruscarcinom zu untersuchen, die teils vom Carcinom befallen, teils noch frei davon waren. In den letzteren konnte ich, außer einem meist vorhandenen Sinuskatarrh, auffallend große, häufig pathologisch veränderte, mit einem nur schmalen Lymphocytengürtel umgebene Sekundärknötchen sehen. Diese enthielten mitunter recht reichlich tingible und auch größere Körnchen, so daß man auf phagocytäre Vorgänge schließen kann. Es kommen dafür wieder geschädigte Lymphocyten, vielleicht auch Geschwulstzellen in Betracht. Vielleicht stellen die Sekundärfollikel auch Bildungsherde von Abwehrstoffen gegen die vordringende Neubildung dar. Oft sind zwischen den Zentren (allerdings bei sehr Kachektischen weniger) kräftige Follikel ohne Reaktionsherde sichtbar, die hier wohl auch kompensatorische Neubildungsherde von Lymphocyten bedeuten.

#### IV.

Auch beim Status lymphaticus, der bei jüngeren Kindern aber auch bei älteren Individuen beobachtet wird, ist die Hyperplasie des lymphati-

tischen Gewebes wechselnd. Es sind bald diese, bald jene Bezirke im Körper befallen. Fast stets ist ein auffallendes Hervortreten der Zungenbalgdrüsen und der Mandeln zu sehen. Dazu kommt noch eine Schwellung der Malpighischen Körperchen in der Milz. In ausgeprägten Fällen können sich auch Knötchen von adenoidem Gewebe dort entwickeln, wo sonst unter normalen Verhältnissen keine vorkommen. So fand *Schridde*<sup>80)</sup> solche Knötchen mit Keimzentren im Knochenmark, ebenso *Hedinger*<sup>38)</sup>, und hielten sie für spezifisch beim Status lymphaticus. *Wegelin*<sup>98)</sup> sah solche im Thymus. *Askanazy*<sup>5)</sup> dagegen hält Lymphknötchen im Knochenmark für nichts Besonderes. Die Mannigfaltigkeit der Krankheiten, bei denen sie vorkommen, lehrt, daß eine gesetzmäßige Beziehung zu irgendeinem Allgemeinleiden und dem Auftreten von Lymphfollikeln im Knochenmark nicht besteht. Allerdings fanden sich bei den *Askanazyschen* Fällen nur höchst selten Keimzentren, und ein Status lymphaticus lag nicht vor. Aber die ungewöhnliche Reichlichkeit von Lymphknötchen und die Menge der Keimzentren im Knochenmark können verraten, daß der Organismus an einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes „leidet“. Es wird diesen Worten nach also doch den Keimzentren von *Askanazy* eine gewisse Bedeutung beigemessen. Nach *Schridde*<sup>80)</sup> beruht die Vergrößerung der einzelnen Lymphknötchen beim St. I. fast ausschließlich auf einer Zunahme und Schwellung der sogenannten Keimzentren [Vgl. *Hedinger*<sup>37)</sup>].

Mit dem Status lymphaticus ist nach *Schridde*<sup>82, 83, 85)</sup> stets ein besonderer Befund am Thymus verbunden. Er nimmt eine besondere Konstitution, den von *Paltauf*<sup>68)</sup> so genannten Status thymico-lymphaticus an. Es gibt aber einen reinen Status lymphaticus, bei dem keine Thymushyperplasie besteht [*Schirmer*<sup>79)</sup>], und es gibt umgekehrt einen reinen Status thymicus [*Hedinger*<sup>37)</sup>]. Uns interessiert hier hauptsächlich der St. I. (wenigstens die Veränderungen am lymphatischen Gewebe bei ihm), der übrigens schon angeboren auftreten kann [*Schridde*<sup>83</sup>), *Schirmer*<sup>79)</sup>].

Es gibt aber auch Autoren, die den St. I. überhaupt ablehnen. So sehen z. B. *Jaffé* und *Wiesbader*<sup>47)</sup> den bei St. I. stark entwickelten lymphatischen Apparat als Normalzustand an. Auch nach *Hellman*<sup>45)</sup> wird die Diagnose St. I. zu oft gestellt infolge mangelhafter Kenntnis der Menge des lymphatischen Gewebes überhaupt.

*Lubarsch*<sup>53)</sup> neigt dazu, jeden Lymphatismus als erworben anzunehmen. Er entsteht durch die kleinsten toxischen und infektiösen Schäden schon in der ersten extrauterinen Lebenszeit. Es besteht hier eine gewisse Analogie zur Arbeitshypothese *Hellmans*. Bei solchen Fällen ist aber gewöhnlich der Thymus nicht auch hyperplastisch, da er ja, wie *Hart*<sup>36)</sup> nachgewiesen hat, auf Infektionen und Intoxikationen sehr leicht mit Involution reagiert. *Kaufmann* schreibt in seinem Lehrbuch, daß der St. I. in einer angeborenen lymphatischen Körperkonstitution besteht, und daß man den durch Infektion erworbenen oder sekundären Lympha-

tismus davon trennen muß. Häufig verbindet sich mit dem St. I. ein Status hypoplasticus. *Bartel*<sup>7, 8)</sup> unterscheidet ein hyperplastisches Stadium und ein atrophisches Stadium des Lymphatismus mit indurativen Prozessen. Er fand auch hypoplastische Zustände an den Keimdrüsen und Beziehungen zu anderen Konstitutionsanomalien. *Hedinger*<sup>8)</sup> hat den Eindruck, als ob die Ausbreitung der Tuberkulose in gewissem Grade maßgebend sei für das Vorkommen von St. I. Vielleicht entspräche dieser einer abgeschwächten Form der Tuberkulose, eine Äußerung, die meines Erachtens darauf hindeutet, daß auch hier ein sekundärer infektiöser Lymphatismus angenommen wird. Individuen mit St. I. sind in besonderem Maße widerstandslos gegen Infektionen. Sie zeigen neben einer Hypoplasie des chromaffinen Systems [*Hart*<sup>34, 35)</sup>, *Hedinger*<sup>38)</sup>, *Wiesel*<sup>100)</sup>] eine auffallende Labilität der Herzfunktion. Die linke Herzkammer findet man oft mäßig erweitert, das Endokard verdickt [*Schridde*<sup>80)</sup>], die Aorta eng und dünnwandig [*Zondek*<sup>103)</sup>]. Über die lymphocytären Einlagerungen im Herzmuskel war man sich lange nicht einig. Heute werden sie meist als entzündlich und nicht spezifisch für St. I. angesehen. So hält sie *Vischer*<sup>95)</sup> für zufällig zusammentreffend mit St. I. *Fahr*<sup>21)</sup> und *Ceelen*<sup>16)</sup> sahen bei St. I. Veränderungen am Herzen in Gestalt von perivaskulären Rundzellenherden mit eosinophilen Zellen, ebenso *Löwenthal*<sup>52)</sup> solche sogar mit Plasmazellen. Sie halten diese Herde und damit auch den St. I. für das Symptom einer Itoxikation, also ein Anklang an die Ansicht *Lubarschs*<sup>53)</sup>. In den meisten Fällen von St. I. findet man aber keine entzündlichen Veränderungen am Herzmuskel [*Vischer*<sup>95)</sup>], sondern denkt bei Herztod an autotoxische Wirkung vom Thymus aus [*Hart*<sup>35)</sup>]. Es ist jedenfalls bei den eben erwähnten Fällen immer von entzündlichen Infiltraten, nie aber von Lymphfollikeln oder gar von Keimzentren die Rede. Die Widerstandsunfähigkeit bei St. I. wird besonders illustriert z. B. dadurch, daß er bei sog. Salvarsantod oft gefunden wurde [*Fritz*<sup>26)</sup>]. Auch bei Tod nach Typhusschutzimpfung [*Meyer*<sup>61)</sup>] konnte er festgestellt werden. Die Neigung zum Selbstmord [*Fokke Meursing*<sup>35)</sup>] und zu Unfällen ist genugsam bekannt. Nach alledem handelt es sich also bei dem St. I. wohl um eine angeborene Konstitution. Auch einen erworbenen Lymphatismus kann man ja so auffassen, als ob eine besondere „Anfälligkeit“ des lymphatischen Apparates bestünde, die vielleicht auf einer angeborenen Neigung dieser Organe zur Reaktion beruht. Die Fälle mit Thymushyperplasie sprechen auch für eine angeborene Konstitutionsanomalie. Es handelt sich dann um Wirkungen polyglandulärer Störungen [*Birk*<sup>12)</sup>], vielleicht um Dysthymismus [*Pistocchi*<sup>71)</sup>]. Nach *Hart*<sup>36)</sup> gibt es überhaupt keine monoglandulären Störungen des endokrinen Systems.

Die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes ist nun, wie bereits eingangs erwähnt wurde, recht wechselnd bei St. I. Anatomische Veränderungen in den Follikeln beschrieben *Bartel* und *Stein*<sup>9)</sup>, sie fanden große

und vermehrte Keimzentren. *Groll*<sup>30)</sup> sah bei plötzlich Verstorbenen viel übernormalgroße Follikel der Milz mit Keimzentren, er warnt aber vor zu häufig gestellter Diagnose eines St. I. *Marchand*<sup>58)</sup> beschreibt bei St. I. unter Hinweis auf die Untersuchungen *Kusunokis*<sup>59)</sup> große lipoidreiche Zellen in der Milz bei Kindern. Die umgebenden Lymphocyten sind dabei manchmal auf eine ganz schmale Zone zusammengedrängt. Nach meinen Beobachtungen ist das ein recht häufiger Befund bei St. I., sei er nun mit Thymushyperplasie kombiniert oder nicht. Außer diesen (degenerativen) Verfettungen kommen aber auch andere regressive Bilder, wie Verwischung der Zellgrenzen, Aufhellung im Inneren und richtige Nekrobiosen vor. Bei einem 2jährigen Kinde mit Status thymico-lymphaticus sah ich in der Milz hyaline Umwandlungen von Sekundärknötchen und andere mit hellen zentralen Partien mit viel tingiblen und größeren Körperchen. Es lässt sich natürlich nicht sicher sagen, ob nicht ein Teil dieser Veränderungen auf Rechnung der Bronchopneumonie, an der das Kind gestorben war, zu setzen ist.

Wenn wir mit *Heiberg*<sup>39, 40)</sup> die Sekundärfollikel für Untergangsstätten von Lymphocyten (wahrscheinlich sind diese Lymphocyten durch endogene oder exogene Gifte geschädigt) halten, so müßte bei „schweren“ Fällen von St. I. eine Lymphopenie bestehen. Eine mangelhafte Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen alle möglichen schädigenden Einflüsse wäre dann gut erklärliech, da ja die Lymphocyten ein wichtiges Abwehrmittel sind. Sehen wir außerdem die „Keimzentren“ als Immunitätsorgane an und finden wir an ihnen noch regressive Veränderungen, wie man das bei manchen Fällen von St. I. tatsächlich bemerken kann, so ist auch durch diese zweite Komponente eine Widerstandsunfähigkeit des Körpers bedingt. Hinzu kommt noch die Hypoplasie des chromaffinen Systems, überhaupt manchmal ein Habitus hypoplasticus, wie oben erwähnt wurde. Wenn nun wirklich Lymphocyten beim St. I. in großer Anzahl zugrunde gingen, müßte sich die Lymphopenie auch im Blute bemerkbar machen. Es liegen darüber nun verschiedene, sich widersprechende Beobachtungen vor. So konnten z. B. *Siess* und *Störk*<sup>80)</sup> keine Lymphocytose bei St. I. feststellen, während *Pribram*<sup>72)</sup> ebenso wie *Borchardt*<sup>13)</sup> eine solche fanden. Auch *Hart*<sup>33)</sup> wies eine Lymphocytose bei St. I. nach. Jedenfalls sind aber die Verhältnisse der Lymphocyten hierbei durchaus noch nicht geklärt. Nehmen wir infektiöse Vorgänge für die Entstehung mancher Fälle von St. I. an, so kann es sich gewissermaßen um eine posttoxische Lymphocytose handeln, um eine Art Heilung des St. I. Man müßte dann hier neben den Sekundärfollikeln auch große kräftige Lymphfollikel ohne „Keimzentren“ antreffen. Die Sekundärknötchen müßten in ihrer Zahl gegen die anderen zurücktreten und dürften nur wenig regressive Bilder zeigen. Solche Befunde wären dann so zu deuten, wie *Jaffé* und *Wiesbader*<sup>47)</sup> das für den St. I. überhaupt haben wollen, nämlich als den Ausdruck

einer besonders guten Konstitution, mindestens eines guten Normalzustandes.

Überwiegen die Sekundärfollikel und zeigen sie vollends noch ausgiebige reaktive Bilder, so müßten wir eine Herabsetzung der Lymphocytenzahl erwarten. Einen echten Status lymphaticus, der nach Schridde<sup>80)</sup> und den Erfahrungen anderer (auch nach unseren Beobachtungen) durch ein besonders reichliches Auftreten von Sekundärknötchen charakterisiert ist, möchte ich aber nicht für eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, das soll hier heißen: des Lymphocyt produzierenden Gewebes, halten, sondern für eine Scheinhyperplasie. Sollten auch hierbei ab und an höhere Lymphocytenzahlen im Blut auftreten, so wäre das als der Ausdruck einer gewissen Heilungstendenz, vielleicht einer schubweisen Überschwemmung des Blutes als Folge von Auftreten kompensatorischer Lymphocyteneubildungsherde, zu deuten.

Der echte St. I. würde dann zurückzuführen sein auf toxische Einflüsse; daher die Vermehrung und Schwellung der Sekundärfollikel, die als Immunisierungsorgane fungieren und die im Kampfe mit den Toxinen zugrunde gegangenen Lymphocyt verarbeiten. Ist die Schädigung schwererer Art, so zeigen diese Organe regressive Veränderungen, und es gehen auch besonders viel Lymphocyt unter. Vielleicht werden auch erst durch die mit Toxinen beladenen Lymphocyt die Sekundärknötchen krankhaft beeinflußt. Die toxischen Schäden sind entweder endogener (innersekretorischer) oder exogener (bakterieller) Natur. Auch hier gilt: Normalerweise werden die Sekundärfollikel nur gereizt und zeigen keine pathologischen Veränderungen — das würde also auch noch keinen echten St. I. mit seiner Widerstandsunfähigkeit in unserem Sinne ergeben, sondern im Gegenteil nur darauf hinweisen, daß die empfindlichen Immunitätsorgane funktionieren und noch keinen Schaden gelitten haben. Bei über das Physiologische hinausgehenden Schäden werden sie aber bis zur Nekrose verändert und in ihrer Funktion behindert — das wäre dann ein echter St. I. Treten dabei zahlreiche kräftige Lymphfollikel ohne „Keimzentren“ auf, so spricht das für eine Heilung des St. I. Individuen mit gut entwickeltem adenoiden Gewebe ohne reichliche Sekundärknötchen haben keinen Status lymphaticus.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Betrachtungen kurz zusammen:

1. Die Zellen deutlicher Sekundärfollikel bestehen aller Wahrscheinlichkeit nach aus gewucherten seßhaften Elementen (Reticulo-Endothlien, Makrophagen).
2. Diese haben phagocytäre Eigenschaften (besonders Aufzehrung geschädigter Lymphocyt) und fungieren als Immunitätsorgane.
3. Sekundärfollikel treten erst nach der Geburt auf. Zeigen sie sich früher, so sind sie als pathologisch zu deuten.

## 4. Sekundärfollikel lassen sich einteilen in

A. *normale*, d. h. auf noch innerhalb des Physiologischen gelegene Reize entstandene Reaktionsherde (Arbeitshypothese *Hellmans*).

*Anatomisch*: große helle epitheloide Zellen ohne regressive Veränderungen.

B. *pathologische*, d. h. auf über das Physiologische hinausgehende Reize entstandene Reaktionsherde.

*Anatomisch*: deutliche regressive Veränderungen bis zur Nekrose und Vernarbung.

5. Die verschiedenen Sekundärfollikel können 1. mehr allgemein im Körper verbreitet sein oder 2. mehr lokal auftreten.

6. Bei schweren Schädigungen, z. B. durch Eiterreger, werden die Follikel zerstört, ohne daß es erst zur Ausbildung von Reaktionsherden kommt.

7. Ein Auftreten von kräftigen Follikeln ohne Sekundärknötchen zwischen den Reaktionsherden und in Organen bedeutet eine kompensatorische Neubildung von Lymphocyten.

8. Beim Status lymphaticus haben wir in den meisten Fällen ebenfalls lokale oder öfter allgemeine Ausbildung von Sekundärfollikeln mit mehr oder weniger (je nach der Schwere) ausgeprägten regressiven Veränderungen.

9. Das spricht *a* für Untergang von Lymphocyten und *b* für Reizung oder Schädigung der Immunitätsorgane durch endogene oder exogene Giftstoffe. Durch die beiden Komponenten (*a + b*) würde der Status lymphaticus zustande kommen. Er dürfte in Wirklichkeit eine Scheinhyperplasie des adenoiden Gewebes sein.

10. Auftreten von kräftigen Follikeln ohne „Keimzentren“ spricht auch hier für eine kompensatorische Neubildung von Lymphocyten und kann als Heilungstendenz des St. I. aufgefaßt werden.

11. Schwache kleine Follikel ohne Sekundärknötchen findet man bei Inanition und Kachexie. Das adenoide Gewebe hat hier nicht mehr die Kraft, auf Schäden zu reagieren.

---

### Literaturverzeichnis.

- 1) *Addario*, Arch. f. Augenheilk. **41**. 1900. — 2) *Arnold*, Virchows Archiv **87**. 1882. — 3) *Aschoff-Kiyono*, Dtsch. Path. Ges. 1913. — 4) *Aschoffs Lehrbuch* 1923. — 5) *Askanazy*, Virchows Archiv **220**. 1915. — 6) *Barbacci*, Zentralbl. f. Pathol. **7**. 1896. — 7) *Bartel*, Wien. klin. Wochenschr. **22**. 1913. — 8) *Bartel*, Vers. Deutscher Naturf. 1909. — 9) *Bartel* und *Stein*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906. — 10) *Baumgarten*, Zeitschr. f. klin. Med. **9** u. **10**. 1885. — 11) *Baum* und *Hille*, Anat. Anz. **32**. 1908. — 12) *Birk*, Münch. med. Wochenschr. **50**. 1923. — 13) *Borchardt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — 14) *Bulloch* und *Schmorl*, Zieglers Beiträge z.

- allg. Path. u. pathol. Anat. **16**. 1894. — <sup>15)</sup> *Bunting*, Journ. of anat. a. physiol. **39**. 1905. — <sup>16)</sup> *Ceelen*, Berl. klin. Wochenschr. **9**. 1920. — <sup>17)</sup> *Ciaccio*, Verh. d. ital. Ges. f. Path. 1914. — <sup>18)</sup> *Czermak*, Arch. f. mikr. Anat. **42**. 1893. — <sup>19)</sup> *Downey u. Weidenreich*, Arch. f. mikr. Anat. **80**. 1912. — <sup>20)</sup> *v. Ebner*, Köllikers Handbuch der Gewebelehre, 6. Aufl., Bd. III. — <sup>21)</sup> *Fahr*, Zentralbl. f. Pathol. **32**. 1922. — <sup>22)</sup> *Fahr*, Virchows Archiv **233**. 1921. — <sup>23)</sup> *Fischer*, Inaug.-Diss. München 1919. — <sup>24)</sup> *Flemming*, Arch. f. mikr. Anat. **24**. 1885. — <sup>25)</sup> *Fokke Meursing*, Geneesk. bladen Reeks **22**, 22. 1921. — <sup>26)</sup> *Fritz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**. 1923. — <sup>27)</sup> *Fröhlich*, Jahrb. f. Kinderheilk. **47**. 1898. — <sup>28)</sup> *Gaukler*, zit. bei *Hellman*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **68**. 1921. — <sup>29)</sup> *Goslar*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **56**. 1913. — <sup>30)</sup> *Groll*, Münch. med. Wochenschr. **30**. 1919. — <sup>31)</sup> *Groll und Krampf*, Zentralbl. f. Pathol. **31**. 1920. — <sup>32)</sup> *Gundobin*, Jahrb. f. Kinderheilk. **35**. 1906. — <sup>33)</sup> *Hart*, Med. Klinik **10**. 1920. — <sup>34)</sup> *Hart*, Wien. klin. Wochenschr. **31**. 1908. — <sup>35)</sup> *Hart*, Virchows Archiv **214**. 1913. — <sup>36)</sup> *Hart*, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **6**. 1920. — <sup>37)</sup> *Hedinger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **86**. 1905. — <sup>38)</sup> *Hedinger*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — <sup>39)</sup> *Heiberg*, Virchows Archiv **240**. 1923. — <sup>40)</sup> *Heiberg*, Zentralbl. f. Pathol. **35**. 1925 (Referat). — <sup>41)</sup> *Heiberg*, Zentralbl. f. Pathol. **36**. 1925. — <sup>42)</sup> *Heilmann*, Virchows Archiv **258**. 1925. — <sup>43)</sup> *Heinecke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904. — <sup>44)</sup> *Hellman*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **68**. 1921. — <sup>45)</sup> *Hellman*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2; Zeitschr. f. Konstitutionslehre **8**. 1921. — <sup>46)</sup> *Hellman*, Zentralbl. f. Pathol. **30**. 1919 (Referat). — <sup>47)</sup> *Jaffé und Wiesbader*, klin. Wochenschr. **11**. 1925. — <sup>48)</sup> *Itami*, Virch. Arch. **197**. 1909. — <sup>49)</sup> *Junius*, Zeitschr. f. Augenheilk. **1**, 485. — <sup>50)</sup> *Kusunoki*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **59**. 1914. — <sup>51)</sup> *Levinstein*, Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. **22**. 1909. — <sup>52)</sup> *Löwenthal*, Jahrb. f. Kinderheilk. **93**. — <sup>53)</sup> *Lubarsch*, Dtsch. med. Wochenschr. **43** u. **44**. 1917. — <sup>54)</sup> *Lubarsch*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. **1**. 1912. — <sup>55)</sup> *Lubarsch*, Dtsch. pathol. Ges. 1921. — <sup>56)</sup> *Magerstedt*, Inaug.-Diss. Berlin 1908. — <sup>57)</sup> *Mallory*, J. Boston Soc. Med. Sciences 1901. — <sup>58)</sup> *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. **1**. 1915. — <sup>59)</sup> *Marchand*, Dtsch. pathol. Ges. 1913. — <sup>60)</sup> *Matko*, Zeitschr. f. experim. Pathol. **19**. 1918. — <sup>61)</sup> *Meyer*, Münch. med. Wochenschr. **10**. 1909. — <sup>62)</sup> *Muscatelli und Ottariano*, Dtsch. pathol. Ges. **7**, 43. 1904. — <sup>63)</sup><sup>1</sup> *Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. — <sup>64)</sup> *Nogaya*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **14**. 1913. — <sup>65)</sup> *Örtel*, Pathogenese der epidemischen Diphtherie 1887. — <sup>66)</sup> *Orsós*, Dtsch. pathol. Ges. 1925, S. 373. — <sup>67)</sup> *Orth*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Ergänzungsband I, S. 2. 1906. — <sup>68)</sup> *Paltauf*, Wien. klin. Wochenschr. 1889/1890; Berl. klin. Wochenschr. 1892. — <sup>69)</sup> *Petersen*, Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **2**. 1925. — <sup>70)</sup> *Pfeiffer* und *Marx*, Zeitschr. f. Hyg. **27**. 1898. — <sup>71)</sup> *Pistocchi* und *da Re*, Bull. d. scienze med. **2**. 1924. — <sup>72)</sup> *Pribram*, Zeitschr. f. klin. Med. **81**, 1 u. 2. — <sup>73)</sup> *Renn*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **53**. 1912. — <sup>74)</sup> *Ribbert*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **6**. 1889. — <sup>75)</sup> *Römer*, Augenheilkunde 1919. — <sup>76)</sup> *Saltzman*, Arb. a. d. pathol. Inst. Helsingfors **1**. 1913. — <sup>77)</sup> *Sasuchin*, Jahrb. f. Kinderheilk. **51**. 1900. — <sup>78)</sup> *Sattler*, Heidelberger ophthalmolog. Ges. 1881/1882. — <sup>79)</sup> *Schirmer*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**. 1919. — <sup>80)</sup> *Schridde*, Aschoffs Lehrbuch 1923. — <sup>81)</sup> *Schridde*, Münch. med. Wochenschr. **34**. 1907. — <sup>82)</sup> *Schridde*, Münch. med. Wochenschr. 1914. — <sup>83)</sup> *Schridde*, Münch. med. Wochenschr. 1914. — <sup>84)</sup> *Schridde*, Zentralbl. f. Pathol. **19**. 1908. — <sup>85)</sup> *Schridde*, Vereinigung westd. Pathologen, Bonn 1924. — <sup>86)</sup> *Siess* und *Störk*, Münch. med. Wochenschr. 1913. — <sup>87)</sup> *Sobotta*, Handbuch der Anatomie v. Bardeleben 1914. — <sup>88)</sup> *Sternberg*, zit. bei *Hellman*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u.

pathol. Anat. **68**. 1921. — <sup>89)</sup> *Stilling*, Virchows Archiv **103**. 1886. — <sup>90)</sup> *Stöhr*, Die Entwicklung des adenoiden Gewebes. Zürich 1891. — <sup>91)</sup> *Stöhr*, Virchows Archiv **97**. 1884. — <sup>92)</sup> *Thorel*, Lubarsch-Ostertag Erg. **7**. 1902. — <sup>93)</sup> *Türk*, Zentralbl. f. Pathol. **19**. 1908. — <sup>94)</sup> *Villard*, Paris 1896, zit. bei *Orth*<sup>97)</sup>. — <sup>95)</sup> *Vischer*, Abh. aus d. Kinderheilk. u. Grenzgeb. **2**. 1924. — <sup>96)</sup> *Wätjen*, Virchows Archiv **256**. 1925. — <sup>97)</sup> *Waschkewitsch*, Virchows Archiv **159**. 1900. — <sup>98)</sup> *Wegelin*, Zentralbl. f. Pathol. **29**. 1918. — <sup>99)</sup> *Weidenreich*, Merkel-Bonnets Erg. 1909. — <sup>100)</sup> *Wiesel*, Virchows Archiv **176**. 1904. — <sup>101)</sup> *Werzberg*, Virchows Archiv **204**. 1911. — <sup>102)</sup> *Zehnder*, Virchows Archiv **120**. 1890. — <sup>103)</sup> *Zondek*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1920.

---