

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Ceelen.)

Über die Sekundärknötchen in den Lymphknoten.

Von

Dr. Werner Rotter,
Assistent.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. April 1927.)

In *Hellmanns*¹ Arbeiten sind so schwerwiegende Gründe gegen die Flemmingsche Keimzentrentheorie vorgebracht worden, daß deren Gültigkeit sehr fragwürdig geworden ist. Eine Reihe von Verfassern haben sich bereits voll der *Hellmannschen* Reaktionszentrentheorie angeschlossen (*Heiberg*², *Dietrich*³, *Pol*⁴, *Heilmann*⁵). *Heiberg* faßt die Sekundärknötchen (Sk.) besonders als Immunisationszentren, Leistungsmittelpunkte auf, in denen der Untergang von Lymphocyten stattfindet.

Andere, vor allem *Aschoff*⁶ und *Wätjen*⁷, leugnen zwar eine gewisse Berechtigung der Reaktionszentrentheorie nicht, halten aber daran fest, daß eine Lymphocytenneubildung in den Sk. erfolgt, also die Keimzentrentheorie auch ihre Berechtigung hat.

Wenn man die Sk. als Leistungsmittelpunkte und Immunisationszentren auffassen will, ist eine Voraussetzung, daß es sich bei ihnen um eine von den Reticuloendothelien ausgehende Zellwucherung handelt.

*Flemming*⁸ selbst gibt schon die Möglichkeit zu, daß die Zellen des Reticulums sich teilen und in freie Zellen übergingen; doch hält er diesen Modus nicht für wahrscheinlich. Dagegen konnten kurz nach *Flemmings* Veröffentlichung *Baumgarten*⁹ und *Ribbert*¹⁰ Mitosen in den fixen Zellen nachweisen, die *Baumgarten* für Reticulumzellen, *Ribbert* für Lymphgefäßendothelien ansieht. Die großen freien Zellen, in denen ebenfalls Mitosen nachzuweisen seien, sollen von den fixen Zellen abzuleiten sein. In der folgenden Zeit erschienen zahlreiche Arbeiten, die zu widersprechenden Ergebnissen führen. Diese sind bei *Weidenreich*¹¹ so eingehend erörtert, daß von einer Wiederholung hier Abstand genommen werden kann. Nur *Molliers*¹² Ansicht sei hervorgehoben. Nach ihm gehen in den Lymphdrüsenfollikeln die Lymphocyten aus denselben Stammzellen hervor wie die Zellen der anderen blutbildenden Organe, nämlich den Hämogonien, die sich aus den Reticulumzellen entwickeln. Ob es spezielle Lymphogonien gibt, läßt er unentschieden. Sehr eingehend beschäftigten sich dann *Weidenreich* und

*Downey*¹³ mit den Keimzentren. Dort heißt es: „Unterliegt es demnach keinem Zweifel, daß typische Lymphocyten, große und kleine, von sessilen Elementen, d. h. Zellen des Reticulums, ihren Ursprung nehmen, so können andererseits auch gerade die kleinen Formen wieder zu großen Elementen mit Makrophagencharakter heranwachsen.“ *Marchand*¹⁴ schreibt 1913: „In normalen menschlichen Lymphknoten finde ich in den Keimzentren eine offenbar von der Wand der kleinen Gefäße ausgehende Wucherung des retikulären Gerüstes mit Bildung großkerniger Zellen, zwischen denen große, freiliegende, stark basophile Zellen mit Mitosen auftreten, die auch im interfollikulären Gewebe sich einzeln oder in Gruppen finden (große Lymphocyten). Einen Zusammenhang zwischen beiden konnte ich nicht sicher feststellen, halte ihn aber für wahrscheinlich.“ *Herzog*¹⁵ schließt sich *Marchand* im wesentlichen an. *Kiyono*¹⁶ lehnt einen Zusammenhang zwischen Reticulumzellen und Lymphocyten ab. *Maxinow*¹⁷ gibt einen solchen nur in Ausnahmefällen zu. *Askanazy*¹⁸ gibt an, daß im Knochenmark in Keimzentren der größte Teil der Zellen aus hyperplastischen Reticulumzellen besteht. Von den neueren Untersuchern halten *Hellmann*¹, *Heiberg*², *Dietrich*³, *Pol*⁴, *Orsos*¹⁹, *Heilmann*⁵ u. a. die Keimzentren für eine Wucherung der Reticuloendothelien, während *Aschoff*⁶ und *Wätjen*⁷ daran festhalten, daß die Keimzentrenzellen von den kleinen Lymphocyten abzuleiten seien.

Bei den typischen, aus den bekannten großen Zellen (Lymphoplasten*) bestehenden Sk. ist es, wie schon die stark wechselnden Ansichten der Untersucher zeigen, außerordentlich schwierig, zu unzweideutigen Ergebnissen zu gelangen. Sichere Ergebnisse waren zu erwarten, wenn es glückte, über die Morphogenese der Sk. zu eindeutigen Vorstellungen zu kommen. Gerade bei dem lymphatischen Gewebe ergeben sich dabei besondere Schwierigkeiten durch die ungleichzeitige und stark wechselnde Reaktion der Knötcheninnenräume (K.I.R.). Immerhin ließ sich hoffen, durch Vergleichung an einem größeren Material einige Aufklärung zu erlangen.

Wir beschränkten uns bei unseren Untersuchungen im wesentlichen auf die Lymphknoten. Es wurden in jedem Fall Lymphknoten aus verschiedenen Körpergegenden, im allgemeinen inguinale, mesenteriale, retroperitoneale und mediastinale Lymphknoten untersucht. Die Präparate wurden neben der Häm.-Eosin-Färbung nach *van Gieson*, *Giemsa* und *Mallory* gefärbt; im ganzen kamen etwa 200 Lymphknoten von 35 Fällen zur Untersuchung.

Bekanntlich treten die Sk. in außerordentlich wechselnder Form auf. Doch lassen sich, abgesehen von den hyalinen Sk., leicht 5 Typen unterscheiden, die wir aus später zu erörternden Gründen folgendermaßen bezeichnen möchten:

* Es erscheint uns richtiger, statt der üblichen Schreibweise Lymphoblasten die Schreibform Lymphoplasten anzuwenden. Lymphoblasten ist von *βλαστάνειν*, keimen, sprossen abzuleiten. Lymphblast, genauer Lymphocytoblast würde demnach Lymphocytensproß, also Abkömmling eines Lymphocytens bedeuten. Es soll aber das Gegenteil ausgedrückt werden, nämlich Lymphocytengbildner. Dann ist aber das Wort *πλάσσειν*, bilden, formen zu verwenden. Es ist also Lymphocytoplast oder abgekürzt Lymphoplast zu schreiben.

1. Die soliden (ruhenden) Knötchen;
2. die epitheloiden Sekundärknötchen;
3. die retikulären Sekundärknötchen;
4. die lymphoplastischen Sekundärknötchen;
5. die nekrotischen Sekundärknötchen.

Zwischen allen Formen lassen sich zahlreiche Übergangsformen feststellen, wie gleich jetzt hervorgehoben sei.

Es seien zunächst die epitheloiden Sk. abgehandelt. Sie finden sich häufig als meist recht kleine Gebilde in den zentralen Teilen der

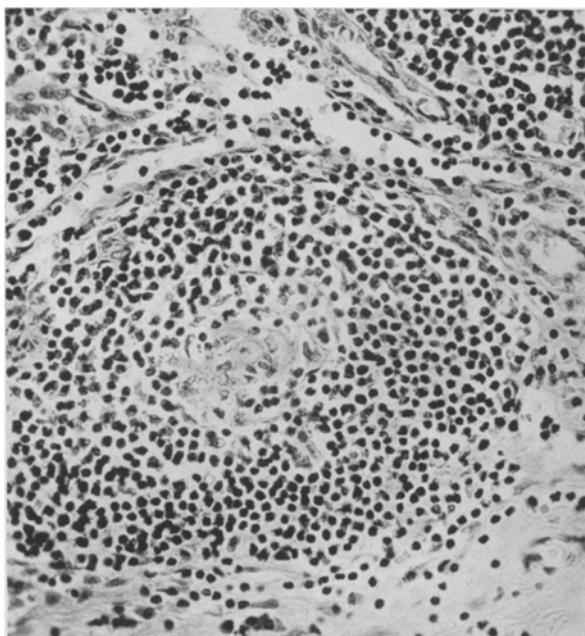


Abb. 1. Kleines epitheloides Sekundärknötchen. van Gieson-Färbung. Zeiss: Apochromat. 20. Okular 5. Balgauszug 90 cm.

Rindenknötchen. In ihrem Zentrum erkennt man, falls man im Schnitte die zentralen Teile des Knötchens getroffen hat, immer eine Capillare, deren Lumen meist einige rote und weiße Blutkörperchen enthält. Die Endothelien sind auffallend groß, voluminos. Um diese Capillaren herum findet sich bei den kleinsten Formen eine Wucherung von nur wenigen großen, länglichen, konzentrisch angeordneten Zellen (Abb. 1), in denen sich häufig einzelne Mitosen nachweisen lassen. Die regressiven Veränderungen (Kernbröckel) wechseln stark. Häufig sind sie gering oder fehlend, öfter auch in ziemlich reichlicher Menge vorhanden. Die Lymphocyten sind, soweit sie nicht zugrunde gegangen sind, zur Seite

gedrückt, wie man auch schon bei einem Teil der kleinen Formen an der konzentrischen Anordnung des Reticulums und der Zellen des Lymphocytenmantels erkennen kann. An geeigneten Präparaten sieht man, wie sich um eine in ein Rindenknötchen eintretende Capillare eine knospenförmige Verdickung bildet (Abb. 2), die aus besonders hellkernigen konzentrisch geschichteten Zellen gebildet werden.

Es kann bei diesen Formen kein Zweifel bestehen, daß es sich um eine von den Gefäßwänden ausgehende Wucherung der Gefäßwandzellen handelt, die in wechselndem Maße mit einem Zerfall der in den

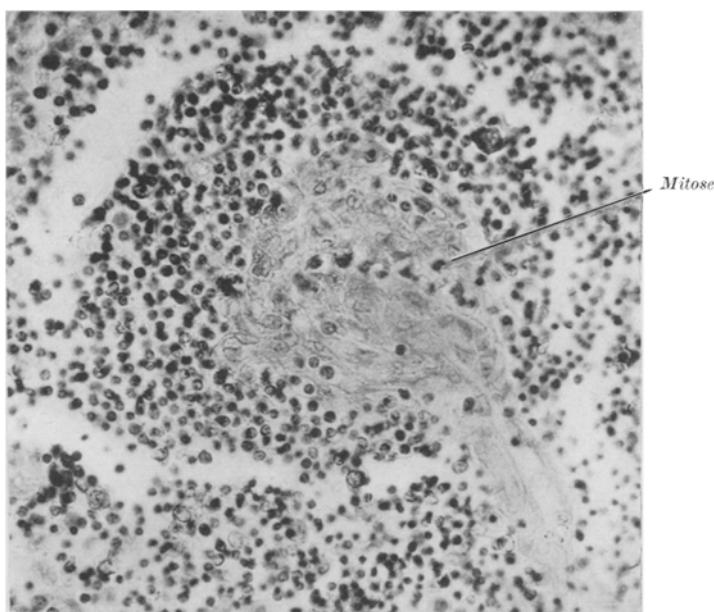


Abb. 2. Knospenförmige Wucherung um eine eintretende Rindenknötchenkapillare Giemsa.
Zeiss: Apochromat. 20. Okular 5. Balgauzug 90 cm.

K.I.R. liegenden Lymphocyten verbunden ist, jedoch kann ein nennenswerter Zerfall von Lymphocyten auch fehlen. Keinesfalls kann es sich bei diesen Formen um Rückbildungsstadien typischer Keimzentren handeln, wie uns das Vorkommen von Mitosen und die Verdrängungerscheinungen am Lymphocytenwall zu zeigen scheinen. Reaktionsformen auf zerfallenen Keimzentren sind bei dem Mangel stärkerer Zerfallserscheinungen und bei der Kleinheit der Herde für einen großen Teil dieser Sk. ebenfalls auszuschließen, wenn es auch wahrscheinlich ist, daß bei starken Zerfallserscheinungen in den K.I.R. ähnliche Bilder sekundär entstehen können. Bei Diphtherie, bei der die K.I.R. stärksten Zerfall aufwiesen, konnten wir in einigen K.I.R. auch epitheloide

Sk. beobachteten. Meist war jedoch, abgesehen von den exsudativen Erscheinungen, nur eine Reaktion der Reticuloendothelien mit starker Phagocytose zu sehen, die diffus in den K.I.R. auftrat und mit der Bildung epitheloider Sk. nichts zu tun hat. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen Heineckes²⁰. Hier traten nach Röntgenbestrahlung zuerst Kerntrümmer in den Keimzentren auf, später auch in den peripheren Teilen der Rindenknötchen. Die Kerntrümmer wurden von Phagocyten aufgenommen. Darauf erst erschienen in der Mitte der Knötchen epitheloide Zellen.

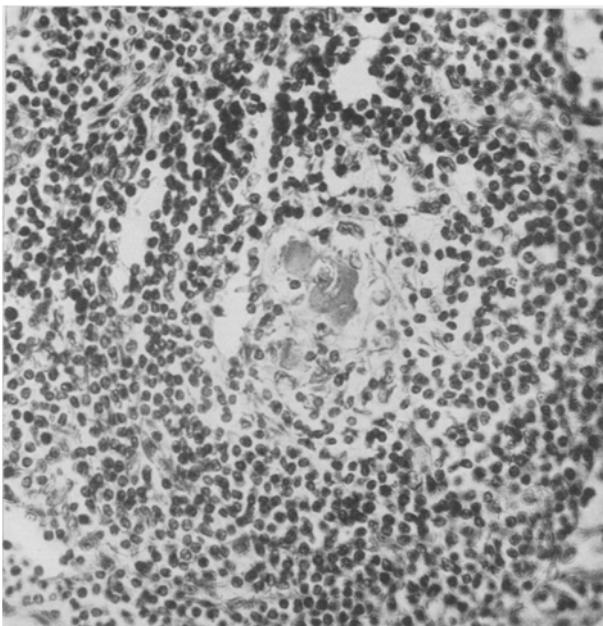


Abb. 3. Hyaline Umwandlung der zentralen Capillare. van Gieson-Färbung. Zeiss: Apochromat. 20. Okular 5. Balgauzug 90 cm.

Von diesen Sk. führen zahlreiche Übergänge zu den größeren retikulär gebauten Sk. herüber. Wir konnten in einer Anzahl von Präparaten in einem Lymphknoten nebeneinander kleinere epitheloide größere retikuläre Sk. erkennen, zum Teil auch Sk., die im zentralen Teil einen dichteren, mehr epitheloiden und im peripheren Teil einen lockeren, mehr retikulären Bau zeigten. Hieraus scheint uns hervorgehen, daß sich die epitheloiden Sk. in retikuläre Sk. weiterentwickeln können. Andererseits findet man eine größere Zahl von retikulären Sk., in denen sich keineswegs eine epitheloide Vorstufe feststellen läßt, so daß die retikulären Sk. sich auch ohne epitheloide Vorstufe ent-

wickeln können. Wie der Unterschied in der Entwicklung möglicherweise zu erklären ist, wird später ausgeführt werden.

Neben der Weiterentwicklung der epitheloiden Sk. zu retikulären können aber die epitheloiden Sk. noch einen anderen Ausgang nehmen, nämlich in hyaline Sk. übergehen. Dieses scheint wesentlich von dem Zustand der zentralen Capillaren abzuhängen. Abb. 3 zeigt ein epitheloides Sk., dessen zentrale Capillare hyalin umgewandelt ist. Es erscheint uns sehr wahrscheinlich, daß die hyaline Umwandlung der zentralen Capillaren die Ursache für die Entstehung eines hyalinen

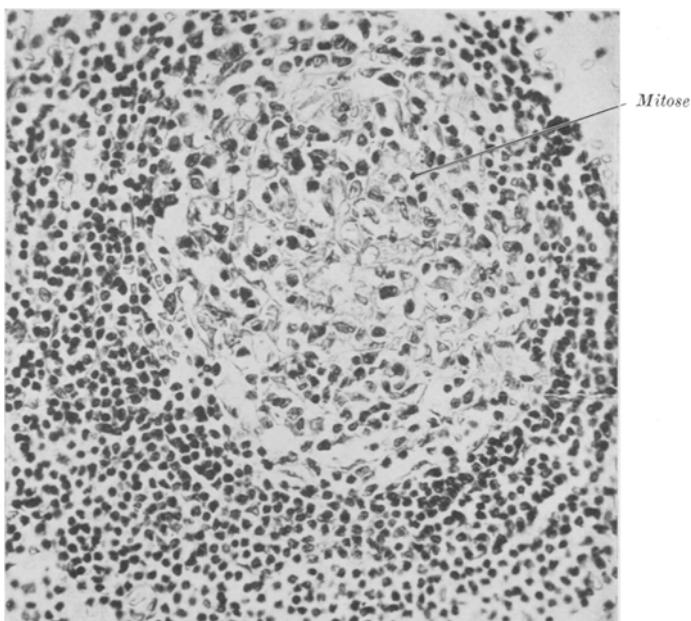


Abb. 4. Retikuläres Sekundärknötchen. van Gieson-Färbung. Zeiss: Apochromat. 20. Okular 5. Balgauszug 90 cm.

Sk. abgibt, da jetzt einerseits der Ausgangspunkt für die weitere Zellwucherung fehlt, und andererseits die Ernährung behindert sein muß. Warum es aber in einem Teil der Knötchen zur hyalinen Umwandlung der zentralen Capillare kommt, ist schwer zu entscheiden.

Da in den Lymphknoten die hyaline Umwandlung, abgesehen von Tuberkulose und Syphilis, nicht allzu häufig ist, scheinen besonders starke und besondere spezifische toxische Einwirkungen von Bedeutung zu sein.

Wenden wir uns nun den retikulären Sk. zu. Bei der gewöhnlichen H.-E.-Färbung kommt der retikuläre Bau oft nicht sehr deutlich zum Ausdruck. Viel besser ist er bei van Gieson-Färbung zu erkennen (Abb. 4), wo die Bilder eines anscheinend netzförmig ineinander über-

gehenden Zellsystems nicht zu erkennen sind. Besonders bezeichnend erscheinen diese Sk. bei Mallory-Präparaten, wo sie als dunklere Stellen erscheinen, ein Negativ zum Positiv der übrigen Färbungen. Bei starker Vergrößerung sieht man die zentralen Capillaren häufig besonders stark dunkelblau hervortreten. Nach der Peripherie zu sieht man dickere und feinere blaue Netze, in die Zellkerne in wechselnder Menge eingelagert sind.

Oft sind solche Zentren auffallend zellarm. Die Maschen scheinen durch seröse Flüssigkeit angefüllt gewesen zu sein. Die Verdrängungserscheinungen am Lymphocytenwall treten bei den größeren Sk. besonders deutlich hervor.

Auch bei dieser Form der Sk. kann kein Zweifel bestehen, daß die Zellproliferation wenigstens bei einem Teil, bei denen epitheloide Vorstufen zu erkennen sind, von den Gefäßwandzellen ausgeht. Inwieweit bei den von vornherein retikulär gebauten Sk. die Reticulumzellen beteiligt sind, ist histologisch kaum zu entscheiden. Wir hatten jedoch den Eindruck, daß auch hier eine sich retikulär auflockernde, von den Gefäßwänden ausgehende Wucherung vorliegt, durch die das ursprüngliche Reticulum der K.I.R. samt Lymphocyten zur Seite gedrängt wird. Für die embryonale Blutbildung ist diese Wachstumsart einer retikulären Auflockerung der Gefäßwände von *Mollier*¹² für die Leber genau beschrieben worden. Auch für die Lymphocyten glaubt *Mollier* denselben Vorgang annehmen zu müssen.

In den typischen retikulären Sk. liegt der größte Teil der Zellen in einem retikulären Verbande, wie sich besonders gut bei stereoskopischer Betrachtung der Präparate feststellen läßt. Daneben findet sich eine geringere oder größere Anzahl freier Zellen, die den umstrittenen Lymphoplasten entsprechen. Je mehr freie Zellen vorhanden sind, desto mehr tritt die retikuläre Wucherung zurück, desto heller erscheinen die Sk. auch bei der Mallory-Färbung. Sind die freien Zellen sehr zahlreich vorhanden, dann sehen wir die Form der Sk. vor uns, die besonders als Keimzentren bezeichnet werden, und die kein besonders deutliches retikuläres Gewebe erkennen lassen. Wir haben sie oben als lymphoplastische Sk. bezeichnet. In einem Teil der Lymphknoten lassen sich teils retikuläre, teils lymphoplastische Sk. nebeneinander beobachten, während in anderen nur eine der beiden Formen vorkommt. Ebenso wie die retikulären Sk. sich teils über epitheloide Vorstufen, teils in gleich mehr retikulärer Form entwickeln, ebenso entstehen auch die lymphoplastischen Zentren zum Teil über retikuläre Formen, zum Teil werden aber frühzeitig mehr freie Zellen gebildet, wodurch von Anfang an sich Bilder lymphoplastischer Sk. entwickeln.

Wir fassen demnach die freien Zellen (Lymphoplasten) als Abkömmlinge der fixen Zellen auf. Das in einem Lymphknoten vor-

kommende Nebeneinander von Sk. mit deutlich retikulärem Bau, bei denen der größte Teil der Zellen im retikulären Verbande, nur eine kleine Zahl von Zellen frei liegt, und von Sk., in denen die freien Zellen mehr überwiegen, bis sie schließlich die Oberhand gewinnen, und die freien „Lymphoplasten“ vorherrschen, scheint uns keine andere Deutung zuzulassen, als daß die freien Zellen von den fixen abstammen, da auch die Mitosen keineswegs auf die freien Zellen beschränkt sind, sondern auch in den fixen Zellen häufig zu finden sind.

Als letzter Punkt wäre noch die Umwandlung der lymphoplastischen Sk. zu ruhenden Sk. zu erörtern, die erfolgen muß, da nach allgemeiner Übereinstimmung in den Sk. fluktuerende, in dauerndem Wechsel befindliche Gebilde zu erblicken sind. Man findet in voll entwickelten lymphoplastischen Sk. neben solchen, die fast ausschließlich aus großen Lymphoblasten bestehen, andere, in denen zwischen den Lymphoplasten in geringerer oder größerer Zahl ziemlich gleichmäßig verteilt kleine Lymphocyten liegen. Wir fassen solche Sk. als Rückbildungsstadien auf. Es fragt sich nur, ob die kleinen Lymphocyten vom Rande eingewandert sind, oder ob sie von den großen Zellen abstammen. Dafür daß sie vom Rande her eingewandert sind, spricht in den histologischen Bildern nichts. Im Gegenteil, die auch jetzt bestehende haarscharfe Grenze gegen den Lymphocytenmantel und die ziemlich gleichmäßige Verteilung der kleinen Lymphocyten zwischen den großen scheint uns zu erweisen, daß die kleinen Lymphocyten aus den großen Zellen hervorgehen, zum Teil nach Teilung der großen Formen, zum Teil vielleicht auch durch die direkte Umwandlung. Wenn eine Einwanderung von Lymphocyten stattfände, müßte man, wenigstens in einem Teil der Zentren, einen allmählichen Übergang an der Grenze feststellen können, was, wie fast alle Untersucher angeben, nicht zu beobachten ist. Nur *Benda*²¹ glaubt in Serienschnitten spiralig von der Peripherie zum Zentrum verlaufende Züge von Lymphocyten feststellen zu können und erblickt darin einen Übergang. Dagegen ist eine scharfe Begrenzung zu erwarten, wenn man annimmt, daß in den lymphoplastischen Sk. eine ziemlich gleichzeitige Umwandlung der großen Zellen in Lymphocyten stattfindet.

Zwei verschiedene Bildungsweisen anzunehmen, einmal über retikuläre Bildungen, das andere Mal Keimzentrenentstehung aus kleinen Lymphocyten, scheint uns nicht annehmbar, da für die letztere Entstehungsart kein morphologisch nachweisbarer Grund zu erbringen ist, während die Entstehung der lymphoplastischen Sk. über retikuläre Vorstufen wohl begründet erscheint.

Nach unseren Ansichten wird auf die scharfe Begrenzung der Sk. gegen den peripheren Lymphocytenmantel verständlich. An einem ruhenden Knötchen ist eine strukturelle Verschiedenheit im zentralen

und peripheren Teil nicht erkennbar, bis auf ein etwas kräftigeres Reticulum in den peripheren Teilen. Warum die Zellwucherung scharf begrenzt nur in den K.I.R. auftritt, ist nicht ersichtlich. Wohl verständlich wird diese Tatsache aber, wenn die Sk. eine von den zentralen Capillaren ausgehende Zellwucherung darstellen, an dem das Gewebe des ruhenden Knötkchens nicht wesentlich beteiligt ist, sondern nur zur Seite gedrängt wird. Der dunkle Lymphocytenmantel stellt dann nichts weiter dar, als das zur Seite gedrängte Gewebe des Rindenknötkchens. Der Vorgang erinnert an Bilder in der Leber, wo bei verdrängenden pathologischen Prozessen die Leberzellbalken ähnlich konzentrisch geschichtet und komprimiert den zur Verdrängung führenden Herd umgeben. Für einen ständigen Neu- und Umbau der K.I.R. spricht auch die Beobachtung, die *Orsos*¹⁹ in seinen sorgfältigen Untersuchungen über das Gerüst der Lymphknoten machte. „Man bekommt den Eindruck,“ schreibt er, „daß in den Follikeln ein beständiger Umbau des Gerüstes vor sich geht. Namentlich, daß zu einer gewissen Zeit infolge rapider Zellvermehrung eine Zersprengung des ursprünglichen Gerütes erfolgt, und hernach von den neuen Reticulumzellen ein neues Fibrillengerüst gebildet wird. In geringem Grade scheint eine gewisse ständige Umformung auch in den übrigen Teilen des Knotens zu bestehen.“.

Auch die von *Hellmann* nachgewiesene Erscheinung, daß bei kleinen und großen Sk. die Masse des umgebenden Lymphocytenmantels ungefähr gleich bleibt, läßt sich nur verstehen, wenn die peripheren Lymphocyten von der zentralen Zellwucherung unabhängig sind.

Wenn man den *Flemmingschen* Standpunkt vertritt, daß die Keimzentrenzellen, wenigstens zum größten Teil, aus den kleinen Lymphocyten hervorgehen, ist eine Voraussetzung, daß die letzteren überhaupt vermehrungsfähig sind, was uns keineswegs erwiesen scheint. Mitosen in kleinen Lymphocyten konnten wir in Übereinstimmung mit zahlreichen Untersuchern nie beobachten. Die Abbildungen von Mitosen kleiner Lymphocyten, die sich besonders bei *Weidenreich* und *Maximow* finden, sind durchaus nicht beweisend und können ebensogut Mitosen großer Lymphocyten sein. Ebensowenig läßt sich die Umwandlung kleiner Lymphocyten in große nachweisen. Wie will man bei einem Nebeneinander von verschiedenen großen Zellen entscheiden, ob die kleinen Zellen groß oder die großen klein werden? Das regelmäßige Vorkommen lymphoider Zellen bereits frühzeitig in der Phylogenie spricht ebensowenig dafür, in den kleinen Lymphocyten des Menschen eine indifferente Zellart mit großer Differenzierungsfähigkeit zu erblicken, da es sehr fraglich erscheint, ob diese lymphoiden Zellen mit den beim Menschen und den höheren Tieren vorkommenden kleinen Lymphocyten gleichgesetzt werden können und nicht Zellen

sind, die den großen lymphoiden Elementen beim Menschen entsprechen.

Dagegen scheinen uns die Versuche über Regeneration von lymphatischem Gewebe sehr schwerwiegend dafür zu sprechen, daß die kleinen Lymphocyten keiner Fortentwicklung mehr fähig sind. *Ribbert*¹⁰ kommt in seinen Versuchen über Regeneration von Lymphknoten zu folgendem Ergebnis: „Die Regeneration geht aus von Endothelien der Lymphbahnen und den entsprechenden Zellen der Lymphknoten und Lymphstränge, von den fixen Zellen des Reticulums und den Elementen der Gefäßwände. Alle diese Elemente proliferieren lebhaft und dringen in den operativ gesetzten Defekt vor. Die Abkömmlinge der Stützsubstanz bilden ein Netzwerk, in dessen Maschen sich die eingewanderten Endothelien ansammeln und sich zum Teil der Wand anlegen. Sie vermehren sich weiterhin auf mitotischem Wege lebhaft und bilden so freie runde Zellen, die sich in Lymphocyten umwandeln. Die typischen Lymphzellen des restierenden Drüsenausschnittes sind an der Regeneration gar nicht oder nur so weit beteiligt, als sie durch Einwanderung in das neugebildete Gewebe die Zahl der entstehenden Lymphkörperchen vermehren helfen.“ In seinen Versuchen über Explantation von lymphatischem Gewebe kommt *Maximow*¹¹ zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen. Zunächst mußte er feststellen, daß die Lymphocyten von allen Zellen am leichtesten und schnellsten zugrunde gingen und daß sie sich im Gegensatz zu den Gefäß- und Reticulumzellen auch bei Knochenmarkextraktzusatz nicht weiter züchten ließen, daß die Lymphocyten frei, ohne Nachbarschaft anderer Zellen, nicht bestehen konnten. Dieses scheint uns im Gegensatz zu *Maximows* Ansicht zu beweisen, daß die kleinen Lymphocyten nicht mehr vermehrungsfähig sind. Wenn eine Vermehrung einer Zellart nur möglich ist, wenn sie mit großen Gebilden untermischt ist, wird man doch wohl annehmen müssen, daß sie von den großen Elementen abstammt, denn sonst würde sie sich auch ohne deren Anwesenheit vermehren können. Trotzdem glaubt *Maximow*, die Fortentwicklung kleiner Lymphocyten zu verschiedenen Zellarten (Polyblasten) beobachten zu können. Seine Abbildungen sind keineswegs überzeugend und lassen sich ungezwungen im gegensätzlichen Sinne deuten*.

* Sehr bezeichnend sind, nebenbei bemerkt, in einer dieser Arbeiten *Maximows* mehrere Abbildungen von Mitosen kleiner Lymphocyten, besonders die Abb. 5 auf Taf. XVIII in Bd. 97 des Arch. f. mikr. Anat. Dort sind 3 Mitosen dargestellt, von denen eine im Knäuelstadium eine Mitose eines großen Lymphocyten darstellen soll, während 2 andere im Diasterstadium kleinen Lymphocyten zukommen sollen. Die Masse des Chromatins ist bei allen 3, soweit wir erkennen können, dieselbe, nur ist sie bei den 2 im Diasterstadium befindlichen Zellen in 2 Teile auseinander gezogen. Auch die in Abb. 4 wiedergegebene Mitose kann ohne Bedenken einem großen Lymphocyt zugesprochen werden.

Die Ansicht, daß die kleinen Lymphocyten ausdifferenzierte Elemente sind, wird ja schon seit langem vielfach angenommen. Besonders die Anhänger der dualistischen und trialistischen Richtung in der Hämatologie vertreten diese Anschauungen für die Lymphocyten des Blutes. Während aber die polymorphekernigen Leukocyten immer von den jugendlichen Formen dieser Zellreihe abstammen sollen, soll sich der kleine Lymphocyt im lymphatischen Gewebe homolog über den großen Lymphoplasten vermehren. Diese Ansicht, die bei unvoreingenommener Betrachtung recht merkwürdig anmutet, ist zweifellos durch die Flemmingssche Keimzentrentheorie hervorgerufen. Sie ist unseres Erachtens nicht aufrechtzuerhalten, wenn man annimmt, daß die Lymphoplasten in den Keimzentren von den fixen Zellen abzuleiten sind. Trotzdem braucht man eine Spezifität der Lymphoplasten keineswegs aufzugeben. Wenn bei der embryonalen Blutentwicklung eine strenge Differenzierung in Reticulumzellen und Lymphocyten stattfindet, besteht keine Schwierigkeit, denselben Vorgang an besonders tätigen Punkten des erwachsenen Organismus anzunehmen. Von der von den indifferenten Gefäßwandzellen ausgehenden Wucherung bleibt ein kleiner Teil der Zellen in retikulären Verbänden und wird zu Reticulumzellen mit deren spezifischen Funktionen, während ein Teil der freiwerdenden Zellen zu Lymphoplasten und Lymphocyten mit deren spezifischen Funktionen wird. Bei einem bestimmten Grad der Differenzierung ist diese in einer Richtung so weit festgelegt, daß eine Umwandlung der einen Zellart in die andere nicht mehr möglich ist.

Hier wäre auch noch die Neubildung von echtem, lymphatischem Gewebe beim Erwachsenen zu erwähnen. Aus den von *Greggio*²², *Ssobolew*²³ und jüngst von *Else Petri*²⁴ und *Christeller*²⁵ gemachten Beobachtungen geht hervor, daß sich bei chronisch-entzündlichen Vorgängen echtes lymphatisches Gewebe, bestehend aus Reticulum und Lymphocyten, entwickeln kann. Wenn man nicht eine Einwanderung von Lymphocyten vom Blute aus annimmt, was uns nicht möglich erscheint, müssen sich die Mesenchymzellen, wahrscheinlich auch hier die Gefäßwandzellen, einerseits zu Reticulumzellen, andererseits zu Lymphocyten differenzieren. *Christeller* konnte in solchen Knötchen auch Sk. beobachten. Es wäre sehr merkwürdig, daß die kleinen Lymphocyten einmal von den Gewebszellen abstammen, dann aber bei der Sk.-Bildung die Gewebszellen nicht beteiligt sein sollten. Die Keimzentrenbildung in durch Entzündung neuentstandenen lymphatischen Knötchen scheint uns der Flemmingschen Keimzentrentheorie, insoweit sie die Lymphoplasten von den kleinen Lymphocyten ableitet, große Schwierigkeiten zu bereiten.

Physiologischerweise findet die Lymphocytenbildung im gesamten lymphatischen Gewebe statt, wie die dort überall vorkommenden

Mitosen beweisen. Die großen Zellen, die sich in den lymphoplastischen Sk. finden, sind in gleicher Form teils diffus, teils in Häufchen angeordnet im gesamten lymphatischen Gewebe zu finden, wie u. a. auch *Marchand* besonders hervorhebt. Wir wollen keineswegs behaupten, daß auch bei der physiologischen Regeneration die Lymphoplasten immer von den Gefäßwandzellen neu gebildet werden. Die Lymphoplasten als solche sind vermehrungsfähig und es ist sehr wohl möglich, ja wahrscheinlich, daß unter physiologischen Verhältnissen die Lymphocytenbildung aus einer ununterbrochenen Teilung von Lymphoplasten vor sich geht. In den lymphoplastischen Sk. ist es etwas ganz anderes, hier liegt eine überstürzte Bildung vor. Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich auch im myeloischen System. Auch dort nehmen wir an, daß im Knochenmark die physiologische Blutregeneration von den sich teilenden Myeloplasten ausgeht. Wenn aber eine gesteigerte Regeneration auftritt und Blutzellen im ruhenden Fettmark der Röhrenknochen gebildet werden, ist eine Neubildung von Myeloplasten von den Gefäßwand- und Reticulumzellen unabweislich.

Wenn die kleinen Lymphocyten nicht mehr vermehrungsfähig sind, sondern alte ausdifferenzierte Gebilde, müssen sie nach einiger Zeit ebenso wie die myeloischen Blutzellen zugrunde gehen. *Heiberg*² hat bekanntlich die Theorie aufgestellt, daß die Reaktionszentren die Untergangsstellen der Lymphocyten, besonders toxisch beschädigter, seien. Er schließt das daraus, daß sich fast immer, wenn auch wechselnd, Kerntrümmer teils frei, teils phagocytiert in sonst gut erhaltenen Reaktionszentren finden. Für ein Gewebe, das allein der Zellwucherung dient, „in höchster Lebenskraft steht“, wären so ausgesprochen regressive Veränderungen höchst merkwürdig. Wir schließen uns in diesem Punkte *Heiberg* voll an. Die K.I.R. sind die Stätte, wo irgendwie geschädigte Lymphocyten zugrunde gehen. Sehr wahrscheinlich haben wir auch hier die physiologische Untergangsstätte der Lymphocyten zu suchen. In die K.I.R. kommen die untergangsreifen Lymphocyten zum Teil aus dem benachbarten lymphatischen Gewebe, da eine aktive Bewegungsfähigkeit der Lymphocyten wahrscheinlich zu sein scheint. Zum anderen, größeren Teil werden sie durch den Blutstrom den K.I.R. zugeführt werden. Um zu verstehen, daß die überreifen Lymphocyten aus dem Blute in die K.I.R. einwandern, müssen wir den Capillaren der Rindenknötchen (und der entsprechenden Stellen des übrigen lymphatischen Gewebes) eine physiologische Sonderstellung einräumen. Hierfür spricht auch die Beobachtung *Toldts*²⁶, daß bei Einspritzungen in die Blutgefäße in den Rindenknötchen besonders leicht Blutaustritte entstehen, was nach *Toldts* Ansicht auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Knötchenkapillaren schließen läßt. *Flemming*⁸ machte dieselbe Beobachtung.

Beim *Untergang* der roten Blutkörperchen findet sich eine höchst bemerkenswerte Parallele. Nach *Barcrofts*²⁷ Untersuchungen können wir annehmen, daß in der Milz ein doppelter Blutkreislauf besteht. Die intakten, in der Zirkulation verbleibenden Erythrocyten durchlaufen die Milz in der geschlossenen Blutbahn: Follikulararterien — Schweigger-Seidelsche Capillaren — Blutsinus. Nur die geschädigten Erythrocyten, deren Schädigung morphologisch nicht zu erkennen ist, gelangen durch die Capillaren der Milzknötchen in die rote Pula. Besondere, uns unbekannte Verhältnisse ermöglichen diesen Vorgang. Ob die Schweigger-Seidelschen Capillaren dabei eine besondere Rolle spielen (*Staemmler*²⁸), bleibe dahingestellt. Jedenfalls liegt kein Grund vor, für die Rindenknötchen bestimmt abzuleugnen, was für die Milz gelten mag.

Weiterhin kann der Verlauf der Blutgefäße in den Lymphknoten, worauf schon *Flemming* u. a. hingewiesen haben, uns das Verständnis erleichtern, warum die Sk. nur in den zentralen Teilen der Rindenknötchen und nicht in den Marksträngen auftreten. Die Blutgefäße der Lymphknoten treten am Hilus ein und durchsetzen nach grober Aufteilung die Markstränge, in denen sie nur kleine Äste abgeben. Dann treten sie in die Rindenknötchen ein und splittern sich hier in ihre Endverzweigungen auf. Wenn man die Sk. als eine von den Capillaren ausgehende Zellwucherung auffaßt, ist es ohne weiteres verständlich, daß an dem Aufteilungsgebiet der Blutgefäße, also in den zentralen Teilen der Rindenknötchen, die Reaktion, im wesentlichen zur Ausbildung kommen muß. Gleiches gilt sinngemäß auch vom lymphatischen Gewebe des Verdauungschlauches. Nur in den Malpighischen Körperchen der Milz treffen die Verhältnisse in dieser Form nicht zu. Diese sind jedoch so verwickelte Gebilde, daß hier besondere Verhältnisse vorzuliegen scheinen.

Durch zahlreiche chemisch-toxische und auch physikalische Einwirkungen kann man in den K.I.R. einen ausgedehnten Kernzerfall hervorrufen. *Wätjen*⁷, der sich in jüngster Zeit eingehend mit den Veränderungen des lymphatischen Apparates bei der experimentellen Arsenvergiftung beschäftigt hat, führt diese Zerfallsherde auf zugrunde gegangene Keimzentren zurück. Weder aus seinen Beschreibungen noch aus seinen Abbildungen läßt sich mit Bestimmtheit schließen, daß die Kernbröckel aus zerfallenen Lymphoplasten hervorgegangen sind. Es können ebensogut zerfallene kleine Lymphocyten sein. *Wätjen* betont ausdrücklich, daß sich daneben auch solide, aus kleinen Lymphocyten bestehende Knötchen finden, die einen geringeren zentralen Kernzerfall aufweisen und keine Phagocytose zeigen. Hier haben wir unseres Erachtens die frühesten Stadien vor uns, in denen die Reaktion der Reticulumzellen noch nicht eingesetzt hat. Bei starkem Zerfall der K.I.R. bei Diphtherie konnten wir keinerlei Anhaltspunkte dafür finden, daß die Kernbröckel von Lymphoplasten abstammten, im Gegenteil, wenn noch erhaltene lymphocytäre Zellen vorhanden waren, waren es kleine Lymphocyten.

Ferner erklärt sich ohne Schwierigkeit der Kernzerfall vorwiegend in den zentralen Teilen der Rindenknötchen, auch ohne daß man annimmt, daß zerfallene Keimzentren vorliegen. Denn einmal sind die ältesten, zum Untergang bestimmten Lymphocyten in den K.I.R. am stärksten angehäuft und zweitens muß bei hämatogener Einwirkung des Giftes, wie es bei solchen schweren Zerfallserscheinungen meist der Fall ist, der zentrale Teil der Giftwirkung am stärksten ausgesetzt sein. Ob bei physikalischer Einwirkung (Röntgenstrahlen, Radium) es die Bestrahlung selbst ist, die den Untergang der Lymphocyten allein hervorruft, muß zweifelhaft sein. Sehr wahrscheinlich sind die bei Bestrahlung durch allgemeinen Zellzerfall freiwerdenden Toxine (Nekrohormone) ebenfalls von Bedeutung. Daß schließlich die Zerfallsherde größer sind und viel lichter, erklärt sich ungezwungen aus einer serösen Exsudation, die bei Diphtherie ja bekanntlich von Fibrin untermischt ist.

Auch *Ushino*²⁹, der die Zerfallsherde durch Nutroseeinspritzung hervorrief, scheint an der Ansicht *Wätjens* zu zweifeln, jedenfalls läßt er es unentschieden, ob in den K.I.R. Lymphoplasten oder kleine Lymphocyten zerfallen. Nach *Wätjen* entwickeln sich im Anschluß an die Zerfallsherde epitheloide Sk. Das wird zutreffen, nur gehen den epitheloiden Sk. keine lymphoplastischen voran. Die erste reticulocelluläre phagocytotische Reaktion hat mit der Regeneration des Gewebes nichts zu tun.

Überall wo lymphatisches Gewebe auftritt, umgibt es mantelartig Blutgefäße. Besonders deutlich tritt dieses Verhalten in der Milz und in den Marksträngen der Lymphknoten hervor. Aber auch in den Rindenknötchen und dem lymphatischen Gewebe des Verdauungstractus ordnet er sich um zentral gelegene Blutgefäße an. *Askanazy*¹⁸ hebt dieses Verhalten auch besonders für die Lymphknötchen des Knochenmarkes hervor. Auch entwicklungsgeschichtlich sind die nahen Beziehungen zum Blutgefäßsystem augenscheinlich. In den Lymphknoten legen sich die Lymphsinus als Wucherungen von Lymphgefäß an, um die einwuchernden Blutgefäße bildet sich das lymphatische Gewebe. Im vollentwickelten Lymphknoten tritt morphologisch wie funktionell die Trennung zwischen den Lymphsinus und dem die Blutgefäße umscheidenden lymphatischen Gewebe deutlich hervor. Mit dem Lymphgefäßsystem findet es sich nur in einem Teil des lymphatischen Gewebes, in den Lymphknoten in enger Verflechtung. In der Milz und im lymphatischen Gewebe des Verdauungsschlauchs treten die Beziehungen zum Lymphgefäßsystem völlig zurück. Bei allen Reaktionen des lymphatischen Apparates, die verallgemeinert im Organismus auftreten, geht der Reiz, der zur Reaktion führt, von den Blutgefäßen aus, ebenso wie die Reaktion selbst. Bei starken Reaktionen der Endo-

thelien der Lymphsinus der Lymphknoten (Sinuskatarrh, chronische Lymphadenitis) kann das lymphatische Gewebe morphologisch völlig unbeteiligt sein.

Aus all diesem scheint uns hervorzugehen, daß das lymphatische Gewebe mit dem Lymphgefäßsystem keineswegs so eng verbunden ist, wie vielfach angenommen wird, sondern daß es ein morphologisch wie funktionell an das Blutgefäßsystem angegliedertes Gewebe ist und ihm so auch ein großer Teil der zur Reaktion führenden Reize vom Blutgefäßsystem zugeführt werden wird. Außerdem wird seine Reaktionsweise natürlich auch wesentlich von Reizen beeinflußt, die vom umgebenden Gewebe, von den Lymphsinus, dem Epithel des Verdauungsschlauchs, der roten Milzpulpa an es gelangen.

Erst aus diesen wechselseitigen Einwirkungen, teils vom Blut aus, teils aus der Umgebung wird das außerordentlich ungleichmäßige und unregelmäßige Verhalten des lymphatischen Apparates verständlich.

Von besonderer Wichtigkeit scheint uns noch ein Punkt zu sein. Wie wir oben erwähnten, finden sich in den Lymphknoten schwere Reaktionen der Lymphsinusendothelien ohne Beteiligung des lymphatischen Gewebes. Andererseits findet man regionäre Sk.-Bildung ohne erkennbare Reaktion an den Reticuloendothelien der Lymphsinus. Mit einer rein lymphogenen Reizwirkung sind diese Verhältnisse nur schwer zu erklären. Eine naheliegende Annahme kann uns diese Erscheinung verständlicher machen. Leichte lymphogene (und entsprechende) Reize werden keine morphologisch erkennbare Veränderungen in den K.I.R. zu verursachen brauchen, werden aber doch eine Umstimmung des Gewebes hervorrufen können, die wohl am besten als Sensibilisierung bezeichnet werden kann. Diese könnte einmal dadurch hervorgerufen werden, daß mehr untergangsreife Lymphocyten sich in den K.I.R. ansammeln, vorausgesetzt, daß unsere Annahme zutrifft, daß die K.I.R. physiologischerweise Untergangsstätten der Lymphocyten sind, was zwar vorläufig nicht bewiesen ist, wogegen aber nichts spricht.

Die Ansammlung vermehrter untergangsreifer Lymphocyten könnte, wie schon erwähnt, einmal durch Einwanderung aus der Umgebung, das andere Mal auf dem Blutwege zustande kommen, wenn im Blute ein vermehrter Lymphocytenverbrauch (exogene und endogene Toxinwirkung) statthat. Vor allem kommen für die Sensibilisierung aber wohl chemische (immun-biologische) Einflüsse in Betracht.

Bei einer regionären Sk.-Bildung ohne erkennbare Beteiligung der Reticuloendothelien der Lymphsinus wäre der Vorgang dann so zu erklären, daß in den regionalen Lymphknoten die K.I.R. lymphogen sensibilisiert werden und nun ein hämatogener Reiz, der in den nicht

sensibilisierten K.I.R. keine Reaktion hervorruft, genügt, um die Reaktion in Gang zu bringen. Dagegen würden Lymphknoten mit starker Reaktion der Lymphsinus ohne erkennbare Reaktion am lymphatischen Gewebe anzeigen, daß noch keine Toxine in die Blutbahn gelangt sind. Eine vorhandene Reaktion des lymphatischen Gewebes bei starker Reaktion der Lymphsinus würde dann in einem Teil der Fälle vielleicht dafür sprechen, daß Toxine bereits in die Blutbahn gelangt sind, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß auch rein lymphogene Reize die Entwicklung der Sk. veranlassen können. Wesentlich verwickelt wird alles noch dadurch werden, daß auch die Art des Reizes von wesentlicher Bedeutung sein wird; und schließlich spielt das Alter des Organismus eine Rolle, da bei jugendlichen Organismen das lymphatische Gewebe stets viel stärker reagiert als bei älteren.

Die Sensibilisierung der K.I.R. würde auch die eingangs erwähnte verschiedenartige Entwicklung der Sk. vorzüglich erklären können. Wir betonten, daß sich die Sk. teils über die epitheloide und retikuläre Form entwickeln, teils aber auch so, daß die Zwischenstufen nicht zu erkennen sind. Diese Tatsache erklärt sich nunmehr leicht so, daß bei sensibilisierten K.I.R. die Reaktion sehr viel schneller mit sofortiger retikulärer Auflockerung und frühzeitiger Bildung freier Zellen verläuft, während nicht sensibilisierte Sk. schwerfälliger den ganzen Entwicklungsgang durchlaufen.

Unsere Ansicht wird wesentlich durch folgendes gestützt: epitheloide Sk. trafen wir im allgemeinen bei akuten Infektionskrankheiten generalisiert, also bei nicht sensibilisierten Lymphknoten. Dagegen traten die retikulären und lymphoplastischen Sk. vorwiegend bei regionärer Sk.-Bildung auf, ferner im lymphatischen Gewebe des Verdauungstraktus, wo eine starke Sensibilisierung als meist vorhanden anzunehmen ist. Auch konnten wir beobachten, daß bei allgemeiner Sk.-Bildung in den dem Hauptkrankheitsherd benachbarten Lymphknoten die Sk. mehr in der artikulären und lymphoplastischen Form auftreten. Beim Status lymphaticus und bei allgemeiner Sk.-Bildung ohne erkennbare Ursache wäre eine Sensibilisierung in unterschwelligen hämatogenen Reizen zu suchen. Allerdings sind noch weitere systematische Untersuchungen erforderlich, da zur bindenden Entscheidung in bezug auf diese Fragen die Zahl unserer systematisch durchuntersuchten Fälle noch zu klein ist.

Zusammenfassend können wir unsere Ansicht über die Entstehung der Sk. folgendermaßen formulieren:

Die Sk. entstehen als Reaktion auf vorwiegend hämatogene Reize. Die Reaktion wird wesentlich beeinflußt durch den Grad der Sensibilisierung, die entsprechend den Organen durch lymphogene enterogene und spleno-

gene oder durch unterschwellige hämatogene Reize hervorgerufen wird. Durch den Grad der Sensibilisierung wird die Reaktionsgeschwindigkeit und die morphologische Art der Reaktion vorwiegend bestimmt. Alleinige lymphogene Reize werden auch zur Keimzentrenbildung führen können.

Bishierher stimmen wir grundsätzlich mit der Reaktionszentrentheorie überein und werden auch Hellmanns und Heibergs Ansicht beistimmen, daß die Reaktionszentrenbildung für immunisatorische Vorgänge von wesentlicher Bedeutung ist. Dagegen müssen wir in gewisser Hinsicht auch der Keimzentrentheorie ihre Bedeutung belassen. Bei der Rückbildung der Sk. zu ruhenden Knötchen werden wieder Lymphocyten gebildet. Bei schwer toxischen Zuständen, wo eine Vernichtung der Lymphocyten der K.I.R. stattfindet, ferner bei der Bildung der epitheloiden Sk. spielt die Lymphocytenbildung keine Rolle. Dagegen ist bei hochsensibilisierten K.I.R., wo es schnell und gleichsam unter Überspringung der übrigen Stadien zur Bildung von lymphoplastischen Sk. kommt, die Lymphocytenbildung von nicht zu unterschätzender Bedeutung, da bei dem wechselnden Spiel von neuentstehenden und sich zurückbildenden Sk. eine stark ins Gewicht fallende Lymphocytenmenge gebildet werden muß.

Die Einwände, die gegen die Flemmingsche Keimzentrentheorie gemacht worden sind und die zum Teil zweifellos gerechtfertigt sind, treffen unsere Ansicht in keiner Weise.

Man könnte vielleicht einwenden, daß die regressiven Erscheinungen in den lymphoplastischen Sk. mit unserer Ansicht nicht vereinbar wären. Einmal sind in den Lymphknoten die regressiven Veränderungen in den lymphoplastischen Sk. im allgemeinen nicht so stark, jedenfalls schwächer, als in denen der Tonsillen und der Darmknötchen, besonders der Appendix. Es ist wohl kein Zufall, daß die Forscher, die vorwiegend den lymphatischen Apparat des Verdauungsschlauchs, besonders Tonsillen und Appendix, untersucht haben, besonders der Reaktionszentrentheorie zuneigen, da hier die regressiven Veränderungen von allem ins Auge fallen. Nach unseren Vorstellungen ist es klar, daß in den am stärksten sensibilisierten lymphoplastischen Sk. verhältnismäßig starke regressive Veränderungen gefunden werden können, da der ganze Vorgang sehr schnell abläuft und ein lymphoplastisches Sk. voll ausgebildet sein kann, bevor die vorher zerfallenen Lymphocyten abgeführt worden sind.

Ebensowenig kann gegen unsere Ansicht das Fehlen von Keimzentren bei der lymphatischen Leukämie namhaft gemacht werden, da unseres Erachtens die Lymphocytenbildung in den K.I.R. erst als Reaktion auf einen besonderen Reiz stattfindet. Bei der lymphatischen Leukämie ist die Lymphocytenbildung allgemein im lymphatischen Gewebe gesteigert, wie auch physiologischerweise die Lymphocyten-

bildung im gesamten lymphatischen Gewebe stattfindet. Außerdem kommen, wenn auch selten, auch bei lymphatischer Leukämie Keimzentren vor. Ceelen hat solche in einer Hautlymphombildung bei lymphatischer Leukämie beobachtet (persönliche Mitteilung und Demonstration). Hier sei auch kurz erwähnt, daß die lymphatische Leukämie selbstverständlich nicht dafür angeführt werden kann, daß die kleinen Lymphocyten wucherungsfähig seien; denn erstens sind die Zellen bei der lymphatischen Leukämie oft größer als kleine Lymphocyten, wie Benda²¹ nachgewiesen hat, und zweitens finden sich, wenn wirklich kleine typische Lymphocyten vorwiegend vorhanden sind, diese immer untermischt mit größeren Zellen, wie wir uns bei Durchsicht von Präparaten erneut überzeugen konnten.

Alle übrigen gegen die Flemmingsche Keimzentrentheorie vorgebrachten Einwände erledigen sich für unsere Auffassung von selbst, sind teilweise auch schon früher besprochen.

Über die Keimzentren der Milz haben Groll und Krampf³⁰ ausgedehnte Untersuchungen unternommen.

Sie unterscheiden in den K.I.R. der Milzknötchen Keimzentren, epitheloide Zentren und hyaline Zentren. Übergänge zwischen diesen Formen werden besonders betont. Das Auftreten der beiden letzten Formen soll der histologische Ausdruck einer Rückbildung der Keimzentren, einer Einschränkung der Lymphocytenbildung in den Follikeln sein. Die Keimzentren sollen sich einmal durch Teilung der Lymphoplasten in ruhende Zentren zurückbilden, das andere Mal sollen sie zu epitheloid-hyalinen Zentren werden, die ebenfalls als ruhende Zentren bezeichnet werden. Der 1. Vorgang sei ein mehr normal-physiologischer, der zweite die Folge eines Erschöpfungszustandes der Keimzentren. Keineswegs seien die epitheloiden Zentren Vorstufen der Keimzentren. Dies folgern Groll und Krampf aus folgendem: Erstens müßten sich, wenn die epitheloiden Zentren Vorstufen der Keimzentren wären, aus den epitheloiden Zellen Lymphoplasten bilden, wofür nach Groll und Krampf die histologischen Bilder nicht sprächen. Wir glauben, nachgewiesen zu haben, daß dies häufig doch der Fall ist, allerdings verläuft der Vorgang langsam und über die Bildung retikulärer Zentren. Weiterhin soll aus den regressiven Veränderungen, Verfettung und Auftreten von Hyalin, hervorgehen, daß die epitheloiden Zentren regressive Umwandlungen und nicht Vorstufen von Keimzentren seien. Wir haben bereits betont, daß sich ein Teil der epitheloiden Zentren in hyaline umwandelt, daß das aber keineswegs die einzige Möglichkeit ist, auch daß die hyaline Umwandlung in der Milz anscheinend häufiger als im übrigen lymphatischen Apparat zu finden ist. Die hyalinen Veränderungen können also keineswegs beweisen, daß alle epitheloiden Zentren auf regressive Vorgänge zurückzuführen sind. Auf keinen Fall entwickeln sich die epitheloiden Zentren aus den Keimzentren, sondern jene sind primäre Zellwucherungen, die unter Umständen hyalin entarten können. Die hyaline Entartung der Follikelarterien fassen Groll und Krampf als Folge der hyalinen Umwandlung der Keimzentren auf. Der umgekehrte Weg ist zum mindesten ebenso wahrscheinlich. Jedenfalls ist die hyaline Umwandlung eines K.I.R. nicht direkt abhängig von der hyalinen Entartung der Follikelarterie, wohl könnte aber ein Übergreifen der hyalinen Entartung auf die Knötchenkapillaren von Bedeutung sein.

Es geht unseres Erachtens aus *Grolls* und *Krampf's* Untersuchungen durchaus nicht hervor, daß die epitheloiden Zentren Rückbildungsstadien von Keimzentren sind. Damit wird auch die übrige Theorie dieser Verfasser hinfällig. Es muß sehr merkwürdig anmuten, daß bei Infektionskrankheiten, wo den Lymphocyten doch auch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung im Abwehrkampfe zukommen wird, eine Einschränkung der Lymphocytenbildung stattfinden soll. Leider werden in der von *Groll* und *Krampf* veröffentlichten Tabelle unter ruhenden Zentren die epitheloiden und soliden Knötchen zusammengefaßt, so daß sich nicht ersehen läßt, inwieweit epithelioide Sk. vorhanden waren. So viel scheint aber aus der Tabelle hervorzugehen, daß typische lymphoplastische Sk. bei Infektionskrankheiten gegenüber „Normalfällen“ abnehmen und dafür mehr epithelioide Zentren auftreten. Nicht infektiöse Krankheiten nehmen eine Mittelstellung ein, bei Kachexie fehlen die lymphoplastischen Sk. völlig. Diese Tatsachen stimmen, soweit es die epitheloiden Sk. angeht, gut mit unserer Ansicht überein, da danach die epitheloiden Sk. besonders bei akuten Infektionskrankheiten, wo keine Sensibilisierung vorhanden ist, dagegen starke Reize einwirken, auftreten müssen. Daß bei den „Normalfällen“ ein hoher Prozentsatz lymphoplastischer Zentren gefunden wurde, erklärt sich aus der Jugend der untersuchten Personen, da der lymphatische Apparat im jugendlichen Alter zweifelsfrei viel stärker reagiert als bei älteren Organismen. Außerdem sind irgendwelche frühere toxische Einflüsse nie auszuschließen. Schließlich sehen *Groll* und *Krampf* in der postinfektiösen Lymphopenie eine Bestätigung ihrer Theorie. Dieser Umstand ließe sich auch für unsere Auffassung verwertern, hat aber unseres Erachtens keine wesentliche Bedeutung, da die Ausschüttung der Blutzellen aus den blutbildenden Organen von vielen verwinkelten Umständen abhängt und außerdem noch durch eine verschiedene Verteilung der Lymphocyten in der Blutbahn wesentlich beeinflußt werden kann.

*Wätjen*¹⁷ hat sich vor kurzem ziemlich ausführlich über die Keimzentrenfrage im Anschluß an seine Versuche mit Arsenvergiftung geäußert. *Wätjen* erkennt sowohl die Reaktionszentren als die Keimzentrentheorie an. Die Keimzentren entwickeln sich seiner Ansicht nach aus kleinen Lymphocyten, während die Reaktionszentren von den Reticuloendothelien abstammen. Wir haben bereits betont, daß eine derartige Trennung unserer Ansicht nach nicht gemacht werden darf. Außerdem läßt sich zeigen, daß die Ergebnisse der Versuche *Wätjens* sehr gut mit unserer Ansicht übereinstimmen. Wir haben bereits ausgeführt, daß kein Grund für die Annahme vorliegt, daß in den K.I.R. Lymphoplasten zerfallen sind, daß es vielmehr im allgemeinen kleine Lymphocyten sind. Natürlich werden auch in Rückbildung

begriffene lymphoplastische Sk. zerfallen können. *Wätjen* erklärt die wechselnde Stärke des Zerfalls in den K.I.R. durch den verschiedenen Entwicklungsgrad, in dem sich die Keimzentren befinden. Die Zentren, die sich in der aufsteigenden Phase der Entwicklung befinden, sollen besonders leicht zerfallen, weil die Lymphoplasten besonders empfindliche Zellen seien. Wir haben zu zeigen versucht, daß gerade das Gegen teil stattfindet. Je älter ein Lymphocyt ist, desto leichter geht er zu grunde. Den wesentlichen Grund für den wechselnd starken Zerfall in den K.I.R. erblicken wir in einer wechselnd starken Durchblutung der einzelnen Knötchen, die wiederum von dem jeweiligen Funktionszustand abhängig sein muß. Je mehr Blut den Rindenknötchen zugeführt wird, desto mehr Toxine gelangen in ihnen zur Wirkung. Eine wechselnde Durchblutung der einzelnen Abschnitte eines Organs ist bekanntlich auch für Niere und Pankreas von *Ricker* und seinen Schülern festgestellt worden. Die Beobachtung *Wätjens*, daß die Lymphknötchen des Darmes in einer Anzahl von Versuchen stärker ergriffen waren als die übrigen Abschnitte des lymphatischen Apparates, erklärt sich nach unseren Vorstellungen ungezwungen durch eine stärkere Sensibilisierung der Lymphknötchen des Darmes durch die dauernd einwirkenden enterogenen Reize.

Im Prinzip äußert sich *Aschoff*⁶ in seiner jüngst erschienenen Abhandlung über: „Die lymphatischen Organe“ in ähnlicher Weise. Über die Abstammung der Lymphoplasten schreibt *Aschoff*: „Ob die neuen Lymphoplasten von alten überlebenden Zellen gleicher Art oder von den Reticulumzellen abstammen, können wir bis heute nicht sagen. Nur ist ein Beweis für die letzte Annahme noch nicht erbracht, während der ersten Annahme nichts im Wege steht. Doch will ich gern auf Grund eigener Beobachtungen bekennen, daß zwischen geschwollenen Reticulumzellen und großen Lymphoplasten im Schnittpräparat oft sehr schwer Unterschiede festzustellen sind.“ Wenn *Aschoff* trotzdem an der Herkunft der Lymphoplasten von kleinen Lymphocyten festhält, so scheint dies im wesentlichen dadurch veranlaßt zu sein, daß er eine scharfe Trennung zwischen dem reticulo-endothelialen System und dem lymphatischen System aufrechterhält. Wir haben oben bereits ausgeführt, daß diese Scheidung sehr wohl beibehalten werden kann, auch wenn die Lymphoplasten von den fixen Zellen abstammen, besonders wenn sie, wie wir glauben, von den Gefäßwandzellen ihren Ursprung nehmen. Wesentlich für uns scheint es auch zu sprechen, daß *Aschoff* zwischen den Reticuloendothelen der Lymphsinus und den Reticulumzellen des lymphatischen Gewebes jetzt eine schärfere Trennung durchführt, da unseres Erachtens die Reticulumzellen mehr dem Blutgefäßapparat als dem Lymphgefäßapparat zugehören, wodurch natürlich ihre enge Zusammengehörigkeit keineswegs eingeschränkt werden soll.

Wir wissen wohl, daß unsere Ansichten zum Teil recht hypothetischer Natur sind. Wir glauben jedoch, daß die auf unseren histologischen Befunden fußenden Ansichten dem vielseitigen Problem der Reaktionen des lymphatischen Apparates und der Lymphocytenbildung in widerspruchsloserer und zwangloserer Weise gerecht werden und mit

den Tatsachen vielfach besser in Übereinstimmung zu bringen sind, als es die bisherigen Hypothesen vermochten. Wenn das aber der Fall ist, ist eine Hypothese gerechtfertigt.

Weitere systematische Untersuchungen müssen erweisen, ob sie auch bei weiterer Forschung allen Anforderungen genügen wird.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Hellmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — ² Hei-berg, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**. 1923; Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **36**. 1925; Acta medica scandinavica. **65**. 1927. — ³ Dietrich, Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 1923. — ⁴ Pol, Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 1923. — ⁵ Heilmann, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**. 1925; Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**. 1926. — ⁶ Aschoff, Die lymphatischen Organe. Sonderheft d. Med. Klinik. 1926.
- ⁷ Wätjen, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**. 1925; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. — ⁸ Flemming, Arch. f. mikr. Anat. **24**. 1885. — ⁹ Baumgarten, Zeitschr. f. klin. Med. **9** u. **10**. 1885. — ¹⁰ Ribbert, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **6**. 1889. — ¹¹ Weidenreich, Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911. — ¹² Mollier, Arch. f. mikr. Anat. **74**. 1909. — ¹³ Downey und Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **86**. 1912. — ¹⁴ Marchand, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. — ¹⁵ Herzog, Klin. Wochenschr. 1922. — ¹⁶ Kiyono, Die vitale Carminspeicherung. 1915. — ¹⁷ Maximow, Arch. f. mikr. Anat. **96**. 1922 und **97**. 1923. — ¹⁸ Askanazy, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — ¹⁹ Orsos, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **75**. 1926. — ²⁰ Heinecke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **14**. 1905. — ²¹ Benda, Arch. f. Physiol. 1896. — ²² Gregg, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — ²³ Ssobolew, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — ²⁴ Petri, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**. 1925. — ²⁵ Christeller, Klin. Wochenschr. 1927. — ²⁶ Toldt, Lehrbuch der Gewebslehre; zit. nach Flemming. — ²⁷ Barcroft, Ergebn. d. Physiol. **25**. 1926. — ²⁸ Staemmler, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**. 1925. — ²⁹ Ushino, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **74**. 1925; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. — ³⁰ Groll und Krampf, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**. 1921.