

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Morphologie und Funktion des lymphatischen Gewebes.

Von

J. Wätjen.

(Eingegangen am 11. Oktober 1928.)

Man wird es *Hellmann* als ein besonderes Verdienst anrechnen müssen, daß er durch seine Stellungnahme gegen die Lehre *Flemmings* über die Bedeutung der Sekundärknötchen als Keimzentren im Jahre 1921 neues Leben in die Erörterungen über das lymphatische Gewebe gebracht hat.

Die Häufung der Arbeiten über dieses Gewebe in den folgenden Jahren bis in die Gegenwart hinein läßt deutlich erkennen, daß er in seiner Fragestellung Dinge berührt hat, die verschiedenartige Beurteilung zulassen. Die sich an seine Arbeit anschließenden Streitfragen betrafen weniger die morphologische Darstellung seiner Befunde, als vielmehr die Beurteilung der morphologischen Bilder hinsichtlich physiologischer Leistungsvorgänge.

Jeder Untersucher, der zu diesen Fragen Stellung nehmen will, muß sich erneut die Frage vorlegen, inwieweit man überhaupt in der Lage ist, eine morphologische Betrachtungsweise für die Beurteilung von Leistungsvorgängen oder Reaktionsabläufen und für die Erkenntnis vom Wesen und der Bedeutung des lymphatischen Gewebes als Grundlage zu gebrauchen. Die gewebliche Untersuchung an Schnittpräparaten zeigt uns nur Zustandsbilder, dessen man immer wieder eingedenk sein muß, und nur besonders günstige Umstände werden es uns ermöglichen, vorsichtige Rückschlüsse auf vorausgegangene oder sich noch im Fluß befindliche Vorgänge zu machen. Unsere Erkennung physiologischer und pathologischer Lebensvorgänge ist demnach mittels dieser Methode nur eine bedingte, und es bleibt der Einbildungskraft des jeweiligen Untersuchers nunmehr ein weites Feld, aus geweblichen Veränderungen das herauszulesen, was seiner Vorstellung über das Zustandekommen von Zustandsbildern am meisten entspricht. Gewiß soll die Morphologie nicht Endziel sein. Die Forschung verlangt nach einer verbindenden Betrachtungs- und Vorstellungsweise zwischen morphologischem Zustand und Lebensvorgängen, mögen sie nun dem gesunden oder kranken Leben angehören. Vorsichtigen Schlußfolgerungen in

diesem Sinne wird die willkürliche Beeinflussung der Lebensbedingungen durch den Versuch eine wertvolle Stütze sein können, wenngleich auch hier, soweit es sich um experimentelle Nachprüfungen am Tier handelt, mit der Übertragung auf menschliche Verhältnisse Vorsicht geboten erscheint.

Was im besonderen die morphologischen Zustandsbilder des lymphatischen Gewebes anlangt, so wird man eine Vielgestaltigkeit sehr bald erkennen, für die man einmal eine Erklärung in der verschiedenen Ortsständigkeit wird finden können. Das lymphatische Gewebe hat in seiner weiten Verbreitung im Körper recht verschiedenen Bau, je nachdem es als subepitheliales Gewebe, als lymphatisches Gewebe in den Lymphknoten oder in Milz und Knochenmark vorkommt, das hat auch *Aschoff* zu einer Einteilung in diese 3 Gruppen veranlaßt. Will man also rein morphologisch einen Überblick gewinnen, so wird es notwendig sein, von demselben Individuum lymphatisches Gewebe an verschiedenen Orten zu untersuchen. Ganz unzulänglich wird eine einseitige Untersuchung etwa nur der Gaumenmandeln sein, wie das *Heiberg* zum Teil getan hat, zumal er aus operativ entfernten, also wohl mehr oder weniger krankhaft verändertem Material weitgehende Schlußfolgerungen für Leistungsvorgänge gezogen hat.

Ebenso wie nach der Ortsständigkeit wird das lymphatische Gewebe je nach Alter und Ernährungszustand seines Trägers bestimmtes Aussehen und bestimmten Entwicklungsgrad zeigen, und folgerichtig dieser Auffassung hat auch *Kuczynski* wertvolle Beobachtungen am Tier bei experimentell verschieden geleiteter Ernährungsweise machen können. Demnach wird jede Untersuchung, die über das Verhalten und die Bedeutung des lymphatischen Gewebes mit den obengenannten Einschränkungen Aufschluß geben soll, auch verschiedene Altersklassen und verschiedene Ernährungszustände berücksichtigen müssen. Wenn man weiter bedenkt, daß bei der verschiedenen Ortsständigkeit auch die funktionelle Beanspruchung an sich schon eine verschiedene sein wird und durch in der Regel nicht mehr nachprüfbare Einflüsse in einem gewissen Wechsel vielleicht hemmend oder fördernd in die Erscheinung tritt, so mag daraus besonders die Schwierigkeit erhellen, die morphologische Umprägung dieser Leistungsvorgänge im richtigen Sinne zu deuten.

Immerhin kann der Versuch aussichtsreich erscheinen am Leichenmaterial, bei genügender Zahl der untersuchten Fälle, sich Aufklärung über Bestand und Gestaltung lymphatischen Gewebes zu verschaffen. Das Querschnittsbild, das man auf diese Weise erhält, kann in Beziehung gesetzt werden zum Alter und Ernährungszustand des Individuums, zum Wesen und Verlauf der zum Tode führenden Krankheit. Ein Vergleich der aus verschiedener Ortsständigkeit stammenden lymphatischen

Gewebsanteile ermöglicht sich dann auch ohne weiteres. Diese Untersuchungswege sind gerade in letzter Zeit auch beschriftet worden, so von *Nordmann* und *Rotter*.

Während *Nordmann* das Problem vom allgemein vergleichenden Gesichtspunkt aus angefaßt hat, hat *Rotter* speziellen Zustandsbildern im Parenchym der Lymphknoten seine besondere Beachtung geschenkt. Wie verwickelt die ganze Beurteilung geweblicher Zustandsbilder am lymphatischen Gewebe ist, ist zuvor schon hervorgehoben worden. Die Gefahr solcher Betrachtungsweise liegt vor allem darin, daß ähnliche morphologische Bilder zu willkürlich abgegrenzten Gruppeneinteilungen nach funktionellen Gesichtspunkten verleiten. Ob so die Einteilung *Nordmanns* in Lymphknoten mit starker Resorption (Aorten- und Gekröselymphknoten) und in Lymphknoten mit schwacher Resorption (Typ der peripheren Lymphknoten) den tatsächlich wohl sehr wechselnden Aufsaugungsansprüchen während des Lebens unbedingt entspricht, muß zum mindesten fraglich erscheinen, und eine gewisse Zurückhaltung in der Schlußfolgerung wäre tunlich gewesen.

Die Aufstellung eines zu starren Schemas wird auch bei der sicherlich vielfach richtigen Beurteilung von Leistungsvorgängen aus dem morphologischen Bilde vor allem dann dem wirklichen Geschehen nicht durchaus entsprechen, wenn ein Leichenmaterial nur bestimmter Krankheitsabläufe zugrunde gelegt ist. Resorptive Leistungen werden einen wichtigen, aber keineswegs den alleinigen Leistungszweig des lymphatischen Gewebes auch im Bereich seiner organischen Zusammenfassung als Lymphknoten darstellen. Aufnahme, Verarbeitung und Ablagerung körpereigener und -fremder Stoffe sind an bestimmte mesenchymale Zellsysteme gebunden, die im Bereich der Lymphknoten in engem Verband mit den lymphatischen Parenchymzellen stehen.

Wenn auch die eigentlichen lymphatischen Zellen sich an den genannten Leistungen ihrer mesenchymalen Verwandten nicht in morphologisch erkennbarer Weise beteiligen, so wird eine zu scharfe, eben auf funktionellen Rücksichten beruhende Trennung dieser beiden Bestandteile wohl eine zu gekünstelte sein. Es wird von der Art und Beschaffenheit des zur Aufsaugung gelangten Stoffes abhängen können, ob sein Liegenbleiben Rückwirkungen auf das eigentliche lymphatische Parenchym haben wird, wobei es sehr wohl denkbar ist, daß seine reaktiven Veränderungen zeitlich vom Aufsaugungsvorgang einen Abstand erhalten können, demnach erst später in Erscheinung treten werden.

Für das lymphatische Gewebe im Lymphknoten darf meiner Ansicht nach nicht eine zu scharfe Trennung zwischen Einwirkungen, die von der Lymphstrombahn, und solchen, die von der Blutstrombahn aus erfolgen, gemacht werden, wie das *Nordmann* und *Rotter* tun. Die Verhältnisse liegen dafür wohl viel verwickelter, als sie, aus morphologischen

Befunden herausgelesen, erscheinen. Auch Stoffe, die mit der Lymphbahn an die Lymphknoten gelangen und in dem Lymphsinus eine lebhaft Reaktion, den sogenannten Sinuskatarrh, auslösen, können mit dem lymphatischen Parenchym in räumlich sehr nahe Berührung dadurch kommen, daß sie im retikulären Stroma der Lymphknötchen und -stränge nach einiger Zeit zur Ablagerung gelangen.

Wenn, wie *Rotter* es ganz in Übereinstimmung mit *Nordmann* betont, bei starker Lymphsinusreaktion das eigentliche lymphatische Gewebe morphologisch völlig unbeteiligt sein kann, so entspricht das auch dem Ergebnis der auf meine Veranlassung hin ausgeführten, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Herrn Dr. *Gossmann* an den Leberpfort- und Gekröselymphknoten, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle.

Man hat oft den Eindruck, daß bei einigermaßen erheblicher Sinusreaktion eine gewisse räumliche Einengung der lymphatischen Anteile statthat, die auf diese Weise, wenigstens im Höhepunkte der wuchernden Vorgänge in der Hauptlymphstrombahn, zur Ruhe gezwungen erscheinen. Das aber sind Zustandsbilder, die noch wenig darüber aussagen, wie die Dinge sich nach Abflauen dieser Sinusreaktion gestalten werden. Auf eine gewisse Entspannung könnten Vorgänge zu beziehen sein, deren Zustandsbilder das Auftreten solcher „Reizstoffe“ im retikulären Gerüstwerk des lymphatischen Gewebes zeigen. Wenn dann am lymphatischen Anteil häufiger Veränderungen aufgetreten sind, die uns Reaktionsvorgänge auch an ihm anzunehmen erlauben, wie ich das mit *Gossmann* beobachten konnte, so würde man darin ja einen gewissen Reaktionswechsel herauslesen können, dessen ursächliche Zusammenhänge aber einer Annahme mehr entsprechen, als daß man sie unmittelbar beweisen könnte. Jedenfalls darf eine Beeinflussbarkeit des lymphatischen Gewebes innerhalb der Lymphknoten von der Lymphstrombahn aus nicht vernachlässigt werden. Der Satz *Rotters*, daß das lymphatische Gewebe „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“, ist wohl nur mit Zurückhaltung aufzunehmen. Die morphologischen Bilder, aus denen man zu einer solchen Schlußfolgerung kommen könnte, sind Augenblicksquerschnitte eines unterbrochenen, im Fluß befindlichen Geschehens, und als solche auch nur in Rechnung zu setzen. Daß Veränderungen des lymphatischen Gewebes selbstverständlich auch vom Blutwege aus erfolgen können, soll damit keineswegs bestritten werden.

Einer von der Blutstrombahn ausgehenden Saftströmung gibt *Nordmann* bei ihrem Zusammentreffen mit der aus der Lymphstrombahn hervorgehenden für die Bestimmung des Speicherungsortes eine Be-

deutung. Ob er aber damit dem tatsächlichen Geschehen nahe kommt, kann aus den Gewebsbildern mit Sicherheit nicht bewiesen werden. Nach seiner Ansicht werden mit dieser Annahme Bilder retikulärer Stromaspeicherung zu erklären sein bei schwach resorbierenden, von Sinusspeicherung, bei stark resorbierenden Lymphknoten.

Daß man jedenfalls von der Blutbahn aus eine reine Sinusspeicherung experimentell auslösen kann, haben neuerdings wieder Befunde von *Friedheim* gezeigt, der bei Einspritzung von Lithionkarmin in die Blutadern eine solche in der Marksubstanz der Lymphknoten erzielen konnte und eine Abbildung hiervon in seiner Arbeit bringt. Dies läßt doch wieder sehr daran denken, daß der Ort der Speicherung vom resorbierten Stoffe selbst bestimmt und weniger von der Saftströmung beeinflußt wird.

Was kann nun die morphologische Untersuchung am lymphatischen Gewebe für die Frage leisten, ob das lymphatische Parenchym selbst sich in einem Reaktionszustand befindet? Dies wird nur dann geschehen können, wenn das lymphatische Gewebe in seinem Aufbau und in seiner zelligen Zusammensetzung deutlich wahrnehmbare Umwandlungen erfahren hat. Ganz besonders kommen hier in Betracht knötchenförmige Verdichtungen des lymphatischen Gewebes, vor allem im Rindenabschnitt eines Lymphknotens, auch ebensolche Knötchenbildungen in mehr diffus eingelagertem lymphatischen Gewebe in die subepithelialen Schichten der verschiedenartigsten Schleimhäute. Dann wieder sind eigenartige Umwandlungen im Bereich dieser Knötchenmitten von größter Bedeutung, über deren Beurteilung, seit *Hellmanns* Vorgehen, ein lebhafter Meinungsaustausch stattgefunden hat. Vor allem hat man sich gegen die Auffassung *Flemmings* gewandt, der darin den morphologischen Ausdruck regenerativer Leistungen des lymphatischen Gewebes sehen wollte und deshalb von Keimzentren sprach.

Ich bin auf die „Keimzentrumfrage“ schon 1925 auf der Würzburger Tagung ausführlich eingegangen und habe die Auffassung vertreten, daß, wenn auch die Keimzentren nicht als die alleinige Stätte der Lymphocytenbildung anzusehen seien, man eine solche in ihnen auch nicht ausschließen könne. Gegen die Ansicht, in diesen Umwandlungen der Knötcheninnenräume lediglich Reaktion gegen infektiös-toxische Einflüsse zu sehen, wie das hauptsächlich *Hellmann* und *Heiberg* getan haben, wendet sich auch *Aschoff*. Neuerdings hat sich meiner Ansicht über ihre Bedeutung als Lymphocytenbildungsstätten auch *Rotter* angeschlossen, wenngleich er sich auch als Anhänger der von *Hellmann* und *Heiberg* vertretenen Ansicht bekennt, sie unter bestimmten Bedingungen, die in ihrem morphologischen Gepräge zum Ausdruck kommen, als Reaktionszentren zu betrachten.

Ich glaube, daß man die Bezeichnung „Reaktionszentren“ oder „Leistungsmittelpunkte“, wie ihn *Heiberg* vorgeschlagen hat, für diese Bildungen sehr wohl annehmen kann. Auch regeneratorsche Bestrebungen sind Leistungen, auch sie werden auf Reize hin als Reaktionen auftreten. Der Name Keimzentrum betont nach der heutigen Auffassung über die vielseitige Reaktionsfähigkeit des lymphatischen Gewebes wohl zu einseitig die regeneratorsche Funktion. Die Ursache, daß über die Bedeutung dieser Leistungsmittelpunkte so schwer eine Einigung erzielt werden kann, liegt in der Deutung der morphologischen Bilder.

Man hat sich gefragt, wie entstehen die protoplasmareichen und hellkernigen Zellen im Bereich der Knötcheninnenräume. Sind es gewucherte und nachträglich frei werdende, ursprünglich aber fixe Zellen, oder sind es Umwandlungsformen der in den Knötcheninnenräumen befindlichen Lymphocyten, denen man dann den Namen „Lymphoblasten“ ihrer Herkunft nach geben könnte, die man auch „Lymphoplasten“ nennen könnte, wenn man aus ihnen wieder kleine Lymphocyten hervorgehen lassen will (*Rotter*).

Die Schwierigkeit einer sicheren Entscheidung ist so groß, daß man sie am Gewebsschnitt wohl kaum jemals in diesem oder jenem Sinne endgültig wird bestimmen können. Wiederum sind es Zustandsbilder, die uns laufende Übergänge nicht zu zeigen vermögen. Eine Möglichkeit bleibt noch, diese Vorgänge am außerhalb des Körpers gezüchteten lymphatischen Gewebe zu verfolgen und dieses dann verschiedenen Reizwirkungen auszusetzen, ähnlich wie das *Maximow* für die Entstehung des Tuberkels am ausgepflanzten und gezüchteten Gewebe gemacht hat. Auch *Aschoff* kommt zu dem Schluß, daß „zwischen geschwollenen Reticulumzellen und großen Lymphoblasten im Schnittpräparat oft sehr schwer Unterschiede feststellbar sind“.

Die hellen Zellen der Knötcheninnenräume kurzerhand als Reticulumzellen zu bezeichnen, wie das *Heilmann* u. a. getan haben, scheint demnach zum mindesten verfrüht zu sein. Wenn man jedenfalls der Ansicht ist, daß Lymphocyten sowohl von Reticulumzellen wie von Lymphoblasten gebildet werden können, kann man die Entscheidung, ob dieses oder jenes der Fall ist, erst einmal beiseite lassen. Leugnet man jedoch eine Lymphocytenbildung innerhalb der Knötcheninnenräume vollständig, so erhebt sich die Frage nach der Bedeutung der zelligen Umwandlung dieser Orte des lymphatischen Gewebes besonders dringlich.

Einer Reihe von Untersuchern, so *Heiberg*, *Heilmann* und neuerdings auch *Rotter*, haben die histologischen Befunde von Zell- und Kernzerfallstrümmern zwischen und innerhalb der hellen Zellen die Deutung aufkommen lassen, daß die hellen Knötcheninnenräume Lymphocytenvernichtungsstätten seien.

Meine Ausführungen auf der Würzburger Tagung galten besonders dem Entgegentreten dieser Auffassung. *Dietrich* stimmte damals mit mir in der Ablehnung der einseitigen Auffassung *Heibergs* überein, und doch hat sich diese Ansicht, wie die Ausführungen *Rotters* zeigen, noch gehalten. Man schließt auf die Lymphocytenvernichtung durch den Befund von Kerntrümmern, also den tingiblen Körperchen *Flemmings*, die dieser zuerst unrichtig als Produkte des intracellulären Stoffwechsels auffaßte. Wenn er aber die ganzen Gebilde als Keimzentren bezeichnete, so lag ihm der Gedanke an eine planmäßige Lymphocytenvernichtung jedenfalls sehr fern. Es mag, worauf auch *Rotter* anspielt, schwer sein, aus Zelltrümmern genau zu bestimmen, aus dem Zerfall welcher Zellen sie stammen. Er hält mir entgegen, daß sich aus meinen Beschreibungen und Abbildungen nicht mit Bestimmtheit schließen ließe, daß die Kernbröckel aus zerfallenen Lymphoblasten hervorgegangen seien, es könnten ebensogut auch zerfallene, kleine Lymphocyten sein.

Ich bin derselben Ansicht wie er und habe in meiner Arbeit (Virchows Arch. 256, 111) ausdrücklich darauf hingewiesen, daß man bei dem Auftreten von Kerntrümmern in den Knötcheninnenräumen nicht ohne weiteres den Schluß ziehen könne, daß es sich dabei nur um Zerfall von Lymphoblasten handele. Auch ich sah in meinen Arsenversuchen Kernzerfall in Knötchen auftreten, die ganz aus Lymphocyten zusammengesetzt waren. Der entschieden spärlichere Zerfall von kleinen Lymphocyten innerhalb und außerhalb der Knötchen war aber so auffallend gegenüber dem hochgradigen in Knötchen, die sich oft in unmittelbarer Nachbarschaft befanden, daß ich daraufhin auf eine andere zellige Zusammensetzung der Knötchen schloß.

Meine Feststellung, daß innerhalb dieser Zerfallsherde bei der Arsendarreichung stets unversehrte, an der Kernbröckelaufnahme beteiligte Zellen zu finden waren, deutete ich so, daß hier ein widerstandsfähigeres Reticulum noch vorhanden sei, das dem Zerfall sicher anders gearteter Zellen gegenüber mit einer Funktionssteigerung, nämlich der Phagocytose, antworte. Ich glaubte auch weiterhin in derartig veränderten Innenräumen die Wucherung retikulärer Zellen als eine Art Vakutwucherung mit Bildung epitheloider Zentren annehmen zu sollen, wofür Übergangsbilder bei meinen Versuchen zu sprechen schienen, eine Ansicht, der auch letzthin *Sternberg* beigetreten ist und die schon vordem von *Groll* und *Krampf* vertreten wurde. Auch *Rotter* folgt dieser Annahme, wenn er aber schreibt, daß den epitheloiden Sekundärknötchen keine lymphatischen vorgingen, so müßte er das zum mindesten beweisen können. Daß epitheloide Zentren, wenigstens vorübergehend, den Wert regenerativer Bildungsstätten für lymphatische Zellen verloren haben, ist auch meine, schon damals ausgesprochene Ansicht.

Hinsichtlich der epitheloiden Zentren scheint *Rotter* verschiedene Entstehungsmöglichkeiten anzunehmen. Auch er führt sie auf Wucherung von Stützgewebszellen zurück, wenn er auch meiner Ansicht nach zu einseitig die Wucherung der Gefäßwandzellen betont. Solche Bildungen, deren häufiges Vorkommen er bei akuten Infektionskrankheiten erwähnt, scheint er als reine Reaktionszentren aufzufassen, aber nicht als eine Antwort auf den auch von ihm so häufig dabei gesehenen Zerfall lymphocytärer Zellen. Dann aber gibt er wieder zu, daß bei starken Zerfallserscheinungen in den Knötcheninnenräumen ähnliche Bilder, nämlich epitheloide Zentren, sekundär, also in Abhängigkeit von Kernzerfall entstehen können. Daß solche epitheloid umgewandelten Knötcheninnenräume mit vollem Recht als Reaktionszentren zu bezeichnen sind, habe ich schon in Würzburg ausgeführt.

Kann man nun aus Bildern des Kernzerfalls und einer Aufnahme der Kernbröckel durch Stützgewebszellen den Schluß ziehen, eine lymphocytenvernichtende Funktion dieser Zellen der Knötcheninnenräume anzunehmen, und kann man damit die Sekundärknötchen schlechtweg als Stätten der Lymphocytenvernichtung bezeichnen? Von vornherein würde man aus theoretischen Überlegungen heraus sagen können, daß die Annahme an der gleichen Einseitigkeit leide wie die, die in ihnen nur Lymphocytenbildungsstätten erblicken will.

Wenn man die histologischen Befunde unvoreingenommen betrachtet, so ergeben sich zum mindesten die gleichen Schwierigkeiten für die Deutung beider Vorgänge. Sekundärknötchen, in denen man so oft kleine Lymphocyten zwischen den größeren, hellen Zellen eingestreut findet, machen die Entscheidung schwer, ob es sich schon um neuentstandene Lymphocyten handeln möge, oder ob man, bei Anerkennung der Lymphoblastentheorie, Lymphocyten vor ihrer Umwandlung zu Lymphoblasten vor sich hat. Bei dem Vorhandensein von Zell- und Kernzerfall, der auf das Knötchenzentrum beschränkt ist, kann man nur sagen, daß er an Ort und Stelle eingetreten ist. Die Entscheidung, welche Zellen er betroffen hat, erscheint fast unmöglich. Ihn nur auf Lymphocyten zu beziehen, ist ebensowenig gestattet, wie die Lymphoblasten allein als zerfallsfähige Zellen zu erklären. Ja, bei schweren, toxischen Einwirkungen, wie beim Diphtheriegift, kann ein solches Knötchen im Zentrum auch eine vollständige Nekrose aufweisen, so daß dann auch Stützgewebszellen als Spender von Kerntrümmerresten angesehen werden müssen. Vor allem liegt die Schwierigkeit doch wohl darin, am Gewebsschnitt die Entscheidung zu treffen, aus welchem Grunde in den Knötcheninnenräumen überhaupt Zellen zum Zerfall gekommen sind.

Verständlich wird der Zerfall, wenn es sich um zellschädigende Wirkungen bekannter Art handelt, wie beim Diphtheriegift, beim

Benzol und nach der Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen, von denen Benzol und die genannten Strahlenarten eine ausgesprochen zerstörende Wirkung auf weiße Blutzellen und Lymphocyten haben. Experimentelle Einwirkung dieser Stoffe hat die Möglichkeit an die Hand gegeben, solchen Zellzerfall in den Knötchen willkürlich zu erzeugen und ihn auf hohe Grade zu bringen. Der Wert dieser experimentellen Erfahrungen liegt darin, Hinweise auf die ursächliche Bedingtheit solcher Zerfallserscheinungen erhalten zu haben, aus denen man rückschließend weiter folgern darf, daß ähnliche Einwirkungen auch endogener Natur wie Bakterientoxine, intermediäre Stoffwechselprodukte, gleiches, wenn auch in abweichenden Graden, hervorbringen könnten.

Der Ausdruck „Lymphocytenvernichtungsstätten“ will aber sagen, daß es sich hier um Orte physiologischer Vorgänge handelt. *Rotter* geht jedenfalls so weit, von physiologischen Untergangsstätten der Lymphocyten zu sprechen. *Heiberg* und nach ihm *Heilmann* sprachen von toxisch geschädigten Lymphocyten, die hier ihren Untergang finden sollten. Wenn man in den Knötcheninnenräumen physiologische Untergangsstätten der Lymphocyten erblicken will, so muß man erwarten, daß der Lymphocytenzerfall in diesen Räumen eine häufige und recht verbreitete Erscheinung wäre.

Meine nun mehr an einem großen Leichenmaterial vorgenommenen Untersuchungen haben mir aber gezeigt, daß dies gar nicht der Fall ist. Ortsständige wie im Umlauf im Blut- und Lymphstrom befindliche Lymphocyten werden wie die roten Blutkörperchen einem ständigen Zerfall unterworfen sein. Die nach *Askanazy* als unmittelbare und mittelbare Blutfilter zu bezeichnenden Stromgebiete mit ihren Uferzellen würden wohl in erster Linie die Zerfallsreste oder die dem Untergange geweihten Lymphocyten der Saftbahnen aufnehmen. Bei der weiten Verbreitung dieser Filtereinrichtungen mag es allerdings schwer halten, diese Vorgänge im einzelnen zu verfolgen und sich ein Urteil über die Gradausmessungen dieser Vorgänge im allgemeinen zu bilden. Was die Verhältnisse in den Lymphknoten im besonderen anbetrifft, so würde man das Abfangen mit dem Lymphstrom herangeschaffter, untergangsbereiter Lymphzellen oder deren Zerfallsprodukte in die Lymphsinus und deren Zellen erwarten müssen. Diese Annahme ist außerordentlich schwer mit einer solchen in Einklang zu bringen, welche die Zerfallsstätten in den Knötchenzentren erblicken will, vor allem, wenn man dabei annimmt, daß Sekundärknötchen sich erst zum Zweck der Lymphocytenvernichtung, jedenfalls an Orten des Lymphocytenzerfalls, bilden.

Es ist sehr auffallend, daß gerade in den Teilen des lymphatischen Gewebes, die nicht an die Lymphbahn angeschlossen sind in der Weise wie die Lymphknoten, sich solche Sekundärknötchen ungleich häufiger

und gleichmäßiger finden lassen, z. B. in den Gaumenmandeln. Diese enthalten durch die ganzen Altersstufen ihre Sekundärknötchen viel regelmäßiger als alle übrigen Teile lymphatischen Gewebes, ja oft nur allein. Sollte dann nur in den Gaumenmandeln der Lymphocytenzerfall eine physiologische Stätte haben? Auch *Rotter* sagt, daß regressive Veränderungen in den Lymphknoten innerhalb lymphoblastischer Sekundärknötchen nicht so stark, jedenfalls schwächer als in Tonsillen, Darmknötchen und Wurmfortsatz, in die Erscheinung treten. Aber angenommen, die Sekundärknötchen sind die physiologischen Unterangsstätten der Lymphocyten, wie gelangen dann die Lymphocyten dorthin?

Wie *Heiberg* hat auch *Rotter* Schwierigkeit, diese Frage zu beantworten. Nach ihm kommen zwei Wege in Betracht, der Lymph- und der Blutweg. Auch er hebt die Unmöglichkeit der Entscheidung hervor, von zwischen Lymphoblasten liegenden Lymphocyten zu sagen, ob sie vom Rand her eingewandert oder dort entstanden sind. Woran soll man weiter erkennen, ob untergangsbereite und alte oder toxisch geschädigte Lymphocyten in der Nachbarschaft der sich ausbildenden Sekundärknötchen liegen? Was den Blutweg anlangt, so wäre zu fordern, daß man im Gefäßgebiet solider Sekundärknötchen Lymphocyten häufiger anträfe, was meinen Beobachtungen allerdings keineswegs entspricht. Dann müßte entschieden werden, daß diese Lymphocyten alte und deshalb untergangsbereite Zellen oder toxisch geschädigte seien, die nun hier abgelagert die Sekundärknötchenbildung veranlaßten. Für die Ausscheidung dieser Lymphocyten greift *Rotter* auf eine Hilfsannahme zurück. Er räumt den Capillaren der Rindenknötchen eine physiologische Sonderstellung ein, die in einer erhöhten Durchlässigkeit der Knötchen-capillaren bestände. Wenn er auf *Toldts* Beobachtungen dabei zurückgreift, daß bei Einspritzungen in die Blutgefäße in den Rindenknötchen besonders leicht Blutaustritte entstanden, so sagt das für den dadurch zu erklärenden Durchtritt dem Untergang geweihter Lymphocyten noch nichts. Ein solch willkürlicher Eingriff, der sehr erhebliche Druckschwankungen wird auslösen können, wird auch an anderen Präcapillaren Ähnliches zur Beobachtung bringen.

Ebensowenig wie *Heiberg* und *Heilmann* scheint mir *Rotter* stichhaltige Beobachtungen angeführt zu haben, die das Heranwandern der Lymphocyten oder ihr Hineinschwemmen und ihre Ablagerung in den Knötchenzentren hinlänglich beweisen könnten. Es handelt sich bei alledem um reine Annahmen, die weit über das hinauszugehen scheinen, was man aus geweblichen Zustandsbildern herauslesen kann und darf. Übrigens gibt *Rotter* selbst zu, daß die Annahme von physiologischen Unterangsstätten in den Knötcheninnenräumen vorläufig noch nicht zu beweisen ist.

Ich möchte nach wie vor auf Grund meiner experimentellen Erfahrungen der Ansicht bleiben, daß Zelluntergang im Bereich der Sekundärknötchen der Ausdruck einer an das Knötchen herangetretenen, zellschädigenden Einwirkung ist, über deren Natur man in den einzelnen Fällen zumeist auf Vermutungen angewiesen ist. Die Versuche haben uns die Wirksamkeit einer kleinen Anzahl solcher schädlichen Stoffe kennen gelehrt. Je nach der zelligen Zusammensetzung eines Sekundärknötchens wird die Wirkung eine verschiedene sein.

Wenn man mit *Aschoff* die Sekundärknötchen als ein besonders jugendliches lymphatisches Gewebe ansieht, so wird man die Zerfallsbereitschaft solcher jugendlicher Zellen, die noch Entwicklungsfähigkeit in sich tragen, wohl verstehen können. Gerade die Zerfallswirkung, welche die strahlende Energie auf die Knötcheninnenräume auszuüben vermag, weist diesen Weg der Auffassung, da ja auch an anderen Orten ihrer Einwirkung die Strahlen jugendliche Zellen, so im Knochenmark, vor allem zu schädigen imstande sind. *Rotter* stellt es allerdings als zweifelhaft hin, ob bei physikalischer Einwirkung dieser Art es die Bestrahlung selbst ist, die den Untergang der Lymphocyten allein hervorruft. Er greift als Hilfsannahme auf die durch allgemeinen Zellzerfall freiwerdenden Toxine (Nekrohormone Casparis) zurück, denen er anscheinend für den Lymphocytenzerfall in den Sekundärknötchen eine auslösende Ursache zuschreiben will. Solche Zerfallsprodukte, deren toxische, d. h. zellschädigende Wirkung immerhing noch eine Annahme ist, müssen jedenfalls für ihre Entstehung einen Zellzerfall vorausgehen lassen.

Wie *Heineke* zeigen konnte, sind die lymphatischen Zellen ja gerade die, welche am strahlenempfindlichsten sind, also, wenn das überhaupt zutrifft, Spender solcher Nekrohormone in erster Linie sein würden. Auch *Heiberg* hat sich letzthin gegen eine unmittelbare Strahlenwirkung auf das lymphatische Gewebe ausgesprochen. Er hält sie für eine mittelbare, die er als Zwischenglied einer chronisch wirkenden, partiellen Inanition ansehen möchte. Der explosiv eintretende Lymphocytenzerfall schon kurz nach der Strahleneinwirkung scheint aber wenig dafür zu sprechen, daß insbesondere für die Wirkung auf die Sekundärknötchen solche Schädigungen der Ernährung, die dort nur durch Beeinträchtigung des zum Knötchen gerichteten Blutumlaufs zu verstehen wären, vorausgegangen sein müssen. Wenn man für den Zellzerfall innerhalb der Sekundärknötchen nun die Einwirkung zellschädigender Stoffe annimmt, die nicht nach Art der Strahlenwirkung unmittelbar das empfindliche Gewebe treffen, sondern ihm von anderen Orten zugeleitet werden, so tritt hier die Frage auf, welchen Weg benutzen diese Stoffe. Hält man sich dabei an das im Gewebspräparat zu Erkennende, so wird man diese Frage nicht leicht entscheiden können.

Die Anwesenheit einer Blutcapillare im Knötcheninnenraum, die verhältnismäßig weite Entfernung der benachbarten Lymphstrombahnen (Sinus der Lymphknoten) werden in erster Linie aber an die Blutbahn denken lassen. Für Einwirkungen auf die Milzlymphknötchen wird der Blutweg wohl ausschließlich in Frage kommen, und subepithelial in Schleimhäuten gelagertes lymphatisches Gewebe mag im wesentlichen von der Schleimhautoberfläche aus beeinflußt werden. Hämatogene, lymphogene, enterogene und splenogene Einwirkungen unterscheidet so auch *Rotter*.

Wenn er für die Sekundärknötchenbildung im lymphatischen Gewebe der Lymphknoten auch Einwirkungen von der Lymphstrombahn für möglich hält, so möchte ich ihm darin durchaus zustimmen. Ich bin zuvor schon darauf eingegangen, daß solche Einflüsse jedenfalls auch denkbar sind, ohne daß sie gleich zu morphologisch in Erscheinung tretenden Veränderungen am lymphatischen Gewebe die Veranlassung geben. *Rotter* baut diese Annahme nun weiter zu einer Theorie aus, die sich meiner Auffassung nach etwas weit von prüfbarer morphologischer Unterlage entfernt. Er glaubt, daß durch lymphogene, enterogene, splenogene und durch unschwellige hämatogene Reize eine Sensibilisierung des lymphatischen Gewebes hervorgerufen würde, deren Ausdruck dann die Sekundärknötchenbildungen in ihren verschiedenen Zusammensetzungen seien. Solche sensibilisierte Knötchen werden nach ihm, wenn Toxine durch die Blutbahn an sie herangebracht werden, Zerfallerscheinungen an ihren Zellen zeigen. Besonders schwierig erscheint mir die Annahme einer Sensibilisierung, wenn man in den Sekundärknötchenbildungen die Stätten physiologischer Lymphocytenvernichtung sehen will. Man müßte dann annehmen, daß der Sensibilisierungsreiz durch die Ansammlung untergangsbereiter Lymphocyten in den Knötcheninnenräumen hervorgerufen würde, wie das auch *Rotter* tut.

Ich bin schon zuvor darauf eingegangen, daß für eine planmäßige Lymphocytenvernichtung in den Knötchenzentren allgemeine Überlegungen und insbesondere histologische Befunde keinen sicheren Anhaltspunkt ergeben. Kann man nun den verschiedenartigen histologischen Bau der Sekundärknötchen als den geweblichen Ausdruck einer Sensibilisierung auffassen? Wenn diese Orte im lymphatischen Gewebe als „fluktuierende“ Gebilde ja schon von *Flemming* angesprochen wurden, so muß man ja irgendeine Reizwirkung annehmen, die dieses „Fluktuieren“ veranlaßt, die es verständlich macht, daß ein nur aus Lymphocyten aufgebautes Knötchen seine histologische Eigenart ändert, dann aus Zellen aufgebaut ist, die größer und protoplasmareicher erscheinen als die kleinen Lymphocyten und nun den Namen lymphoblastisches oder lymphoplastisches Knötchen verdient. Dieser Vorgang, den man aber im geweblichen Zustandsbild nicht unmittelbar verfolgen,

aber aus Übergangsbildern rückschließend annehmen kann, würde einer histologisch wahrnehmbaren Sensibilisierung wohl entsprechen können.

Insofern besteht der Ausdruck „Reaktionszentrum“ zu Recht, und ich stehe nicht an, diesen Namen auch für lymphoblastische Sekundärknötchen zu übernehmen, da ich auch die Lymphoblastenentstehung, unbeschadet ihrer noch dunklen Herkunft, als Reaktion auf eine Reizwirkung hin betrachten möchte. Meinetwegen kann man diese Reizwirkung auch Sensibilisierung nennen. Irgendeine Aufklärung über die Art des Reizes erhält man dadurch jedenfalls nicht. Experimentell ist mir für die arsenige Säure der Nachweis einer Sensibilisierung nicht gelungen, da der Ausfall der Arsenwirkung an vorbehandelten Tieren sich nicht von dem bei unbehandelten unterschied.

Beachtenswert scheinen mir für die ganze Frage einer Sensibilisierungsmöglichkeit des lymphatischen Gewebes aber Untersuchungen von *Klinge* zu sein, die *Rotter* nicht erwähnt. *Klinge* konnte an sensibilisierten, hyperergisch reagierenden Tieren einen Kernzerfall der Lymphknötcheninnenräume in der Milz eintreten sehen, wenn er das überlebend gehaltene Organ mit dem zur Sensibilisierung verwandten Serum außerhalb des Körpers wieder durchspülte. Vergleichsorgane, die nicht mit einem solchen Serum durchspült waren, zeigten nicht so reichlichen Kernzerfall in den Lymphknötchen. *Klinge* sieht in dieser Erscheinung das Zeichen eines lokal anaphylaktischen Zustandes, der also eine histogene Allergie der Milz im Bereich der Lymphknötchen anzeigt.

Ob aus diesen, am überlebenden Organ beobachteten Veränderungen sich sichere Rückschlüsse für das während des Lebens im organischen Zusammenhang befindliche Organ machen lassen, ist immerhin noch die Frage. Ob eine künstliche Durchspülung nicht auch für die Lymphknötchen der Milz an sich schon Zerfallserscheinungen hervorbringen könnte, die ja auch bei den Vergleichstieren, wenn auch dem Grade nach verschieden, zu beobachten waren, ist wohl zu berücksichtigen. Leider sind von *Klinge* hinsichtlich der Einteilung der Knötchen in lymphoblastische und rein lymphocytäre an den zum Vergleich vor oder im anfänglichen Verlauf der Durchspülung herausgenommenen Stückchen keine genaueren Angaben gemacht, da er ja von mehr allgemeinen Gesichtspunkten bei seiner Fragestellung ausging.

Zum mindesten muß aus seinen Versuchen geschlossen werden, daß das lymphatische Gewebe ein besonders empfindliches ist, das, wie aus seinen Vergleichsuntersuchungen hervorgeht, Zerfallsbereitschaft auch ohne Sensibilisierung zeigen kann. Strenggenommen setzt Sensibilisierung ja voraus, daß ein bestimmter Stoff überempfindliche Reaktionen bei erneuter Einwirkung auszulösen imstande ist. Eine solche spezifische Sensibilisierung wird man für das lymphatische Gewebe im menschlichen Körper nur zum Teil als vorkommend annehmen

können. Wenn nach *Rotter* enterogene, lymphogene, splenogene und auch hämatogene Reizwirkungen eine Sensibilisierung hervorrufen sollen, so kämen hierfür schon recht verschiedenartige Stoffe in Betracht, deren Wiederhineingelangen auf dem Blutwege dann den Zerfall der durch sie empfindlich gemachten Zellen hervorriefen. Wenn es aber nicht dieselben Stoffe sind, die den Zerfall bewirken, auch *Rotter* spricht allgemein von Toxinen, so wäre doch sehr zu überlegen, ob mit der Annahme einer Sensibilisierung zur Erklärung rückschrittlicher Veränderungen in den Knötcheninnenräumen viel gewonnen ist. Wenn nur große helle Zellen, früher sog. Keimzentrumszellen, deren Sensibilisierung man aus ihrem veränderten Zellcharakter wohl erschließen könnte, an diesem Zerfall sich beteiligten, dann lägen die Verhältnisse klarer, aber auch an sog. ruhenden Knötchen kann man, wenigstens bei Einverleibung bestimmter zellschädigender Stoffe, einen dem Grade nach allerdings geringfügigeren Zerfall wahrnehmen.

Ich möchte glauben, daß die Aufstellung des Sensibilisierungsbegriffes uns noch weit ins Theoretische hineinführt. Erst gründliche Untersuchung über diese Vorgänge am lymphatischen Gewebe wird darüber zu entscheiden haben, ob man sie für das Verständnis des in den Knötcheninnenräumen vorkommenden Zellzerfalls notwendig hat oder nicht. Wird die Annahme der Sensibilisierung nun ebenfalls nötig sein zur Erklärung der wechselnden histologischen Bilder im Bereich der Sekundärknötchen? *Rotter* stellt 5 Typen auf, die soliden (ruhenden) Knötchen, die epitheloiden, retikulären, lymphoplastischen und nekrotischen Sekundärknötchen. Was die letzte Art anlangt, so würde ich sie nicht als gesonderte den anderen anreihen, denn nekrobiotische Vorgänge können sowohl an ruhenden, an epitheloiden und lymphoblastischen Sekundärknötchen auftreten. Wenn ich glaubte zeigen zu können, daß die lymphoblastischen eine Zerfallsneigung besonders erwarten lassen, so sah ich darin als Ursache den jugendlichen Zellcharakter der Lymphoblasten. Das ist gewiß auch eine Annahme, aber sie läßt sich aus anderen Beobachtungen, wie oben ausgeführt, belegen. Daß auch epitheloide Zentren der Nekrose anheimfallen können, würde ebenfalls zu verstehen sein.

Ich halte die epitheloiden Zentren für Gebilde, die sich aus gewucherten Stützgewebszellen allein zusammensetzen und deren Entstehung den Untergang lymphatischer Zellen zur Voraussetzung hat. Da Stützgewebszellen widerstandsfähigere Gebilde als die Lymphzellen sind (vgl. meine Arsenversuche), so müßte für die Nekrotisierung eines epitheloiden Zentrums eine genügend stark einwirkende Zellschädigung angenommen werden, wie z. B. bei der Diphtherie eine völlige Nekrose des ganzen Knötcheninnenraumes auch die Zerstörung des Reticulums mit einschließt.

Ob es wünschenswert ist, die Aufstellung eines neuen Typs von Sekundärknötchen als retikuläre Knötchen vorzunehmen, mag zweifelhaft erscheinen. Ich möchte Knötcheninnenräume solchen Aussehens zu den Übergangsformen rechnen, bei denen es ganz besonders schwierig erscheint, Ausgangs- und Endform mit Sicherheit zu bestimmen. Die Abbildung, die *Rotter* davon gibt, läßt daran denken, daß hier ein Sekundärknötchen vorliegt, über das eine Schädigung vor einiger Zeit hinweggegangen ist, die dabei den Hauptanteil seiner lymphatischen Zellen zerstört hat. Ob es sich in ein epitheloides Zentrum umwandeln wird, ist schwer zu sagen, daß es höchstwahrscheinlich kein sogenanntes epitheloides vorher war, scheint aus dem lockeren Gefüge und den noch vorhandenen, allerdings wenigen Lymphocyten hervorzugehen. Man sieht aus dieser andersartigen Auffassung desselben histologischen Befundes wiederum zur Genüge, wie schwierig es ist, gewebliche Zustandsbilder besonders solcher Übergangsformen zur Erklärung vor- oder rückschrittlicher Vorgänge zu verwenden. Ich möchte mich nach wie vor, in Übereinstimmung mit *Groll* und *Krampf*, für die Aufstellung folgender Typen aussprechen: solide (ruhende) Knötchen, lymphoblastische und epitheloiden Zentren und als besondere Abart noch hyaline Zentren. Daß für diese hyaline Umwandlung eine solche der zentralen Capillarwand wohl kaum maßgebend sein wird, möchte ich im Gegensatz zu *Rotter* doch annehmen, da Hyalinose der Gefäße besonders an den Milzfollikeln so häufig und frühzeitig zu erkennen ist, ohne daß irgendwelche regressiven Veränderungen am umgebenden lymphatischen Gewebe aufgetreten sind.

Gestützt auf experimentelle Erfahrungen halte ich daran fest, daß es Einwirkungen gibt, die unter Zerstörung lymphatischer Zellen an den Knötchen örtliche Reaktionen und Wucherungsvorgänge am Stützgewebe und seinen Zellen auslösen, sie sind die Anfänge der Bildung eines epitheloiden Zentrums. Ob und wie sich diese in lymphoblastische Zentren umwandeln können, ist noch unklar, da noch keine einwandfreien Beobachtungen über die Umwandlung von Reticulumzellen in lymphocytenbildende Zellen (Lymphoplasten) vorliegen. Irgendein Reiz wird auch ein ruhendes Zentrum treffen müssen, um ein lymphoblastisches, aus größeren, hellen Zellen zusammengesetztes Knötchen entstehen zu lassen. Wird dieses von einer schädigenden Einwirkung getroffen, so hängt es von dem Grade der Schädigung ab, ob die Bildung eines epitheloiden Zentrums bei Schonung des Reticulums, eine völlige Nekrose bei Zerstörung auch des Stützgewebes oder retikuläre Formen bei „Rarefizierung“ des lymphatischen Parenchyms entsteht. Das sind Befunde, die sich aus histologischer Untersuchung, verbunden mit experimenteller Erfahrung, wohl herleiten lassen, ohne die schwierige und für das behandelte Gebiet wohl kaum schon spruchreife Annahme einer Sensibilisierung in die Erörterung zu stellen.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff, L.*, Die lymphatischen Organe. Beihefte zur Med. Klin. **1926**, H. 1. — *Askanazy, M.*, Stromafunktion. Münch. med. Wochenschr. **1923**. — *Friedheim*, Sind die Lymphdrüsen primäre Blutfilter? Frankf. Path. Z. **35** (1927). — *Groll und Krampf*, Involutionvorgänge an den Milzfollikeln. Zbl. Path. **31** (1920). — *Heiberg*, Über die Beeinflussung des adenoiden Gewebes durch die Ernährung und ihre Bedeutung für die pathologische Anatomie. Zbl. Path. **36**, Nr 16/17 (1925). — *Heiberg*, Über die Phagocythosecentra des lymphoiden Gewebes und über die Lymphocytenproduktion. Acta med. scand. (Stockh.) **65** (1927). — *Heilmann*, Über die Sekundärfollikel im lymphatischen Gewebe. Virchows Arch. **259** (1926). — *Hellmann, T. S.*, Studien über das lymphoide Gewebe: Die Bedeutung der Sekundärfollikel. Beitr. path. Anat. **68** (1921). — *Klinge, F.*, Versuche über die Auslösbarkeit hyperergischer Entzündungserscheinungen an überlebenden Organen sensibilisierter Kaninchen. Krkh.forschg **3** (1926). — *Kuczynski, Edw.* Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses usw. Virchows Arch. **239** (1922). — *Nordmann, M.*, Studien an Lymphknoten bei akuten und chronischen Allgemeininfektionen. Virchows Arch. **267** (1928). — *Rotter, W.*, Über die Sekundärknötchen in den Lymphknoten. Virchows Arch. **265** (1927). — *Sternberg, C.*, Die Lymphknoten. Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch **1**, 1 (1926). — *Wätjen, J.*, Über experimentelle, toxische Schädigungen des lymphatischen Gewebes durch Arsen (Lit.). Virchows Arch. **256** (1925). — *Wätjen, J.*, Zur Keimzentrumsfrage. Verh. dtsch. path. Ges. Würzburg **1925**.
-