

(Aus dem Pathologischen Institut Tübingen.)

## Lymphknoten bei Anämien und Leukämien.

Von

Martin Nordmann.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Februar 1932.)

### Inhalt.

Einleitung: Die Lymphknoten und ihr Verhalten unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Die Lymphknoten bei Anämien und Leukämien.

1. Die Blutresorption in den Lymphknoten bei Anämien und Leukämien, insbesondere nach Bluttransfusionen.

2. Die Lymphknoten bei Agranulocytose.

Die Formen der Agranulocytose.

3. Die Lymphknoten bei der sekundären Anämie.

Die Bedeutung der Lymphknotenbefunde bei Agranulocytose und sekundärer Anämie.

4. Die Lymphknoten bei perniziöser Anämie.

Mit einer Einleitung: Myeloische Metaplasie in Lymphknoten.

5. Die Lymphknoten bei hämolytischem Ikterus.

6. Die Lymphknoten bei Hydrops congenitus.

7. Die Lymphknoten bei der myeloischen Leukämie.

a) Myeloische Leukämie bei Neugeborenen und im frühesten Kindesalter.

b) Myeloische Leukämie bei Erwachsenen mit reifen Blutzellen.

8. Die Lymphknoten bei der Hämatoblastenleukämie (sog. Myeloblastenleukämie).

9. Die Lymphknoten bei der lymphatischen Leukämie.

Die Bedeutung der Lymphknotenbefunde für die Lehre von den Leukämien. Zusammenfassung der Befunde.

### Namengebung.

Einige oft wiederkehrende Bezeichnungen der einzelnen anatomischen Veränderungen, wie sie in der Arbeit gebraucht werden sollen, seien hier kurz zusammengestellt.

*Sinus.* 1. Zelliger Sinuskatarrh: dicht oder ganz geschlossene Ausfüllung der Sinus mit gewucherten Sinusendothelien oder Reticulumzellen.

2. Fibröser Sinuskatarrh: Entwicklung von Fibrillen, mäßige Verdichtung des retikulären Gerüsts im Bereich der Sinus und entsprechende Zellarmut.

3. Lymphovasculäre Induration: starke Verdichtung des Reticulums in der Achse der Lymphsinus zu kompakten Bindegewebsbündeln mit schmalen spaltförmigen Sinus beiderseits.

*Lymphatisches Gewebe.* 4. Einfache Induration, früher von uns physiologisch Induration genannt, bedeutet retikuläre Verdichtung im lymphatischen Gewebe auf Kosten der Lymphocyten durch Fibrillen oder Hyalin.

5. Einfache Hyperplasie: Verbreitung und Verlängerung der lymphatischen Stränge durch Vermehrung der Lymphocyten unter Wahrung der Gesamtstruktur gegebenenfalls mit Follikeln.

6. Lymphatische Hyperplasie: Wucherung von Lymphocyten in den Marksträngen und in den Sinus hier perivascular bzw. in den Achsen und in der Kapsel. Diese Wucherung führt bei einigem Ausmaß zu scheinbarer Auflösung der Struktur.

7. Follikel: dichte Anhäufung von Lymphocyten in kugelförmigen bzw. scheibenförmigen Gebilden in Rinde und Mark um die kleinsten Arterien.

8. Zentren: kugel- oder scheibenförmige Gebilde von gleicher Lokalisation wie die Follikel mit großen blasigen Zellen im Sinne des klassischen Keimzentrums *Flemmings*.

## Einleitung.

### Die verschiedenen Reaktionen der Lymphknotengruppen unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Die vorliegenden Studien an Lymphknoten des Menschen bilden die Fortsetzung früher veröffentlichter Beobachtungen an menschlichen Lymphknoten<sup>1</sup>. Inzwischen sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen durch *Wätjen* und seine Schüler *Gossmann* und *Eilers* in drei längeren Arbeiten erörtert und teilweise an Tierversuchen nachgeprüft worden. Die Schlußfolgerungen, die ich aus anatomischen Bildern der menschlichen Lymphknoten gezogen habe, weichen nur scheinbar von den Schlüssen, die die genannten Forscher aus ihren Tierversuchen gemacht haben, ab. Weil meine neuen Untersuchungen an meine erste Studie an Lymphknoten anschließen, muß den Darlegungen der Stand der aufgeworfenen Fragen der Pathologie der Lymphknoten vorausgeschickt werden, wie er sich aus meinen eigenen Studien und den Erfahrungen *Wätjens* und seiner Mitarbeiter und auch aus den Ergebnissen der Tierversuche *Dabelows* nunmehr ergibt.

Meine ersten Studien an menschlichen Lymphknoten waren rein anatomischer Natur und betrafen vorwiegend die Verhältnisse der Aufsaugung im menschlichen Lymphknoten, entwickeln aber auch Vorstellungen über den Blut- und Lymphstrom im Lymphknoten und die Beziehungen der Durchströmung der Lymphknoten zu ihrem anatomischen Gefüge. *Wätjen* macht auf die Schwierigkeiten aufmerksam, die bei Rückschlüssen aus dem Zustandsbild eines anatomischen Präparates auf die Funktion des Organes bestehen und mahnt zur Vorsicht. Diese Mahnung ist sicher zu beherzigen, aber solche theoretischen Erörterungen sind vom wissenschaftlichen Standpunkt aus erlaubt und *Wätjen* selbst bestätigt, daß sie für ihn die Veranlassung gewesen seien, den Verhältnissen der Aufsaugung im Tierversuche nachzugehen. Damit hätten die theoretischen Erörterungen meiner ersten Studie einen Teil ihres Zweckes bereits erfüllt. Auch *Dabelow* ist der Frage der Aufsaugung im Lymphknoten im Tierversuche nachgegangen. Er bemerkt eingangs,

<sup>1</sup> Virchows Arch. 267 (1927).

daß „die Verschiedenheiten im histologischen Aufbau der Lymphknoten ein und derselben Spezies so auffallend seien, daß sie kaum einem Untersucher entgangen sind“. Zwar belegt er diesen Satz nur mit beiläufigen Bemerkungen bei *Weidenreich* und *Maximow* — ich füge hinzu, daß *Orsos* nach sehr eingehenden histologischen Studien am Bindegewebsgerüst der Lymphknoten ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht hat. Es war aber nicht der Zweck meiner ersten Studien dieses „noch einmal“ (*Dabelow*) zu zeigen, sondern ich habe ganz bestimmte Beziehungen vermutet zwischen dem anatomischen Aufbau und der Aufsaugungsleistung der Lymphknoten, die sich unter physiologischen Verhältnissen schon aus dem Sitz der Lymphknoten und unter pathologischen Verhältnissen aus den Vorgängen des regionären Körperabschnittes erklären. Das haben die Tierversuche *Dabelows* bestätigt.

Meine Ergebnisse der früheren und jetzigen Untersuchungen beruhen auf der Untersuchung nicht einzelner ausgewählter Lymphknoten oder Lymphknotengruppen, sondern auf einer systematischen Untersuchung aller Lymphknoten ein und desselben Menschen. Es seien daher zum Verständnis der folgenden Beobachtungen die Kennzeichen der einzelnen Lymphknotengruppen noch einmal kurz umrissen.

1. *Der Gekröselymphknoten* hat eine schmale meist mit vielen Follikeln besetzte Rindensubstanz, die sie geradezu girlandenförmig gestalten. Die Markstränge sind schmal, die Lymphsinus im Marke in der Regel erweitert, in scharfem Gegensatz zu den schmalen Lymphsinus am Rande und in der Rinde. Das retikuläre Gerüst der erweiterten Sinus ist ausgeprägt und umschließt viele Endothelzellen.

2. *Der Aortenlymphknoten* ist ausgesprochen septiert durch Lymphsinus mit zentral verlaufenden Gefäßen und entbehrt einer ausgesprochenen Rinden- und Marksubstanz. Die Lymphsinus sind weit, die Struktur der Sinus ist betont durch eine dichte Anordnung von Reticulumfasern und Reticulumzellen.

3. *Der Leistenlymphknoten* hat einen fibrösen, oft von Fettgewebe durchwachsenen Hilus. Der Lymphknoten umgibt diesen Hilus oft in Hufeisenform, wobei die Schenkel des Hufeisens durch Kapsel- und Rindensinus abgegrenzt sind. Die Lymphsinus im Knoten sind in der Regel eng, nur nahe dem Hilus etwas weiter und münden in die Lymphbahnen in der Hilusgegend. Hier wirken sie oft kavernomartig und besitzen kein retikuläres Gerüst. Das lymphatische Gewebe ist arm an Follikeln und weist mit dem Alter zunehmend eine retikuläre Hyperplasie auf, die im Marke stärker ist als in der Rinde. Hier finden sich auch oft Bezirke von Fettgewebe, die ich mit der „physiologischen Induration“ im Alter gleichstellen möchte, entsprechend der Umwandlung des Knochenmarkes in Fettmark <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Die bisher von uns sog. „physiologische Induration“ wird von nun ab ersetzt werden durch den Ausdruck „einfache Induration“.

4. Der *Achsellymphknoten* hat einen ähnlichen Bau, ist aber am Hilus seltener fibrös, so daß man im Zweifelsfalle bei Lymphknoten ein und desselben Menschen den Knoten mit dem bindegewebigen Hilus als zur Leiste gehörig betrachten kann. Ohne Kenntnis aller Gruppen ist die Unterscheidung zwischen Achsel- und Leistenknoten überhaupt nicht möglich.

5. Die *mediastinalen Lymphknoten* sind meist vergrößert und liefern in der Regel wenig einfach gebaute, nicht hyperplastische Lymphknoten. „Es ist zwar nicht möglich, für die mediastinalen Lymphknoten einen Typ eigener Art wie etwa bei den Aorten- und Gekröselymphknoten herauszuarbeiten, selbst die Ablagerung von Kohle, so eigentümlich sie den mediastinalen Lymphknoten ist, ist nicht auf sie beschränkt“<sup>1</sup>. In der Mehrzahl aller Fälle sind sie aber doch die einzig kohlehaltigen, und wenn nicht die einzigen, doch die am reichsten mit Kohle beladenen Knoten unter den Lymphknoten ein und desselben Menschen. Daher ist die Kohlespeicherung immerhin ein Mittel zur Bestimmung des Sitzes. Auf die Art und Weise der Kohlespeicherung komme ich weiter unten zurück.

6. Die *Halslymphknoten* sind auch häufig hyperplastisch. Nicht vergrößerte Lymphknoten am Halse haben reichlich Knötchen, die nicht auf die Rinde beschränkt sind. Die Lymphknoten sind meist kugelig ohne markanten Hilus, das Mark enthält dicke Stränge lymphatischen Gewebes, die Lymphsinus treten wenig hervor.

Die rein topographische Kennzeichnung der Achsel- und Leistenlymphknoten als periphere, der Aorten- und Gekröselymphknoten als zentrale Lymphknotengruppen dürfte keinem Widerspruch begegnen. Sie unterscheiden sich unter anderem durch die Morphologie der Lymphsinus, indem die zentralen durchschnittlich weite und zellreiche Lymphsinus besitzen. Die Deutung dieser Befunde im Sinne einer stärkeren resorptiven Leistung entspricht weit verbreiteten Anschauungen. Daher habe ich unter normalen Verhältnissen die zentralen Lymphknoten als stark, die peripheren als schwach aufsaugende Knotengruppen bezeichnet. Dabelow hat einen Gekröselymphknoten der Maus, also nach meiner Einteilung einen zentralen Lymphknoten mit starker Resorption während einer Verdauungszeit einer fettreichen Nahrung untersucht und sich schon innerhalb dieser kurzen Zeit von der lebhaften Reaktion der Reticulumzellen, Abstoßung und Vermehrung, vor allen in den Sinus überzeugt, bei letzterem in sichtbarem Zusammenhang mit der Fettspeicherung. Auch recht gewaltsame Eingriffe allgemeiner Art wie Thyroxingaben an Hungertieren brachten den peripheren Lymphknoten auch nicht annähernd eine Fettzufuhr wie den Gekröselymphknoten. Es ist also nicht leicht, durch allgemeine Umstimmung des Organismus die peripheren Lymphknoten zu starker Resorption zu bringen. Das ist ein

<sup>1</sup> Nordmann, Martin: Virchows Arch. 267 (1927).

weiterer Beitrag für die Wichtigkeit einer Unterscheidung zwischen peripheren und zentralen Lymphknoten nach Maßgabe ihrer Speicherung.

Eine weitere Eigenart dieser Gruppen ist die Art der Induration. Die peripheren Lymphknoten weisen öfter eine Induration des Reticulums des lymphatischen Gewebes auf, während die zentralen eine Induration im Bereich der Lymphsinus zeigen. Ich habe diese Induration auf eine Dauerbelastung auf Resorption bezogen, da bei schwacher Aufsaugung das gespeicherte Material vornehmlich im Reticulum des lymphatischen Gewebes, bei starker Aufsaugung im Gebiet der Lymphsinus gefunden wird. Auch der Sinuskatarrh der Lymphknoten ist von mir in Weiterentwicklung der physiologischen Zellvermehrung während der Resorptionsphasen (vgl. *Dabelow*) als das Anzeichen kräftiger Inanspruchnahme des Lymphknotens gedeutet. Man kann leicht alle morphologischen Übergänge vom Sinuskatarrh bis zur fibrösen Verödung der Lymphsinus (lympho-vasculäre Induration, *Orsos*) zeigen.

Die mediastinalen Lymphknoten sind in meiner ersten Arbeit nicht ohne Einschränkung bei den Knoten vom peripheren Typ besprochen, vor allem war dabei die Induration im Bereich des lymphatischen Gewebes maßgebend, die im Zusammenhang mit aufgenommener Kohle stand. Diese Kohlespeicherung ist von *Wätjen* und *Eilers* einer Nachuntersuchung an Mensch und Tier unterzogen worden. Das wesentliche Ergebnis ihrer Untersuchung besteht darin, daß Kohle mit der Zeit immer im Bereich des lymphatischen Gewebes abgelagert wird und daß eine massive Ausfüllung der Sinus mit Kohle nur die erste — selten zu beobachtende — Phase der Kohleaufnahme in den Lymphknoten darstellt.

Also war es berechtigt, die Kohlespeicherungen als einen Typus der schwachen Aufsaugung hinzustellen, der bei den peripheren Lymphknoten in der Regel verwirklicht wird, erkenntlich an den reaktionslosen Sinus und der retikulären Hyperplasie im lymphatischen Gewebe. Es ist hier der Ort darauf aufmerksam zu machen, daß der mir von *Wätjen* unterstellte Gedanke nie gekommen ist, in der morphologisch sichtbaren Anwesenheit großer Mengen von Pigment, Formbestandteilen des Blutes oder Fett etwas im Sinus Endgültiges zu erblicken. Ich habe sogar den zelligen Sinuskatarrh, der meiner Ansicht nach wiederholtes Angebot aufsaugbaren Materials zur Voraussetzung hat, bei der Darlegung des Stauungslymphknotens ausdrücklich als umkehrbar bezeichnet. Ich verweise außerdem auf meine Vorstellung vom Lymphstrom im Lymphknoten, nach dem ein Verbleiben von speicherfähigen Stoffen im Lymphsinus nur solange zutreffen würde, als er stark verlangsamt ist, unter anderem auch durch Verstopfung. Erst die Vermehrung der Speicherzellen im Lymphsinus oder lymphatischen Gewebe berechtigt den Ort und die Stärke der Aufsaugung hier wie dort zu beurteilen. Das längere Verweilen von Tusche in derartigen Mengen, wie sie *Wätjen* im Anfang der Aufsaugung in den Sinus beim Tierversuch gesehen hat, ist meines

Erachtens zu dieser Zeit eine starke Resorption. Die dann folgende Abwanderung von Kohle in das lymphatische Gewebe bedeutet den Übergang von starker zu schwacher aufsaugender Tätigkeit. Am Menschen hat *Wätjen* unter etwa 100 Fällen 23 Fälle mit vorwiegender Speicherung im Sinus gefunden. Dieser Hundertsatz ist weit höher als bei meinen Befunden. Das mag damit zusammenhängen, daß die von mir mitgeteilten Befunde von Kohlespeicherung an Lymphknoten beiderseits der Luftröhre und auch beiderseits der Aorta erhoben worden sind, von denen Massen von Kohle durch vorgeschaltete Lymphknoten wahrscheinlich ferngehalten worden sind.

Wie dem auch sei, die Vorstellung von der Kohlespeicherung bei *Wätjen* und Verfasser decken sich insofern als die endgültige Ablagerung von Kohle im lymphatischen Gewebe erfolgt. Ich bin auch einer Ansicht mit *Wätjen*, daß nicht jeder beliebige Speicherstoff mit derselben Leichtigkeit einen Sinuskatarrh erzeugen kann, insbesondere scheint Tusche und Kohle dafür ungeeignet zu sein, wie sie ja auch an anderen Orten verhältnismäßig geringe Reaktionen hervorrufen. Deshalb habe ich auch trotz der Kohlespeicherung die Lunge als ein Organ bewertet, das nach Menge und Art seiner Stoffwechselschlacken nicht mit Leber, Darm und Milz auf eine Stufe gestellt werden kann. Jedenfalls sind Fett- und Eiweißstoffe sicher für die Heranbildung eines Sinuskatarrhs von größerer Bedeutung. In diesem Sinne habe ich auch schwach und stark aufsaugend aufgefaßt wissen wollen.

Im übrigen wird noch einmal betont, daß es nicht darauf ankommt, eine Lymphknotengruppe diesem oder jenem Extrem, also dem zentralen oder peripheren Typ zuzuordnen. Es kommt vielmehr darauf an, ob man ihrem anatomischen Verhalten nach schließen muß, ob der Lymphknoten stark oder weniger stark gespeichert hat und ob das begründet werden kann aus dem Verhalten der regionären Organe oder der Gesamtkrankheit. Bei gleichmäßiger Belastung, z. B. chronischen Fällen von Sepsis, Urämie, Basedow und ähnlichen, bleiben dauernd Unterschiede bestehen, selbst wenn alle Lymphknoten die Zeichen der starken Aufsaugung, also Sinuskatarrh haben (s. Kapitel 2: Lymphknoten bei der Agranulocytose). Aber auch einzelne Gruppen, auch einer Seite, können aus schwach aufsaugenden in stark aufsaugende Typen verwandelt werden, je nach den Vorgängen in den benachbarten Organen. Dafür habe ich seinerzeit den Sinuskatarrh in den Achsellymphknoten beim Brustdrüsenkrebs aufgeführt, das ist durch die experimentelle Darstellung des Sinuskatarrhs nach örtlicher Infektion am Tier durch *Nischii* und *Wätjen* bewiesen.

### Die Lymphknoten bei Leukämien und Anämien.

Wie die früheren Untersuchungen, sind auch die neuen Beobachtungen aufgebaut auf der systematischen Untersuchung aller Lymphknoten-

gruppen eines Menschen, dessen Krankengeschichte nach dem besten Können einer Klinik geklärt worden war. Das der Deutung und Beschreibung zugrundeliegende Material ist nach Abschluß der ersten Veröffentlichung über Lymphknoten aus den Sektionsfällen der Jahre 1928 bis 1931, aus den Pathologischen Instituten der Universitäten Köln und Tübingen gesammelt worden. Es sind zusammen etwa 35 Fälle. Außerdem sind die Lymphknoten von 16 Meerschweinchen in der Abhandlung über die Blutresorption verwertet worden, insgesamt also 50 Fälle mit je 6 Lymphknotengruppen. Das macht eine Gesamtsumme von weit über 1000 Lymphknoten aus. Dennoch ist die Zahl der Fälle für die einzelnen Erkrankungen der Anämien und Leukämien klein, bei den Hauptgruppen 5—8 Fälle, aber es wurden bewußterweise nur solche Menschen zur Untersuchung herangezogen, deren Vorgeschichte in den erforderlichen Einzelheiten bekannt war.

Die Lymphknoten wurden in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin-Azur II nach *Maximoff* gefärbt.

### 1. Blutaufsaugung in Lymphknoten bei Anämien und Leukämien.

Beim Studium der Lymphknoten bei Blutarmut und Blutkrankheiten fiel alsbald auf, daß die Sinus in sehr zahlreichen Lymphknoten bald strotzend mit Blut gefüllt waren, wie bei frischer Einschwemmung oder daß viele rote Blutkörperchen im Zelleib vergrößerter Reticulumzellen (oder Sinusendothelien ?) lagen, oder das Blutpigment in dicken Schollen sichtbar war, zum Teil im Sinus zum Teil in den lymphatischen Strängen. Solche Bilder waren uns von den erwähnten früheren Studien wohl bekannt. Sie waren bei Stauung und in Aortenknoten bei Sepsis, in den Achselknoten nach Probeexcisionen aus der Mamma und seltener in den Leistenknoten aufgefallen. Meist waren in den regionären Organen, Milz, Lunge, Mamma usw. Blutaustritte sicher und so haben wir sie auch unterstellt, wo der Nachweis unmöglich war, nämlich in der Region der Leistenlymphknoten<sup>1</sup>.

Es lag zunächst nahe, diesen Befund mit der Blutarmut in Verbindung zu bringen und dazu schienen besonders die Fälle von perniziöser Anämie zu berechtigen. Bei diesem Leiden fanden sich nämlich in allen untersuchten Lymphknoten, gleichgültig welcher Gruppe, allerdings mit starken Gradunterschieden, rote Blutkörperchen mit den typischen Merkmalen der perniziösen Anämie: Anisokorie, Poikilocytose, Megalocyten. Es war uns schwer abzulesen, daß es körpereigene rote Blutkörperchen waren, die offenbar aus massenhaft kleinsten Blutungen in benachbarten Organen überall ihren Weg in die Lymphsinus gefunden hatten. Die Erythrophagie innerhalb der Reticulumzellen war ganz auffallend stark, stand fast im Vordergrund des Befundes. Auch ein Fall von Hämato-blastenleukämie 280/31 (s. Abschnitt 8) hatte eine ziemlich erhebliche

<sup>1</sup> Virchows Arch. **267**, 174 (1927).

Blutresorption in den Lymphsinus einiger Lymphknotengruppen, und zwar des Mediastinums, der Aorta und des Gekröses, geringen Umfanges in den Lymphknoten des Halses. Er hatte keine aufgesaugten roten Blutzellen in den Lymphsinus der peripheren Lymphknoten.

Solche Erfahrungen deckten sich mit den uns bekannten Verhältnissen der Aufsaugung von Blut und anderem Material, das irgendwie in die Lymphbahnen gerät. Die Bevorzugung zentraler Lymphknoten, insbesondere der Gruppe benachbart zur Milz, an der Lendenaorta, war sehr verständlich.

Jedoch war der einfache Zusammenhang: Blutungen bei Stauung, Anämie oder Leukämie und Aufsaugung in die entsprechenden Lymphknoten nicht immer einleuchtend. Wir beobachteten Lymphknoten, deren Sinus massenhaft mit frischen roten Blutkörperchen vollgestopft waren, deren Träger eine langanhaltende schwere Anämie hatten und denen so wohlgestaltete Blutkörperchen kaum zugetraut werden konnten. Auf der anderen Seite kamen Fälle vor, die eine ganz besonders schwere Blutarmut hatten und deren Sinus keine Blutkörperchen enthielten. Aus der Krankengeschichte vieler solcher Fälle ging hervor, daß eine oder mehrere Bluttransfusionen zur Bekämpfung der Blutkrankheit oder Blutarmut vorgenommen worden waren und wir haben uns bemüht, den Zusammenhang zwischen den Bluttransfusionen und der Blutresorption in die Lymphknoten zu klären. Daher wurden alle untersuchten Fälle mit und ohne Bluttransfusion, mit und ohne Blutarmut daraufhin geprüft. Da Bluttransfusionen im allgemeinen nur bei Blutarmut angewendet werden, steht uns nur ein menschlicher Fall von Bluttransfusion ohne schwere Blutarmut zur Verfügung (163/31). Ein Fall von Basedow, der in äußerst schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik kam, jedoch mit 60% Hb und annähernd regelrechtem Blutbild, wurde 5 Tage vor dem Tode mit einer ausgiebigen Bluttransfusion behandelt (vgl. Tabelle 3, Nr. 9). Er wies lediglich in den Lymphknoten an der Leberpforte und an der Aorta die Merkmale der Blutresorption auf: Einschwemmung frischer roter Blutkörperchen in die Lymphsinus, alle anderen Knoten waren frei davon. Eine Unterscheidung, ob transfundiertes oder körpereigenes Blut in die Lymphknoten aufgesaugt war oder beides, war unmöglich, da arteigenes Blut übergeleitet war. Der Abstand der Bluttransfusion vom Tode mit 5 Tagen war für die Erkennung von Blutaufsaugung in die Lymphknoten, wie wir noch zeigen können, denkbar günstig.

Diesem Mangel an Bluttransfusionen am normalen Menschen konnte durch Tierversuche bis zu einer gewissen Grenze abgeholfen werden. Die Versuchsanordnung war bestimmt, das etwa in Lymphknoten eines normalen mit Bluttransfusion behandelten Tieres auftretende Blut in Schnittpräparaten nachzuweisen, es von körpereigenem Blut zu unter-



scheiden, und Ort und Zeit des Auftretens im Lymphknoten bzw. den Lymphknotengruppen kennenzulernen.

Daher wurden normalen, d. h. dem Stall entnommenen Meerschweinchen Bluttransfusionen mit gewaschenem Hühnerblut gemacht. Zum Vergleich dienten 2 normale Meerschweinchen und 2 andere Tiere, die 15 und 48 Stunden vor der Tötung Kochsalzinfusionen in die Halsvenen erhalten hatten in einer der eingespritzten Blutmenge von 5 bis 12 ccm entsprechenden Menge.

Die normalen Meerschweinchen hatten kein Blut in den Lymphknoten. Die mit Kochsalz behandelten hatten Erythrocyten in den Sinus je eines Lymphknotens im Mediastinum bzw. im Mesenterium, in letzteren mit Erythrophagie in geringem Umfange.

12 Meerschweinchen erhielten Bluttransfusionen, 3 in das Herz, 9 nach Freilegung in die Halsvenen. Der Tod erfolgte einmal im Shock  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Einspritzung. Die übrigen Tiere wurden getötet nach 6 Stunden 2, nach 12, 15, 24 Stunden je 1, nach 2 Tagen 1, nach 3 Tagen 2, nach 4, 5, 6 Tagen je 1. Von den Tieren war eines, das nach 6 Stunden getötet wurde, im Puerperium, ein anderes, das nach 6 Tagen getötet wurde, trächtig.

Bei allen behandelten Tieren waren stets körpereigene Blutkörperchen in den aortalen Lymphknoten nachzuweisen, sogar schon bei dem Tiere, das  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Einspritzung im Shock erlag (vgl. Tabelle 2, Nr. 1). Sie waren um Reticulumzellen in den Sinus geballt. Im weiteren Abstand von der Bluttransfusion vermehrt sich die Zahl der Lymphknoten, in denen Blut und auch Erythrophagie im Sinus nachzuweisen war, für die einzelnen Gruppen zeigen sich folgende Werte:

Tabelle 1. *Blutaufsaugung  $\frac{1}{2}$  Stunde bis 6 Tage nach einer Bluttransfusion an Meerschweinchen (12 Fälle).*

| Lymphknoten an der Aorta .. in $\frac{12}{12}$ aller Fälle |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| „  | im Mediastinum. in $\frac{7}{12}$ aller Fälle  |                          |
| „  | am Halse . . . . . „ $\frac{8}{12}$ „ „        | (regionär zur Injektion) |
| „  | in der Achsel .. in $\frac{5}{12}$ aller Fälle |                          |
| „  | im Gekröse . . . . . „ $\frac{4}{12}$ „ „      |                          |
| „  | in der Leiste .. „ $\frac{2}{12}$ „ „          |                          |

Hierbei wäre zu bemerken, daß die Zahlen für Hals- und vielleicht auch Achselknoten sicherlich erhöht sind durch den blutigen Eingriff am Halse zur Vornahme der Einspritzung. Es fällt dann besonders auf, daß die peripheren und die Gekröselymphknoten erst spät und im ganzen selten an der Blutresorption beteiligt sind (s. Tabelle 2). Wenn aber besondere Bedingungen vorlagen, einmal eine eben überstandene Geburt, das andere Mal eine Trächtigkeit in der Mitte der Tragzeit, dann war die Blutaufsaugung fast in allen Lymphknoten vorhanden.

Alle Tierversuche haben als gemeinschaftlichen Befund, daß es sich bei der Resorption von Blut stets um körpereigenes Blut handelte, niemals um das transfundierte Vogelblut. Andererseits beweist das negative Ergebnis der mit Kochsalzinfusion behandelten Tiere, daß die Injektion von Flüssigkeit diesen Erfolg nicht allein herbeiführt. Immerhin erwecken die Lymphbahnen der Lymphknoten der so behandelten Tiere den Eindruck der Stauung und der Füllung mit Exsudat ohne Zellen. Jedenfalls kann bei der Übertragung dieser Versuche auf den Menschen geschlossen werden, daß unter den aufgesaugten Blutkörperchen in den Lymphknoten durchaus nicht die übertragenden Zellen den Vorrang haben oder gar allein dort anwesend sein müßten.

Tabelle 2. *Beteiligung der Lymphknoten an der Blutresorption im Sinus nach einer Bluttransfusion (Meerschweinchen).*

| Nr. | Tier Nr. | Zeit nach der Bluttransfus. in Std. | Injektionsort | Leiste | Mesenterium | Achsel | Hals | Mediastinum | Aorta |
|-----|----------|-------------------------------------|---------------|--------|-------------|--------|------|-------------|-------|
| 1   | 7        | 1 $\frac{1}{2}$                     | Vena jug.     | ////   | ////        | ////   | //// | ////        | +     |
| 2   | 2        | 6                                   | Herz          | ////   | ////        | ////   | +    | +           | +     |
| 3   | 10       | 12                                  | Vena jug.     | ////   | ////        | ////   | //// | ////        | +     |
| 4   | 15       | 15                                  | Vena jug.     | ////   | ////        | ////   | +    | +           | +     |
| 5   | 4        | 24                                  | Herz          | ////   | ////        | +      | +    | +           | +     |
| 6   | 12       | 2×24                                | Vena jug.     | ////   | ////        | ////   | +    | ////        | +     |
| 7   | 8        | 3×24                                | Vena jug.     | ////   | ////        | ////   | +    | ////        | +     |
| 8   | 5        | 3×24                                | Vena jug.     | (+)    | (+)         | +      | +    | +           | +     |
| 9   | 11       | 4×24                                | Vena jug.     | ////   | ////        | +      | +    | +           | +     |
| 10  | 6        | 5×24                                | Vena jug.     | ////   | +           | ////   | //// | ////        | +     |

Bei besonderen Allgemeinzuständen:

|    |            |      |           |      |   |   |      |   |   |
|----|------------|------|-----------|------|---|---|------|---|---|
| 11 | 3 Puerpera | 6    | Herz      | +    | + | + | //// | + | + |
| 12 | 14 Gravida | 6×24 | Vena jug. | //// | + | + | +    | + | + |

Das wichtigste Ergebnis dieser Versuchsreihe ist, daß am normalen Tiere bei Überschuß von Blutzellen im strömenden Blut eine große Anzahl dieser Zellen die Blutbahn verläßt und auf dem Lymphwege zu den Lymphknoten gelangt und hier resorbiert wird. Dieser Vorgang vollzieht sich, was die Beteiligung der Lymphknoten anbelangt nach Menge und Geschwindigkeit der Zufuhr in bestimmter Reihenfolge: allen voran die Aortenlymphknoten, dann die Lymphknoten in Mittelstellung: Mediastinum und Hals, dann die peripheren Lymphknoten Achsel und Leiste und mit ihnen etwa zugleich die Gekröselymphknoten.

Das Verhalten der Gekröselymphknoten ist auffallend, da sie bezüglich resorptiver Leistung in den meisten Fällen mit den Aortenlymphknoten auf einer Stufe stehen. Da wir uns das Auftreten roter Blutkörperchen in den Lymphknoten nicht anders vorstellen können als durch einen Austritt aus der Blutbahn im Nachbargebiet, ist es verständlich, daß Milz und Leber mit dem ihnen eigenen Mechanismus der Durchströmung und der Resorption im Reticulum bzw. in Kupffer-

zellen am meisten rote Blutzellen dem strömenden Blute entziehen. Auch bei der Lunge steht ein Austritt von Erythrocyten im Einklang mit der Erfahrung am Sektionstische, daß kurz nach Bluttransfusionen oder Kochsalzinfusionen ein Lungenödem so gut wie regelmäßig angetroffen wird. Die Beteiligung der Halslymphknoten ist höher durch den Eingriff zur Vornahme der Einspritzung, ebenso in der Achsel. Für Hals-, Achsel-, Leisten- und Gekröselymphknoten sind wir auf die Unterstellung von Blutungen im Nachbargebiet angewiesen, um das Erscheinen von roten Blutkörperchen in den Lymphsinus zu erklären. Jedenfalls reiht sich bei dieser parenteralen Resorption der Gekröselymphknoten den peripheren Lymphknoten an, unbeschadet seiner starken resorptiven Leistung aus dem Darmlumen<sup>1</sup>. Die hier im Tierversuch festgestellte Reihenfolge der Lymphknoten bei der Aufsaugung im Überschuß vorhandener Blutzellen wird sich in allen Abschnitten dieser Studie wiederfinden. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind die gleichen, wie die von *Friedheim* bei intravenöser Injektion von grobdispersen Farbstoffen. Auch in seinen Tabellen ist die gleiche Abstufung der Lymphknoten zu erkennen, in der sie sich an der Speicherung der ihnen deshalb notwendigerweise lymphogen zufließenden Farbpelchen beteiligen. Er bezeichnet die Lymphknoten, im Gegensatz zu den primären Blutfiltern Leber und Milz, als sekundäre Blutfilter.

Die Anwesenheit von roten Blutkörperchen in den Lymphsinus von Lymphknoten des *Menschen* ist schwieriger zu beurteilen, weil, wie schon oben ausgeführt, solche Befunde häufiger zu erheben sind. Wenn Blutungen oder Blutaufsaugung in den Nachbarorganen feststehen, ist eine Einschwemmung in die Sinus verständlich. Sie ist aber auch dann verständlich, wenn wegen des Bestandes einer Anämie oder Leukämie eine hämorrhagische Diathese besteht. Und da gerade diese Leiden die Indikation für Bluttransfusionen ausmachen, muß man von vornherein auf große Verschiedenheiten bezüglich der Lymphknotengruppenbeteiligungen an der Blutresorption gefaßt sein. Wir wissen aber durch *Friedheim*, daß auch beim Menschen die gleiche Verteilung von Farbstoffen auf die Lymphknoten vorkommt wie am Tier, z. B. bei allgemeiner Anthrakose.

In der Tabelle 3 sind die beobachteten Fälle mit Bluttransfusion zusammengestellt, Fälle, die auch in den folgenden Kapiteln zum Teil wegen anderer Befunde verwertet worden sind. Sie sind getrennt aufgeführt, je nach dem eine oder mehrere Bluttransfusionen gemacht sind und sind untereinander geordnet nach der Zeit, die nach der letzten Bluttransfusion bis zum Tode verstrichen ist. In dem ersten Teile sind Fälle mit akuten Verblutungsanämien und chronischen Anämien enthalten, in der zweiten Hälfte verständlicherweise nur Fälle mit chronischen Anämien.

<sup>1</sup> Vgl. Nachtrag bei der Korrektur.

Tabelle 3. *Beteiligung der Lymphknoten an der Blutresorption im Sinus (Mensch).* a) Nach einer Bluttransfusion.

| Nr. | Sekt.-Nr. | Diagnose                             | Hämoglobin %    | Zeit des Todes nach der Bluttransfusion | Achsel | Leiste | Gekröse | Hals | Media-stinum | Aorta | Bemerkungen                         |
|-----|-----------|--------------------------------------|-----------------|---|--------|--------|---------|------|--------------|-------|-------------------------------------|
| 1   | 224/31    | Drohende Verblutung und Strumektomie | ?               | 24 Std.                                 | —      | —      | —       | —    | —            | —     | Halsoperation                       |
| 2   | 139/31    | Blutung bei Placenta praevia         | ?               | 24 Std.                                 | —      | —      | —       | —    | —            | —     |                                     |
| 3   | 225/31    | Blasenblutung aus Varix              | 42              | 24 Std.                                 | —      | +      | +       | —    | —            | —     | Prostataoperation vor einigen Tagen |
| 4   | 307/30    | Agranulocytose                       | 14              | 24 Std.                                 | —      | —      | —       | —    | —            | —     |                                     |
| 5   | 309/28    | Magenkrebs                           | ?               | 24 Std.                                 | (+)    | (+)    | —       | —    | +            | (+)   |                                     |
| 6   | 236/30    | Chronische Glomerulonephritis        | sehr niedrig 11 | 48 Std.                                 | —      | —      | —       | —    | —            | —     |                                     |
| 7   | 294/31    | Rec. Glomerulonephritis              | 24              | 2 × kurz hintereinander 4 × 24 Std.     | (+)    | —      | —       | —    | —            | (+)   |                                     |
| 8   | 255/31    | Echinococcus Ikterus                 | 4,2 Mill. E.    | 4 × 24 Std.                             | —      | —      | (+) ×   | —    | +            | +     | Laparotomie                         |
| 9   | 163/31    | Basedow                              | 60              | 5 × 24 Std.                             | —      | —      | —       | —    | —            | +     |                                     |

b) Nach mehreren Bluttransfusionen (Mensch).

| Nr. | Sekt.-Nr. | Diagnose            | Hämoglobin % | Zahl der Bluttransfus. | Letzte      | Vorletzte | Achsel | Leiste        | Gekröse | Hals  | Media-stinum | Aorta |
|-----|-----------|---------------------|--------------|------------------------|-------------|-----------|--------|---------------|---------|-------|--------------|-------|
| 10  | 186/31    | Myeloische Leukämie | 44           | 2                      | 24 Std.     | 10 Tagen  | —      | —             | —       | —     | —            | —     |
| 11  | 24/31     | Agranulocytose      | 16           | 13                     | 24 Std.     | 14 Tagen  | —      | (+)           | —       | (+) × | —            | —     |
| 12  | 136/31    | Ca. des Pankreas    | 30           | 7                      | 2 × 24 Std. | 8 Tagen   | —      | —             | —       | —     | —            | —     |
| 13  | 198/31    | Agranulocytose      | 40           | 2                      | 3 Tagen     | —         | (+)    | +             | —       | —     | +            | +     |
| 14  | 240/31    | Echinococcus        | 37           | 3                      | 3 Tagen     | —         | (+)    | +             | +       | +     | +            | +     |
| 15  | 41/30     | Agranulocytose      | 25           | 10                     | 3 Tagen     | —         | +      | +             | +       | +     | +            | +     |
| 16  | 120/31    | Sekundäre Anämie    | 15           | 3                      | 5 Tagen     | —         | +      | +             | +       | +     | +            | +     |
| 17  | 144/31    | Leukämie            | 53           | 4                      | 6 Tagen     | —         | +      | +             | +       | +     | +            | +     |
|     |           |                     |              |                        | 8 Tagen     | —         |        |               |         |       |              |       |
|     |           |                     |              |                        | 10 Tagen    | —         |        |               |         |       |              |       |
|     |           |                     |              |                        |             |           |        | vergleiche 12 |         |       |              |       |
|     |           |                     |              |                        |             |           |        | vergleiche 10 |         |       |              |       |

× Operation im Nachbargebiet einige Tage vor dem Tode. (+) wenig rote Blutzellen oder Erythrophagie in den Lymphsinus. + reichlich rote Blutzellen oder Erythrophagie in den Lymphsinus.

*Eine* Bluttransfusion innerhalb 24 Stunden vor dem Tode bei drohender Verblutung an einem sonst nicht anämischen Menschen ausgeführt, hat keine Blutresorption in die Lymphknoten zur Folge.

Bei schwerer, länger bestehender Anämie (s. Tabelle 3, Nr. 5) kommt die Blutaufsaugung hier und da zum Ausdruck. Sie ist größer nach der Zahl der beteiligten Lymphknoten und vor allem auch der Menge der eingeschwemmten Zellen 4 Tage nach der Bluttransfusion, und bereits wieder kleiner am 5. Tage. Eine besondere Bevorzugung zeigen die aortalen Lymphknoten, aber viel weniger als im Tierversuch. Sie bestand niemals am Hals und nur einmal nach einer Laparotomie in einem Gekröselymphknoten. Im großen und ganzen besteht also eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Tierversuch. Ein großer Unterschied besteht aber darin, daß die Blutresorption überhaupt viel weniger in Erscheinung tritt. Es besteht auch kein künstlicher Überschuß an Erythrocyten, da die zugeführte Menge sicher nicht einmal ausreicht, um die normale Zahlenmenge der roten Blutzellen auch nur zeitweise im strömenden Blute zu erhalten. Wenn man unmittelbare in der Tabelle gekennzeichnete Operationsfolgen in Abzug bringt, ist es sogar überraschend, daß die besonderen Allgemeinzustände durch das Grundleiden nicht förderlich auf die Blutresorption wirken. Der zweite Teil (b) der Tabelle 3 bietet ein ganz anderes Bild dar. Sowie die Zahl der Bluttransfusionen größer ist, kommt es zu stärkeren Einschwemmungen gegebenenfalls in allen Lymphknoten und es läßt sich leicht aus der Tabelle ablesen, daß der anatomische Befund ganz allgemein und stark ausgebildet ist vom 3.—6. Tage nach der Bluttransfusion. Innerhalb dieser Tage ist die Zahl der vorangehenden Bluttransfusionen von förderndem Einfluß. Aber das Grundleiden der Blutarmut scheint von geringer, ja gar keiner Bedeutung zu sein. Liegt die Bluttransfusion nur 1—2 Tage zurück oder 8 und mehr Tage, so sind die Lymphknoten wiederum leer. Innerhalb der kritischen Zeit vom 3.—6. Tage steigern sich die Bilder von der einfachen Einschwemmung bis zur stärksten Erythrophagie.

Eine Reihenfolge in der Beteiligung der Lymphknoten an der Blutresorption ist nicht durch Zahlen wiederzugeben, weil die Fälle nach der Anzahl der Bluttransfusionen und der Spannung zwischen Transfusion und Sektion, nicht zuletzt aber durch die verschiedenen Grundleiden zu wechselvoll zusammengekommen sind. Eine Reihenfolge läßt sich aber durch gewisse Vorsprünge in der Ausbildung der Erythrophagie und noch mehr in der Masse der aufgenommenen roten Blutzellen bilden und dabei ist wiederum festzustellen, daß allen voran die Lymphknoten an der Leberpforte und Aorta Blut speichern, alsdann die Lymphknoten im Mediastinum und am Halse und in weiterem Abstände die an Achsel und Leiste und mit ihnen fast in gleicher Form die Lymphknoten im Gekröse. Diese Knotengruppe fällt sogar oft durch gänzlichen Mangel an Beteiligung auf. Das hat zu bedeuten, daß für die Abstufung der

Speicherungsbilder die Zufuhr das Entscheidende ist und nicht nur die Bereitschaft oder die künstlich erhöhte Bereitschaft (vgl. *Friedheim*).

Als gesichertes Ergebnis ist demnach zu betonen, daß die wiederholte und besonders die oft wiederholte Bluttransfusion zu immer umfangreicherer und immer dichterter Einschwemmung in die Lymphsinus führt. Eigenartigerweise ist diese Einschwemmung immer auf die Sinus beschränkt und die Erythrophagie deutet an, daß die Masse der Erythrocyten auch im Sinus zugrundegeht oder weiter fortgespült wird, was bei dem schubweisen Massenangebot verständlich ist.

Wegen des Gegensatzes des Befundes bei einmaliger und bei wiederholter Bluttransfusion verringern sich die Zweifel, daß hier etwa zufällige Befunde bei hämorrhagischer Diathese vorgetäuscht sein könnten. Außerdem sind in beiden Gruppen, einmaliger und wiederholter Bluttransfusion, oft gleiche Krankheitsbilder vertreten, aber die Krankheitsdiagnosen sind untereinander sehr verschieden, ohne daß dadurch das einheitliche Ergebnis beeinflusst wäre.

*Wir fassen also zusammen: 1. Die Bluttransfusion bei Anämie und Leukämien führt beim Menschen bei einmaliger Ausführung zu geringer Blutresorption in den Lymphknoten mit einem Höhepunkt um den 4. Tag, mit einem Vorrang der Aortenlymphknoten und auffallendem Mangel an Beteiligung der Gekröselymphknoten. 2. Bei wiederholter Bluttransfusion wird zwischen 3. und 6. Tage nach der letzten Einspritzung in allen Lymphknoten Blut in größerer Menge aufgesaugt, auch hierbei fällt auf, daß der Gekröselymphknoten schwach beteiligt ist trotz seiner sonst anerkannten resorptiven Leistungen.*

Dieses Ergebnis steht in allerbestem Einklang mit den Versuchen einmaliger Bluttransfusion am gesunden Tiere und den Ergebnissen von *Friedheim* an menschlichen und tierischen Lymphknoten und sind von wesentlicher Bedeutung für die Morphologie der Lymphknoten überhaupt bei Anämien und Leukämien, wie wir in den folgenden Abschnitten zeigen werden.

## 2. Die Lymphknoten bei der Agranulocytose.

In diesem Abschnitt sollen die Lymphknoten beschrieben werden bei einer Erkrankung, die der Allgemeininfektion nahesteht oder mit ihr verbunden ist. Sie schließt sich daher an die früheren Untersuchungen über Lymphknoten bei akuter und chronischer Allgemeininfektion an. Es sind die Krankheitsfälle von sog. Agranulocytose oder Aleukie.

Die Krankengeschichte der untersuchten Fälle — 6 an der Zahl — gleichen sich außerordentlich. Die Kranken gehören verschiedenen Lebensaltern an, von 17½ bis zu 53 Jahren. Sie erkrankten unter zunehmenden Anzeichen von Müdigkeit und Blässe. Sehr häufig stellen sich schon zu Beginn der Erkrankungen Blutungen ein, aus dem Zahnfleisch oder auch an der Haut. Sie werden aber auch manchmal ver-

mißt. Sie leiden gegen Ende ihres Lebens an Fieber und reaktionslosen Nekrosen der Haut und Schleimhaut bis zu vollendeter Gangrän. Das Blutbild ist gekennzeichnet durch eine starke allgemeine Anämie. Die Werte für Hämoglobin liegen zwischen 16 bis höchstens 48%, die Werte der Erythrocyten um 1, höchstens 2 Millionen. Die Leukocyten sind stark vermindert, und zwar vor allem auf Kosten der polymorphkernigen Leukocyten. Die Lymphzellen sind mit entsprechend hohem Hundertsatz vertreten.

Bei dem Vergleich der 6 untersuchten Fälle machte sich ein sehr bemerkenswerter Unterschied geltend in dem Sektionsbefund der jugendlichen und älteren Kranken. Das Ergebnis des makroskopischen und mikroskopischen Befundes und die wichtigsten Angaben aus der Krankengeschichte sind in einer Tabelle wiedergegeben. Die einzelnen Fälle sind hier innerhalb ihrer Altersgruppe nach der Länge ihrer Krankheit geordnet worden (s. Tabelle 4).

Es zeigt sich, daß die Werte der Leukocyten um so höher liegen, je länger die Krankheit gedauert hat, obwohl sie im einzelnen Falle fast immer die niedrigsten Werte darstellen, die im Laufe der Krankheit erreicht wurden. Der Unterschied ist bei den Jugendlichen deutlicher als bei den älteren Menschen. Auch der Hundertsatz für die granulären Formen erreichte die tieferen Werte je länger die Krankheit dauerte. Die jungen Menschen haben jedoch durchweg beträchtlich höhere Werte als die alten, im Durchschnitt 33 : 7%.

Die Unterschiede des anatomischen Befundes sind viel größer als nach den Unterschieden im klinischen Befunde erwartet werden durfte. Die Jungen haben eine vollständige Aplasie des Knochenmarkes, d. h. sie besitzen eigentlich nur noch Fettmark, auch in den platten Knochen (Wirbel). Das ist im Alter zwischen 17 und 19 Jahren besonders schwer zu bewerten. Außerdem haben sie auch eine außerordentlich eindrucksvolle Verödung des lymphatischen Gewebes, vor allem in der Milz und in den Lymphknoten, deren Einzelheiten noch näher geschildert werden sollen.

Die älteren Menschen zwischen 44 und 53 Jahren haben im Gegensatz hierzu ein hyperplastisches Mark, nicht nur in den platten Knochen, sondern auch im Oberschenkel, das bis zu  $\frac{2}{3}$  wieder in blutbildendes, überwiegend lymphatisches Mark verwandelt erscheint. Das ist umgekehrt für dieses Alter besonders stark zu verwerten<sup>1</sup>. Außerdem sind Teile des lymphatischen Systems in deutlicher Hyperplasie zunächst in der Milz. Die Milz zeigt mit der Länge der Krankheitsdauer sogar eine Vergrößerung des Gewichtes bis zu 420 g, aber auch die Milz eines 14 Tage

<sup>1</sup> Man kann sich übrigens im Zweifelsfalle gleich bei der Sektion überzeugen, ob hyperämisches Fettmark oder echt hyperplastisches Mark vorliegt: das hyperplastische sinkt in Formalin oder in Wasser zu Boden, während das blutreiche Fettmark schwimmt (Schwimmprobe).

Tabelle 4.

| Sekt.-<br>Nr. | Klinische<br>Diagnose             | Alter<br>und<br>Geschlecht          | Krank<br>seit | Fieberhaft<br>seit | Hämo-<br>globin<br>% | Leuko-<br>cyten-<br>zahl | Granu-<br>läre<br>% |
|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| 198/30        | Aleukie,<br>aplastische<br>Anämie | 19j. ♂                              | 8 Wochen      | 4 Wochen           | 40                   | 950                      | 48                  |
| 41/30         | Aleukie                           | 18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> j. ♂ | 16 „          | 12 „               | 25                   | 1830                     | 25                  |
| 24/31         | Aleukie,<br>aplastische<br>Anämie | 17j. ♂                              | 32 „          | 12 „               | 16                   | 3200                     | 27                  |
| 307/30        | Aplastische<br>Anämie             | 44j. ♀                              | 6 „           | 2 „                | 14                   | 700                      | 8                   |
| 184/31        | Agranulocytose,<br>Aleukie        | 56j. ♂                              | ?             | 3 „                | 48 <sup>1</sup>      | 1000 <sup>1</sup>        | 12 <sup>1</sup>     |
| 292/31        | Aleukämische<br>Lymphadenose      | 53j. ♂                              | 20 „          | 14 „               | 25                   | 1132                     | 2                   |

bzw. 6 Wochen alten Falles (307/30) von 130 g Gewicht bestand mikroskopisch aus dichtgedrängtem lymphatischen Gewebe. Die größeren Milzen waren zwar lichter, aber die Gesamtmenge des lymphatischen Gewebes war dennoch vergrößert und durch Anwesenheit zahlreicher plasmazellähnlicher Zellformen gekennzeichnet. Auch die Lymphknoten zeigten Andeutungen der Hyperplasie auf, die jedoch nur bei kurzem Bestand der Krankheit auch makroskopisch in Erscheinung treten. Die Lymphknoten waren bis zu Haselnußgröße verdickt. Die länger verlaufenden Fälle hatten aber unscheinbare Lymphknoten. Meist war aber ein deutlicher Verfall der Lymphzellen festzustellen.

Der Unterschied der beiden Gruppen besteht also darin, daß Teile des blutbildenden Gewebes beim Alter im Zustand der lymphatischen Hyperplasie angetroffen werden. So kommt es auch, daß der äußerste Fall, ein 53jähriger Mann, nach 20 Wochen langem Krankenlager klinisch nicht als Aleukie in Erscheinung trat. Es fehlte einmal eine deutliche Verminderung der Blutplättchen, andererseits waren die Vergrößerung der Milz und Reticulocyten schon noch während des Lebens feststellbar, daher neigte man klinisch zu der Diagnose der aleukämischen Lymphadenose, wenn auch vergrößerte Lymphknoten nicht gefunden werden konnten. Jedoch reiht sich dieser Fall vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte zwanglos den übrigen Fällen an.

<sup>1</sup> Blutstatus 14 Tage vor dem Tode, die übrigen 1—2 Tage vor dem Tode.



*Agranulocytose.*

| Lympho-Monocyten % | Milz         |                          | Knochenmark              | Leber                           | Lymphknoten   |
|--------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|---|
|                    | Gewicht in g | Befund                   |                          |                                 |   |
| 58                 | 170          | Blutreich                | Aplasie                  | Kupfferzellen ++                | Vergrößert. Schwund der Lymphocyten. Sinuskatarrh zentral             |
| 75                 | 150          | Verödung                 | „                        | „                               | Vergrößert. Starke Verödung. Fibröser Sinuskatarrh zentral            |
| 73                 | 160          | „                        | „                        | „                               | Klein. Verödung. Sinuskatarrh peripher, fibröser Sinuskatarrh zentral |
| 92                 | 130          | Lymphatische Hyperplasie | Lymphatische Hyperplasie | Infiltration der Glissonscheide | Klein. Hyperplasie. Verfall. Sinus eng                                |
| 88 <sup>1</sup>    | 200          | Desgl.                   | Desgl.                   | —                               | Desgl.  |
| 95                 | 420          | Desgl.                   | Desgl.                   | Infiltration der Glissonscheide | Klein. Verödung und fibröser Katarrh zentral                          |

Es sei hinzugefügt, daß die Kupfferzellen in allen Fällen deutlich hervortraten aber bei den aplastischen viel deutlicher als bei den hyperplastischen. Außerdem stimmt in 2 Fällen aus der Altersgruppe eine lymphzellige Durchsetzung der *Glissonschen* Scheide gut zu der allgemeinen lymphatischen Hyperplasie. Es soll auch in Übereinstimmung mit dem klinischen Eindrucke der aleukämischen Lymphadenose bei 292/31 eine gewisse Ähnlichkeit zu dem anatomischen Befunde beginnender lymphatischer Leukämie gar nicht geleugnet werden, wenn auch die Kleinheit der Lymphknoten und das Blutbild den Fall davon absondern (s. unten S. 226). Das wird noch deutlicher nach der Beschreibung der Lymphknoten herauskommen.

Die Lymphknoten bei der Aleukie der Jugendlichen bieten folgendes Bild: Makroskopisch sind die Lymphknoten nach kurzem Krankenlager (198/30) und auch nach längerem (41/30) leicht vergrößert, nach dem längsten Krankheitszustand (24/31) ausgesprochen klein.

1. Die *Achsellymphknoten*<sup>2</sup>. 198/30. Lymphatisches Gewebe ausgesprochen gelichtet, Reticulumzellen und Fasern stark vermehrt bis zu großen zellarmen Faserbündeln im Bereich des lymphatischen Gewebes. Lymphzellen klein. Zentren nicht vorhanden. Sinus schmal, auch im Mark. Hier gut erhalten rote Blutzellen zwischen den engen Maschen.

41/30. Lymphocyten außerordentlich vermindert, zugunsten der Reticulumzellen und Fasern, auch hier große Gebiete kernarm und faserreich. Lymphzellen

<sup>2</sup> Die Befunde der eingeschwemmten roten Blutkörperchen und des Blutpigmentes siehe Abschnitt 1 (Blutresorption).

klein, keine Zentren. Sinus erweitert, massenhaft rote Blutkörperchen, im lymphatischen Gewebe Blutpigment.

24/31. Lymphatisches Gewebe ohne Zentren, stark eingeengt, vermehrte Reticulumzellen. Lymphzellen verkleinert, teilweise pyknotisch, teils karyolytisch, auch große Zellen mit verklumpten Kernen, zahlreiche eosinophile Myelocyten. Lymphsinus verbreitert, teilweise zelliger Sinuskatarrh mit vielen blaßkernigen Makrophagen. Hier Blutpigment in großen Mengen, viele Kokkenhaufen mit den morphologischen Merkmalen der Staphylokokken.

Die Achsellymphknoten zeigen eine beträchtliche Verminderung der Lymphocyten und eine Vermehrung des Reticulums, also eine einfache bindegewebige Induration, wie sie im Alter in peripheren Lymphknoten auch vorkommen. Mit der Länge des Krankheitsbildes tritt Sinuskatarrh hervor, der Zerfall der Lymphocyten im Lymphknoten wird deutlicher.

2. *Die Leistenlymphknoten.* 198/30. Breite bindegewebige Kapsel mit tief einschneidenden Trabekeln. Lymphatisches Gewebe ohne Zentren, lockerer als gewöhnlich. Reticulumzellen etwas vermehrt. Sinus nicht hervortretend, zum Teil allerdings erweitert und voller roter Blutkörperchen.

41/30. Lymphatisches Gewebe wechselnd dicht besetzt mit Lymphzellen, meist vermindert, daneben außer Reticulumzellen basophile Zellen mit nierenförmigem großen hellen Kern wie Monocyten. Reticulumzellen um die Gefäße verdichtet, Blutpigment im lymphatischen Gewebe. Lymphsinus äußerst weit, vollgepropt mit roten Blutkörperchen.

24/31. Lymphatisches Gewebe auf ganz schmale Straßen eingeengt, vermehrte Reticulumzellen und Fasern. Lymphzellen mit allen Zeichen des Zerfalles (Pyknose, Karyolyse). Lymphsinus beträchtlich breiter als die Lymphstränge, Sinuskatarrh, Blutpigment, Kokken.

Die Leistenlymphknoten weichen kaum von den Achsellymphknoten ab, im Beginne Verminderung, zuletzt Zerfall der Lymphzellen, bei längerer Krankheitsdauer auch hier ausgeprägter Sinuskatarrh.

3. *Die Gekröselymphknoten.* 198/30. Leicht vergrößert, Lymphstränge und Lymphsinus gleich breit, keine Zentren. Dichte Anordnung von Lymph- und Monocyten, viel Reticulumzellen. Sinus fibrös (frische lymphovasculäre Induration).

41/30. In der Rinde spärliche Reste lymphatischen Gewebes, wie ausgepinselt. Im übrigen Lymphsinus fibrös. (An der Leberpforte gleicher Bau, nur Massen von Blutkörperchen in den Sinus.)

24/31. Rinde dicht mit Zentren, Mark hat kümmerliche Stränge. Im Sinus teils zelliger Katarrh, teils fibröse Umwandlung. Lymphocyten im Zerfall.

Die Gekröselymphknoten haben eine beträchtliche Verminderung des lymphatischen Gewebes erfahren, zum Teil mit starken Zerfallserscheinungen mit Lymphzellen. Nach kurzem Krankenlager Vergrößerung, jedoch zur Hälfte auf der Verbreiterung der Sinus beruhend. Alle Lymphknoten zeigen einen fibrösen Katarrh, der mit der Länge der Krankheit zellarmer und faserreicher erscheint, also offenbar älter ist.

4. *Die Aortenlymphknoten.* 198/30. Unscheinbare Lymphknoten, mehr Reticulumfasern als Lymphzellen in den Lymphsträngen erwecken den Eindruck faserreichen Bindegewebes. Pyknose der Lymphocytenkerne, plasmazellähnliche Formen darunter. Lymphsinus den Knoten septierend, teilweise mit roten Blutkörperchen vollgepropt, teils zellig und bindegewebig verdichtet.

41/30. Leicht vergrößert, ganz spärliches lymphatisches Gewebe, wie Inseln

zwischen den Sinus. Die Lymphzellen zwar an Zahl vermindert aber reich an Protoplasma, zum Teil wie Monocyten, zum Teil ausgesprochen wie Plasmazellen, keine Zerfallerscheinungen. Lymphsinus fibrös in der Achse, zellig in der Randzone verdichtet. Hier viel Blutpigment.

24/31. Kleine Lymphknoten, verlorene Inseln mit pyknotischen Lymphzellen. Lymphsinus stärkst verbreitert zu fibrösen Strängen.

Die Aortenlymphknoten zeigen mit der Länge der Krankheit fortgeschrittene stärkste lymphovasculäre Induration und ausgedehnte Verödung des lymphatischen Gewebes. Die Lymphocyten zeigen nach

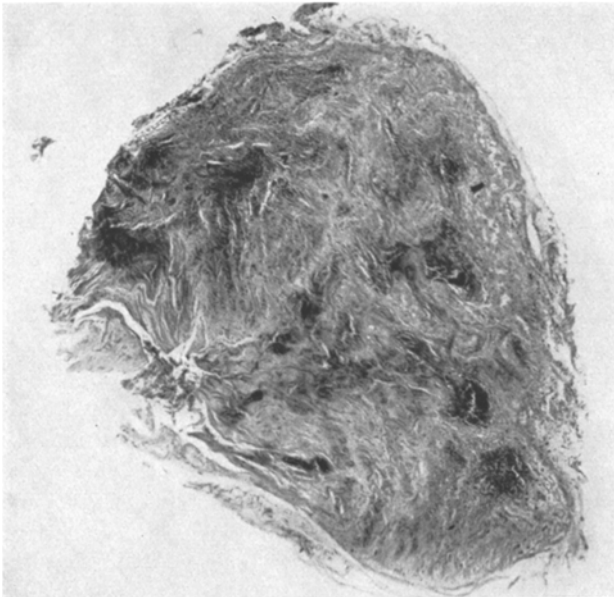


Abb. 1. Lymphknoten an der Aorta nach monatelanger Agranulocytose (24/31). Starke Induration. Reste lymphatischen Gewebes mit allen Zeichen des Unterganges.

kürzerer Krankheitsdauer eine Umwandlung zu Plasmazellen, bei längster Krankheitsdauer Zerfall ohne daß eine Umwandlung in Plasmazellen als vorangegangen glaubhaft gemacht werden könnte.

5. *Die Mediastinallymphknoten* (an der Trachea). 198/30. Etwas vergrößert, keine Zentren, überwiegend deutliche Plasmazellen, im ganzen dicht angeordnet, spärliche Kohle im Reticulum. Lymphsinus am Hilus zelliger Sinuskatarrh.

41/30. Leicht vergrößert. Lymphocyten stark gelichtet, wie ausgepinselt, klein, zum Teil mit Pyknose, wenig Kohle im Reticulum der Lymphstränge. Lymphsinus stark erweitert, vollgestopft mit roten Blutzellen.

24/31. Nicht untersucht, da die entsprechenden Knoten stark verkreidete Bezirke aufwiesen (großer tuberkulöser verkreideter Primärkomplex).

Die mediastinalen Lymphknoten zeigen nach kurzer Krankheitsdauer Umwandlung zu Plasmazellen, nach längerer ausgesprochener Verödung und beginnendem Zerfall.

6. *Die Lymphknoten am Halse.* 198/30. Leicht vergrößert, Lymphstränge gelichte, Lymphzellen mit verklumpten Kernen, große basophile Zellen mit Kernverklumpung, sehr viel Reticulumzellen, keine Faservermehrung. Kapsel verdickt, kernarm, Lymphsinus und die Stellen der Zentren erweitert wie bei Stauung.

41/30. Leicht vergrößert, lymphatisches Gewebe dicht, kleine und große Lymphzellen. Große Annäherung an die Plasmazellform bei den meisten Zellen. Lymphsinus septierend, Achse fibrös, Rand gesperrt durch dicht gedrängte rote Blutzellen.

24/31. Lymphstränge stark verschmälert, inselförmig zwischen sehr breiten zellig fibrösen Lymphsinus. Die Lymphocyten klein, größtenteils mit Kernverklumpung.

Die Lymphknoten am Halse sind also mit zunehmender Krankheitsdauer immer ärmer an Lymphzellen, sie zeigen Zerfall oder Neigung zu plasmazelliger Umwandlung. Diese Gruppe ist die einzige, in der sich die Befunde nicht streng nach der Krankheitsdauer einordnen lassen, Zerfall bereits nach kurzer Krankheit, Hyperplasie in deutlicher Ausbildung nach längerem Bestand. Dazu ist zu bemerken, daß 198/30 eine umfassende Gangrän in der Mundschleimhaut und im Rachen, 24/31 eine beiderseitige Gaumenmandelnherausnahme durchgemacht hatten. Der Sinuskatarrh ist der Krankheitsdauer entsprechend stets stark bis zur ausgesprochenen lymphovaskulären Induration.

Die Lymphknotenbefunde bei der Agranulocytose in der Jugendgruppe ergeben ganz allgemein nach kurzem Krankenlager Vergrößerung der Lymphknoten, später kleine Lymphknoten.

Die peripheren Lymphknoten, Lichtung und retikuläre Hyperplasie der Lymphstränge, im Spätstadium Neigung zu Zerfall und Annäherung an den stark speichernden Typ (Sinuskatarrh).

Die zentralen Lymphknoten zu Beginn Entwicklung monocytärer und plasmazellulärer Formen und lymphovaskuläre Induration. Zugleich aber stärkste Verödung des lymphatischen Gewebes und endlich Zerfall.

Die Mediastinalknoten zu Beginn Entwicklung von Monocyten und Plasmazellen und Sinuskatarrh. Später starke Verödung und Zerfall. Das bedeutet Annäherung an den stark speichernden (zentralen) Typus von vornherein, jedoch in geringerem Ausmaße.

Die Halslymphknoten anfangs wie periphere Lymphknoten (jedoch Verfall bei regionärer Gangrän), später Entwicklung von Monocyten und Plasmazellen und bindegewebige Verhärtung der Sinus, ganz spät Verödung, also vollständige Annäherung an den stark speichernden Typ der zentralen Lymphknoten.

Die Agranulocytosen der Jugendgruppe bringt also eine Annäherung an den stark speichernden Typ schließlich bei allen Lymphknoten heraus, zuletzt an den peripheren Lymphknoten, früher an Hals- und Mediastinum. Die Verödung des lymphatischen Gewebes setzt bei den peripheren Lymphknoten, mit einfachem Schwund ein und endet mit allgemeinem Zerfall, bei den zentralen Lymphknoten kommt es zunächst zu Entwicklung protoplasmareicher Formen. Der Zellgehalt vermindert

sich bis zu krasser Verödung der lymphatischen Stränge, deren Zellen schließlich auch zerfallen. Die Hals- und Mediastinallymphknoten schwanken bezüglich Aufsaugung und Zustand des lymphatischen Gewebes zwischen diesen Extremen. Diese Unbeständigkeit läßt erkennen, daß hyperplastische Zellformen um so leichter zustande kommen, je stärker die Resorption des Lymphknotens ist und daß die Verödung um so ausgesprochenener ist, je länger die Resorption anhält.

Die Lymphknoten bei der Agranulocytose älterer Leute haben folgende Befunde: makroskopisch sind die Lymphknoten in keinem Falle vergrößert, im Gegensatz zu dem mikroskopischen Befunde.

1. *Die Achsellymphknoten.* 307/30. Lymphknoten ganz diffus mit kleinen Lymphzellen besetzt, keine Zentren. Lymphzellenwucherung in der Kapsel und im benachbarten Fettgewebe. Reticulum zart und weitmaschig. Sinus nicht abgrenzbar. Kleine Zusammenballungen der Lymphzellen.

184/31. Stark basophile Lymphocyten infiltrieren in lichten Strängen die Achsen der Lymphsinus. Breite Strecken lymphatischen Gewebes ohne abgrenzbare Sinus. Viel Kernverklumpungen.

292/31. Dicke Lymphzellenstränge, auch perikapsulär im Fettgewebe. Zartes Reticulum. Solide Zentren. Lymphsinus oft nicht abgrenzbar oder schmal und leer.

Die Achsellymphknoten zeigen also bei kurzem Krankenlager eine diffuse Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit Wucherung der Lymphknoten in die Kapsel und das benachbarte Fettgewebe und strangförmig inmitten der Sinus. Bei längerem Krankenlager Zerfall nicht erkennbar wie bei den Frühfällen. Die Sinus treten eigenartigerweise in allen Stadien ganz zurück.

2. *Die Leistenlymphknoten.* 307/30. Struktur wie die Achsellymphknoten, jedoch stärkere Zerfallserscheinungen.

184/31. Regelrechte Struktur, Sinus schmal und leer, Kernverklumpung, teils starke einfache Induration.

292/31. Stark gegliederter Lymphknoten mit gut abgrenzbarem Sinus. Lymphatisches Gewebe voll, Lymphzellen klein aber wohl erhalten.

Die Leistenlymphknoten zeigen nach kurzem Krankenlager teilweise diffuse Hyperplasie, beidemale mit ausgedehntem Zerfall. Nach längerem Krankenlager kein krankhafter Befund. In allen Fällen stark zurücktretende Sinus.

3. *Die Gekröselymphknoten.* 307/30. Lymphzellenwucherungen über die Kapsel in das Fettgewebe. Dichte Markstränge. Lymphocytenwucherung in den Achsen der Lymphsinus. Ziemlich starker Zerfall der Lymphocyten.

184/31. Sehr kleine Knoten. Spärliche Rindensubstanz, spärliche Markstränge, kleine Lymphzellen mit viel Kernverklumpungen. Die Marksinus stark erweitert, leer.

292/31. Rindensinus mit Zentren, breite Marksubstanz. Die Lymphzellen gelichtet. Pyknose, Zusammenballungen. Sinus sehr stark erweitert, bei mäßigem Zell- und Fasergehalt.

Die Gekröselymphknoten zeigen überall Zerfall. Nach kurzem Krankenlager Hyperplasie. Sehr schwache Sinusreaktion in allen Krankheitsstadien bei Vergleich mit der Jugendgruppe.

4. *Die Aortenlymphknoten.* 307/30. Klein, kaum auffindbar. Lymphzellenwucherung über die Kapsel hinaus. Die übliche Septierung durch die Lymphsinus angedeutet durch entsprechend abgesetzte Stränge lichten lymphatischen Gewebes.

184/31. Nicht auffindbar, makroskopisch mit Ganglien verwechselt.

292/31. Nicht vergrößert. Lymphatisches Gewebe dünn, Zusammenballungen, Kernverklumpungen, sehr ungleichmäßig. Die Sinus mit fibrösen Achsen, mäßig zellreichen Randpartien.

Die Aortenlymphknoten sind sehr klein, einmal gar nicht auffindbar. Überall Zerfallserscheinungen, nach kurzem Krankenlager deutliche

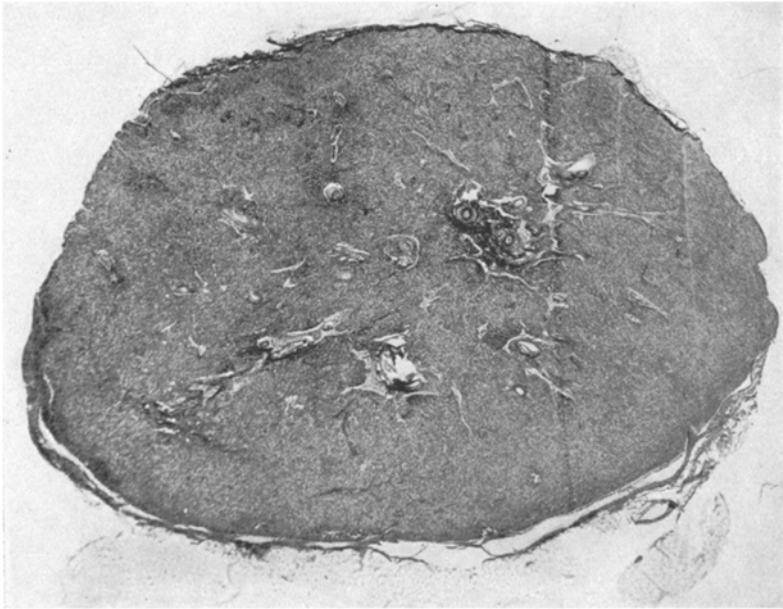


Abb. 2. Lymphknoten am Halse nach 2wöchiger Agranulocytose (307/30). Lymphatische Hyperplasie mit Degeneration der Lymphocyten.

Ansätze von Wucherung. Nach längerem Krankenlager zwar lympho-vasculäre Verhärtung, aber doch schwach verglichen mit den großartigen Reaktionen bei den jugendlichen Fällen.

5. *Die mediastinalen Lymphknoten.* 307/30. Große Lymphknoten mit abgeheilten bindegewebigen Tuberkeln. Nicht auswertbar. Lymphknoten an der Subklavia: keine Zentren, zartes Reticulum. Diffuse Anordnung der Lymphzellen. Auch in den Achsen der Lymphsinus. Gesamtanordnung locker. Zusammenballungen. Lymphsinus nicht abgrenzbar.

184/31. Klein, wenig Kohle im lymphatischen Gewebe, vereinzelt im Lymphsinus. Sinus weit. Lockerer zelliger Katarrh. Die Lymphzellen zum Teil protoplasmareich. Tuberkel.

292/31. Volles lymphatisches Gewebe. Lymphzellen teils protoplasmareich, teils zusammengeballt, kein Zerfall. Sinus erweitert, kein geschlossener Katarrh, rote Blutkörperchen frei oder phagocytiert.

Die Mediastinallymphknoten zeigen entweder diffuse Hyperplasie mit unscheinbarem Sinus, mit wenig Zusammenballung. Die Lymphzellen sind meist wohl erhalten, zum Teil sogar protoplasmareich. Die Sinus bieten leichte Grade des zelligen Sinuskatarrhs.

6. *Die Halslymphknoten.* 307/30. Wucherung der Lymphzellen über die Kapsel ins Fettgewebe. Lymphzellenwucherung in den Achsen der Sinus. Ganz unscheinbare Lumina, meist gar nicht abzugrenzen. Überall kleine Lymphzellen ohne Zerfall (Abb. 2).

184/31. Keine Zentren. Lymphzellenwachstum in den Achsen der Lymphsinus. Sinus schmal und leer. Protoplasmareiche Formen der Lymphocyten, aber deutliche Lichtung der lymphatischen Gebilde.

292/31. Sehr klein, keine Zentren. Sinus erweitert. Prall mit roten Blutkörperchen gefüllt.

Die Lymphknoten am Halse zeigen die Anzeichen der Hyperplasie nach kurzer Krankheitsdauer. Bei längerer Krankheitsdauer kein krankhafter Befund.

Die Lymphknoten bei der Agranulocytose der Altersgruppe bleiben also makroskopisch stets unscheinbar. Die peripheren Lymphknoten zeigen nach kurzem Krankenlager eine Vermehrung der Lymphzellen, so daß die Sinus ganz verschwinden. Nach längerem Bestande sind sie erkennbar und markieren so die Lymphstränge von der Lymphzellenwucherung innerhalb der Lymphsinus. Bei sehr langer Krankheitsdauer ist keine Hyperplasie vorhanden, so daß keine Abweichung von der Norm besteht. Jedoch kann vorausgreifend gesagt werden, daß die sekundäre Anämie derselben Altersgruppe eine stärkere retikuläre Hyperplasie in den Lymphsträngen aufweist. Die Neigung zu Zusammenballungen und zum Zerfall wechselt und ist nur bei kurzem Bestande der Krankheit deutlich.

Die zentralen Lymphknoten haben nach kurzem Bestand meist noch erkennbare Lücken an Stelle der schmalen Sinus, so daß sich die Hyperplasie in den lymphatischen Strängen und innerhalb der Sinus abhebt. Die Neigung zur Zusammenballung und Verfall wechselt. Nach längerem Bestande findet sich in dem Knoten ein lockerer fibröser Katarrh oder lymphovasculäre Verhärtung und Verminderung oder Verfall des lymphatischen Gewebes.

Die mediastinalen Lymphknoten verhalten sich bei kurzer Krankheit wie die peripheren Knoten. Bei längerem Bestande zeigen sie lockeren zelligen Katarrh. Unter den Lymphzellen treten protoplasmareiche Formen auf. Die Knoten bleiben also in der Entwicklung des Sinuskatarrhs hinter den Spätformen des Sinuskatarrhs in den zentralen Lymphknoten zurück. Die Halslymphknoten verhalten sich nach kurzer und längerer Krankheit wie die peripheren Lymphknoten.

Die Agranulocytose der Älteren zeigt also nach kurzem Krankenlager eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes in den Lymphknoten, die jedoch nicht zur Vergrößerung der Knoten führt, sondern zu einem

scheinbaren Umbau der Lymphknoten: Die Lymphzellen sind vermehrt, innerhalb des lymphatischen Gewebes und in dicken Strängen innerhalb der Sinus. Das Lumen der Sinus kann dabei zusammenfallen. In diesem Zustand kann es zu Zerfallserscheinungen kommen. Die Erscheinungen der Aufsaugung wie Sinuskatarrh und Spätfolgen entwickeln sich nur in geringem Umfang an den zentralen Knoten und noch geringer an den mediastinalen Lymphknoten. Bei Sinuskatarrh zeigen sich auch protoplasmareiche Formen im lymphatischen Gewebe. Bei Spätfolgen des Sinuskatarrhs Verminderung und Zerfall der Lymphzellen, auch wenn die anderen Lymphknoten keinen Zerfall zeigen.

Auch für die alten Leute gilt, je stärker die Aufsaugung um so eher hyperplastische Zellformen, je länger sie dauert, um so deutlicher die Verödung des lymphatischen Gewebes.

Der Vergleich der Lymphknotenbefunde der Agranulocytose bei Jugendlichen und Älteren ergibt: daß bei der Jugendgruppe die Entwicklung des Sinuskatarrhs und seiner Spätfolgen in Abstufung von den zentralen zu den peripheren Lymphknoten im Vordergrund steht. Die Verödung des lymphatischen Gewebes geht mit der Umbildung der Sinus Hand in Hand. Die Altersgruppe hat als besonderes Gepräge die Wucherung der Lymphzellen bei kurzem Krankheitslager, so daß die Sinus ganz verschwinden können. Sinuskatarrh und seine Spätformen können in ihrem Ausmaß gar nicht verglichen werden mit den gewaltigen Befunden bei der Jugendgruppe, dementsprechend kommt es auch in viel beschränkter Weise zu einer Verminderung der Lymphzellen. *Für die Lymphknoten gilt allgemein, daß Wucherung der Lymphzellen und Wucherung der Sinusendothelien sich weitgehend ausschließen*<sup>1</sup>. Die zellige Wucherung des Sinus begünstigt aber die Entwicklung protoplasmareicher Formen der Lymphzellen, im Falle der Agranulocytose bis zu förmlichen Plasmazellen.

Im Lichte dieser Betrachtung ergibt sich die Bedeutung der Zentren. In ihrer soliden geschlossenen Form aus kleinen Lymphzellen (Follikeln) bedeuten sie Vermehrung, die Zentren mit den großen hellen Zellen, sind gebunden an erhöhte Aufsaugung und kommen deshalb vorzugsweise in den Gekröselymphknoten vor.

#### *Die Formen der Agranulocytose.*

Trotz der Beschränkung unserer Ausführungen auf die Lymphknoten soll in aller Kürze auf die pathologische Anatomie der Agranulocytose überhaupt eingegangen werden. Vgl. dazu Tabelle 4.

Die Jugendgruppe hatte kleine verödete Milzen, vollständig aplastisches Mark und Verödung der Lymphknoten mit starken Sinusreaktionen. Ebenso sind die Kupfferzellen in der Leber vermehrt und vergrößert. Die Altersgruppe hat mit der Krankheitsdauer zunehmend vergrößerte

<sup>1</sup> Vgl. Ausnahmen von dieser Regel, S. 274.



Milzen, und zwar durch lymphatische Hyperplasie, ebenso ist das Knochenmark lymphatisch hyperplastisch. In den Lymphknoten anfangs Wucherung der Lymphzellen, später noch auffallend regelmäßige oder auch verödete Lymphknoten. Die Lymphzellenwucherung ist auch in der Glissonscheide der Leber vorhanden. Die Sinus reagieren kaum, auch die Kupfferzellen in der Leber sind spärlich vermehrt.

Es handelt sich also bei unseren Jugendlichen um einen unaufhalt-samen Zerfall der Lymphzellen und große resorptive Leistungen des Bindegewebes, im Alter um regeneratorsche Lymphzellenwucherungen bei schwachen Aufsaugungsleistungen. Das Absinken der weißen Blut-zellen auf niedere Werte und die hohen relativen Lymphzellenwerte, die klinisch ein ähnliches Bild ergeben, beruht also bei der Jugendgruppe auf dem allgemeinen Verfall der blutbildenden Organe, daher auch der Verfall der Blutplättchenwerte und der granulären Leukocyten. Die Rolle der Allgemeininfektion bei diesem Krankheitsbilde kann nur eine sekundäre sein, da die geschilderten Befunde an den Lymphknoten stark abweichen von den Lymphknotenbefunden bei akuter oder chronischer Allgemeininfektion.

Bei unserer Altersgruppe handelt es sich um eine Reaktion der blutbildenden Organe im Sinne der lymphatischen Leukämie, die aber in den allerersten Anfängen stecken bleibt und sich rückläufig ent-wickelt. Daher kommt es nicht einmal zur makroskopischen Vergröße-rung der Lymphknoten, es kommt nicht nur nicht zu einer Ausschwe-mung, sondern zum Absturz der Leukocyten im Blutbild. Der Hyper-plasie des Knochenmarks entsprechend, sind die Blutplättchen auch nicht vermindert, es können sogar Reticulocyten im Blutbild auftreten (292/31). Dieser einseitigen Umstellung der blutbildenden Organe ent-sprechen aber die besonders geringen Zahlen der granulären Zellreihe und die höchsten Hundertsätze der Lymphzellen.

Das Gemeinsame der beiden Gruppen mit Aplasie bzw. Hyperplasie ist, abgesehen von dem Rückgang der granulären Zellen, die rückläufige Entwicklung der Lymphzellen. Das kommt am deutlichsten dadurch zum Vorschein, daß sie auch an Stellen der Wucherung Zerfallserschei-nungen darbieten. Diese kommen immer dann ganz besonders zum Ausdruck, wenn der Kranke ohne besondere Verwicklung seiner Blut-erkrankung erliegt. Sie brauchen nur vereinzelt vorhanden zu sein, wenn Bronchopneumonien das Leben vorher beenden. In unseren Fällen traf das bei 198/30, 184/31 und 292/31 zu. Außerdem kann als besonders kenn-zeichnend in wuchernden Lymphknoten und der Milz die Entwicklung der plasmazellähnlichen Formen vorkommen, die als eine minderwertige Entwicklungsfähigkeit der Lymphzellen ausgelegt zu werden pflegt.

Das vorgelegte kleine Material soll jedoch nicht etwa eine Gesetz-mäßigkeit für die Agranulocytose bei Jungen und Alten beweisen. Davon wird noch weiter unten kurz zu sprechen sein.

Das in Rede stehende Krankheitsbild ist bekanntlich von *W. Schultz* als eine besondere Erkrankung unter dem Namen Agranulocytose beschrieben.

*Schultz* beobachtete es zum ersten Male bei einer 61jährigen Frau mit kurzer Krankheitsdauer, bei deren Sektion ihm der Pathologe versicherte, daß es sich nicht um eine Leukämie handelte. *Schultz* fand den Knochenmarksausstrich als ein „Spiegelbild des Blutbildes“, d. h. er vermißte die granulären Zellen darin, fand aber alle anderen Formen und Stammformen der Blutzellen. *Schultz* faßt sein Krankheitsbild als eine besondere Erkrankung des blutbildenden Apparates, das in einer Schädigung der granulären Reihe besteht und hält die Gangrän in der Mundhöhle und tieferen Abschnitten des Darmkanals und anderen Organen für sekundär. Er bezeichnet in seiner letzten Veröffentlichung das in Frage stehende Bild als einen „Symptomenkomplex“ und eine „Krankheit“.

*Naegeli* gibt *W. Schultz* recht, es handle sich in der Tat um eine charakteristische Krankheit und bezeichnet es als eine Aufgabe der weiteren Forschung, diese Krankheitseinheit schärfer klinisch und pathologisch zu erfassen.

Aus der bereits geleisteten recht umfangreichen Arbeit soll zunächst *Frank* angeführt werden, der von der Agranulocytose eine Krankheitsgruppe abgetrennt hat, die im Blutbilde außer Leukopenie und Agranulocytose, auch Thrombopenie und außer der Gangrän der Mundhöhlen hämorrhagische Diathese zeigt und hat diese Erkrankung Aleucia haemorrhagica genannt. Er hält sie aber für eine primäre Leuko-Myelo-Toxikose mit sekundärer Anämie.

*A. Mager* hat unter Verwertung dieser Bezeichnung bei der klinischen Darstellung von 4 Fällen der Tübinger Medizinischen Klinik bereits betont, daß alle 3 Symptome *nicht bei allen Fällen deutlich* sind.

Zwei dieser Fälle sind in der vorgelegten Übersicht enthalten: 198/30 und 41/30. Wir fügen hinzu, daß gerade bei den Fällen der Altersgruppe, insbesondere bei 184/31, die hämorrhagische Diathese fehlte und klinischerseits (Bezirkskrankenhaus Neuenbürg) Bedenken entstanden, die Krankheit der Aleukie zuzurechnen. Bei 292/31 fehlte die Thrombopenie und lenkte daher den Blick ab von der Agranulocytose. Deshalb muß noch einmal zusammengefaßt werden, unter welchen Gesichtspunkten die einzelnen Fälle in die Tabelle Nr. 4 aufgenommen wurden. In allen Fällen war die *Leukopenie* und *Agranulocytose* vorhanden, ferner bestanden in allen Fällen bei Beginn oder während des Verlaufes *entweder Blutungen* aus und in die Schleimhäute von Mund und Nase, *oder vollendete Gangrän*. Nur starke Blutungen hatten 41/30 und 307/30, nur Gangrän 184/31, alle anderen beides nebeneinander. Nach meiner Auffassung sind aber diese Anzeichen durchaus verwandt. Beide beruhen auf Kreislaufstörungen verschiedenen Grades, die nach *Ricker* als Prästase (Blutungen) und Stase (Nekrose, Gangrän) zu bezeichnen sind. Sie stehen zeitlich und räumlich dicht beieinander. Auch die Gangrän bedarf ja nach Ansicht der meisten Forscher noch besonderer örtlicher Veranlassung, um auf der Grundlage der Bluterkrankung abzulaufen. Die Thrombopenie war nicht maßgebend gewesen für die Einordnung der Krankheitsfälle, weil sie nicht für das Zustandekommen hämorrhagischer Diathese erforderlich ist und dort, wo hyperplastische Reaktionen des Knochenmarks ohnehin vorhanden sind, nicht einzutreten braucht.

Bei der Erfüllung dieser Erscheinungen sprechen wir also von *Agranulocytose* und unterscheiden eine Gruppe mit Aplasie der blutbildenden Organe und eine Gruppe mit lymphatischer Hyperplasie, beide mit alsbaldigem Zerfall. Daher wäre die Diagnose der Agranulocytose in erster Linie eine klinische auf Grund des Blutbefundes. Ob die anatomische Untersuchung hinterher eine Aplasie oder Hyperplasie ergibt, sollte dabei ebensowenig irre machen wie etwa das Ausbleiben der sonst vorhandenen Hyperplasie des Knochenmarkes oder das Schwanke der Milzvergrößerung und ähnliches bei perniziöser Anämie.

*Das Charakteristische am pathologisch-anatomischen Befund der Agranulocytose ist das Verschwinden der granulären Reihe und der Verfall der Lymphzellen bei aplastischen und hyperplastischen Fällen. Dieser Verfall äußert sich entweder in der Entwicklung von Plasmazellen oder in stärkeren Zerfallserscheinungen. Damit ist auch eine befriedigende Übereinstimmung des Blutbildes und des anatomischen Befundes gegeben. Die Lymphzellen halten um so länger, je stärker sie anfangs wuchern. Die oben getroffene Einteilung in jugendliche und ältere Fälle kann nur mit großem Vorbehalt gegeben werden. Es könnte ja sein, daß die Fälle mit vollendeter Aplasie (Aleukie) ihre Hauptzeit nur im jugendlichen Alter haben, wo große Teile des Knochenmarkes allmählich in Fettmark verwandelt werden. Entsprechende Fälle im Schrifttum betreffen auch immer junge Leute, wenigstens unter 40 und bei den höheren Jahren meist unter besonderen Bedingungen, z. B. Schwangerschaft. Andererseits sind Fälle mit dem klinischen Bilde der Agranulocytose im Kindesalter veröffentlicht, bei deren Sektion eine lymphatische Hyperplasie festgestellt wurde (Bantz, Patrassi).*

Eine vollständige Untersuchung der Lymphknoten nach Gruppen gibt nur *Patrassi*, aus ihr entnehme ich für die Achsel-, Leisten- und Halslymphknoten Hyperplasie, Plasmazellformen, Sinuskatarrh „eigenartiges Zusammenfallen von Hyperplasie und Atrophie“. Mediastinallymphknoten regelrecht. Gekröselymphknoten hyperplastisch „Umwandlungserscheinungen“ (Wozu? Verf.), Iliacallymphknoten retikuläre Induration. Im lymphatisch hyperplastischen Knochenmark große Nekrosen. In der Milz Zusammenballungen und mäßige degenerative Erscheinung der Lymphzellen. Abgesehen von den Besonderheiten des Falles bei *Patrassi*, nämlich Nekrose des Knochens und Spontanfrakturen, finden sich bei ihm die wesentlichen Merkmale wie bei unseren Fällen. Er nennt den Fall übrigens „subleukämische Lymphadenose“.

Bei anderen Verfassern sind Lymphknotenbefunde bei der Agranulocytose nicht in der Ausführlichkeit wie bei *Patrassi* dargestellt. In den meisten anatomischen Arbeiten fehlten sogar Angaben über die Lymphknoten, andere Angaben sind für unsere Zwecke nicht verwertbar, entweder weil sie unvollständig sind oder weil sie keinen Hinweis auf die Herkunft des Lymphknotens enthalten. So schreiben die meisten

Verfasser, daß die Lymphknoten keine charakteristischen Veränderungen zeigen (*A. Leon, E. Petri*). Andere erwähnen ausgedehnte Plasmazellwucherungen (*Baltzer*) andere Sinuskatarrh (*Letterer, Rotter*).

Bezüglich anderer blutbildender Organe sind die Angaben im Schrifttum gleichviel ob Aleukie oder Agranulocytose nicht einheitlich, wenn sie auch meistens einen Zellschwund ergeben. Es werden aber sehr oft vergrößerte Milzen und Hyperplasie des Knochenmarkes angegeben, ebenso wechseln die Angaben über das Reticuloendothel (außer den genannten Verfassern, *Leuchtberger, Bock und Wied* u. a.).

Auch in der Zeit vor der ersten Veröffentlichung von *Schultz* sind hierher gehörige Fälle wiederholt beschrieben und soweit Sektionsergebnisse vorliegen, wechseln die Befunde wie unsere zwischen Aplasie und Hyperplasie der blutbildenden Organe. Diese gelten fast immer als subleukämische Lymphadenose, die z. B. *Hirschfeld* für selten erklärt. Aber gerade wegen der fehlenden Vollständigkeit der Lymphknotenbefunde ist ein Vergleich nicht durchzuführen, auch ist nirgends der Versuch gemacht worden, die Schwankungen der Anatomie mit dem Alter der Erkrankung in Übereinstimmung zu bringen.

Aber die von uns auf Grund der Lymphknotenbefunde angeschnittene Frage, nämlich die Unterscheidung zwischen Aleukie und aleukämischer Lymphadenose oder besser ihre Betrachtung als einheitliche Erkrankung nach ihrem gemeinschaftlichen Anzeichen der Agranulocytose ist im Schrifttum schon einige Male besprochen.

*Büttner und Schmidt* beschreiben zunächst einen Fall, der etwa unseren Fällen 184/31 oder 307/30 nach klinischem Verlauf und anatomischem Befunde entspricht. Sie neigen durchaus dazu, das klinische Hauptmerkmal der Agranulocytose zur Grundlage ihrer Einordnung zu machen und erwarten weitere Klärung durch Bekanntgabe neuerer Untersuchung.

Auch *Letterer* ist der Ansicht, daß es nicht auf die restlose Erfüllung aller je vorkommenden Erscheinungen ankäme, bei der Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder, wenn nur die regressiven Knochenmarksveränderungen im Vordergrund stehen. Auch gelegentliche Hyperplasien berechtigen deshalb nicht, an Leukämie zu denken.

Ohne daß wir Gradunterschiede dabei verkennen, alle diese Erkrankungen — Aleukie, Amyelie, aplastische Anämie usw. — liegen in der gleichen Richtung, nämlich der primären Leukotoxikose (*Frank*), die sich im Blutbefunde der Agranulocytose ausdrückt, während die Gradunterschiede durch die Mitschädigung der übrigen Bestandteile in den blutbildenden Organen zustande kommen.

Wir schließen uns im übrigen der Ansicht von *Bock und Wiede* an, daß die primäre Schädigung die unreifen Mutterzellen trifft, halten es aber weder für nötig, noch praktisch möglich, eine strenge Unterscheidung zu machen zwischen Granulo-Leuko-Panmyelotoxikosen oder den verschiedenen Erythrotoxikosen. Denn nach dem klinischen und anatomischen Befunde können sich zwei bis drei solcher Formen verbinden und

der periphere Blutbefund und der anatomische Befund lassen sich nicht zur Deckung bringen, wenn die regenerativ gebildeten Zellen nicht ausgeschwemmt werden. Wir verweisen auf unsere Ausführungen über die Lymphknoten bei der Leukämie, darnach ist die Unterscheidung in einzelne Toxikosen der weißen Blutzellen besonders dann unnötig, wenn schon die Mutterzellen geschädigt werden, die ohnedies nicht unterschieden werden können.

Auf die Bedeutung der Lymphknotenbefunde kommen wir noch einmal kurz zurück bei der Darlegung der Befunde der Lymphknoten bei sekundärer Anämie.

Nach allem ist die Agranulocytose morphologisch das Gegenstück der Leukämie und aleukämischen Lymphadenose. Sie ist mithin eine besondere Form der Bluterkrankung im Sinne einer „Leukotoxikose“ im weitesten Sinne des Wortes und umfaßt viele Fälle, die bisher als subleukämische Lymphadenose bezeichnet wurden.

### 3. Die Lymphknoten bei der sekundären Anämie.

Die Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen von 13 Fällen mit sekundärer Anämie, darunter 3 Fälle von *Verblutung*.

1. 224/31. Verblutung nach Operation einer riesenhaften sub-sternalen Struma, 20 Jahre alter Mann.

2. 139/31. Verblutung bei Placenta praevia accreta, 44 Jahre alte Frau.

3. 225/31. Verblutung aus submukösen Varixknoten der Harnblase bei Hypertrophie der Prostata, 76 Jahre alter Mann.

Die Lymphknoten boten, wie erwartet werden konnte, nichts, was in alleinigen und unmittelbaren Zusammenhang mit der Anämie hätte gebracht werden müssen. Dem Grundleiden bzw. dem Alter entsprechend waren jedoch die Lymphknoten außerordentlich verschieden. 139/31 ein Schulbeispiel für ein regelrechtes Verhalten der Lymphknoten auf der Höhe des Lebens, die Frau war niemals krank gewesen und gebar das siebente Mal. 224/31 war Kretin und hatte unterentwickelte Lymphknoten, die kaum aufzufinden waren. 225/31 hatte typische Befunde des Alters, nämlich Induration und Fettgewebe innerhalb der lymphatischen Stränge, bei den zentralen Lymphknoten (Aorta und Gekröse), daneben eine mäßige Verhärtung der Lymphsinus<sup>1</sup>. Die Reihe der *chro-*

<sup>1</sup> Dieser Fall hatte als Nebenbefund eine Lymphogranulomatose der Achsel-, Hals- und Mediastinalknoten in kaum vergrößerten Lymphknoten und in umschriebenen Bezirken. In Hals- und Mediastinallymphknoten befanden sich diese in nächster Umgebung fibröser Tuberkel mit verblichenen verkalkten Riesenzellen. Dieser Befund war in ähnlicher Weise noch zweimal in unserem Material zu erheben, nämlich bei einem 31jährigen Manne mit Echinococcus der Leber und sekundärer Anämie in 3 Achselknoten (255/31, s. S. 231) und bei einem Falle von akuter Leukämie (280/31, s. S. 268) in einem Halslymphknoten. Doch soll im Rahmen dieser Studie nicht mehr darauf eingegangen werden.

nischen sekundären Anämien umfaßt 10 Fälle, die wiederum in Altersgruppen eingeteilt werden sollen und untereinander nach der Dauer der Anämie.

Die Gruppe des höheren Lebensalters umfaßt 4 Fälle.

1. 120/31. 62jähriger Mann, schwere sekundäre Anämie unbekannten Ursprungs. Dauer etwa  $\frac{1}{4}$  Jahr. Hämoglobin 15%, Leukocyten 1500, granuläre 41%, Lympho- und Monocyten 59%, Milz 110 g, mit retikulärer Hyperplasie, Knochenmark gemischtzellhyperplastisch. Lymphknoten klein. Achsel, Leiste, Aorta und Mediastinum: retikuläre Hyperplasie im Bereich der lymphatischen Stränge, im Mediastinum Kohlespeicherung ebenda. Gekröse hat dicke Markstränge, ebenso die Halslymphknoten. Die Lymphzellen überall regelrecht. In allen Lymphknoten die Anzeichen der Blutaufsaugung in den Sinus im akuten Stadium, nämlich Einschwemmung und Phagocytose in Reticulumzellen, jedoch keine Anzeichen älterer Sinusreaktion oder Sinuskatarrh. Um Mißverständnisse zu vermeiden, ist diese Sinusreaktion etwa 5–10 Tage alt und Folge einer Bluttransfusion (vgl. Kapitel 1: Blutaufsaugung in Lymphknoten bei Anämien und Leukämien).

2. 309/28. 67jährige Frau. Magenkrebs. Dauer der Anämie und Blutbefund nicht mehr feststellbar, schätzungsweise  $\frac{1}{2}$  Jahr. Milz 700 g, Lymphknoten klein. Retikuläre Hyperplasie im Bereich des lymphatischen Gewebes in Achsel, Leiste, Hals, Gekröse- und Mediastinallymphknoten; hier mit Kohlespeicherung. Nur die Aortenlymphknoten haben ausgesprochenen fibrösen Sinuskatarrh, nach dem Bilde der lymphovascular Induration. Sinus der Mediastinallymphknoten voller roter Blutzellen. Marksinus des Gekröselymphknoten lockerer zelliger Katarrh. Lymphzellen regelrecht.

3. 246/31. 51jähriger Mann. Krebs der Gallenblase. Dauer der Anämie  $\frac{1}{2}$  Jahr. Hämoglobin 45%, Leukocyten 8900, granuläre 84%, Lympho- und Monocyten 16%. Milz 760 g, mikroskopisch: zellig hyperplastisch, starke Blutfülle. Lymphknoten klein, in Achsel, Leiste und Mediastinallymphknoten Induration im lymphatischen Gewebe, im Mediastinum mit Kohlespeicherung. Gekröselymphknoten lockerer fibröser Katarrh, Aortenlymphknoten lymphovascular Verhärtung, sonst nirgends Sinusreaktionen. Lymphzellen regelrecht.

4. 136/31. 44jähriger Mann. Krebs des Pankreaskopfes mit Ulceration in das Duodenum. Dauer der Blutarmut etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr. Hämoglobin 20–30%. Leukocyten 1200, Milz 80 g, Knochenmark gemischtzellig, hyperplastisch in mäßiger Dichte. Lymphknoten klein. Induration in den lymphatischen Strängen in Achsel, Leiste, Aorta und Mediastinallymphknoten, hier mit Kohlespeicherung. Halslymphknoten gestaut, im Mark lockerer zelliger Katarrh. Einzelne Aortenknotten haben lymphovascular Verhärtung. Lymphzellen überall regelrecht.

Die Lymphknoten bei sekundärer Anämie im Alter sind also alle klein und dem Alter entsprechend oder verfrüht (44 bzw. 51 Jahre) im Bereich des lymphatischen Gewebes verhärtet. Sie zeigen in der Regel keine hervortretende Reaktion der Sinus mit Ausnahme der dem Krebs benachbarten Lymphknoten, teilweise nur in einzelnen Knoten der betreffenden Gruppe (136/31, Aortenlymphknoten). Die Sinus sind aber auch anderen Ortes der Aufnahme fähig, z. B. für rote Blutkörperchen (120/31). Die noch vorhandenen Lymphzellen sind alle wohl geformt.

*Die sekundäre Anämie im vorgerückten Lebensalter führt also zu einer offenbar langsamen Verminderung der Lymphzellen unter dem Bilde der einfachen Induration und hat am Ende des Lebens keinen akuten Zerfall.*

*Reaktionen mit Hyperplasie sind unbeständig in der Milz und Knochenmark, hier mit allen Blutzellgruppen, entsprechend den Blutbildern der sekundären Anämie, die normale bzw. mäßig erniedrigte Hundertsätze granulärer Form aufweisen. Die Anämie als solche ruft keine Sinusreaktion hervor.*

In der Gruppe des jugendlichen Alters kamen 4 Fälle zur Untersuchung.

1. 294/31. 31jährige Frau, chronische Glomerulonephritis und Urämie. Dauer der Blutarmut, vor allem Uterusblutungen ohne besonderen örtlichen Befund am Uterus, unsicher. In der vorliegenden schweren Form bestimmt kurzfristig. Hämoglobin 24%, Leukocyten 11 600, granuläre 81%, Lympho- und Monocyten 19%, Milz 320 g, mit Nekrosen<sup>1</sup>. Mikroskopisch starker Blutreichtum und mäßige Hyperplasie. Knochenmark gemischtzell-hyperplastisch. Lymphknoten klein, keine Verhärtung, keine Reaktion der Endothelien und Reticulumzellen der Lymphsinus. Diese sind in allen Lymphknoten weit, außer Gekröse- und Leistenknoten und zeigen sehr viele Lymphzellen zwischen den zarten Maschenwerk der Sinus. Diese Lymphzellen sind meist protoplasmareich. An den Zellen bestehen nirgends Verfallserscheinungen.

2. 255/31. 31jähriger Mann. Alveolärer Echinococcus der Leber, Verschlußikterus, Tod an cholämischer Hirnblutung. Dauer der Blutarmut 5–6 Wochen. Hämoglobin (4 Wochen vor dem Tode) 80%, Differenzierung regelrecht, 4% eosinophile Leukocyten. Milz 365 g, hyperplastisch. Lymphknoten mäßig vergrößert. Im Gekröse und Aortenknöten lymphovasculäre Verhärtung, jedoch sehr aufgelockert. In den übrigen Lymphknoten ebenfalls allgemeine Auflockerung des Gefüges. Reticulum der lymphatischen Stränge und der Sinus mit der erwähnten Ausnahme der Gekröse- und Aortenlymphknoten ausgesprochen zart. Lymphzellen zum Teil zusammengeballt, zum Teil pyknotisch, alle stark geschrumpft. Sehr viel Lymphzellen. Sehr viel Lymphocyten dieser Art in den Sinus, so daß die Abgrenzung gegen die lymphatischen Stränge nicht so deutlich hervortritt wie gewöhnlich. Als Nebenfund in 3 Achselknöten einer Seite Lymphogranulomatose (Vielformigkeit der Zellen, Sternbergsche Riesenzellen, vgl. Fußnote auf S. 229).

3. 236/31. 27jähriger Mann. Subakute Glomerulonephritis. Dauer der Anämie etwa  $\frac{1}{4}$  Jahr. Hämoglobin 11%. Leukocyten 1088, granuläre 48%, Lympho- und Monocyten 52%, Milz 415 g, mikroskopisch zellige Hyperplasie und Stauung. Knochenmark mäßig gemischtzell-hyperplastisch. Lymphknoten leicht vergrößert. Lymphknoten an der Leiste ohne Reaktion im Sinus, in der Achsel zelliger Sinuskatarrh, an Aorta und Gekröselymphknoten stärkste lymphovasculäre Verhärtung. Keine Lichtung, wohl aber eine Einengung des lymphatischen Gewebes in den letztgenannten Knöten. Übrige Lymphknoten zeigen alle volle Stränge, mit regelrechten Lymphzellen.

4. 240/31. 30jährige Frau. Alveolärer Echinococcus. Verschlußikterus, Tod an Empyem der rechten Lungenseite. Dauer des Leidens 1 Jahr. Dauer der Anämie etwa 4 Monate. Starke Uterusblutung ohne Lokalbefund. Hämoglobin 37%, Differenzierung regelrecht; 7% Monocyten, 2% eosinophile Leukocyten, Milz 310 g, zellig hyperplastisch. Lymphknoten vergrößert, durch Vermehrung des lymphatischen Gewebes, in den Halslymphknoten, auch innerhalb der Lymphsinus in den Achsen. In den Knöten an Achsel, Hals, Aorta und Mediastinum teilweise Zusammenballungen, Pyknose und Kernverklumpungen der Lymphzellen. Viele davon locker in den Sinus. Im Gekröse- und Leistenknöten verhältnismäßig

<sup>1</sup> Diese Nekrosen stehen unseres Erachtens auf gleicher Stufe wie die ebenfalls nachgewiesenen Schlingennekrosen der Glomeruli und gehören zu den Anzeichen der Urämie.

gut erhaltene Lymphzellen. Lymphovasculäre Induration in Aorten- und Gekröselymphknoten, sonst keine erhebliche Sinusreaktion. Massenhafte Einschwemmung von polymorphkernigen Leukocyten in erweiterten Sinus einiger Aortenlymphknoten.

*Die Lymphknoten bei der sekundären Anämie der Jugendgruppe (um 30 Jahre) sind also um so stärker vergrößert, je länger die Anämie dauert, und zwar durch eine Vermehrung der Lymphzellen. In diesem Zustand kann es bei langandauernder Anämie zu Schwund und Degeneration der*

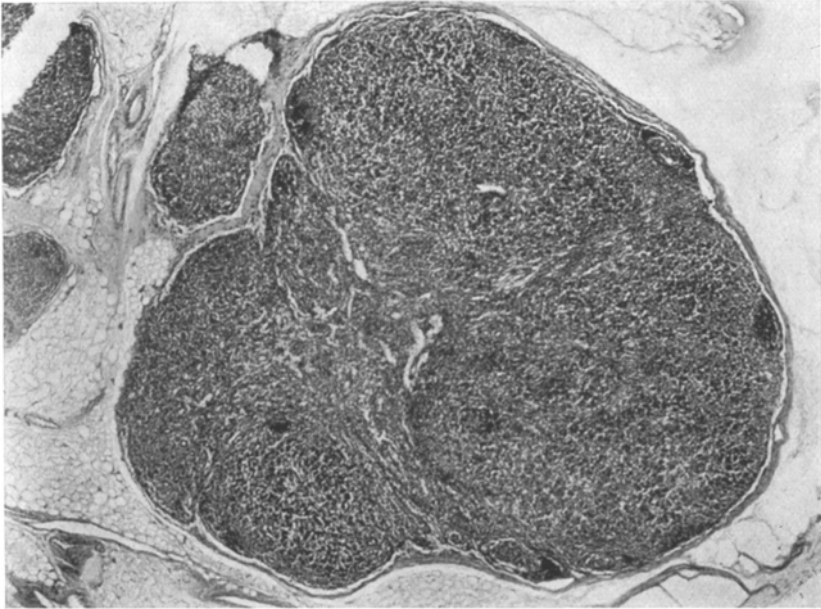


Abb. 3. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln. Achsellymphknoten.

*Lymphzellen kommen ohne retikuläre Hyperplasie. Die Sinus zeigen nur in den zentralen Lymphknoten ältere Reaktion (lymphovasculäre Induration), im übrigen scheinen auf dem Wege der Sinus sehr viel Lymphocyten ausgeschwemmt zu werden. Die Milz war stets beträchtlich vergrößert durch zellige Hyperplasie.*

Die Folgen einer sekundären Anämie auf die Lymphknoten, um es zu wiederholen, bestehen im Alter in langsamem Lymphzellenschwund, in der Jugend in mäßiger einfacher Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Der Sinuskatarrh ist meist nur zentral entwickelt und ist um so stärker, je jünger der Kranke ist und je länger die Blutarmut bestand. Er greift aber nicht auf die übrigen Lymphknoten über und kann in seiner Schwere nicht im entferntesten mit den starken Sinusreaktionen bei der Agranulocytose unserer Jugendgruppe verglichen werden.



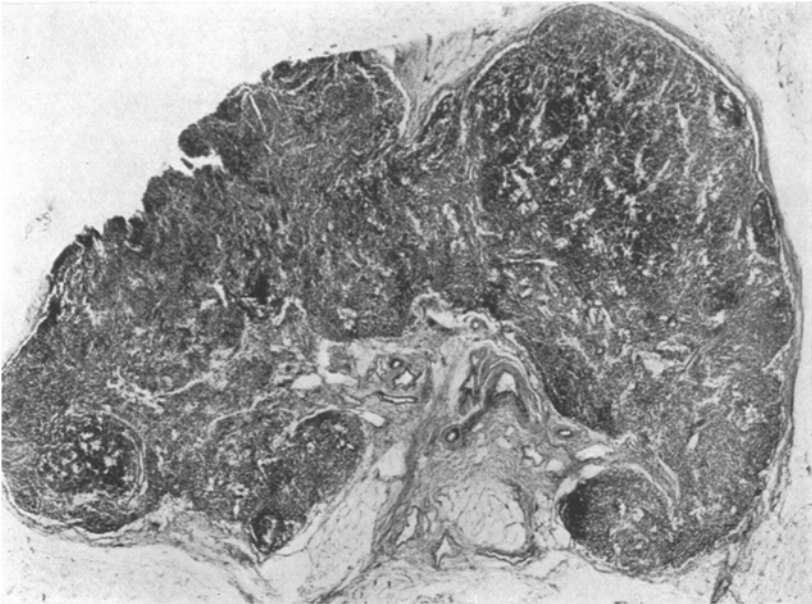


Abb. 4. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln.  
Leistenlymphknoten



Abb. 5. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln.  
Halslymphknoten mit einfacher Induration.

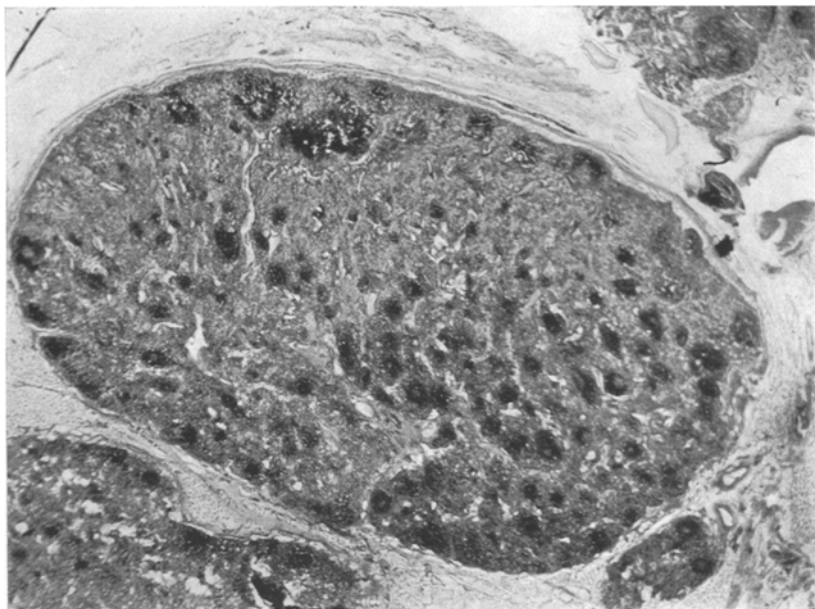


Abb. 6. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln.  
Mediastinallymphknoten mit einfacher Induration.

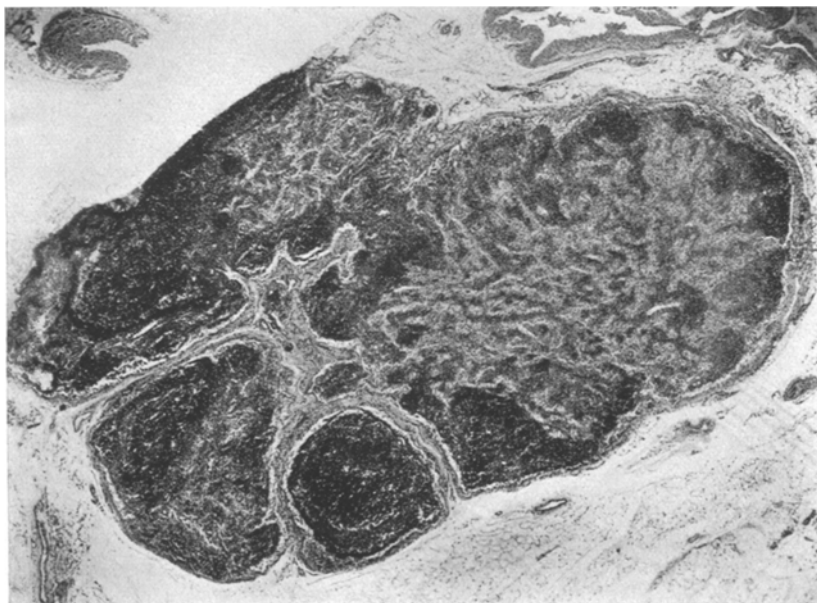


Abb. 7. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln.  
Aortentlymphknoten mit Sinuskatarrh.

*Anhang.* Aus dem frühesten Kindesalter liegt nur ein klarer Fall von sekundärer Anämie bei Rachitis vor (2 $\frac{1}{2}$ -jähriges Kind, Tod an Bronchopneumonie, 281/28) Blutbild und Dauer der Blutarmut unbekannt, Milz 90 g.

Lymphknoten in der Achsel und Leiste ohne Abweichung von der Norm, auch ohne Zentren. Halslymphknoten mit retikulärer Verhärtung im Bereich der Markstränge wie im Alter. Mediastinum zeigt Verödung des lymphatischen Gewebes bis auf spärliche Haufen von Lymphzellen im übrigen retikuläre Induration der Lymphstränge und freie Sinus. Diese retikuläre Verhärtung im Bereich des lymphatischen Gewebes besteht ohne die geringste Kohlespeicherung. Aorten- und Gekröselymphknoten zeigen ungewöhnlich starke Grade von fibrösem Sinuskatarrh. Das

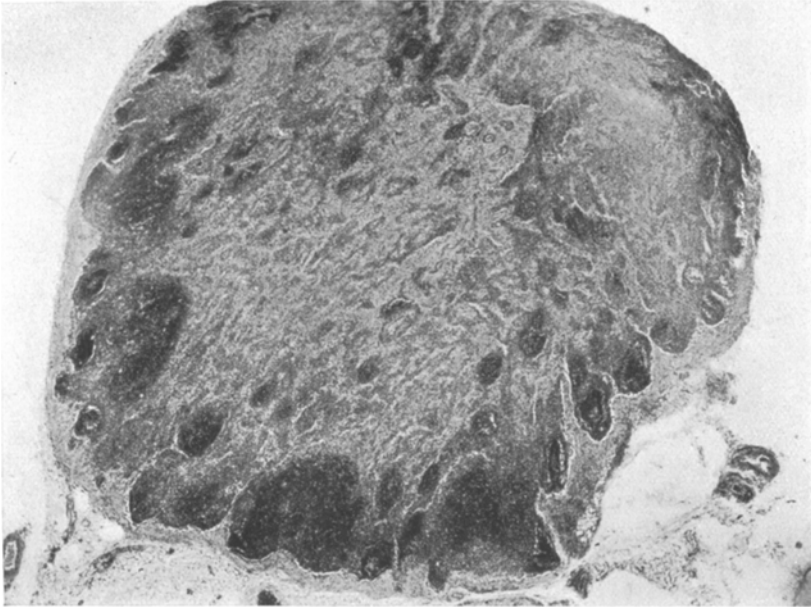


Abb. 8. Die Lymphknoten eines Kindes mit sekundärer Anämie und Rachitis (281/28) Köln. Gekröselymphknoten mit fibrösem Sinuskatarrh.

lymphatische Gewebe entsprechend eingeengt. Die vorhandenen Lymphzellen in allen Lymphknoten ohne Anzeichen des Verfalls (vgl. hierzu Abb. 3–8).

Also in einem Alter, wo meist volle, wenn nicht hyperplastische Lymphknoten vorkommen, findet sich eine Verminderung der Lymphzellen spärlich am Hals, kräftig im Mediastinum nach dem Typ der Altersverhärtung und darüber hinaus. Die zentralen Lymphknoten zeigen die Spätfolgen des Sinuskatarrhs mit entsprechender Einengung des lymphatischen Gewebes.

Die Folgen dieser schweren Anämie, die leider nur an einem Falle untersucht werden konnten, sind in zwei Richtungen bemerkenswert. Einmal durch die Verteilung der Verhärtung. Die auf das lymphatische Gewebe sich erstreckende, die einfache Induration, findet sich hier nicht

an den peripheren Lymphknoten, wohl aber an Hals- und Mediastinal-lymphknoten und weisen damit auf die Gruppenverwandschaft der letztgenannten Lymphknoten zu den peripheren Lymphknoten hin. In strengem Gegensatz dazu, verhalten sich die zentralen Lymphknoten durch die Reaktion der Sinus: Induration.

In den Folgen der Anämie entspricht die Lymphknotenreaktion des frühesten Kindesalters dem der alten Leute, d. h. physiologisch Verhärtung und nur zentral auftretende Sinusreaktionen. Jedoch kann ein Fall, der noch dazu klinisch nicht genügend untersucht war, nicht als Unterlage dienen für eine Verallgemeinerung. Der Fall wird vor allem erwähnt wegen seiner obenerwähnten allgemeinen Bedeutung und als Gegensatz zu den später zu schildernden Befunden bei myeloischer Leukämie im frühesten Kindesalter.

*Die Bedeutung der Lymphknotenveränderungen bei Agranulocytose und sekundärer Anämie.*

Nach der Darstellung der Lymphknotenveränderungen bei Agranulocytose und sekundärer Anämie sollen beide in ihren Hauptzügen noch einmal miteinander verglichen werden. Das ist notwendig, weil neben beiden als dritter Begriff die *aplastische Anämie* steht, zu welcher Diagnose sowohl die Agranulocytose als auch die sekundäre Anämie gelegentlich Veranlassung geben. Das geschieht unter dem Eindruck, daß von seiten des Körpers bzw. seiner blutbildenden Organe weder im roten noch weißen Blutbild noch im Allgemeinbefinden Regenerationserscheinungen zum Ausdruck kommen. Das könnte durch die Anwesenheit von Jugendformen roter oder weißer Blutzellen kenntlich werden. Soweit unsere Erfahrung reicht, ist dieser Blutbefund nur nach einer Seite hin beweisend, nämlich, daß solchen Jugendformen tatsächlich hyperplastische Reaktionen der blutbildenden Organe entsprechen, wenn auch nicht allgemein, so doch in diesem oder jenem Organe. Man braucht sich ja nur die pathologische Anatomie der Leukämien vor Augen zu halten, in denen Jugendformen in Massen im Blutbild vorhanden sind, dabei ist allgemein bekannt, daß die Hyperplasie sich auf *ein* blutbildendes Organ beschränken kann. Aber der Mangel an Jugendformen schließt durchaus nicht aus, daß solche Hyperplasien vorhanden sind, z. B. im Knochenmark der langen Röhrenknochen bei sekundärer Anämie (120/31) und Hyperplasie von Knochenmark und Lymphknoten (307/30) Tabelle 4. Beide Fälle waren klinisch als aplastische Anämie bezeichnet.

Wegen dieser Unbeständigkeit der Hyperplasie in den blutbildenden Organen muß es von vornherein als unvollständig hingestellt werden, wollte man die Lymphknoten allein einem Vergleich unterziehen. Das geht nicht an, selbst wenn die örtlich bedingten Lymphknotenveränderungen durch umfassende Untersuchung aller Lymphknotengruppen ausgeschaltet werden und ein Gesamtbild vorhanden ist.

Wenn wir die Lymphknotenveränderungen bei Agranulocytose und sekundärer Anämie unserer Fälle zusammenstellen, also getrennt nach Jugend- und Altersgruppen, kommt folgendes Bild heraus:

| Lymphknoten bei   |   |
|---|---|
| Agranulocytose  | sekundärer Anämie   |
| Altersgruppe:   |   |
| Lymphatische Hyperplasie und Zerfall<br>(geringe zentrale Sinusreaktion). | Einfache Induration<br>(geringe regionär bedingte Sinusreaktion). |
| Jugendgruppe:   |   |
| Verödung und Verfall des lymphatischen Gewebes.                           | Mäßige einfache Hyperplasie.                                      |
| Starke allgemeine Sinusreaktion.  | Starke zentrale Sinusreaktionen.                                  |

Wir haben oben schon ausgeführt, daß diese Einteilung durchbrochen wird durch die Beobachtung von Fällen von Agranulocytose mit lymphatischer Hyperplasie im Jugendalter und haben weiterhin einzuschränken, daß die lymphatische Hyperplasie im Alter nicht notwendigerweise an den Lymphknoten, sondern z. B. nur an Milz und Knochenmark deutlich zur Erscheinung kommt. Es ist also besser festzustellen, daß die Agranulocytose entweder mit lymphatischer Hyperplasie oder lymphatischer Aplasie der Lymphknoten einhergehen *kann*, bei dieser mit schweren Sinusreaktionen.

Bei der sekundären Anämie kommt lymphatische Hyperplasie in den Lymphknoten in allgemeiner Verbreitung überhaupt nicht vor, vor allen Dingen nicht im Alter, sondern hier steht die einfache Verhärtung durchaus im Vordergrund. In der Jugend gibt es wohl vergrößerte Lymphknoten, aber nur in einfacher Hyperplasie durch Vermehrung der Lymphzellen innerhalb der Markstränge ohne Wucherung anderen Ortes. Es ist jene Hyperplasie, die als Folge von wiederholter Entzündung in Nachbarorganen die Lymphknoten schließlich dauernd vergrößert, aber den Bau des ursprünglichen Lymphknotens wahrt. Dementsprechend können auch Sinusreaktionen auftreten, sie sind aber nicht allgemein verbreitet und so stark wie bei der aplastischen Form bei der Agranulocytose.

Eindeutig ist die Unterscheidung am reagierenden Knochenmark: bei Agranulocytose einseitige lymphatische Hyperplasie, bei der sekundären Anämie gemischtzellig-hyperplastisch, der normalen Zusammensetzung des Blutbildes annähernd entsprechend. Da aber wegen der erwähnten Eigenart der blutbildenden Organe das Knochenmark nicht nur bei der aplastischen Form der Agranulocytose, sondern auch bei der sekundären Anämie aplastisch sein kann, da ferner bei der hyperplastischen Form der Agranulocytose die Milz nicht vergrößert zu sein braucht, und diese auch bei sekundärer Anämie klein sein kann, bedarf es umfassender Lymphknotenuntersuchungen um den einzelnen Fall aufzuklären, dann können die Lymphknotenveränderungen geradezu entscheidend wirken.

Z. B.: Aplasie des Knochenmarks und kleine Milz vorausgesetzt wird es sich um Agranulocytose handeln, wenn die Lymphknoten sehr stark verödet sind, Plasma- oder Lymphzellenzerfall und sehr starke Sinusreaktion haben.

Aplasie des Knochenmarks und kleine Milz vorausgesetzt wird es sich um eine sekundäre Anämie handeln, bei einfacher Induration oder einfacher Hyperplasie aller Lymphknoten, wobei Sinusreaktion örtlich bedingt in geringem Umfange vorkommen kann.

#### 4. Die Lymphknoten bei der perniziösen Anämie.

In den nächsten Kapiteln wird die myeloische Umwandlung in den Lymphknoten im Vordergrund der Befunde stehen und wir schicken eine kurze Übersicht über die Angaben aus dem Schrifttum voraus. Dabei ist zu bemerken, daß es sich in keinem Falle um eine systematische Untersuchung der Lymphknoten handelt, ja daß wiederholt die Angabe fehlt, welcher oder welche Lymphknoten untersucht wurden.

Myeloische Umwandlung der Lymphknoten schwächer als in der Milz in Ausstrichpräparaten festgestellt, sollen bei verschiedenen Allgemeininfektionen (*Hirschfeld*), bei Scharlach (*Fränkel* und *Japha*) und bei Pocken (*Weil*) vorkommen. Myeloische Umwandlung bei Gewächsen des Knochenmarks, z. B. bei der osteosklerotischen Anämie und vor allem beim Myelom, sind zahlreich beschrieben.

Die Erzeugung von Myelopoese im Tierversuche in den verschiedensten Anordnungen sind aus dem Schrifttum von *Werzberg* sehr erschöpfend zusammengestellt. Eine myeloische Umwandlung der Lymphknoten ist beschrieben nach Entmilzung und Blutgiften, bei Aderlässen und Unterbindung der Pfortader, nach Röntgenbestrahlung gesunder Tiere, in geringem Umfange bei aseptischer Entzündung, nach Toxingaben. Ziemlich übereinstimmend sind die Lymphknoten auch dabei in geringer Zahl untersucht und der Befund an ihnen ist stets geringer als in der Milz. Zu keiner der angeführten Versuchsanordnungen fehlen Angaben über völlig negative Ergebnisse. *Werzberg* selbst und viele andere betonen die große Ungleichmäßigkeit in der Reaktion der Lymphknoten unter „denselben Verhältnissen“ (*Werzberg*), gemeint ist offenbar am gleichen Tier. Aber auch *Werzberg* gibt den Sitz der Lymphknoten nicht an.

Bei allen diesen Versuchen handelt es sich meist um die Klärung der Frage, ob die extramedulläre Blutentstehung, also auch die in den Lymphknoten, ortsständig entstünde, d. h. ob sie mit der Knochenmarkshyperplasie auf gleicher Stufe sich entwickeln kann; oder ob sie als Ersatzbildung aufzufassen ist; oder ob es gewissermaßen Metastasen seien, die nach Einschwemmung von Knochenmarkszellen entstünden. Zu dieser Frage werden wir später noch Stellung zu nehmen haben, wenn wir das verschiedene Verhalten der Lymphknoten soweit wie möglich geklärt haben werden.

Myeloische Umwandlung ganz unklarer Herkunft sind beschrieben worden von *Koller* bei Stauung, vielleicht auch örtlicher Kreislaufstörungen im Lymphknoten und dann von *Aschoff* in der Achselbeuge eines sonst ganz gesunden Mannes. Die bisher genannten Umwandlungen werden erwähnt wegen der indirekten Beziehungen zu unseren eigenen Untersuchungen. Es bestehen noch viele Angaben über die myeloische Umwandlung von Lymphknoten bei perniziöser Anämie, bei der *Jaksch-Hayemschen* Anämie, bei angeborener Lues und endlich bei den Leukämien. Diese Angaben werden an entsprechender Stelle mit den eigenen Untersuchungen erwähnt und verglichen werden.

Wir setzen die Mitteilung unserer Untersuchungsbefunde fort, indem wir zu den Lymphknoten bei der perniziösen Anämie übergehen als Brücke zwischen der sekundären Anämie und den Leukämien. Myeloische Umwandlung bei der sekundären Anämie sind in unseren Beobachtungen nicht aufgetreten, sie waren jedoch sehr regelmäßig bei der perniziösen Anämie festzustellen. Außerdem aber trägt die perniziöse Anämie in ihren Lymphknoten noch die Zeichen der langandauernden Blutarmut.

Zur Untersuchung gelangten im ganzen 3 Fälle, die der Länge der Krankheit nach geordnet sind.

1. 387/28. 61jährige Frau. Im ganzen 4 Jahre krank, in klinischer Beobachtung seit 4 Wochen. Wegen unstillbaren Erbrechens nicht mit Leber zu behandeln, welche Behandlungsmethode damals nur oral möglich war. Hämoglobin zuletzt 13%, Leukocyten 2400, typisches Blutbild für perniziöse Anämie. Milz 350 g, mikroskopisch starke und dichte retikuläre Hyperplasie mit stärkster Verminderung der Leukocyten, Inseln von Myelocyten; Blutpigment. Knochenmark gemischtzell-hyperplastisch mit starker Erythropoese. *Achsellymphknoten*. Klein, lymphatisches Gewebe mit wenigen bindegewebigen Strecken, gut erhaltene Lymphzellen, Sinus erweitert, sehr zellreich. Das Bild weicht ab vom gewöhnlichen Sinuskataarrh durch den Formenreichtum der Zellen. Rote Blutkörperchen mit Anisocytose und Poikilocytose, starker Erythrophagie, Normoblasten, Myelocyten und Myeloblasten, einigen Knochenmarksriesenzellen. Diese Zellen sind vorwiegend auf den Sinus beschränkt, befinden sich aber auch in den Randgebieten des lymphatischen Gewebes. *Halslymphknoten*, klein, derselbe Befund. Sinus teilweise mit bindegewebigen Achsen, im Sinne beginnender lymphovaskulärer Verhärtung.

*Mediastinallymphknoten*. Klein, starke Kohleeinlagerung und entsprechende retikuläre Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit Verminderung der Lymphzellen. Sinus zum Teil mit bindegewebigen Achsen und großen Formenreichtum der Zellen in den Randzonen der Sinus wie bei Hals- und Achsellymphknoten. Teilweise sind die Sinus stark verbreitert und vollgepfropft mit polymorphkernigen Leukocyten.

*Aortenlymphknoten*. Klein, starke Einengung des lymphatischen Gewebes durch lymphovaskuläre Verhärtung der Sinus bis zur vollendeten bindegewebigen Verödung. Die erhaltenen Stränge bestehen aus wohlgeformten Lymphzellen. Randzone der Sinus voll mit Formbestandteilen des Blutes, rote Blutzellen, Erythrophagie, Myelocyten, streng auf die Abschnitte der Sinus beschränkt. *Leberpfortelymphknoten* leicht vergrößert, teilweise bindegewebig verödete Sinus mit gut abgegrenzten lymphatischen Strängen, diese mit wohlerhaltenen Lymphzellen; teilweise bei stärkster Verbreiterung der Sinus unscharfe Begrenzung gegen das lymphatische Gewebe. Großer Formenreichtum im Sinus gelegener Zellen, viele

Myelocyten und Myeloblasten, die auch tief im lymphatischen Gewebe zu finden sind. Nur kleine Inseln in der Mitte der lymphatischen Stränge bestehen rein aus Lymphzellen.

Dieser älteste, 4 Jahre laufende Fall zeigt also trotz des hohen Lebensalters von 61 Jahren und trotz schwerer Anämie kräftige Sinusreaktionen in allen Lymphknotengruppen mit entsprechender Einengung des lymphatischen Gewebes. Die Gradabstufung dieser Befunde in den aufgeführten Lymphknoten ist sehr deutlich, Aortenlymphknoten und Leberpfortenlymphknoten geradezu verödet an Lymphzellen, jedoch ohne Verfallserscheinungen akuter Form an den Lymphocyten, dann die Lymphknoten im Mediastinum und Hals und endlich die peripheren Lymphknoten. Die Sinusreaktion ist überall gekennzeichnet durch den Formreichtum. Einerseits stärkste Aufnahme von Blut in die Sinus und die Sinusendothelien, andererseits Auftreten von myeloischen Zellformen einschließlich Normoblasten und Knochenmarksriesenzellen. Je jünger diese Sinusreaktion ist — in peripheren Knoten und Halslymphknoten, ausweislich der Breite der Induration in der Achse der Lymphsinus — je besser sind diese Zellformen auf die Sinus beschränkt. Sie befinden sich allerdings an der Grenze der Sinus in schmaler Zone im Bereich der Lymphzellen. In stärkstem Maße findet sich die lymphovasculäre Induration in den Knoten an der Leberpforte, hier sind die myeloischen Zellen auch weit in das lymphatische Gewebe hinein verstreut. Demnach scheint sich das Auftreten von myeloischen Zellen im lymphatischen Gewebe der Lymphknoten vom Sinus aus zu vollziehen.

2. 302/28. 48jähriger Mann, seit knapp 2 Jahren krank,  $\frac{1}{4}$  Jahr klinisch behandelt aber nicht mit Leber wegen starken Brechreizes. Hämoglobin 20%, F. J. 1,6, Milz 130 g.

*Achsellymphknoten.* Kleine Knoten, wohlerhaltene Lymphzellen, leere leicht gesperrte Sinus.

*Leistenlymphknoten.* Derselbe Befund.

*Halslymphknoten.* Sehr kleine Knoten, schmale lymphatische Stränge, Lymphsinus ebenso breit locker ausgefüllt mit roten Blutzellen, phagocytierten Endothelzellen und einigen Myelocyten. Solche Zellen auch im Bereich der lymphatischen Stränge in schmaler Zone in den Randgebieten.

*Mediastinallymphknoten.* Leicht vergrößert. Viel Kohle im Bereich des lymphatischen Gewebes und auch im Sinus. Sinus weit mit großen Formenreichtum der Zellen, darunter viel Myelocyten, zum Teil reif, zum Teil unreif, basophile Myeloblasten. In kohlearmen Gebieten ziemlich strenge Begrenzung dieser Zellen auf die Sinus, in kohlereicheren Durchsetzung des bindegewebigen Reticulums mit solchen Zellen. Abgrenzung von Sinus und ehemaligem lymphatischem Gewebe oft unmöglich.

*Aortenlymphknoten.* Kleine Knoten, einige fast vollständig verödet, bis zu faserigem Bindegewebe mit leeren Lymphgängen und Inseln lymphatischen Gewebes, rein aus Lymphocyten zusammengesetzt. In anderen fibröser Katarrh mit fibrillenreichen dichten Achsen in den Sinus. Randteile durchsetzt mit roten Blutzellen, zum Teil in Sinusendothelien aufgenommen, außerdem myeloische Zellen und Riesenzellen wie Knochenmarksriesenzellen. Alle Zellformen auf die Randgebiete der Sinus beschränkt, die ausgesparten Inseln des lymphatischen Gewebes bestehen nur aus Lymphzellen.



*Leberpfortenlymphknoten.* Leicht vergrößert. Stärkste Verbreitung der Sinus mit vollständiger fibröser Verödung, Auflockerung und Verminderung der Lymphzellen in den Randgebieten der lymphatischen Stränge. Wenig myeloische Zellen in den Sinus. Nekrotische Bezirke ohne Abgrenzung an präformierten Zonen.

*Gekröselymphknoten.* Wohlerhaltenes lymphatisches Gewebe, etwas eingeengt durch Verbreiterung der Sinus. Diese locker, keine myeloischen Zellen.

Dieser an Krankheitsdauer jüngere,  $1\frac{1}{2}$ —2 Jahre alte Fall hat noch eine Reihe regelrechter Lymphknoten: Achsel- und Leistenknoten und die Gekröselymphknoten, diese mit stärkerem älteren Sinuskatarrh. Alle anderen Lymphknoten weisen formreiche Sinusreaktionen auf, insbesondere Hals-, Mediastinal- und Aortenlymphknoten, mit entsprechend abgestufter bindegewebiger Umwandlung der Sinus und Verminderung des lymphatischen Gewebes. Auch bei diesem Falle ziemlich genaue Begrenzung der myeloischen Zellformen auf die Sinus und äußersten Zonen der lymphatischen Stränge. Die Knoten an der Leberpforte entsprechen den Aortenlymphknoten. Die Menge der myeloischen Zellen ist, verglichen mit dem älteren Falle wesentlich geringer.

3. 208/30. 50jähriger Mann,  $\frac{1}{2}$  Jahr krank, 14 Tage klinisch behandelt. Seit Jahren Benzoldämpfe bei der Arbeit eingeatmet. Hämoglobin 20%, F. J. 1,6, Leukocyten 4980. granuläre 39%, Lymphzellen 62%, Blutplättchen 88 000.

Milz 380 g, wenig lymphatisches Gewebe, starke Blutfülle, Blutschatten, Blutpigment, Eisen. Auch Myelocyten in geringer Zahl. Knochenmark gemischtzell-hyperplastisch mit starker Erythropose.

Von diesem klinisch jüngsten Falle sind aus äußeren Gründen nur Mediastinal- und Aortenlymphknoten untersucht. Die Befunde werden der Niederschrift im Leichenbefundbericht wörtlich entnommen, da sie nicht mehr in den Originalpräparaten vorliegen. Sie sind seinerzeit lange vor der Aufarbeitung des Materials dieser Arbeit vom Verfasser diktiert.

*Mediastinallymphknoten.* Ausgesprochener Sinuskatarrh, in den Sinus außer den Endothelien zahlreiche Blutzellen aller Gattungen. Am lymphatischen Gewebe keine Nekrosen, kein Schwund, vorzüglich kleine Lymphzellen.

*Aortenlymphknoten.* Ebenfalls ausgesprochener Sinuskatarrh, in den Sinus neben den weißen Blutzellen, sehr viel große retikuläre Elemente mit Erythrophagie und braunem Pigment.

Soweit man aus diesen Worten ersehen kann, reiht sich der Befund den beschriebenen Fällen ohne weiteres an. Sinuskatarrh ohne Induration mit großem Formenreichtum bei strenger Begrenzung auf die Sinus.

Die Lymphknoten bei der perniziösen Anämie sind also durchweg klein. Das lymphatische Gewebe wird dem Sinuskatarrh und seinen Spätformen entsprechend eingeengt, bleibt aber bis zuletzt gut erhalten. Die Sinusreaktion von Anfang an zentralen Lymphknoten ausgeprägt, greift nach langem Bestand auf alle Knoten über und ist gekennzeichnet durch Formenreichtum, insbesondere Auftreten myeloischer Zellen, die sich von hier auf das lymphatische Gewebe erstrecken. Die Abstufung geht, wie immer, von den zentralen Knoten (Aorta und Mesenterium) über Mediastinal- und Halslymphknoten zur äußersten Peripherie.

Die schweren, schließlich allgemeinen, Sinusreaktionen ähneln, abgesehen von den Myelocyten, denen der Agranulocytose (Jugendgruppe), jedoch erstreckt sich die Blutarmut klinisch über breitere Zeiträume, die Sinusreaktionen sind deshalb auch bindegewebiger. Dem Schwund des lymphatischen Gewebes entspräche die Leukopenie und die hohe Lymphocytose in beiden Krankheitsbildern, die in ihren Zahlen und Hundertzahlen sich annähern. Die gute Erhaltung der Lymphzellen stimmt zu der besseren Voraussage der perniziösen Anämie im Gegensatz zu dem Zerfall der Lymphzellen bei der noch unheilbaren Agranulocytose.

Der myeloische Charakter des Blutbildes, Jugendformen und Myelocyten, spiegelt sich wieder in dem Auftreten von Myelocyten in den Sinus der Lymphknoten. Das Auftreten von Myelocyten ist nach Länge und Verbreitung an die Länge des Krankheitsbildes geknüpft und ist daher in unseren Fällen am stärksten nach 4jährigem Krankheitslager und weniger stark nach 2jähriger Krankheit. Im ganzen erreichen sie niemals einen Umfang wie etwa bei der myeloischen Leukämie (siehe unten). Aber gerade die geringe Verbreitung der myeloischen Elemente eignet sich vorzüglich, den Gesetzen ihres Auftretens in den verschiedenen Lymphknotengruppen nachzugehen.

Diese Zellen durchsetzen nun nur in geringem Umfange die Randzonen des lymphatischen Gewebes. Es wäre daher noch zu erörtern, wie die Myelocyten in den Lymphknoten gelangen. Sie könnten durch Aufsaugung in die Sinus geraten, unbeschadet der Möglichkeit, daß sie sich alsdann auch an Ort und Stelle vermehren, etwa wie das Weiterwachsen einer Geschwulst in den Lymphsinus. Dafür spricht ganz entschieden die weitergreifende Umwandlung der Sinus in den einzelnen Lymphknotengruppen: von den zentralen zu den peripheren, ganz im Maßstabe der verschiedenen Aufsaugungsleistungen dieser Gruppen. Die andere Möglichkeit wäre, daß die Lymphsinus bzw. die Reticulumzellen die Fähigkeit zur Blutbildung zurückgewinnen, werden sie doch vielfach als Stammzellen der Blutzellen angesehen. Dann wäre allerdings sehr merkwürdig, daß nicht die weit geübteren Reticulumzellen der lymphatischen Stränge damit begönnen und weiterhin, daß Unterschiede bestehen zwischen zentralen und peripheren Gruppen. Für diese Annahme kann die verschiedene Beteiligung der Lymphknoten aus der Nachbarschaft zu großen Stoffwechselorganen nicht erklärt werden, denn diese Organe, z. B. die Milz, werden ja auch erst sekundär an der Myelocytenbildung beteiligt. Die peripheren Lymphknoten müßten in diesem Falle wegen ihrer Nachbarschaft zu den langen Röhrenknochen ebenso schnell beteiligt werden. Hals- und Mediastinallymphknoten dürften bei gleicher Nähe zur Wirbelsäule nicht hinter den Aortenlymphknoten zurückstehen. Kurzum, alles deutet bei der Beteiligung der Lymphknoten an der Myelopoese auf die führende Rolle der Aufsaugung hin, die sowohl Leber und Milz als auch die zentralen Lymphknoten am meisten auszeichnet.

Daß trotz hoher Aufsaugungstätigkeit die Gekröselymphknoten eine Sonderstellung einnehmen, wie bei dem zweiten klinisch jüngeren Falle von perniziöser Anämie, kann nicht wundernehmen, denn diese Lymphknoten liegen ja dem Darmlumen benachbart und sind nicht auf parenterale Aufsaugung eingestellt, wie Leber, Milz und Bauchfell. So ist es erklärbar, daß sie bei der Ausbreitung der Myelopoese erst mit den peripheren Lymphknoten zugleich ergriffen werden, es ist das gleiche Verhalten wie bei der Blutresorption nach Bluttransfusion (s. Kap. 1). Es wäre also die Beteiligung an der Myelopoese zu beziehen nicht auf den Grad der Aufsaugung schlechtweg, sondern auf den Grad der parenteralen Resorption.

Wegen der Angaben aus dem Schrifttum ist noch einmal zu betonen, daß alle bisherigen recht spärlichen Befunde bei perniziöser Anämie nur auf der Untersuchung dieses oder jenes Lymphknotens beruhen, meist ohne Angaben der Gruppe, denen der Lymphknoten entnommen war. Daher ist es schwer zu entscheiden, ob die negativen Angaben vielleicht auf der Untersuchung ungeeigneter Knoten, z. B. der Gekröselymphknoten, beruhen.

Die Lymphknoten bei der perniziösen Anämie werden von *Meyer* und *Heinecke* in 2 Fällen als unverändert bezeichnet. In einem 3. Falle fanden sie viele Myelocyten, in einem 4. Falle waren die Lymphknoten in derselben Art wie die Milz verändert, in dem sich in der Marksubstanz typische myeloische Umwandlung fand. Die Milz hat allerdings kein Mark, aber die Umwandlung der hilusnahen Gebiete ließe sich wohl vereinigen mit unseren Beobachtungen der primären Beteiligung der Sinus, die bekanntlich im Mark zuerst hervortreten. Auf Grund dieser Arbeit bezeichnet *Nägeli* die myeloische Wucherung der Lymphknoten als selten. *H. Fischer* unter *Nägeli* fand z. B. nur chronische Lymphadenitis (gemeint ist Sinuskatarrh, Verf.) und Plasmazellen in Marksträngen und Hilus. Dasselbe berichtet *Schatiloff* an 2 Fällen.

*Nicol* hat bei einem Falle von perniziöser Anämie in der Milz keine Myelocyten nachweisen können. Die retroperitonealen Lymphknoten waren vergrößert. In den Sinus war Blutresorption. Myelocyten befanden sich innerhalb des lymphatischen Gewebes und in lockerer Verteilung in den Lymphsinus. Hier ist also der Aortenlymphknoten untersucht und war teilweise myeloisch, was nach unserer Erfahrung auch zu erwarten war.

*Ziegler* berichtet über 10 Fälle von perniziöser Anämie und fand nahezu in allen untersuchten Lymphknoten myeloische Zelleinlagerungen. Außerdem hebt er die außerordentlich schwere Schrumpfung oder Atrophie der Lymphknoten hervor, deren morphologische Beschreibung meist der lymphovaskulären Induration entspricht.

Wenn wir also unsere Erfahrungen mit den Angaben des Schrifttums zusammenhalten, ergibt sich eine völlige Übereinstimmung in der objektiven Beschreibung der positiven Befunde. Negative haben auch wir zu verzeichnen. Aber die umfassende Lymphknotenuntersuchung ergibt nicht, daß die myeloische Umwandlung selten ist (*Nägeli*), sondern, daß sie nur in den Gruppen vorkommt, die bei der parenteralen Aufsaugung in erster Linie beteiligt sind, daß die Beteiligung im ganzen

gering ist und mit der Dauer der Krankheit zunimmt und sich auf andere Lymphknotengruppen ausbreitet in der gesetzmäßigen Abstufung, die wir eben mit der parenteralen Resorption in Verbindung bringen.

### 5. Die Lymphknoten beim hämolytischen Ikterus.

Von diesem Krankheitsbilde stand nur ein Fall<sup>1</sup> zur Verfügung von einem etwa 20jährigen Mann, der nach Entmilzung an Fettgewebsnekrose, Bauchfellentzündung und Annagung der Pankreasschlagadern mit Verblutung rasch zugrunde ging.

390/28. Die kurz vor dem Tode dem pathologischen Institut zur Untersuchung eingesandte Milz stark vergrößert mit dem typischen Befunde stärkst erweiterter venöser Sinus mit hohem Endothel und gut erhaltenen weit verstreuten Knötchen.

*Knochenmark* vollständig hyperplastisch mit Blutzellen in allen Entwicklungsstadien. Ganz besonders viel Normoblasten und Riesenzellen.

*Achsellymphknoten.* Klein, ausgesprochene retikuläre Verhärtung des „lymphatischen Gewebes“ nach Art der Altersinduration, auch Fettgewebe in diesem Bereich. Sinus treten zurück. Lymphatische Stränge mit Lymphzellen, zahlreichen Normoblasten und Megakaryocyten besetzt, alle Zellen leicht geschrumpft und pyknotisch.

*Leistenlymphknoten.* Klein, gleicher Befund, etwas scholliges braunes Pigment.

*Halslymphknoten.* Klein, Lymphsinus im Mark erweitert. Lymphstränge und Sinus zeigen Knochenmarkszellen, jedoch die gewöhnlichen Lymphzellen in den Lymphsträngen zahlreich. Alle Zellen wohl erhalten. In den Sinus Erythrophagie.

*Mediastinallymphknoten.* Klein, Befund wie am Halse. Hier aber Kohle und dementsprechend Verhärtung in den ursprünglichen Lymphsträngen. Auch hier Sinus locker verteilte Knochenmarkszellen.

*Aortenlymphknoten.* Ziemlich groß. Sinus deutlich abgegrenzt durch bindegewebige Achsen. Randzone schmal mit Erythrophagie und Knochenmarkszellen, „lymphatisches Gewebe“ auch von Knochenmarkszellen durchsetzt.

*Gekröselymphknoten.* Vergrößert, Sinus im Mark durch bindegewebige Achsen deutlich, gut gegen die Markstränge abgegrenzt, aber auch in den Randzonen verhärtet, Knochenmarkszellen aller Art, besonders Normoblasten. Keine Erythrophagie. Markstränge selbst und Rindensubstanz unterscheiden sich von den Sinus nur durch das zarte Reticulumgerüst und zahlreichere Lymphocyten.

*Lymphknoten an der Leberpforte* vergrößert, Sinus und „lymphatisches Gewebe“ zwar noch erkennbar, aber unscharf abgegrenzt, nur diffuse bindegewebige Abschnitte, die den Lymphknoten septieren, überall Knochenmarkszellen zwischen Lymphocyten.

Zusammengefaßt: Die peripheren Knoten (Achsel und Leiste) haben starke retikuläre Verhärtung, schmale Sinus (einfache Induration), Zellen verkümmert, darunter Knochenmarkszellen. Hals- und Mediastinallymphknoten haben wohlerhaltene Zellen, die oft Knochenmarkselementen gleichen. Dieselben Zellen in den erweiterten Sinus.

Aorten- und Gekröselymphknoten zeigen lymphovaskuläre Induration mit gut abgrenzbarem Sinus. Der Zellgehalt im Sinus und im lymphatischen Gewebe mit Knochenmarkszellen durchsetzt.

<sup>1</sup> Anmerkung während der Drucklegung: Ein 2. Fall (166/32) zeigte sehr wenig Knochenmarkselemente in den Lymphknoten, die meisten in den Sinus.

Leberpfortenlymphknoten zeigt Reste der lymphovaskulären Verhärtung, aber bereits Verwaschung der Grenzen zwischen Sinus und lymphatischem Gewebe, auch hier myeloide Umwandlung.

Der Befund kann aus der Untersuchung der sekundären Anämien und der perniziösen Anämien weiter zergliedert werden. Ähnlich der sekundären Anämie im Kindesalter reagieren die peripheren Lymphknoten mit der einfachen Induration, die Hals- und Mediastinallymphknoten mit Sinusreaktion, die zentralen mit lymphovaskulärer Verhärtung. Im frühesten Kindesalter bei der sekundären Anämie waren dagegen die peripheren Lymphknoten noch regelrecht, die Knoten in Mittelstellung (Hals und Mediastinum) hatten einfache Verhärtung, die zentralen Lymphknoten Sinusreaktionen. Es verstärkt sich der Eindruck, daß bei längerer Anämie diese zentral eigentümliche Sinusreaktion zunächst auf Hals und Mediastinum sich ausbreitet, während die peripheren noch in ihrem Typ reagieren. Ähnlich war auch die Wirkung der perniziösen Anämie, die die peripheren Knoten erst zuletzt in die Sinusreaktion einbezieht.

Die besondere Eigentümlichkeit des hämolytischen Ikterus, die als angeborene Erkrankung des erythropoetischen Systems sich von der erworbenen perniziösen Anämie ohnehin stark unterscheidet, besteht aber darin, daß die Umwandlung in myeloisches Gewebe ganz allgemein das lymphatische Gewebe betrifft und nicht für sich primär bzw. im Sinus auftritt. Das geht daraus hervor, daß sie auch in den peripheren Knoten vorhanden ist, wenn auch durch die Induration etwas verkümmert, aber jedenfalls ohne auffallend veränderte Sinus, die etwa auf lange resorptive Tätigkeit schließen ließen. Es handelt sich im übrigen auch bei den frischen und älteren Sinusreaktionen der übrigen Lymphknoten keineswegs um Grade wie bei der perniziösen Anämie, sondern um recht geringe Reaktionen. Es erstreckt sich die Dauer des hämolytischen Ikterus auf viel größere Zeiträume wie die der perniziösen Anämie, unter diesem Gesichtspunkte verlieren die Sinusreaktionen beim hämolytischen Ikterus noch mehr an Vergleichbarkeit mit denen bei der perniziösen Anämie.

Bei der perniziösen Anämie entstand aus der Untersuchung aller Lymphknotengruppen der Eindruck, daß die myeloische Umwandlung vom Sinus aus in das lymphatische Gewebe vordrang, und an Hand dieses Befundes konnte die Reihenfolge der Beteiligung der Lymphknoten an der Myelopoese nach Maßgabe ihrer resorptiven Leistungen überhaupt verständlich gemacht werden. Diese Auffassung kann für den hämolytischen Ikterus *nicht* ohne weiteres angewendet werden, denn erstens steht die Sinusreaktion durchaus nicht im Vordergrund und die myeloische Umwandlung kommt auch ohne sie zustande, z. B. in den peripheren Lymphknoten. Nur der Grad der Myelopoese der Lymphknotengruppen ist verschieden im allgemeinen in den peripheren

Knoten etwas schwächer als in den zentralen. Es entsteht der Eindruck, daß die Sinus hier die Abführung der neu entwickelten Zellen besorgt haben, ähnlich wie bei der sekundären Anämie der Jugendlichen die Ausschwemmung der Lymphzellen aus hyperplastischen Lymphknoten. Dafür spräche die Leere der Sinus in den peripheren Knoten, wo physiologische Verhärtung besteht und die Zellen der Stränge verkümmert aussehen. Das, was bei der spät erworbenen perniziösen Anämie vermißt wurde, die besondere Beteiligung des Reticulums der Stränge an der Myelopoese, wäre also beim hämolytischen Ikterus verwirklicht und verständlich wegen des frühen Hervortretens der Krankheit und ihrer Vererbbarkeit; umgekehrt fällt für den hämolytischen Ikterus die Geringfügigkeit der Sinusreaktionen auf wobei allerdings zu bedenken ist, daß der Fall nicht auf dem Höhepunkt einer Anämie zugrunde ging, sondern an den Folgen einer Operation.

Der Verfasser ist sich bewußt, daß die entwickelten Auffassungen auf dem Befund eines einzelnen Falles ruhen, aber die Gelegenheit dazu war in 4 Jahren nur einmal gegeben und es dürfte überhaupt nicht häufig ein wenig verwickelter Fall wie dieser zur Untersuchung gelangen, daher werden diese Befunde mitgeteilt auf die Gefahr hin, durch andere Befunde überholt zu werden (vgl. Anm. S. 244).

## 6. Die Lymphknoten bei Hydrops congenitus.

Auch von dieser Erkrankung liegt nur die Reihe von Lymphknoten eines einzelnen Falles vor, sie wird hier beschrieben wegen des Vergleiches mit der angeborenen myeloischen Leukämie, deren Vorhandensein zugunsten dieses Krankheitsbildes oft genug geleugnet ist.

211/31. Frühgeborenes im 8. Monat mit typischem Habitus des Hydrops congenitus. 33 cm lang, 1800 g schwer.

*Leber.* Kennzeichnend verändert, erweiterte Capillaren, viele Knochenmarkszellen, vor allem Normoblasten.

*Milz.* 12 g, also vergrößert. Mikroskopisch ganz kleine Knötchen aus regelrechten Lymphzellen, sonst breite venöse Sinus und weitmaschiges Reticulum mit Knochenmarkszellen. Besonders zahlreich Normoblasten, Riesenzellen aber auch reichlich Myelocyten.

*Achsellymphknoten.* Im Fettgewebe eingebettete Lymphknoten, am Hilus ein verschlungenes Netz von Lymphgefäßen und spärliche Einlagerungen von Lymphzellen zwischen diese Lymphbahnen im Rindengebiet. Die Ausbildung der Lymphknoten ist zu sehr verschiedenem Grade vorgeschritten, oft beschränken sich die Lymphocyteninlagerungen auf winzige Haufen, oft fehlen sie ganz, oft ist die spätere Rindensubstanz schon deutlich erkennbar und durch eine Kapsel abgeschlossen (s. Abb. 9).

*Leistenlymphknoten.* Derselbe Befund.

*Halslymphknoten.* Derselbe Befund.

*Mediastinallymphknoten.* Schon eine Reihe gut abgekapselter Lymphknoten, jedoch noch nicht voll ausgebildet. Keine Zentren nur dichte Haufen von Lymphocyten zwischen den Sinus. In den Sinus Ansammlung von roten Blutzellen und einige Myelocyten.

*Mesenteriallymphknoten.* Derselbe Befund wie in den Mediastinallymphknoten, die Lymphbahnen sind aber leer.

*Aortenlymphknoten.* Nicht aufgefunden, makroskopisch mit Ganglien verwechselt.

Die Lymphknoten sind demnach außerordentlich stark in ihrer Entwicklung zurückgeblieben. Aus den Darlegungen und Abbildungen von *Kling* entsprechen die Lymphknoten unseres Falles einem Entwicklungsstadium des 5. Fetalmonats, von einem 12,5 cm langen Embryo. Die Gesamtentwicklung unseres Fetus im 8. Monat ist nach den Körpermaßen

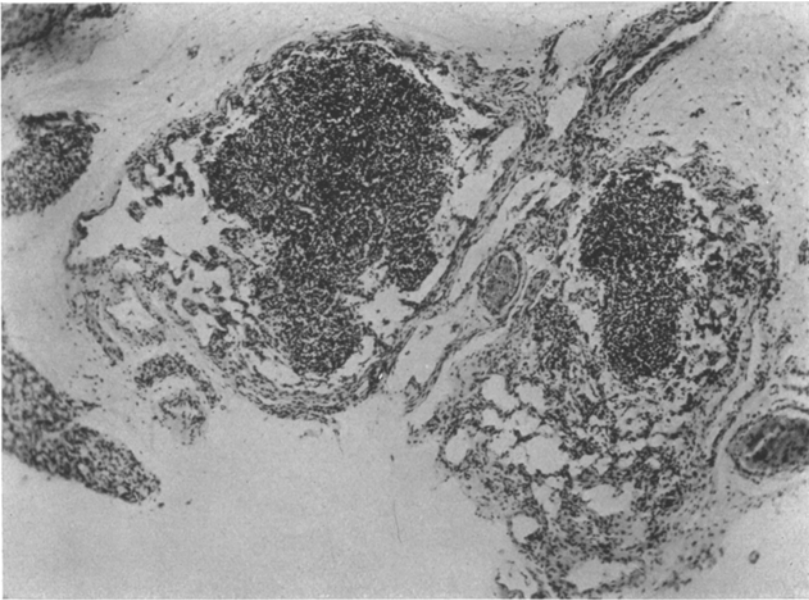


Abb. 9. Lymphknoten an der Achsel (210/31) bei Hydrops congenitus. Unterentwickelte Lymphknoten.

schon um  $1\frac{1}{2}$  Monate zurückgeblieben, die Entwicklung der Lymphknoten aber um 3 Monate.

Es sind also über das Maß der unreifen Gesamtentwicklung hinaus besonders unreife Formen von Lymphknoten, wozu die äußerst geringfügige Entwicklung von Milzknötchen paßt. Das klar abgegrenzte Krankheitsbild des Hydrops congenitus besteht also in einem Mangel an Reife der Blutentwicklung, Leber und Milz sind noch stark mit vorzüglich erythroplastischen Knochenmark durchsetzt. Dies ist von *Schridde* erkannt und überall bestätigt. Die Lymphknoten haben aber daran keinen Anteil mit Ausnahme einiger weniger solcher Zellen in dem Sinus der Mediastinallymphknoten. Der eigenartige Befund der Lymphknoten bei Hydrops congenitus besteht vielmehr in einem auffallenden Zurückbleiben auf früher embryonaler Entwicklungsstufe.

## 7. Die Lymphknoten bei myeloischer Leukämie.

### a) Angeborene myeloische Leukämie.

Von diesem Krankheitsbild liegen die Lymphknoten von 2 Fällen vor.

1. 339/30. 3 Tage altes Kind, ausgetragen. 49 cm lang, 2,8 kg schwer. Steißgeburt. Wegen starker Blässe am 2. Tage in die Kinderklinik. Überall Hautblutungen, am 3. Tage Erbrechen wie bei Melaena. Blutstatus am 2. Tage, Leukocyten 22 100. Differenzierung: Jugendliche 3%, Stabkernige 10%, Segmentkernige 59%, Lymphocyten 24%, Monocyten 4%. Also gegen die Norm beim Säugling Verdoppelung der Gesamtzahl und Umkehrung der Hundertsätze für die granulären Leukocyten und Lymphocyten, auffallend viel Jugendformen aus der granulären Reihe. Die Milz vergrößert 20 g, mikroskopisch myeloisch hyperplastisch.

*Leber.* Fettfrei, Capillaren erweitert mit Reihen und Haufen von Myelocyten, besonders eosinophilen, wenig basophilen, Glissonscheide frei.

*Venenblut.* Zeigt in Leber, Herzmuskel, Niere, Lunge eine starke Vermehrung der weißen Blutzellen aus der granulären Reihe.

*Thymus.* Sehr viel Hassalsche Körperchen. Reticulum zart. Lymphocyten überall mit großer Regelmäßigkeit, verstreute eosinophile Myelocyten in der Umgebung kleiner Venen.

*Gekröselymphknoten.* Lymphatisches Gewebe, enthält Lymphocyten, Lymphoblasten und eine ganze Reihe neutrophiler Myeloblasten und eosinophiler Myelocyten. In dieser Form jedoch nur einige Lymphknoten, andere enthalten nur sehr wenige eosinophile Myelocyten. Sinus gesperrt, enthalten viele myeloische Zellen.

*Aortenlymphknoten.* Lymphatisches Gewebe stark oder vollständig myeloisch umgewandelt. Die Lymphsinus gesperrt. Zuführende Bahnen und abführende Bahnen und die hilusnahen erweiterten Lymphsinus enthalten neben vielen Lymphzellen viel myeloische Zellen. Umgebendes Fettgewebe enthält myeloische Infiltrate.

*Mediastinallymphknoten.* Entsprechend den Aortenlymphknoten vollständig.

*Halslymphknoten* und *periphere Lymphknoten* sind nicht geschnitten.

Also eine myeloische Leukämie als angeborene Erkrankung, die insbesondere wegen der Befunde der Lymphknoten nicht gut dem eben besprochenen Hydrops congenitus gleichgestellt werden kann. Wie aus der Beschreibung der folgenden Fälle angeborener und erworbener myeloischer Leukämie noch hervorgehen wird, entspricht der Befund der Lymphknoten denen der Erwachsenen von einiger Dauer. Die äußeren Lymphknoten waren leider der Leiche nicht entnommen, daher fällt der Fall für die Betrachtung der Beteiligung zentraler und peripherer Lymphknoten an der myeloischen Umwandlung aus. Das fällt allerdings um so weniger ins Gewicht, als ohnedies die Dauer des Leidens nicht festgelegt werden und die Reaktion der kleinen Kinder nicht mit denen der Erwachsenen verglichen werden kann. Immerhin ist die beträchtliche Beteiligung des lymphatischen Gewebes und der Sinus mit Myelocytenumwandlung an den zentralen Lymphknoten hervorzuheben. Dabei fällt auf, daß der Gekröselymphknoten auffallend viel weniger umgewandelt ist. Weit wichtiger ist der Befund als ein weiterer Beitrag, daß es überhaupt angeborene myeloische Leukämien gibt, die sich unterscheiden von einfacher Überdauerung der Blutzellbildung von embryonaler Form außerhalb des Knochenmarkes. Wenn die Untersuchung der Organe



wie Milz und Leber darüber schon keinen Zweifel lassen können, so fällt der Befund an den Lymphknoten ganz wesentlich anders aus als bei Hydrops congenitus. Die myeloische Leukämie ist gekennzeichnet durch eine myeloische Umwandlung der Lymphknoten, der Hydrops congenitus durch Stehenbleiben der Lymphknoten auf embryonaler Entwicklungsstufe. Diese Feststellung bekräftigt nur die von *Schridde* seinerzeit zuerst betonte strenge Abgrenzung des Hydrops congenitus von der myeloischen Leukämie überhaupt. Andererseits darf aber das Vorkommen der myeloischen Leukämie als angeborene Erkrankung nicht geleugnet werden und alle derartigen Fälle als restierende Blutbildung bezeichnet werden. Diese kommen vor, auch ohne das in sich geschlossene Krankheitsbild des Hydrops congenitus, aber bei unserem Falle weisen gerade die Lymphknotenveränderungen darauf hin, daß diese in regelrechter Form ausgebildet wurden zu einer der allgemeinen Entwicklung entsprechenden Gestalt und alsdann myeloisch umgestaltet wurden, insbesondere deutlich kommt dies bei den Gekröselymphknoten zum Ausdruck, wo zahlreiche Knoten keine umfassende, ja sogar unwesentliche myeloische Umwandlung darboten. Dieser Befund der Gekröselymphknoten erinnert an das weiter oben von der perniziösen Anämie dargelegte, wo auch die Gekröse- und peripheren Lymphknoten von Achsel und Leiste nicht von myeloischer Umwandlung betroffen waren, wie oben ausgeführt, vielleicht wegen Mangels an hervorragender Beteiligung an der parenteralen Aufsaugung. Auch der klinische Befund weist eine Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten auf, mit relativer Vermehrung der granulären Leukocyten und Auftreten von Jugendformen.

Der Auffassung, daß es eine angeborene myeloische Leukämie in der Tat gibt, ist auch *Büngler* beigetreten, auf Grund eines anatomischen Befundes bei einer Frühgeburt im 7. Monat mit schweren myeloischen Infiltraten in zahlreichen Organen. Er berichtet über Lymphknotenuntersuchungen aus verschiedenen Körpergegenden ohne bestimmte Angaben über Gruppenzugehörigkeit. Die Lymphknoten zeigten ein feines Reticulum ohne Zentren und offenbar ohne abgrenzbare Sinus in vollständig myeloischer Umwandlung. Auch dieser Fall würde mit seinen Lymphknotenbefunden in krassem Gegensatz zum Hydrops congenitus stehen. Er eignet sich sogar zum Vergleiche noch eher, da es sich um eine Frühgeburt etwa gleicher Stufe handelt.

Außerdem hat *v. Gierke* erst kürzlich diesen ganzen Fragenkomplex erörtert. Er unterscheidet außer den Gegensätzen der Erythroplastose und der Leukämie noch eine Zwischenform, eine Leukoerythroplastose. Deshalb glauben wir auf das von *v. Gierke* eingehend erörterte Schrifttum nicht noch einmal eingehen zu müssen, wir glauben jedenfalls, daß systematische Untersuchungen der Lymphknoten im Verein mit den übrigen anatomischen Befunden sehr wertvoll sind und sich auch in Zukunft erweisen bei der Abgrenzung dieser Zustände. Jedenfalls

berechtigten die vorgeführten Gegensätze hierzu. Wir werden an Hand der nächsten Beobachtung über die Bedeutung der Lymphknotenbefunde noch einmal ausführlicher werden müssen.

2. 264/28. 5 Monate altes Mädchen, klinisch angeborene Lues. Im 1. Lebensmonat blutiger Schnupfen, später fühlbare Lymphknotenschwellungen in Nacken und Hals. Wa.R. stark positiv, Blut im Stuhl, in den letzten beiden Lebensmonaten Furunkulose und endlich Tod an Bronchopneumonie. Die Krankengeschichte entbehrt einer Angabe über die Blutuntersuchung bis auf einen Hämoglobinwert von 72% im 2. Lebensmonat.

In den *Venen* aller untersuchten Organe neben roten Blutkörperchen vornehmlich Granulocyten in allen Stadien der Reife, besonders Myelocyten.

*Leber.* Mikroskopisch in erweiterten Capillaren starke Ansammlung von Myelocyten, Normoblasten und Knochenmarksriesenzellen, wenigen polymorph-kernigen Leukocyten. Unter der Leberkapsel starke Einlagerungen solcher Zellen, ebenso in den Randzonen der *Glissonschen* Scheide.

*Milz.* 130 g, mikroskopisch weitläufig verteilte Lymphknötchen. In der Pulpa stark erweiterte blutreiche venöse Sinus, abschnittsweise auch voller myeloischer Zellen. Reticulum zart und vollständig vom Anblick des Knochenmarkes mit sehr zahlreichen Riesenzellen.

*Nebenniere, Lunge.* Kein besonderer Befund mit Ausnahme hepatisierter Bezirke.

*Thymus.* Bindegewebsreiche kernarme Septen, massenhaft *Hassalsche* Körperchen, keine Nekrosen, aber Verminderung der Lymph- und Vermehrung der Reticulumzellen, keine Andeutung myeloischer Gebilde.

*Knochenmark.* Alle Knochenmarkszellen vertreten, besonders zahlreich die Riesenzellen.

*Achsellymphknoten.* Leicht vergrößert, in der Rindensubstanz, Auflockerung der Zentren. Lymphatisches Gewebe, zartes Reticulum, Markstränge vollständig myeloisch umgewandelt, wie Knochenmark mit wenigen Riesenzellen. Rindensubstanz noch auf größere Strecken aus kleinen Lymphzellen bestehend. Sinus unscheinbar und leer.

*Leistenknoten.* Befund wie in der Achsel, die übrig gebliebenen Strecken des lymphatischen Gewebes aus Lymphzellen etwas umfangreicher.

*Halslymphknoten.* Rindensubstanz aus Lymphzellen bestehend mit aufgelockerten trümmerreichen Zentren, Markstränge ausgesprochen myeloisch, Lymphsinus nur gelegentlich verbreitert, in den meisten Knoten schmal und leer.

*Mediastinallymphknoten.* In jeder Weise wie die Halslymphknoten, allerdings das Rindengebiet aus Lymphzellen durchschnittlich schmaler, außerdem sind die Sinus überall erweitert und stecken voll myeloischer Zellen.

*Aortenlymphknoten.* Vollständig myeloisch verwandeltes lymphatisches Gewebe mit spärlichen Resten von Lymphzellengruppen, meist im Zentrum der Stränge, jedoch ohne scharfe Begrenzung, sehr viel Knochenmarksriesenzellen (vgl. Abb. 10). Sinus aber noch gut abgrenzbar, voller myeloischer Zellen in lockerer Verteilung.

*Gekrüselymphknoten.* Lymphatisches Gewebe überall aus Myelocyten bestehend. Die Zentren plattenepithelähnlich verwandelt. Auch die Markstränge bestehen aus Lymphocyten. Die Lymphsinus enthalten in lockerer Verteilung myeloische Elemente aller Art.

Dieses ist ein zweiter Fall von myeloischer Leukämie, der bereits im 1. Lebensmonate krankhafte Erscheinungen gemacht hatte, also wahrscheinlich angeboren ist. Die klinische Diagnose angeborene Lues ist trotz der Wa.R. anatomisch nicht beweisbar. Die Fälle von Lues congenita brauchen allerdings keinen besonderen pathologischen Befund

aufzuweisen oder aber er ist sehr kennzeichnend (Osteochondritis, Feuersteinleber usw.).

Derartige Befunde waren nicht feststellbar. Die Wa.R. allein ist im frühen Säuglingsalter beim Bestand einer anderen schweren Krankheit irreführend. Das ist serologischerseits bekannt, wir haben einmal an anderer Stelle bei einem Fall angeborener Tuberkulose die positive Wa.R. beim Säugling mit schwerer Krankheit als irreführend hingestellt. In diesem Falle war die Mutter allerdings tuberkulös, hatte aber eine negative

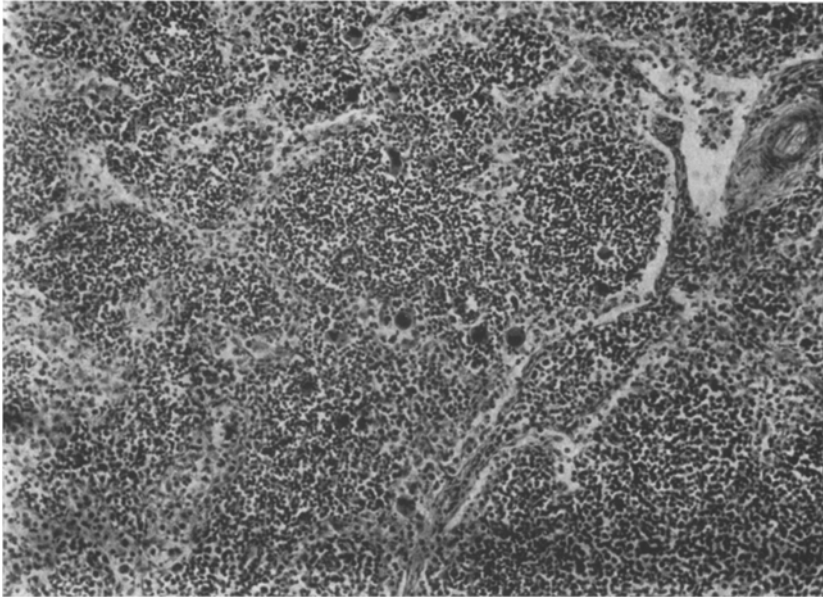


Abb. 10. Lymphknoten bei angeborener myeloischer Leukämie (284/28).

Wa.R. Ein dritter Fall mit myeloischen Befunden eigener Beobachtung (357/29), dessen Lymphknoten leider nicht untersucht wurden, hatte auch eine positive Wa.R., dagegen hatten beide Eltern trotz Provokation eine negative Wa.R. Auch hier hatte sie klinisch zur Diagnose angeborene Lues Anlaß gegeben.

Veränderungen der Lymphknoten bei Lues congenita ähnlich wie bei unseren Fällen, sind im Schrifttum bereits beschrieben von *Ernesto de Susa* (1925). Er untersuchte systematisch Lymphknoten bei angeborener Syphilis und hat unter 69 Fällen dreimal eine myeloische Umwandlung in Lymphknoten entdeckt, einmal trifft seine Beschreibung mit unserem Falle zusammen.

„Dans deux cas, il y avait une prolifération intense et diffuse de myéloblastes ou hémato blasts et de myélocytes éosinophiles et neutrophiles bien mise en évidence par la coloration au Giemsa et la réaction de l'oxydase.

Le troisième cas est le plus intéressant parce qu'à côté des ces cellules myéloïdes immatures, il y avait de nombreux mégacaryocytes parsémés un peut partout dans le tissu lymphoglandulaires. Dans ce cas, la nécropsie a montré des lésions syphilitiques très épandues: pneumonia alba, cirrhose du foie, néphrite syphilitique, ostéochondrite syphilitique, éruptions syphilitiques maculopapulaires de la peau, hyperplasie des ganglions lymphatiques, néoformation myéloïde dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques.

L'enfant âgé de 2 mois avait comme sa mère des antécédents syphilitiques et une réaction de Wassermann positive. L'infiltration myéloïde des ganglions était si considérable qu'il ne restait presque rien de tissu lymphatoïde. Cependant l'architecture générale de l'organe est plus moins conservée dans ce sens qu'on y peut voir une région corticale et une région médullaire. Dans la région corticale il y a encore quelques follicules lymphatiques séparés de la capsule conjonctive par le sinus marginal. Tout le reste de l'organe est tellement infiltré par des myéloblastes, des myélocytes et des mégacaryocytes qu'il semble plutôt un tissu médullaire. Les figures de mitose sont nombreuses."

In diesem Falle stimmt der anatomische Befund der Lymphknoten mit dem unsrigen in allen Einzelheiten überein. Das Kind hatte eine positive Wa.R., aber auch die Mutter. Außerdem handelte es sich auch anatomisch um die Zeichen einer angeborenen Lues mit den bekannten Veränderungen der Leber und anderes mehr. Außerdem gibt der beträchtliche Hundertsatz myeloischer Umwandlung der Lymphknoten bei angeborener Syphilis, etwa  $4\frac{1}{2}\%$  bei *Ernesto de Susa*, dieser Erkrankung für die myeloische Umwandlung von Lymphknoten eine besondere Bedeutung.

Es gibt außerdem noch eine andere wohlbekannte Bluterkrankung im frühen Kindesalter, die mit myeloischer Umwandlung der Lymphknoten in größerem Stile einhergeht, die sog. Anaemia pseudoleucaemica infantum oder *Jaksch-Hayemsche* Anämie. Ein solcher Fall ist einschließlich histologischer Angaben über die Lymphknoten von *Fuhrer* veröffentlicht worden.

5jähriger Junge: klinisch jahrelang die Befunde einer perniziösen Anämie, anfangs mit Leukocytose, später Leukopenie und myeloische Zellformen im Blutbild. Dementsprechend die Leber im Sinne der perniziösen Anämie verändert und die Lymphknoten, leider ohne Angabe der Gruppe, myeloisch verwandelt.

Jedoch läßt die Beschreibung bei *Fuhrer* nicht annähernd auf Befunde wie bei uns und *Ernesto de Susa* schließen. Immerhin führt *Nägeli* von diesen Lymphknoten an, daß die myeloische Umwandlung oft so stark sei, daß sie von myeloischer Leukämie nicht zu unterscheiden wäre. Jedenfalls kann die myeloische Umwandlung der Lymphknoten bei jahrelang bestehender perniziöser Anämie und entsprechender Gruppenzugehörigkeit des Lymphknotens recht erheblich sein, wie aus dem früheren Kapitel über Lymphknoten bei perniziöser Anämie hervorgeht.

Die myeloische Umwandlung der Lymphknoten an sich ist also kein Beweis für den Bestand einer myeloischen Leukämie, sie kann mit oder ohne Lues eine Begleiterscheinung einer schweren Anämie im Kindes-

alter werden, genau wie beim Erwachsenen. Diese kindliche Anämie kann unter Umständen die Merkmale der perniziösen Anämie, und zwar sowohl klinisch (F. J. höher als 1) und anatomisch tragen, nämlich bei der *Jaksch-Hayemschen* Anämie.

Die Anerkennung der angeborenen myeloischen Leukämie hängt also 1. vom Blutbefund ab und 2. vom Aussehen der Leber. Der Blutbefund ist in unserem 1. Falle klinisch erhoben, in beiden Falle als großartige Myelocytenauschwemmung durch den pathologisch-anatomischen Befund des Venenblutes gesichert. Das Aussehen der Leber entsprach beide Male dem Befunde der myeloischen Leukämie beim Erwachsenen.

Die morphologischen Veränderungen der Lymphknoten gestatten wiederum bemerkenswerte Einblicke in den Gang der Beteiligung der einzelnen Gruppen: die peripheren Lymphknoten (Achsel und Leiste) zeigen teilweise myeloische Umwandlung der lymphatischen Stränge, die vom Mark zur Rinde zu abnimmt, die Sinus sind praktisch leer. Ganz genau so verhalten sich die Halslymphknoten und ähnlich die Mediastinallymphknoten, in beiden sind die Befunde der myeloischen Umwandlung etwas umfangreicher, in den Mediastinallymphknoten sind auch die Sinus überall mit Myelocyten angefüllt. Der Aortenlymphknoten ist in seiner zelligen Zusammensetzung vollkommen dem Knochenmark gleich, aber die Sinus sind weit, gefüllt, und gut abgegrenzt (vgl. Abb. 10). Im Gegensatz zu allen Gruppen enthalten die Gekröselymphknoten myeloische Zellen nur im Sinus und nicht im lymphatischen Gewebe, das rein aus Lymphzellen zusammengesetzt ist.

Die hier zusammengefaßten Befunde für die Lymphknoten bei der angeborenen myeloischen Leukämie lassen eine Abstufung erkennen, die sich im Sinne unserer übrigen Beobachtungen vollzieht. Am wenigsten umgewandelt sind die peripheren Lymphknoten, stärker schon die Knoten in der Mittelstellung (Hals und Mediastinum), am stärksten die Lymphknoten der Aorta und an der Leberpforte. Eine sehr bemerkenswerte Ausnahme macht der Lymphknoten im Gekröse. Er erinnert an den jüngeren Fall der perniziösen Anämie (s. Kapitel 4). So ist die Beteiligung der Gekröselymphknoten bei beiden Fällen angeborener myeloischer Leukämie hinter den übrigen zurückgeblieben.

Die Verhältnisse in den Sinus sind besonders zu besprechen. Sie sind leer in Achsel, Leiste und Hals, zum Teil ganz unscheinbar. An Mediastinum, Aorta und Gekröse sind die Sinus mit myeloischen Elementen angefüllt und zwar ganz unabhängig von der Zusammensetzung des lymphatischen Gewebes wie der mesenteriale Lymphknoten beweist. Daraus kann weder wie bei der perniziösen Anämie geschlossen werden, daß die myeloischen Zellen von den Sinus her in die lymphatischen Stränge eintreten, noch das die in den lymphatischen Geweben neu entstehenden auf dem Sinuswege abgeführt würden. Bei der ersten Annahme, eines Übergreifens der myeloischen Elemente auf die Lymphstränge von den

Sinus her, wäre unverständlich, warum der Mesenteriallymphknoten trotz offenbaren Angebotes nicht myeloisch geworden ist. Die andere Annahme der Abfuhr der myeloischen Elemente in den Sinus läßt unerklärt, warum Achsel-, Leisten- und Halsknoten überhaupt keine Myelocyten in den Sinus haben, trotzdem die zellige Zusammensetzung der Markstränge Neubildung von Myelocyten glaubhaft macht. Dennoch kann schlechterdings nicht bezweifelt werden, daß eine Abfuhr auf dem Lymphwege erfolgt. Eine solche Abfuhr braucht durchaus nicht sichtbar zu werden, wie ja auch in vielen anderen Lymphknoten die Abfuhr von Lymphzellen nicht jedesmal sichtbar ist. Auf der anderen Seite stecken die Sinus der Lymphknoten im Mediastinum, Aorta und Gekröse voller solcher Zellen, auch ohne daß eine Abfuhr in allen Fällen in Frage käme, wie z. B. in den Gekröselymphknoten. Es bleibt also nur übrig, in der starken Anwesenheit der myeloischen Zellen ein Augenblicksbild der An- bzw. Durchschwemmung zu sehen. Sie hätten also mit der Umwandlung der Stränge in myeloisches Gewebe keinen unmittelbaren Zusammenhang. Das ist um so wahrscheinlicher, als in dem anatomischen Bilde kein Anhaltspunkt für eine besonders starke Belastung der Lymphknoten mit Aufsaugung zu erkennen ist, wie das bei der perniziösen Anämie der Fall war. Die dort unterstellte wiederholte Anschwemmung hatte ja ihre pathologisch-anatomische Unterlage im Sinuskatarrh und seinen Spätformen. Davon ist aber in unserem 2. Falle von angeborener myeloischer Leukämie ebensowenig zu bemerken, wie beim hämolytischen Ikterus. Die beiden angeborenen Bluterkrankungen geben also wohl die Abstufung in der Beteiligung der einzelnen Lymphknotengruppen an myeloischer Umwandlung, lassen aber keinen unmittelbaren Schluß zu auf die Abhängigkeit von der resorptiven Leistung, die an sich durch die Abstufung nahegelegt wird. Die Leichtigkeit, mit der der kindliche Körper auf alle möglichen Infektionen und Anämien mit myeloischer Reaktion reagiert, gibt ihm eben eine Sonderstellung, die den Mechanismus am Erwachsenen nicht widerlegt. Auch *Meyer-Heinecke* betonen an einem Fall von myeloischer Leukämie eines 4jährigen, daß die myeloische Umwandlung der Lymphknoten viel hochgradiger ist. Vor allen Dingen bedürfen die Lymphknotenuntersuchungen am Kinde der zahlenmäßigen Erweiterung, die sich Verfasser anlegen sein läßt.

*b) Reife myeloische Leukämie der Erwachsenen.*

Der Untersuchung wurden im ganzen 4 Fälle unterzogen. In Betracht der Wichtigkeit und Häufigkeit des Leidens mag die Zahl der Fälle gering erscheinen. Aber gerade bei der myeloischen Leukämie der Erwachsenen befinden wir uns in der angenehmen Lage, auf zahlreiche Untersuchungen durch andere Forscher zurückgreifen zu können. Es war dabei wohl zu erwarten, daß im wesentlichen die gleichen Befunde erhoben werden können, abgesehen von dem Umstand, daß es auch bei

der myeloischen Leukämie an vollständigen Untersuchungen aller Lymphknotengruppen mangelt.

*E. Meyer* und *Heinecke* beschreiben an einem Falle von Leukämie die myeloische Umwandlung der Lymphknoten folgendermaßen: „In den Schnittpräparaten erweisen sich die Drüsen als *verschieden* stark umgewandelt. In einer Drüse waren die Follikel wiederum außerordentlich scharf gegen das umliegende myeloische Gewebe abgegrenzt. In diesem, der Drüsensubstanz, fanden sich zum Teil mit viel Mitosen die großen Lymphoidzellen mit Myelocyten vermischt. Das Bild gleicht an diesen Stellen außerordentlich dem der myeloid veränderten Drüsen bei myeloischer Leukämie. Wenn schon in dieser Drüse der Nachweis, daß die myeloiden Elemente mit ihren zahlreichen Mitosen nicht aus dem follikulären Apparat stammen können, einleuchtend ist, so wird er in dem Präparat einer anderen Drüse zur Gewißheit. Hier waren die Follikel noch in normaler Größe vorhanden, zwischen ihnen aber liegen strangförmig angeordnet die schon mit schwacher Vergrößerung leicht erkennbaren myeloiden Elemente, netzartig die Follikel umgreifend. In diesen Herden, durch deren Weiterwuchern in fortgeschrittenen Fällen die ganze Drüse myeloid entarten kann, fanden sich massenhafte Kernteilungsfiguren und Riesenzellen, wir sehen also hier geradezu die myeloide Umwandlung beginnen.“ Für die myeloische Leukämie selbst geben die Forscher an (S. 448), daß die Lymphknoten nur sehr geringe Vergrößerung zeigen, mikroskopisch „prinzipiell dieselben Veränderungen wie in der Milz, auch diejenigen, die makroskopisch nicht verändert waren. Besonders wichtig erscheint, daß auch hier das interfollikuläre Gewebe ähnlich der Milzpulpa ungemein vermehrt, die Follikel dagegen sehr klein sind, in der Peripherie der Knoten geradezu gegen die Kapsel verdrängt waren“. Diese Befunde erheben und deuten in ganz ähnlicher Weise *H. Fischer* und *Butterfield*. Sie sind in dieser Weise übergegangen in die Lehr- und Handbücher von *Eduard Kaufmann* und *Sternberg*.

*Nägeli*, in seinem Buch über „Blutkrankheiten“ 1931, S. 464, schreibt über die Lymphknoten bei myeloischer Leukämie: „Die Lymphknoten ergeben starke myeloische Umwandlung in den zentralen Teilen und im Gebiet der Markstränge, dadurch werden die nicht vergrößerten Follikel infiltriert, verdrängt und komprimiert. Manche Lymphknoten werden vollkommen myeloisch ohne jeden Rest lymphatischer Bildungen, beim gleichen Fall ergeben aber andere neben zentraler myeloischer Umwandlung starke periphere *Lymphocytenwucherungen* (vom Verf. *gespert*). Aus den nur noch undeutlichen Follikeln hat sich eine geschlossene rein lymphatische Form ergeben. Prinzipiell identisch sind die Schilderungen von *E. Meyer* und *Heinecke*, während *Sternberg* auch vergrößerte Follikel erwähnt. Dies dürfte ein Vorstadium der von mir nie gesehenen lymphatischen Wucherungen sein.“

Solche Hyperplasien der Lymphknoten neben myeloischer Metaplasie bei myeloischer Leukämie erwähnt auch *H. Hirschfeld*.

*Herz* beschreibt Lymphknoten aus den verschiedensten Stellen, deren pathologische Zellformen als in den Lymphsinus gelegen und lymphatisches Gewebe verdrängend beschrieben werden.

*W. Schultze* unterscheidet ebenfalls Lymphknoten mit völlig myeloischer Umwandlung und verwischem Bau und solche deren Struktur noch erhalten ist. Unter diesen hebt er den Gekröselymphknoten hervor. Er hat nach dem Studium der verschiedenen Lymphknoten in Abweichung von fast allen anderen Forschern wie *Herz* den Eindruck, daß die großzellige myeloische Wucherung vom Sinus her das lymphatische Gewebe befallt, es gleichsam zerstört. Er führt dafür an, daß an der Grenze zwischen myeloischer Wucherung und erhaltenen Lymphocyten sehr viel Kerntrümmer zu finden sind.

Die verschiedene Reaktion der Lymphknoten wird oft betont, so von *Fabian*, *Nägeli* und *Schatiloff*. Diese Verfasser geben den mikroskopischen Befund von 4 Lymphknoten eines Falles wieder, leider ohne Angaben, woher die Knoten stammen. Einer zeigt lymphatische Wucherung, ein zweiter das gleiche in der Peripherie (Infiltration der Kapsel) und myeloische Herde am Hilus. Ein dritter ist auch am Hilus myeloisch, sonst lymphatisch hyperplastisch, im übrigen wird die Fülle der myeloischen Elemente im Sinus betont. Ein vierter Knoten ist völlig myeloisch. Ebenso wird S. 470 f. bei einem anderen Falle solche Verschiedenheit zum Ausdruck gebracht.

*E. Kaufmann*, Lehrbuch 1931, S. 245, meint, daß die Leistenknoten makroskopisch öfter vergrößert sind, als Hals- und Achselknoten. (Das stimmt wohl im allgemeinen, aber nicht für myeloische Leukämie im besonderen. Verf.). *Ziegler* und *Jochmann* geben an, daß in ihrem Falle Leistenlymphknoten und Gekröselymphknoten sich gleichen: vereinzelte myeloische Zellen zwischen den Marksträngen. Aber die Bronchiallymphknoten sind hochgradig myeloisch verwandelt bis auf die Knötchen. Hier werden also Leisten- und Gekröselymphknoten auf eine Stufe gestellt im Gegensatz zu den Bronchiallymphknoten.

Besonders lehrreich sind Schrifttumsangaben aus älterer Zeit, wo beispielsweise nur der Gekröselymphknoten, offenbar als Beispiel für alle anderen Lymphknoten, untersucht wurde, wie wir schon gezeigt haben, ein sehr ungeeignetes Objekt. So schreibt *Hindenburg* bei einem Falle von myeloischer Leukämie: „...daß die Untersuchung der Lymphknoten eine Teilnahme am leukämischen Prozesse ergeben würde, war unwahrscheinlich, waren doch gerade die abdominalen, die sich am stärksten zu beteiligen pflegen bei der Autopsie mittelgroß, zum Teil eher klein gefunden worden. ... Mikroskopisch bieten die Mesenteriallymphknoten nichts dar, was ihre Beteiligung am leukämischen Prozesse bewiese“.

Diese Übersicht über das Schrifttum gibt also eine ziemlich große Übereinstimmung der anatomischen Befunde. Es wird überall trotz wahlloser Untersuchung der Lymphknoten betont, daß der Grad der myeloischen Umwandlung stark wechselt. Sie kann fehlen, andererseits zu völliger Umwandlung gediehen sein. Die Zwischenstadien lassen meist eine Bevorzugung der Marksubstanz erkennen, während die Follikel der Rinde noch aus regelrechten Lymphzellen bestehen. Seltener wird erwähnt, daß neben der myeloischen Umwandlung auch lymphatische Wucherung besteht, ebenfalls selten wird die Füllung der Sinus mit myeloischen Elementen hervorgehoben, ja die Sinus überhaupt erwähnt. Wenn der Sitz der Lymphknoten angegeben wird, wird die Reaktion der peripheren und Gekröselymphknoten wiederholt als besonders gering bezeichnet. Viele Forscher lassen sich über den Gang der myeloischen Veränderungen nicht besonders aus oder schließen sich *E. Meyer* und *Heinecke* und *Nägeli* an. Darnach wird der primäre Sitz der myeloischen, autochton und ersetzend aufgefaßten Umwandlung in den hilusnahen lymphatischen Strängen angenommen. Nur *W. Schultze* hat den Eindruck, als ginge die myeloische Umwandlung im Sinus los, wie sie dort in Gang kommt, bespricht er jedoch nicht.

Die 4 von uns verwerteten Fälle sind sämtlich von kurzer Dauer gewesen, nicht länger als  $\frac{1}{4}$  Jahr und geben deshalb in die Veränderungen der Lymphknoten einen guten Einblick.



150/28. 47jährige Frau, Dauer etwa  $\frac{1}{4}$  Jahr, nicht ganz genau bestimmbar, unter den 4 aufgeführten Fällen von längster Dauer. Aus dem anatomischen Befunde: Blässe und Ödem der Haut. Pleuraverwachsungen links und Verziehung des Herzens nach links. Leukämische Infiltrate der Pleura. Leber 2800, Milz 1300 g.

*Achsellymphknoten.* klein, regelrechter Bau mit einfacher Induration und Fettgewebe im Bereich des lymphatischen Gewebes. Lymphsinus kaum hervortretend. Lymphatisches Gewebe enthält basophile Lymphocyten, zum Teil monocytär, zum Teil plasmacellulär gestaltet. Spärliche eosinophile Granulocyten.

*Leistenlymphknoten.* Klein, derselbe histologische Befund.

*Halslymphknoten.* Klein, mikroskopisch große Nekrosen, übrig gebliebenes Gewebe nur wenig Lymphocyten, im übrigen knochenmarkähnliche Umwandlung. In der Umgebung der Nekrosen zahlreiche eosinophile Granulocyten.

*Aortenlymphknoten.* Klein, Sinus in typischer Verteilung die Knoten teilend. selbst mit zartem Reticulum voller Myelocyten und anderer Knochenmarkselemente. Randteile des ehemaligen lymphatischen Gewebes ebenfalls davon eingenommen. Lymphzellen nur noch im Mittelpunkte der lymphatischen Stränge in wechselnd großen Inseln.

*Leberpfortenlymphknoten.* Verschieden ausgebildete Verwandlung. Entweder wie der vorstehend geschilderte Aortenlymphknoten oder unter Verwaschung der ganzen Gliederung im Sinus und lymphatischen Gewebe vollständig wie Knochenmark vom Typ der myeloischen Leukämie aussehend.

Die Untersuchung dieses Falles gab den eigentlichen Anlaß, den Lymphknotenveränderungen bei den Anämien und Leukämien nachzugehen. Der Unterschied zwischen den peripheren und den zentralen Lymphknoten konnte nicht größer sein, dort so gut wie regelrechte Lymphknoten, hier zum Teil vollständig myeloisch umgewandelte. Der Unterschied untereinander kann in Worten kaum so abgestuft werden wie er in Wirklichkeit ist, so ist z. B. die Umwandlung der Halslymphknoten weit zurück hinter den Aortenlymphknoten und denen an der Leberpforte.

An den umgewandelten Lymphknoten selbst fällt besonders auf, daß sie ihre Gliederung in Sinus und lymphatisches Gewebe viel länger erkennen lassen, als nach den meisten Angaben erwartet werden durfte. Die myeloischen Zellen nehmen die Sinus ein und die Randteile des lymphatischen Gewebes, indem auf diese Weise die Lymphzellen auf die Mitte der lymphatischen Stränge beschränkt sind. Der wechselnde Grad der übrig bleibenden Lymphzellenfelder legt ein Vorschreiten der myeloischen Umwandlung in die Richtung der zentralen Abschnitte des lymphatischen Gewebes nahe.

186/31. 29jährige Frau, seit etwa 10 Wochen krank, bis dahin gesund. Aus dem anatomischen Befunde: Hautblässe, Tigerfellzeichnung des Endokards. Lobuläre Hepatisation beider Unterlappen. Milz 170 g (!), Leber 2000 g, Knochenmark hyperplastisch, leicht vergrößerte Lymphknoten.

*Achsellymphknoten.* Wenig vergrößerte Knoten mit diffuser Hyperplasie. Lymphbahnen treten kaum hervor. Kein Anzeichen von Blutresorption. Überwuchern der Kapsel. Die Zellen zum kleineren Teile kleine Lymphocyten, zum größeren Teile gleichen sie Monocyten, d. h. der Kern hell, chromatinarm, nierenförmig, Protoplasma schmal. Überall sehr viel Reticulumzellen darunter, mit regelrechter Fibrocytenstruktur. Sämtliche Zellen ausgesprochen basophil.

*Leistenlymphknoten.* Genau wie die Achsel, einige Follikel.

*Halslymphknoten.* Vergrößert. Sehr eindrucksvoller Unterschied gegen Achsel und Leiste durch Anwesenheit vieler Knochenmarkselemente mit vorwiegend neutrophilem Protoplasma. Aber auch Vermehrung der Reticulumzellen und Überwuchern der Kapsel durch basophile Zellen wie in der Achsel und Leiste. Lymphbahnen erweitert, keine roten Blutzellen darin, auch keine Erythrophagie, jedoch Knochenmarkselemente aller Art. Vereinzelt scholliges Blutpigment. Diese Zellen liegen in den Sinus und in den Randteilen des lymphatischen Gewebes. Große Reste lymphatischer Inseln. Im ganzen ist der Knoten ziemlich aufgelockert.

*Mediastinallymphknoten.* Klein, Gesamtbau unverändert, dichtes lymphatisches Gewebe aus Lymphocyten, basophil. Im lymphatischen Gewebe Kohle. Lymphbahnen weit, teilweise locker mit Myelocyten gefüllt, aber auch vergrößerte Reticulumzellen. Spärlich Blutpigment.

*Aortenlymphknoten.* Lymphovascular verhärteter Lymphknoten. Lymphgänge erweitert, locker gefüllt mit Myelocyten aller Art, ebenso die Randgebiete der Lymphstränge. Im Zentrum dieser Stränge noch reichlich große Lymphocytenherde. Breites Überwuchern der Kapsel.

*Gekröse.* Verschieden: einmal vergrößerte Lymphknoten mit reifen myeloischen Formen wie etwa die Aortenknoten. Andere kleinere Lymphknoten haben die Gestalt der regelrechten Mesenterialknoten jedoch mit breiter Überwucherung der Kapsel und mit leeren Sinus, verhalten sich also wie die Achsel- und Leistenlymphknoten.

Dieser zweite Fall von myeloischer Leukämie unterscheidet sich von dem vorhergehenden durch die geringe Vergrößerung der Milz, der Hauptteil der myeloischen Umwandlung hat im Knochenmark gelegen. Von den Lymphknoten zeigen myeloische Umwandlung die Aorten-, Mediastinal-, Hals- und ein Teil der Gekröselymphknoten. Keine myeloische Umwandlung fand sich in den peripheren Knoten und einem Teile der Gekröselymphknoten. Alle Lymphknoten hatten die anatomischen Merkmale der lymphatischen Hyperplasie. Also wiederum ein deutlicher Unterschied der Extreme mit der Anmerkung, daß ein Teil der Gekröselymphknoten mit den peripheren, der andere mit den zentralen reagiert hat.

Insbesondere ist wichtig und für die Beteiligung der Lymphknoten an der Blutkrankheit von entscheidender Bedeutung, daß die Lymphknoten in der Peripherie, obwohl praktisch frei von myeloischem Gewebe, dennoch vergrößert waren durch eine Wucherung über die Kapsel mit retikulärem Gewebe genau wie im eigentlichen Lymphknoten. Also ist der ganze Lymphknoten im Wachstum begriffen, indem er aber nur solche Zellen entwickelte, die im Rahmen seiner normalen Tätigkeit als blutbereitendes Organ liegen: Lympho- und Monocyten, Reticulumzellen usw. Das gleiche Verhalten trifft man in diesem Falle auch in allen anderen Lymphknoten. Um so deutlicher wird bei diesen dann die Erschließung des Knotens für das myeloische Gewebe von den Lymphsinus aus. Wir hätten also bei 186/31 einen weitergreifenden Befund als bei 150/28, wo die peripheren Lymphknoten noch unverändert im Rahmen ihrer Kapsel lagen.

156/30. 32jährige Frau, lange an Asthma bronchiale behandelt, Entwicklung der myeloischen Leukämie innerhalb der letzten 5 Lebenswochen, vor dieser Zeit das Blutbild noch normal.

Aus dem anatomischen Befund: Starke Hautblutungen, Blutungen in Pleura und Endokard, Hirnblutungen, hyperplastisches Mark im ganzen Skelet, Milz 350 g, vergrößerte Lymphknoten.

*Achsellymphknoten.* Bohnengroß, überall lymphatisches Gewebe, Lymphbahnen nicht hervortretend, Monocytenformen, alle basophil. In gutem Gegensatz dazu sehr reife myeloische Zellen in den Blutgefäßen.

*Leistenlymphknoten.* Haselnußgroß, genau derselbe Befund wie in den Achsellymphknoten.

*Halstymphknoten.* In den Lymphsinus und den anstoßenden Teilen des lymphatischen Gewebes Myelocyten und rote Blutzellen. In den Mitten der Stränge noch sehr viel basophile Lymphocyten.

*Mediastinallymphknoten.* Außerordentlich kompaktes Gewebe, vollständig dem Knochenmarke gleichend mit deutlichen, aber schmalen Lymphsinus ohne Reste von Lymphzellen.

*Aortenknotten.* Der Bau entspricht etwa dem der Mediastinallymphknoten, jedoch sind die Sinus sehr weit und die Stränge haben noch spärliche Inseln von Lymphzellen.

*Gekröselymphknoten.* Sieht aus wie die mediastinalen Knoten, hat aber noch Inseln aus regelrechten Lymphzellen, in ausgeprägterer Weise als die anderen zentralen Knoten.

Die Beteiligung der Lymphknoten entspricht der der anderen Fälle, d. h. basophile Lymphknoten ohne myeloische Zellen in der Peripherie. Die übrigen Knoten, am schwächsten der Gekröselymphknoten, dann Mediastinum, Hals und Aorta zeigen die Veränderungen wie auch sonst: myeloische Zellen in den Sinus und den Randteilen der Stränge mit oder ohne übrige Inseln aus Lymphzellen. —

So haben die 3 eben berichteten Fälle von myeloischer Leukämie beachtenswerte übereinstimmende Befunde ergeben. Erstens besteht ein starker Unterschied zwischen den peripheren Lymphknoten in der Achsel und Leiste und beinahe allen anderen Knoten. Nur der Gekröselymphknoten ist unbeständig, steht den peripheren Lymphknoten in seiner Morphologie häufig sehr nahe.

Im einzelnen sind die peripheren Lymphknoten entweder überhaupt nicht verändert (150/28) oder sie sind durch Hyperplasie des Reticulums und basophiler Zellen, Lympho- und Monocytenformen, vergrößert, sogar unter Durchbrechung der Kapsel und ohne Bildung von Knötchen und Keimzentren, also nicht im Sinne einer sekundären einfachen Hyperplasie, sondern lymphatischer Hyperplasie. Diese Hyperplasie ist aber auf alle Fälle schwach und führt höchstens zu bescheidener makroskopischer Vergrößerung. Die Sinus sind leer und treten wiederholt gar nicht in Erscheinung. Das lymphatische Gewebe macht unter Zurücktreten runder kleiner Lymphocytenformen oft den Eindruck von spindelizelligen Gewebe. Wir stellen die Frage zurück, ob etwa Myeloblasten als Vorläufer hier vorhanden sind, die sich später noch zu reifen Myelocyten umbilden könnten. Sie liegen jedenfalls an anderen Orten als das mye-

loische Gewebe in den Lymphknoten und sind auch von anderen Untersuchern nie so aufgefaßt worden. Wir werden auf die Zusammenhänge in dem letzten Kapitel noch eingehen. Jedenfalls waren die peripheren Lymphknoten in einheitlicher Weise aus lymphatischen Zellen zusammengesetzt.

Die anderen Lymphknoten unterscheiden sich durch die abwechslungsreiche Zusammensetzung ihrer Zellen und weisen untereinander stufenmäßige Unterschiede auf, und zwar stehen die Halslymphknoten und die mediastinalen denen an der Aorta und der Leberpforte nach. Es fällt zunächst auf, daß fast in allen diesen Knoten noch Inseln unversehrter kleiner Lymphzellen vorkommen, die im Mittelpunkt der lymphatischen Stränge gelegen sind wie von myeloischem Gewebe eingekeilte Follikel. Alles andere, also die Sinus und die Randteile der Stränge sind myeloisch verwandelt, unter praktisch nie zu vermissender Abstufung. Es liegt der Bau des Knochenmarkes vor, es fehlt nicht an Erythroplasten und Riesenzellen. Für diese Gruppe trifft also der von den meisten früheren Untersuchern als charakteristisch beschriebene Befund zu (s. oben).

In bewußter Weiterführung der bisher entwickelten Auffassungen von den Lymphknoten überhaupt und ihrer myeloischen Verwandlung ist zunächst auf den nun auch für die myeloische Leukämie festgestellten Unterschied zwischen den peripheren und zentralen Knoten hinzuweisen. Er war stets überall in irgendeiner Form nachzuweisen, nach dem Vorkommen oder nach dem Grade der myeloischen Umwandlung, bei perniziöser Anämie und bei angeborener myeloischer Leukämie und auch beim hämolytischen Ikterus. Für eine weitere Gliederung über den Gang der myeloischen Verwandlung im Lymphknoten selbst bot die perniziöse Anämie die besten, weil schwächsten Befunde, bei den anderen Leiden war der Befund offenbar zu weit vorgeschritten oder hatte besondere Verhältnisse nahegelegt. Bei der perniziösen Anämie hatten wir die Erschließung der Lymphknoten für die myeloische Umwandlung von den Sinus her zu begründen versucht.

Die myeloische Umwandlung der Lymphknoten bei der myeloischen Leukämie der Erwachsenen weist wiederum auf die führende Rolle der Resorption in den Knoten hin. Allerdings nicht so wie bei der perniziösen Anämie, wo jahrelange Blutarmut und -aufsaugung ihre Narben als lymphovasculäre Induration, dem Spätstadium des Sinuskatarrhs, hinterlassen haben, wohl aber in Füllung und Breite der Lymphsinus, die jeweils bei den Aortenlymphknoten den Höhepunkt erreicht haben und in den peripheren Knoten als enge leere Sinus ein extremes Gegenstück bieten. Es bestanden ja auch die angeführten Leukämien jeweils nur einige Wochen oder Monate. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der Aufsaugung für die Gestaltung der Lymphknoten ist die hervorragende Verwandlung der inneren Knoten in Knochenmarkbau im Gegensatz zu der einförmigen Hyperplasie der äußeren. Und wo auch

immer richtige Knochenmarksbilder zur Entwicklung gelangt waren, vollzog sie sich nach derselben Art wie bei der perniziösen Anämie und teilweise bei der angeborenen myeloischen Leukämie: nämlich in den Sinus und in den Randteilen der Stränge. Es muß noch einmal offen ausgesprochen werden, daß das anatomische Bild zwei Deutungen zuläßt. Eine die wir ihm geben, daß die dem Lymphknoten zufließenden myeloischen Zellen die Knoten langsam bevölkern, indem sie sich auch weiter an Ort und Stelle vermehren und vom Sinus auf die Lymphstränge übertreten. Andererseits könnte man mit *scheinbar* gleichem Rechte sagen, die Markstränge verwandeln sich primär, und zwar am Rande vielleicht unter günstigen Stromverhältnissen in Knochenmark und sondern sinuswärts die neugebildeten Zellen ab. Gegen diese Auffassung sprechen folgende Tatsachen: Anstoß zu neuem überschüssigen Wachstum ist zweifellos vorhanden bei der myeloischen Leukämie. Das ist jedenfalls viel eher als allgemein im Körper verbreitet vorstellbar als bei perniziöser Anämie, wo das Wachstum hinter dem Verlust zurückbleibt. Und das Wachstum bei der myeloischen Leukämie ist auch tatsächlich gelegentlich nachweisbar gewesen, oft sogar in allen Lymphknotengruppen durch Überwuchern der Kapsel und Vergrößerung des ganzen Knotens. Dennoch waren die neugebildeten Zellen basophil und ziemlich gleichartig, Lymphzellen oder nahe verwandte Formen, viele verrieten durch ihre spindelezellige Natur und parallele Anordnung ihre Herkunft aus den Reticulumzellen. Aber den peripheren Knoten fehlt trotz dieser Hyperplasie die knochenmarkähnliche Zusammensetzung. Also hat der zweifellos vorhandene Wachstumsantrieb nichts mit der myeloischen Umwandlung zu tun. Das lymphatische Wachstum fand sich wie gesagt außerdem in gleicher Form und Ausbreitung auch in den obendrein noch myeloisch umgewandelten Knoten. Diese Umwandlung erfolgt aber gerade an der entgegengesetzten Ecke der Knoten, in den hilusnahen Abschnitten, während das lymphatische Wachstum an der Peripherie der Knoten am deutlichsten ist. Und während das lymphatische Wachstum die Kapsel überschreitet und zwar schon bei geringen Graden, vollzieht sich die erste Umwandlung der Knoten in myeloisches Gewebe im Knoten selbst. Daß die myeloische Umwandlung vom Mark aus und innerhalb der Stränge vom Rand zur Mitte aus erfolgt, kann aber am besten in Verbindung mit den strotzend mit Knochenmarkszellen aller Art angefüllten Sinus erklärt werden, nämlich so, daß die Besiedelung des Knotens von den Sinus überhaupt erfolgt. Diese Besiedelung folgt den Gesetzen des Sinuskatarrhs, der bei Allgemeinerkrankungen stets die inneren Knoten zuerst ergreift und dann die äußeren, das war am allerbesten bei der Agranulocytose mit Aplasie zu zeigen. Im einzelnen Knoten ist der Sinuskatarrh in Hilusnähe, also in der Marksubstanz, zuerst und am kräftigsten ausgebildet (*Verf.*). Bei der myeloischen Leukämie haben die Lymphknoten an der Aorta und der Leberpforte stets den

weitesten Vorsprung, weil sie benachbart zur Milz und zur Leber gelegen sind, in denen Massen von myeloischen Zellen aus der Blutbahn ausgeschieden werden. Eigenartig ist das Verhalten des Gekröselymphknotens. Dabei stoßen wir abermals auf die Tatsache, die wir bereits bei der Blutaufsaugung und -transfusion, als auch bei den anderen Anämien und Leukämien angetroffen haben. Wir haben es oben wiederholt damit erklärt, daß der Anschluß des Gekröseknötens an die parenterale Aufsaugung dem an die enterale ganz bedeutend nachsteht und daß aus diesem Grunde der Gekröselymphknoten in unregelmäßiger Weise gerade am Haushalte des Blutes selbst teilnimmt. Hier handelt es sich tatsächlich, wie bei unseren Tierversuchen um im Überschuß im Blut vorhandene Blutkörperchen. Allerdings hinkt auch dieser Vergleich, denn die hohen Zahlen treffen nur für die weißen Blutzellen zu, dafür kreisen sie aber länger im Blute als bei den transfundierten Tieren die roten.

Wir stellen also fest, daß auch bei der myeloischen Leukämie die myeloische Umwandlung der Lymphknoten abhängt von ihrem Sitze und den Vorgängen im Nachbarorgan, also von ihrer Beanspruchung für Aufsaugung, soweit er im Zusammenhang mit dem parenteralen Stoffwechsel steht (primäre Blutfilter, *Askanazy*). Aus dieser Fassung erhellt die Bevorzugung der Lymphknoten an der Leberpforte und Aorta, demnächst Mediastinum und Hals, erhellt die unbeständige Haltung der Gekröselymphknoten und die nachschleppende oder fehlende Beteiligung der peripheren Knoten. Jedoch ist die myeloische Umwandlung der Lymphknoten nicht ihre einzigste Veränderung, es findet auch zuweilen eine erhebliche lymphatische Hyperplasie statt, und zwar wahllos oder in allen Gruppen.

Wenn die vorgetragene Auffassung richtig ist, müssen die peripheren Lymphknoten gelegentlich auch bei kürzerer Dauer der Leukämie myeloisch umgewandelt werden können, wenn besondere Verhältnisse ihrer Gegend die Aufsaugungsleistungen im Knoten steigern. Einen solchen Fall werden wir jetzt berichten.

297/31. 62jähriger Mann, erkrankt angeblich nach Stich durch ein großes Insekt an myeloischer Leukämie, die unter dem Bilde eines Hauterythems verläuft. Er stirbt daran innerhalb 6 Wochen, indem die Leukocytenzahlen in dieser Zeit von 12 000 auf 93 000 anstiegen. Die Haut blättert pemphikusähnlich an den ödematösen und hochgeröteten Gliedmaßen ab, diese Erscheinungen wandern über die Arme und Beine hinweg und waren zur Zeit der Sektion noch sehr deutlich an den Armen zu erkennen.

Aus dem anatomischen Befunde ist anzuführen: Extremitäten der rechten Seite besonders am Arme blaß ödematös und in Blasen abgehoben. Erhebliche Vergrößerung der Lymphknoten nur in der rechten Achselbeuge, mäßige Vergrößerung der übrigen peripheren Lymphknoten. Andere Lymphknoten klein, am Halse und im Gekröse ganz klein, einige wurden überhaupt erst mikroskopisch nachgewiesen.

Milz 350 g, Leber vergrößert, hepatisierte Unterlappen.

*Haut.* Aufgelockert, Gefäße und ihre allernächste Umgebung gefüllt bzw. durchsetzt mit vielgestaltig-kernigen Granulocyten und auch reichlichen unreifen Granulocyten aller Art, aber keine geschlossenen myeloischen Gebiete.

*Knochenmark.* In lockerer Anordnung myeloische Hyperplasie.

*Achsellymphknoten.* Vergrößert, völlige myeloische Umwandlung sowohl der Sinus als auch des lymphatischen Gewebes. In der Gegend der Knötchen noch reichliche Lymphzellen, aber auch hier schon lockere Durchsetzung mit myeloischem Gewebe. Menge und Dichte der myeloischen Elemente nimmt deutlich ab von der Achse der Sinus bis zur Mitte der Follikel, dennoch heben sich die Sinus noch deutlich ab und sind ziemlich rein myeloisch.

*Leistenlymphknoten.* Leicht vergrößert, Füllung der Sinus und der Randteile des lymphatischen Gewebes mit myeloischen Zellen, dadurch netzartig umgriffene Lymphzelleninseln mit retikulärer Induration.

*Mediastinallymphknoten.* Ausgesprochene Füllung der Sinus mit Markzellen. Diese bevölkern jedoch nur in dünner Schicht die Randteile des lymphatischen Gewebes. Daher noch große Strecken der Stränge aus Lymphzellen zusammengesetzt, weit mehr als in der Achsel und in der Leiste.

*Halslymphknoten.* Linsengroß, genau wie die Mediastinalknoten verändert.

*Gekröselymphknoten.* Noch kleiner als die Halsknoten. Im Sinne der myeloischen Umwandlung schwächst veränderter Knoten. Markellen ziemlich streng auf die Sinus begrenzt, liegen in geringer Anzahl zwischen anderen vergrößerten und vermehrten Reticulumzellen (d. h. Sinuskatarrh). Im lymphatischen Gewebe nur Lymphzellen.

Dieser Fall einer reifen myeloischen Leukämie beim erwachsenen Menschen ist für unsere Beweisführung von besonderer Bedeutung. Der Fall zeigt nämlich schon makroskopisch nur eine Vergrößerung der peripheren Lymphknoten, und nicht verdickte Knoten an allen anderen Stellen, sie waren wegen des vorgerückten Lebensalters sogar besonders klein. Jedoch erscheint die Beteiligung an der myeloischen Verwandlung geradezu auf den Kopf gestellt, mindestens aber sind die peripheren Lymphknoten genau so stark verändert wie die zentralen. Besonders hervorzuheben ist die auffallend geringe myeloische Umwandlung der Mesenteriallymphknoten.

Die weitgehende Veränderung der peripheren Knoten erklären wir nach dem oben aufgezeigten Prinzip durch Einschwemmung in die Sinus und Anschwemmung in die Stränge, wobei nicht bestritten werden soll, daß auch noch eine Vermehrung an Ort und Stelle das anatomische Bild vervollständigt. Sie konnte in diesem Falle bei den peripheren Knoten so stark, ja stärker als an den inneren sein, weil das wochenlange Hautödem und die Entzündungen der Haut die Aufsaugungsleistungen der Lymphknoten aufs stärkste in Anspruch nahm. Unter anderen nicht myeloischen Bedingungen hätte das wahrscheinlich einen Sinuskatarrh bewirkt, hier ist er völlig verschleiert durch die unreifen Blutzellen.

So verdichtet sich der Eindruck, daß die myeloische Umwandlung von Lymphknoten abhängig ist von der Aufsaugungsleistung der einzelnen Lymphknotengruppen. Ohne örtliche Störung oder einen krankhaften Vorgang in der Gegend läßt sich eine Gradabstufung der Knotengruppen erkennen, eine Durchbrechung dieser Regelmäßigkeit wird sich

sicher in vielen Fällen wie in dem letzten eigenen Fall begründen lassen, außerdem muß noch ergänzt werden, daß ältere Fälle von Leukämie diese Abstufungen ebenfalls verwaschen können.

Primäres Wachstum in den Lymphknoten ist auch bei der reifen myeloischen Leukämie lymphatisch, vollzieht sich unabhängig von der resorptiv bedingten myeloischen Umwandlung und auch ohne bisher erkennbares Gesetz bezüglich der Lokalisation auf die Lymphknotengruppen.

In diesen Untersuchungen haben wir die objektiven anatomischen Befunde der früheren Forscher alle bestätigt gefunden. Die abweichende Auffassung über den Gang der myeloischen Umwandlung hat sich ganz von selbst aus der systematischen Untersuchung der Lymphknotengruppen ergeben, während die früheren Auffassungen dazu aus wahllos und unvollständigen Untersuchungen der Lymphknoten abgeleitet waren.

## 8. Die Lymphknoten bei der Hämatoblastenleukämie (unreife Form der Erwachsenenleukämie = Myeloblastenleukämie Naegeli).

In diesem Abschnitt sollen 2 Fälle von Leukämie dargestellt werden, deren Lymphknotenbefunde von den bisherigen abweichen und der Hämatoblastenleukämie angehören, die nach *Naegeli* Myeloblastenleukämie zu nennen wären und sehr viele andere Namen haben, auf die wir nicht näher eingehen können. Wir werden das am Schluß des Kapitels auch begründen.

144/30. 44jährige Frau, erkrankt 6 Wochen vor dem Tode mit Müdigkeit und Arbeitsunfähigkeit, alsbald bettlägerig, blaß, Nasen- und Mundblutungen. 14 Tage vor dem Tode in klinische Behandlung, wo sie mit zahlreichen Bluttransfusionen behandelt wird. Die Blutuntersuchung ergibt Hämoglobin 30 %, rote  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  Millionen, weiße 92 000—200 000. Die Differenzierung ergab:

- 92 % Myeloblasten
- 3 % Myelocyten
- 3 % segmentkernige Leukocyten
- 2 % eosinophile Leukocyten

Die als Myeloblasten bezeichneten Zellen werden des näheren als völlig undifferenzierte, unreife Zellen beschrieben mit negativer Oxydasereaktion.

Tod unter dem Bilde einer Sepsis nach Spaltung eines Gaumenmandelabscesses.

Aus dem anatomischen Befunde: Leichter Ikterus, Hautblutungen, Milz 510 g, verbackene Lymphknotenpakete an der Lendenaorta, einen schmalen, derben Gürtel um das Gefäß bildend, sonst sehr kleine Lymphknoten, hyperplastisches Knochenmark, leukämische Infiltrate in den Nieren und der Dura, Leberschwellung, Lungenödem, Pachymeningitis, Meningealblutungen, kleine multiple Hirnerweichungen.

*Aortenlymphknoten.* Nach Art der lymphovaskulären Induration septierter Lymphknoten. In den Sinus jedoch mit unscharfer Begrenzung zu den Strängen des lymphatischen Gewebes eingeschwemmte rote Blutkörperchen mit starker Erythrophagie (dieser sich an allen Knoten wiederholende Befund ist bei der Bluttransfusion beschrieben, wird nicht noch einmal erwähnt werden). Die Abgrenzung der Sinus überhaupt unscharf. Das lymphatische Gewebe besteht aus kleinen lymphocytenähnlichen Zellen, Riesenzellen und Normoblasten in spärlicher Anzahl. Weit über den Lymphknoten greifende regellose Wucherung der gleichen



Zellart. Lymphknoten nicht gewaltig vergrößert, wenigstens ihre alten Grenzen an der Kapsel noch leicht erkennbar.

*Leberpfortenknoten.* Bau unübersichtlich. Lymphatisches Gewebe besteht aus den kleinen Zellen des Blutes und anderen Formen des Knochenmarkes, z. B. Erythroblasten und Riesenzellen. Die Sinus von gleicher zelliger Zusammensetzung.

*Mediastinallymphknoten.* Die Sinus weit und in den Achsen von mäßiger Induration, übrigens voller roter Blutzellen. Das lymphatische Gewebe enthält ziemlich viel Kohle und ist von gleichmäßiger Zusammensetzung, nämlich jenen runden Zellen, die den Lymphocyten ähnlich sehen.

*Mesenteriallymphknoten.* Makroskopisch kaum vergrößert, kein Sinuskatarrh, alte lymphovasculäre Induration. Gleichförmige Zusammensetzung der Stränge aus lymphzellenähnlichen Zellen, Wachstum solcher Zellfelder auch in dicken Strängen in den Achsen des Sinus, d. h. lymphatisches Wachstum.

*Achsel- und Leistenlymphknoten.* Machen den Eindruck einfach hyperplastischer Knoten, die darin vorkommenden Zellen auf Unreife durchaus unverdächtig. Besonderer Befund nur frische Blutaufsaugung.

*Leber.* Die lymphocytenähnlichen Zellen infiltrieren ziemlich dicht die Glissonscheide, außerdem finden sich noch reichliche Mengen solcher Zellen in den Capillaren der Leber, jedoch nie zu größeren Haufen angeordnet.

*Milz.* Zellige Hyperplasie durch Lymph-, Markzellen und Hämatoblasten. Knötchen unscharf begrenzt, klein und selten. Nekrosen. Pigment. Verdickung der Trabekel und Kapsel.

*Knochenmark.* Besteht fast nur aus den kleinen Rundzellen.

Was den Fall klinisch von den anderen unterscheidet, ist die Unreife der Zellen, die ausdrücklich als klein bezeichnet werden. Es sind nicht die Dauer der Krankheit oder andere Eigentümlichkeiten im Verlauf.

Anatomisch unterscheidet sich der Fall auch in einigen uns sehr wesentlichen Punkten, abgesehen davon, daß erwarteterweise die Zellen in den blutbildenden Organen ebenfalls klein waren und von den Lymphzellen und ihren Jugendformen nicht abzugrenzen sind. Erstens ist es schon ungewöhnlich bei der myeloischen Leukämie, daß Lymphknoten untereinander verbacken, hier zu einem einheitlich scirrösen Gewebe um die Lendenaorta. Das ist schon viel gewöhnlicher bei der lymphatischen Leukämie, wo ja überhaupt eine Lymphknotengruppe beliebiger Lokalisation die Wachstumserscheinungen zuerst zeigen kann (z. B. im Mittelfeld) und zu einer einheitlichen Geschwulst zusammenwächst. In unserem Falle waren allerdings die einzelnen Lymphknoten an der Aorta noch gar nicht erheblich vergrößert. Andererseits stimmt die Besonderheit, dieser Vorsprung der Lymphknoten an der Aorta ausgezeichnet zu den Ausführungen über die myeloische reife Leukämie.

Zweitens weist die Wachstumsform nicht die Form der einzelnen Zellen, sondern die Art und Weise der Verbreitung der Zellen und ihre Lagebeziehung zueinander Unterschiede auf zur reifen myeloischen Leukämie. Wegen der Ähnlichkeit der kleinen, auch in das Blut ausgeschütteten Zellen mit den Lymphzellen bzw. ihren protoplasmareichen Jugendformen in normalen Lymphknoten ist eine genaue Abgrenzung von vornherein sehr schwer. Jedoch ermöglichte das gehäufte Vorkommen von großen Mark- oder Riesenzellen im Knochenmark und in der

Milz durch Vergleich dieser Zellen mit den Zellen in den Lymphknoten-  
gruppen die Aussage, daß die an der Aorta und der Leberpforte die  
mannigfachsten Zellformen beherbergen, alle anderen sind in ihrer  
Zusammensetzung viel einförmiger bis zur morphologischen Überein-  
stimmung mit kleinen Lymphocyten in den Leistenknoten. Insbesondere  
war irgendeine Bevorzugung der Sinus mit Markzellen nicht erkennbar,  
sie waren sämtlich eng und vollgestopft mit roten Blut- in und außer-  
halb von Reticulumzellen, wahrscheinlich als Folge der Bluttransfusionen  
(s. oben). Aber abgesehen von dieser nicht ganz willkommenen Über-  
lagerung war eine Beteiligung der Sinus nicht erweislich, wie z. B. auch  
die an der Blutaufsaugung kaum beteiligten Gekröseknöten beweisen.  
Jedoch zeigten die Sinus eine andere Umgestaltung, die uns charakte-  
ristisch vorkommt für die Hyperplasie der Lymphknoten bei der lymphati-  
schen Leukämie und auch hier bei den unreifen Leukämien. Bei der  
reifen myeloischen Leukämie haben wir immer wieder gesehen, daß die  
Lymphknoten ein lockeres Gefüge hatten, daß vor allem die Sinus  
weit waren und mit zarten Reticulummaschen die Markzellen um-  
schlossen, ganz ähnlich wie im Knochenmark. Ganz unähnliche Anord-  
nung aber sehen wir hier bei den jetzt in Rede stehenden akuten Leuk-  
ämien. Hier ordnen sich die kleinen lymphzellenähnlichen Zellen im  
Bereich der großen und mittleren Sinus im Zentrum und um die Achsen-  
gefäße der Lymphsinus an. Durch Verdickung solcher Zellstränge wird  
der Lymphsinus geteilt wie ein Fluß durch einen Werder in zwei Arme.  
Die Zellen vermehren sich auch im Bereich der lymphatischen Stränge  
und so wird das Lumen oder die beiden Lumina der ehemaligen Lymph-  
sinus von zwei Seiten zusammengedrückt. War im Lymphknoten ein  
größerer bindegewebiger Balken vorhanden, der ja immer in der Achse  
der Sinus verläuft oder herrschte fibröse Induration der Lymphsinus vor,  
so unterschieden sich diese Einlagerungen von den kleinen lymphocyten-  
ähnlichen Zellen im lymphatischen Gewebe durch die Dichte des Faser-  
werkes und es kommt zu blattförmigen Figuren im Lymphknoten  
(Abb. 11 u. 12). Die Sinus können dabei völlig zusammengedrückt werden,  
aber sie bleiben durchgängig, sie werden z. B. bei der Blutaufsaugung als  
schmale Straßen sichtbar. Sind aber die Sinus nicht durch neu einge-  
schwemmte Zellen markiert, dann kann eine „aufgehobene“ Struktur  
vorgetäuscht werden, wie in den meisten vergrößerten Lymphknoten  
bei der lymphatischen Leukämie (s. unten). Dies ist auch das Endergebnis  
in allen Lymphknoten nach längerem Bestand der Wucherung dieser  
Art, da die vorher vermehrten Fasern durch die neugebildeten Zellen  
auseinandergedrängt werden. Das Wachstum geht von Anfang an auf  
die Kapsel über und die Durchsetzung der Kapsel und der Achsen der  
Sinus ist früher vorhanden, als eine makroskopisch wahrnehmbare Ver-  
größerung der ganzen Lymphknoten. Solche Lymphknoten sind oben  
schon bei der Agranulocytose beschrieben worden und werden auch

bei jung vergrößerten Knoten der lymphatischen Leukämie wiederkehren (s. unten).

Das beschriebene Wachstum ist in den Lymphknoten von 144/31 besonders deutlich im Gekröselymphknoten ausgebildet und in einigen anderen angedeutet.

Der Befund an den Lymphknoten ähnelt in gewisser Weise dem Befunde in der Leber. Auch hier neben den angehäuften Zellen in den Lebercapillaren eine starke Durchsetzung der Glissonscheide mit Rundzellen, die für myeloische Leukämie auffallend dicht erscheint, aber immerhin bei ihr vorkommt.

Der beschriebene Fall einer akuten Leukämie mit unreifen kleinen Zellformen zeigt also gewisse Eigentümlichkeit der reifen myeloischen Leukämie (Füllung der Lebercapillaren, Vorsprung der Aorten- und Leberlymphknoten für knochenmarkähnliche Umbildung, Myelocyten im Blutbild), aber auch gewisse Eigentümlichkeiten der lymphatischen Leukämie (Durchsetzung der Glissonscheide, der Achsen der Lymphsinus in den Lymphknoten, Ausschwemmung kleiner oxydase-negativer basophiler Zellen in der Größenordnung kleiner Lymphzellen ins Blut).

Der zweite Fall leitet noch viel mehr über zu den anatomischen Merkmalen der lymphatischen Leukämie, er muß ebenfalls ausführlich dargestellt werden.

280/31. 40jährige Frau, mit 2 Jahren nach Verbrühung der Haut Lungenentzündung, im Alter von 15—16 Jahren bleichstüchtig, 3 gesunde Kinder, vor allen Geburten Krämpfe. Beginn des letzten Leidens 2 $\frac{1}{2}$  Jahre vor dem Tode, zunächst mit Grippe, dann Müdigkeit, Glieder- und Knochenschmerzen.

2 Jahre vor dem Tode in größeren Abständen in klinischer bzw. ambulanter Behandlung der Medizinischen Klinik. Zu Beginn starke Milzschwellung und Lebervergrößerung. Behandlung mit Röntgenstrahlen und Arsen.

Große Remissionen bis zu völligem Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit, so daß die Kranke ihre weitere Behandlung selbst hinausshob und eigentlich nur auf Anraten ihres Hausarztes fortsetzen ließ. Blutbefunde: mitunter niedere Werte, überraschten aber stets durch den unveränderten Befund im Sinne einer *reifen* myeloischen Leukämie im Blutausschlag.

Folgende Blutbefunde wurden erhoben:

|               | 1929      |             |               | 1930       | 1931        |                           |                  |
|---------------|-----------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------------------|------------------|
|               | Juli<br>% | August<br>% | Dezember<br>% | April<br>% | Januar<br>% | August<br>%               | Ende August<br>% |
| Hämoglobin .  | 46        | —           | 75            | 71         | 70          | 50                        | 20               |
| Erythrocyten  | 2,4       | —           | —             | 4,6        | 3,2         | 4                         | 1,7              |
| Myeloblasten. | 7,6       | 1           | —             | 1          | 10          | 93                        | 91               |
| Myelocyten .  | 38        | 22          | 14            | 51         | 15          | —                         | —                |
| Leukocyten .  | 48        | 63          | 67            | 45         | 70          | 6                         | 3                |
| Lymphocyten   | 5,3       | 14          | 16            | 3          | 3           | 1                         | 6                |
| Monocyten. .  | 0,6       | —           | 3             | —          | 2           | —                         | —                |
| Gesamtzahl    | 202 000   | 25 000      | 21 000        | 188 000    | 177 000     | 160 000<br>bis<br>290 000 | 90 000           |

Letzte Wendung des Leidens etwa 6 Wochen vor dem Tode, in bedenklichem Zustande Rückkehr in die Klinik, veränderter Blutbefund. Myelocyten bis auf ganz vereinzelte Exemplare verschwunden und 93% basophile oxydasenegative Zellen allerhöchster Gewebsunreife, wie sie *Naegeli* eben als Myeloblasten bezeichnet. Die Erfahrung, daß der anatomische Befund dieser Leukämie meist der der myeloischen Leukämie zu sein pflegt und die auch im vorliegenden Falle wiederkehrende Erscheinung, daß derartige Blutbilder das Endstadium einer reifen myeloischen Leukämie bilden, berechtigte zu der Diagnose: Myeloblastenleukämie.

Anatomischer Befund: Allgemeine Anämie, vergrößerte Lymphknoten in Achsel und Leiste, zellreiches Knochenmark, Milz 500 g, große Leber, vergrößerte Nieren

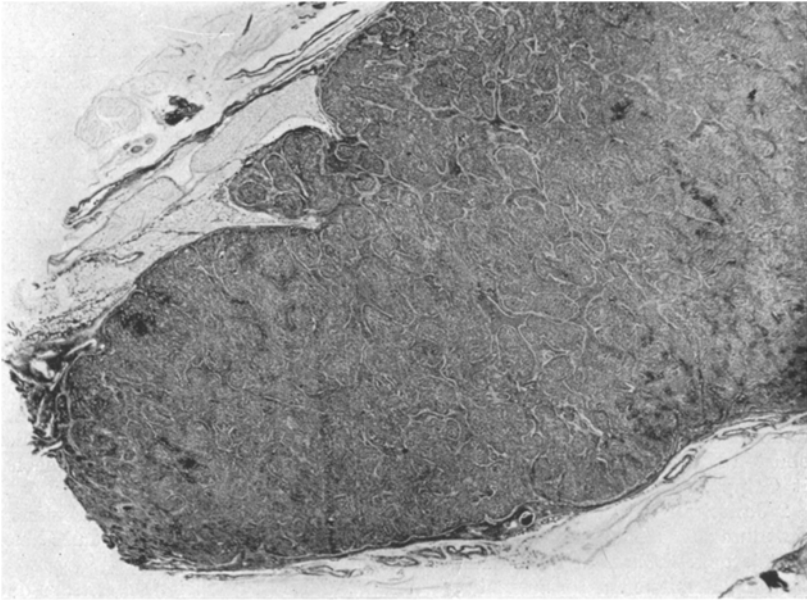


Abb. 11. Lymphknoten an der Aorta bei Hämatoblastenleukämie (280/31). Lymphatische Hyperplasie im Beginn. Übersichtsbild. Blattförmige Zeichnung der Schnittfläche.

(je 200), Infiltrate, mehrfache Blutungen und Infiltrate der Haut, des Kehldeckels, Blutungen in Darm-, Nierenbecken- und Uterusschleimhaut. Terminale lobuläre Hepatisation im rechten Unterlappen.

Mikroskopischer Befund: *Knochenmark*. Sehr gleichmäßige dichte Besetzung mit basophilen kleinen Zellen mit blassem Kerne. Vereinzelt regelrechte Granulocyten, keine Riesenzellen, kaum Normoblasten.

*Milz*. Gleicher Zellgehalt ebenfalls keine Riesenzellen, ganz einförmige Zusammensetzung.

*Achselknoten*. Vergrößert, gleichmäßige Besetzung mit Zellen von der Größe unreifer Lymphzellen mit schmalen Protoplasma und hellem zartgegliederten Kerne. Keine Mark- und Riesenzellen, Achsen der Sinus und Trabekel voller Zellen von gleicher Art, dadurch blattförmige Gestaltung der Schnittfläche. Wucherung auch über die Kapsel hinaus, diese nicht mehr abgrenzbar, auch der Randsinus nicht.

Alle anderen Lymphknoten, an der *Leiste*, am *Halse*, im *Mittelfell*, *Gekröse* und auch an der *Aorta* in gleicher Weise verändert und unterscheiden sich

lediglich durch die verschiedenen Grade der frischen Bluteinschwemmung. Vgl. die Abb. 11 u. 12.

*Leber.* Ziemlich dichte Durchsetzung der Glissonscheide mit den beschriebenen Rundzellen, keine oder verschwindend wenig solcher Zellen in den Lebercapillaren.

Die besonderen Eigenarten dieses Falles, die ihn an dieser Stelle Platz finden lassen, beziehen sich auf folgende anatomische Befunde: Der mikroskopische Befund der Lymphknoten war grundsätzlich der gleiche

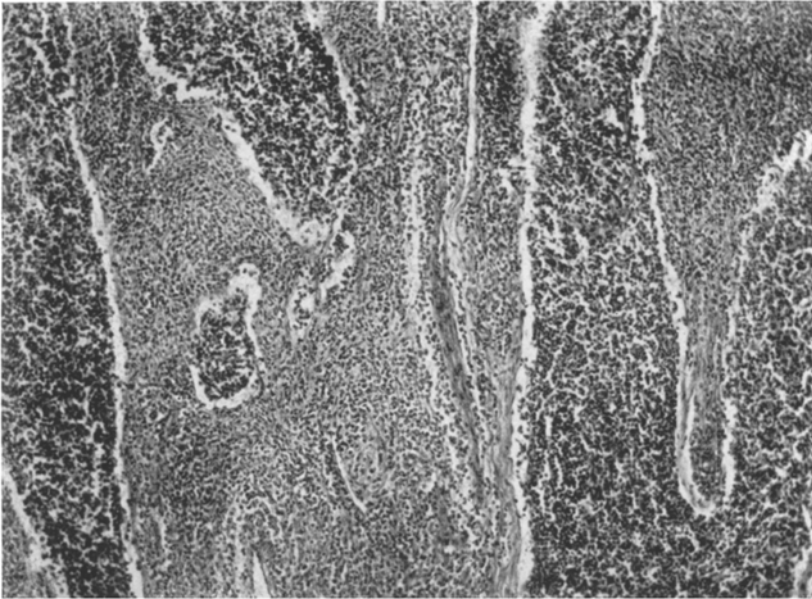


Abb. 12. Lymphknoten an der Achsel bei Hämatoblastenleukämie 280/31. Lymphatische Hyperplasie bei starker Vergrößerung.

in allen Lymphknotengruppen, was unserer Erfahrung nach in dieser Weise nicht die Regel ist bei der myeloischen Leukämie.

Die Zellen waren dem Blutbild entsprechend klein von der Größenordnung mittelgroßer unreifer Lymphzellen und waren ohne jede Abwechslung überall feststellbar, abgesehen von einigen Myelocyten im Knochenmark. Ohne Kenntnis der Angaben der Vorgeschichte war es also der Befund der lymphatischen Leukämie.

Der Unreife der Zellen des Blutbildes und der blutbildenden Organe entsprach auch die Anordnung, nämlich die Wucherung in den Trabekeln und Achsen der Lymphsinus, die in allen Gruppen mehr oder weniger deutlich hervortrat. Als besonders günstig war die Blutresorption anzusprechen, die die Sinus förmlich abgrenzte und die blattförmige Struktur der Lymphknoten deutlich hervortreten ließ. Dieser Befund,

der im früheren Falle (144/30) nur hier und da herauskam, war hier allgemein.

Auch die Leber gab die Anordnung der runden Zellen in der Glissonscheide nach Art der lymphatischen Leukämie, hier nicht einmal gleichzeitig in den Lebercapillaren, sondern ausschließlich in der Glissonscheide.

Es hat also eine reife myeloische Leukämie mit einer Wucherung und Ausschwemmung unreifer Zellen geendet, die deshalb nach *Naegeli* als Myeloblasten anzusprechen wären, die aber nicht die anatomischen Merkmale der myeloischen, sondern der lymphatischen Leukämie trägt.

Wir haben es also mit einer Entdifferenzierung der Knochenmarkszellen der myeloischen Reihe zu tun. Ob es in der Tat möglich ist,, an den im Blutpräparat isolierten Zellen auch bei Kenntnis einer vorangegangenen myeloischen Leukämie die Diagnose Myeloblast mit Sicherheit und Berechtigung zu stellen, muß bezweifelt werden. Ohne daß wir ein Werturteil über die Bemühungen der verschiedenen Forscher stellen möchten, die ja bekanntlich zu den denkbar verschiedensten Auffassungen geführt hat, liegt uns nur daran, die Frage aus der Erfahrung der pathologischen Anatomie zu beantworten. Danach ist der Charakter einer isolierten Zelle nur in besonderen typischen Fällen bestimmbar, und es ist nicht möglich, sowie es zu der fraglichen Zelle morphologisch verwandte Formen gibt. So ist oft ausgeschlossen, die Herkunft von Epithelien im Harnsediment zu bestimmen, nämlich ob sie aus der Harnblase oder aus dem Nierenbecken stammen, so wird es meist unmöglich sein, die Zugehörigkeit einer isolierten Zelle zu einer Geschwulst zu diagnostizieren. Erst die besondere Lage der Zellen in ihrem Gewebsverband gibt die Möglichkeit in die Hand, auch die Zelle zu erkennen, z. B. als Epithelzellen in ihrem epithelialen membranähnlichen Verbande oder als Geschwulstzellen im Gewächs. Auch die Reife oder die Unreife einer Zelle oder der Grad der Reife läßt sich bei den Geschwulstzellen erst aus ihrem Verhalten im Verbande, niemals an ihr selbst ablesen. Damit ist nicht gesagt, daß es nicht möglich sei, isolierte Zellen überhaupt zu erkennen wenn sie eigenartige Strukturen haben wie die reifen Granulocyten.

Für die unreifen akuten Leukämien ist die Diagnose Myeloblast nur solange berechtigt, als auch im Gewebsverband, also in den blutbildenden Organen die Merkmale der myeloischen Leukämie auftreten. Das ist wenigstens teilweise der Fall bei 144/31. Es gibt Fälle, wo in allen Organen der Befund der myeloischen Leukämie verwirklicht ist, die sich klinisch genau wie unser neuer Fall verhalten haben. So beobachteten wir einen Fall (74/28, Bürgerhospital Köln), der 1 Jahr lang erst an reifer, dann gänzlich unreifer sog. Mikromyeloblastenleukämie litt, wo Leber und ein Teil der Lymphknoten alle Merkmale der myeloischen Leukämie trugen. In unserem letzten Falle (280/31) jedoch haben wir zwar im Blutbilde auch jene unreifen Zellen am Ende einer reifen mye-

loischen Leukämie, aber im histologischen Verbande die Merkmale der lymphatischen Leukämie. Daher dürfte die Bezeichnung Myeloblast nicht mehr zutreffen, denn eine Abgrenzung dieses Falles (280/31) von dem letzterwähnten (74/28) Köln ist vom histologischen Standpunkt aus geboten und theoretisch sehr bedeutungsvoll. Der Fall 144/31 ist eine Übergangsform zwischen diesen Extremen unter den unreifen Leukämien, die klinischerseits offenbar nicht mehr unterschieden werden können. Der Grad der Differenzierung kann also mit besonderer Deutlichkeit durch die Untersuchung aller Lymphknotengruppen erkannt werden. Sowie lymphatische Wucherung und myeloide Hyperplasie zusammen auftreten, ist die Differenzierung in die myeloische Reihe vollzogen. Der geeignetste Lymphknoten für die Entscheidung der Diagnose ist der an Leberpforte oder an der Bauchaorta.

Es gibt also unreife Leukämien, die sogar aus sicheren reifen myeloischen Leukämien hervorgehen können, die die histologischen Merkmale der myeloischen Leukämie haben und solche mit den histologischen Merkmalen der *lymphatischen* Leukämie. Dazwischen gibt es Übergangsformen. Für alle drei Formen haben wir je ein Beispiel mitgeteilt.

Dieses Ergebnis beweist, daß die Diagnose Myeloblastenleukämie am Blutpräparat nicht ohne Bestätigung der myeloischen Formationen im histologischen Präparat mit Sicherheit gestellt werden kann. Es geht weiter daraus hervor, daß es Leukämien gibt, in denen die ins Blut eingeschwemmten Zellen soweit entdifferenziert werden, daß sie jenseits der myeloischen Reihe stehen. Es sind also Blutzellen ohne irgendwie erkennbare Differenzierung zu einer der beiden Reihen weißer Blutzellen.

Die Bedeutung dieser Feststellung geht über den Streit um den Namen hinaus. Es ist ebenso wichtig wie die Erfahrung, daß ein sicheres Carcinom in ein Sarkom übergehen kann. Und wenn es klinisch gleichgültig sein und bleiben sollte, ob man unreife myeloische Leukämien diesen oder jenen Reifegrades behandelt, wie es vielleicht belanglos ist, ob eine unreife bösartige Geschwulst Krebs- oder Sarkomcharakter trägt, so bleibt es doch theoretisch immerhin wichtig genug. Bei den Blutzellen insbesondere handelt es sich darum, ob im erwachsenen Organismus der Dualismus, der myeloischen und der lymphatischen Differenzierung undurchbrochen bleibt, wie *Naegeli* behauptet. Histologen und Embryologen, wie *Maximoff* und *Weidenreich* sind stets dafür eingetreten, daß beide Reihen eine gemeiname Stammform haben, den Hämatoblasten. Von dieser Zelle hat *Maximoff* stets behauptet, daß sie im Präparat und im Blutausschlag nicht vom unreifen Lymphoblasten zu unterscheiden sei, ebenso *Grawitz*<sup>1</sup> u. a., auch nicht im erwachsenen Organismus.

<sup>1</sup> *Grawitz*: Fol. haemat. (Lpz.) 8, 392: Ich kann nur jeden raten, der sich mit dieser Streitfrage beschäftigt, die *Naegeli'schen* Tafeln zu studieren, hier sind alle Unterschiede zwischen Lymphocyten und Myeloblasten auf so geringfügigste morphologische und färbische Unterschiede basiert, daß man gerade durch sie zum Unitarismus bekehrt wird.

Unser Fall lehrt, daß im erwachsenen Organismus unreife Zellformen im Blut auftreten können, und zwar im Endstadium einer reifen myeloischen Leukämie, die nach ihren histologischen Merkmalen vor allem in ihrer Anordnung im Gewebsverband nicht von den Zellen der lymphatischen Leukämie abzugrenzen sind. Damit ist — um Mißverständnisse von vornherein auszuschließen — keineswegs einem Übergang von myeloischer in lymphatische Leukämie das Wort geredet (*Türk* u. a.), denn es handelt sich ja nicht um eine gewöhnliche lymphatische Leukämie. Ein solcher Verlust aller Merkmale der myeloischen Leukämie spricht für *Maximoffs* Ansicht, daß die Stammzellen der Blutzellen und der unreifen Lymphoblasten histologisch weder einzeln noch im Verbande unterschieden werden können. Es wird daher der Vorschlag gemacht, solche Leukämien *Hämatoblastenleukämien* zu nennen. Es ist ein Gegenstück zu dem Vorschlage von *B. Fischer-Wasels*, in der Geschwulstpathologie die unreifen Gewächse mit dem Sondernamen Meristom zu bezeichnen.

Übergangsformen sind in letzter Zeit häufig beschrieben worden, so von *Seemann*. Seine sporadischen Lymphknotenbefunde gleichen dem Falle 280/31, im ganzen ähnelt der Fall aber dem 144/31; bei *Seemann* waren die Mediastinallymphknoten zu einem Tumor verbacken.

Anatomische Befunde, die dem Falle 280/31 ganz zu gleichen scheinen und auch zu derselben Auffassung führen, gaben *Ewald*, *Frehse* und *Hennig*, sie treten für die Beziehung Stammzellenleukämie ein. Ihre Lymphknotenbefunde sind allerdings von wenigen Knoten verallgemeinert.

## 9. Die Lymphknoten bei der lymphatischen Leukämie.

Die Ausführung im letzten Kapitel hat schon viel wesentliches aus den Lymphknotenveränderungen bei der lymphatischen Leukämie vorweggenommen. Es sollen daher in den Einzelbeschreibungen nur 2 Fälle gegenübergestellt werden, ein rasch verlaufender und ein sehr langsam verlaufender.

29/30. 29jähriger Mann, erkrankt 3—4 Monate vor dem Tode mit Schwellungen am Halse und anderen Allgemeinerscheinungen.

Man findet bei ihm Lymphknotenschwellungen am Halse und in beiden Schlüsselbeingruben, Venenzeichnung auf dem Brustbein, Dämpfung und röntgenologisch einen Mediastinalschatten. Das Blutbild bleibt mindestens 4 Wochen vor dem Tode in niederen Werten, 5000 weiße, mit 40% Lymphocyten. Etwa 14 Tage vor dem Tode werden festgestellt: 189 000 weiße, 94% Lymphzellen (kleine), 4% Lymphoblasten, 2% neutrophile Granulocyten. Bis zum Tode vermehren sich die Drüenschwellungen sehr rasch.

*Diagnose.* Lymphatische Leukämie.

*Anatomischer Befund.* Allgemeine Blässe. Blutige Herzbeutel- und blutige Pleuraergüsse. Lymphatisches Gewebe in beiden Pleuren, Tiefstand des Zwerchfelles. Vergrößerte Lymphknoten im Mediastinum, retroperitonealen Gewebe, in beiden Achselbeugen und an der Leberpforte. Vergrößerte Milz, 300 g. Ver-



größerte und gestaute Leber. Vergrößerte Nieren mit lymphatischen Bezirken, Nierensteine im erweiterten Nierenbecken, Hyperplastisches Knochenmark.

Zur Untersuchung gelangten wie immer Vertreter aller Gruppen, jedoch fand insofern eine Auswahl statt, als nicht gar zu übermäßig vergrößerte Lymphknoten zur Untersuchung gelangten.

Dabei zeigte sich genau der gleiche Befund in den Lymphknoten des Mediastinums, des Halses, der Achsel und der Aorta, aber auch des Gekröses, etwa wie folgt:

Starke allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, keine Knötchenbildungen, starke Infiltration der Achsen aller Lymphsinus, Markierung vieler Sinus als schmale Spalten durch eingeschwemmte rote Blutkörperchen. Diese liegen aber auch locker verteilt in dem Bereich des lymphatischen Gewebes. Vielfach sind die Lymphzellen nahe aneinander gerückt, so daß sie wie agglutiniert erscheinen. Die Zellen, sind durchweg klein, vom Typus der kleinen Lymphzellen, in den hyperplastischen Knoten erscheinen sie saftreicher als sonst und im Blute.

*Leistenlymphknoten.* Einzig unveränderte Knoten, Musterbeispiele regelrechte Leistenknoten.

*Leber.* Großartige Infiltration der Glissonscheide, locker verteilte Lymphzellen in den Capillaren.

Der Fall ist keine besondere Erscheinung. Die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes ist bekanntlich nicht mit Notwendigkeit allgemein im lymphatischen Gewebe. Jedes der lymphatischen Organe, Lymphknoten, Milz, lymphatisches Gewebe des Darmes kann Ausgangspunkt und alleiniger Sitz der Neubildung sein mit annähernd regelrechten oder subleukämischen Blutbilde, u. U. Agranulocytose, oder mit dem Blutbilde der echten lymphatischen Leukämie. In unserem Falle war diese Ausschwemmung nur in den allerletzten Wochen aufgetreten. Beim Tode waren die Leistenlymphknoten noch frei, die Mesenteriallymphknoten standen im Anfang hyperplastischer Umbildung, waren makroskopisch noch ganz klein.

Dieser Fall kann mit vielen anderen veröffentlichten Fällen von lymphatischer und pseudolymphatischer Leukämie gut dartun, daß eine Beziehung zwischen den Aufsaugungsleistungen und dem pathologischen Wachstum der Lymphknoten *nicht* vorliegt. Der Anstoß zum Wachstum des lymphatischen Gewebes ist nach Art und Lokalisation völlig unbekannt, gleichgültig ob bei myeloischer (s. oben) oder lymphatischer Leukämie.

Das Wachstum der Lymphzellen vollzieht sich innerhalb der Stränge und in den Achsen der Sinus, zunächst perivascular, und in den Trabekeln und in der Kapsel. Dieses Wachstum zeigt im Beginn der Neubildung fast immer jene eigenartigen blattförmigen Schnittflächen, wie wir sie bereits bei der Agranulocytose und bei der Hämatoblastenleukämie beschrieben und abgebildet haben.

Diesem Fall soll noch ein chronisch verlaufener Fall von lymphatischer Leukämie gegenübergestellt werden.

396/29. 55jähriger Mann, rund  $4\frac{1}{2}$  Jahre vor dem Tode Lymphknotenschwellungen an allen tastbaren Knoten, zuletzt 636 000 weiße Blutzellen, 94% Lymphzellen, 3% Übergangsformen, 3% segmentkernige Leukocyten.

Anatomischer Befund: Allgemeine Vergrößerung aller Lymphknoten, der Milz und hyperplastisches Knochenmark. Lungenödem.

Der mikroskopische Befund aller Lymphknoten ist gleichmäßig, nämlich eine ganz diffuse Ansammlung kleiner Lymphocyten in den Knoten, die Kapsel ist verdünnt und sichtlich gespannt, das Reticulum erscheint ungemein zart und auseinandergedrängt. Die Sinus sind nirgends markiert. Alle Knoten sind vollständig mit basophilen Elementen ausgefüllt. In einigen Lymphknoten hyalin verdickte Reticulumfasern, und zwar in den Hals-, Achsel- und Leistenknoten.

Also eine allgemeine Verbreitung der lymphatischen Hyperplasie im Bereich der Lymphknoten mit ganz einförmigem Bau. Es finden sich sogar ziemlich starke neue Veränderungen, vermutlich Bestrahlungsfolgen. Verdickung der Reticulumfasern. Die Sinus scheinen ganz verschwunden zu sein, die eintretenden Lymphgefäße sind deutlich gestaut, ein nicht seltener Befund bei großartig vergrößerten Lymphknoten. Auch in diesem alten Falle verraten sich nirgends Beziehungen zwischen Aufsaugung und Hyperplasie, nicht einmal ein Vorsprung einer Lymphknotengruppe durch besonders frühe oder kräftige Hyperplasie oder weites Übergreifen über die Kapsel ist auffindbar oder aus der Vorgeschichte bekannt.

Wenn also bei der lymphatischen Leukämie die Lymphknoten an der Hyperplasie beteiligt sind (es gibt Fälle, wo sie ganz unbeteiligt erscheinen, *Rössle*), dann kann das in allen Gruppen oder allein in irgendeiner einzigen Gruppe geschehen.

Die für den Beginn lymphatischer Hyperplasie des Lymphknotens oft hervorgehobene blattförmige Zeichnung ist nicht mehr nachweisbar, offenbar durch völligen Zusammenfall der Sinus. Dennoch halten wir daran fest, daß sie weiter durchgängig bleiben, bzw. wieder zu eröffnen sind, wenn trotz allem eine starke Resorptionsleistung an die Knoten herantritt. Das haben wir an einer Reihe von Knoten beobachtet, bei allgemeiner Miliartuberkulose im Endstadium einer lymphatischen Leukämie. Wenn auch Wachstum und Sinusreaktion der Knoten sich im allgemeinen ausschließen, kommt es dennoch unter solchen Bedingungen wie dem eben erwähnten, schwerer Tuberkulose in der Region, zur Aufsaugung und zum Sinuskatarrh. Allerdings ist er sehr geringfügig, und auf kleine Ausschnitte in Hilusnähe beschränkt. In solchen Sinus fanden sich übrigens keine Lymphocyten.

Besondere Gruppeneigentümlichkeiten, etwa in der Art des Wachstums, haben wir ebenfalls vermißt, nicht nur in den beschriebenen Fällen, sondern auch in sechs anderen untersuchten lymphatischen Leukämien, die nichts Neues bieten und deshalb nicht aufgeführt werden.

#### *Die Bedeutung der Lymphknotenbefunde für die Lehre der Leukämien.*

Die mit stärkster Neubildung verbundene Form ist wohl die *akute* Leukämie, bei der alle Lymphknotengruppen beteiligt sind und dabei Zellen hervorbringen, die morphologisch den unreifen Lymphocyten

ähneln. Das Wachstum vollzieht sich auch an anderen Orten retikulären Gewebes, in der Milz und im Knochenmark in derselben Form und greift auf anderes Bindegewebe über, so z. B. auf die *Glissonsche* Scheide der Leber und interstitielles Gewebe praktisch vieler, theoretisch aller Organe. Das ist die Hämatoblastenleukämie. Sie kann sich herausbilden im Endstadium einer reifen myeloischen Leukämie, indem die Stammzellen selbst, die Hämatoblasten, ausgeschwemmt werden, ohne daß Blutbild und Gewebsformation eine Differenzierung in die myeloische Reihe erkennen lassen.

Genau dieselbe Wachstumsform ist der lymphatischen Leukämie eigentümlich mit dem Unterschied, daß sie langsam abläuft und nur reife Lymphocyten oder überhaupt keine Zellen ins Blut in vermehrter Zahl ausschwemmt. Dem reiferen Charakter der gebildeten Zellen entspricht die Tatsache, daß sie beschränkt bleiben kann auf einzelne Bezirke des retikulären Gewebes oder Bindegewebes und andere davon dauernd frei bleiben können, gelegentlich auch einmal die Lymphknoten.

Beiden Formen ist gemeinsam die Form des Wachstums im retikulären Gewebe, bei den Lymphknoten ohne erkennbare Abhängigkeit vom Sitz der Lymphknotengruppe oder deren resorptiver Tätigkeit.

Bei der reifen myeloischen Leukämie kann genau das gleiche Wachstum im Bereich des retikulären Gewebes vorkommen, d. h. eine retikuläre Hyperplasie mit unbestimmtem Charakter, sie kann aber auch an bestimmten Orten ausbleiben, z. B. in der *Glissonsche* Scheide der Leber oder in peripheren Lymphknoten, den Lieblingssitzen bei der lymphatischen Leukämie. Das Knochenmark hat die Anzeichen stark gesteigerten Wachstumes mit Neubildung aller myeloischen Formen, wie wir glauben tatsächlich autochton, wie ja auch im Knochenmark im Leben nach der Geburt die Differenzierung in Granulocyten erfolgt. Es kann das Knochenmark allein myeloisch umgewandelt werden (Myelom) ohne Ausschwemmung von Myelocyten in das Blut. Die Beteiligung von anderen Organen an der Myelopoese — abgesehen von der Möglichkeit metastatischer Verbreitung auf dem Blutwege — vollzieht sich nach dem Gesetz der Resorption aus dem Blute, wie sie *Aschoff* und *Kyono* und *Askanazy* in ihrer gesetzmäßigen Verbreitung erkannt haben. Also ohne Dazwischentritt anderer bestimmender Einflüsse, zunächst Leber (Kupfferzellen) und Milz (perifollikuläres Gewebe). Für die Lymphknoten haben wir die Beteiligung der Gruppen an Hand des Auftretens des Sinuskatarrhs, der myeloischen Umwandlung der Lymphknoten bei der perniziösen Anämie und der Bluteinschwemmung nach Bluttransfusion in eine Reihenfolge gebracht, die auch für die Beteiligung an der Myelopoese der Knoten bei der myeloischen Leukämie zutrifft: Leberpforten- und Aortenlymphknoten, Mediastinallymphknoten, Halslymphknoten, Geröselymphknoten und periphere Knoten, Achsel und Leiste. Bei Obwalten besonderer Umstände wird diese Reihenfolge unterbrochen,

genau wie das bei der Ausbildung von Sinuskatarrh geschehen kann, wenn nämlich die Nachbarorgane aus irgendeinem Grunde den Lymphknoten mehr Aufsaugungsleistungen zumuten als in der Norm. Dafür hatten wir an der myeloischen Leukämie mit Hauterythem ein treffendes Beispiel.

Die Beteiligung der Lymphknoten an myeloischer Umwandlung nach diesem Grundsatz ist auch dann anzutreffen, wenn regeneratorsche Wachstumsvorgänge im Knochenmark zu Ausschüttung von Jugendformen führen: bei perniziöser Anämie. Hier halten aber die Leber und die Milz die wenigen Markzellen nicht fest, so daß sie sich an Ort und Stelle auch vermehren könnten, so kommt es auch erst nach langem Bestande der Anämie zu einer Myelopoese oder zu einem Myelocytengehalt der Lymphknoten und auch dann nur in bescheidenem Umfange.

Bei dieser Art der Beteiligung der Lymphknoten an der myeloischen Umwandlung im Körper, die auch für die angeborene Lues, die *Jaksch-Hayemsche* Anämie usw. zutreffen, tragen sie den Stempel der sekundären Veränderung, im ausgesprochenen Gegensatze zu den primären Wuchsformen bei der Hämatoblasten- und bei der lymphatischen Leukämie. Bei unreifen Formen gibt es naturgemäß auch Übergangsfälle, wo ursprüngliche Wachstumsformen und durch Aufsaugung hervorgerufene Myelopoese sich verbinden.

Bei der Leukämie im Kindesalter und beim hämolytischen Ikterus ist der Beweis der Abhängigkeit der myeloischen Umwandlung von der Aufsaugung nicht zu erbringen; nur aus der Einhaltung der oben angegebenen Reihenfolge der Lymphknoten in gradueller Beziehung ergibt sich ein Vergleich.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, daß die beiden reifen Formen, die myeloische und die lymphatische Leukämie Wuchsformen sind, die an Orten entstehen, die ihrer Differenzierung gemäß auch die entsprechenden Blutzellen unter normalen Bedingungen hervorbringen und an das Blut abgeben. Daher ist im Falle der reifen myeloischen Leukämie die Beteiligung anderer Organe überhaupt erst nach der Einschwemmung in das Blut denkbar. Diese braucht nicht dauernd vorhanden zu sein, wie z. B. bei aleukämischen Myelosen, davon wird die Metastasierung auf dem Lymphweg oder dem Blutwege wie bei Carcinom nicht berührt.

Wird aber die Differenzierung in die granuläre oder lymphatische Reihe aufgehoben, wie bei der Hämatoblastenleukämie, so ist die Entstehung dieser unreifen Zellen nicht mehr an ein bestimmtes Organ gebunden, auch wenn vorher die Erkrankung nach dem Blutbilde einer reifen myeloischen Leukämie die Haupttätigkeit im Knochenmark nahelegte. Ja das Knochenmark kann sogar unbeteiligt sein bei diesen sog. Myeloblastenleukämien (*Rössle, Nägeli*). Daher nähert sich das anatomische Bild zwangsläufig dem der lymphatischen Leukämie, schon weil das lymphatische Gewebe viel verbreiteter im Körper ist. Aber es kommen

auch basophile oxydasenegative Zellen ins Blut, die eine große Zahl von Forschern unreifen Lymphzellen morphologisch gleichstellt. Bezüglich der Entwicklungspotenzen müssen aber dennoch Unterschiede unterstellt werden, zwischen den Stammzellen und den bei der reifen lymphatischen Leukämie ausgeschwemmten Zellen.

Die systematische Untersuchung der Lymphknotengruppen bei den Leukämien hat also gezeigt, daß die *gemeinsame* Stammform beider Reihen weißer Blutzellen nicht nur im embryonalen Leben vorkommt, sondern auch durch Entdifferenzierung der blutbildenden Organe beim Erwachsenen. Die Lehre der Leukämien kann also nicht auf dem Glaubenssatz von der undurchbrochenen Doppelherkunft der weißen Blutzellen aufgebaut, sondern nur von ihrer einheitlichen Entstehung aus verstanden werden. Genau so wie die Geschwulstlehre nicht auf den differenzierten Formen Carcinom oder Sarkom aufbauen kann, sondern auf die wenig differenzierten Geschwülste zurückgreifen muß, zu denen alle denkbaren Übergangsformen bekannt sind.

### Zusammenfassung.

Die Einteilung der Lymphknoten in periphere (Achsel- und Leistenknoten), zentrale (Gekröse- und Aortenlymphknoten) und solche in Mittelstellung (Hals- und Mediastinallymphknoten) *nach dem Grade ihrer resorptiven Leistung*, gibt einen Anhalt, unter pathologischen Verhältnissen zwischen stark und schwach aufsaugenden Lymphknoten zu unterscheiden, je nach den Vorgängen in dem betreffenden Körperabschnitt.

An der *Blutresorption*, insbesondere nach Bluttransfusionen nach Beobachtung an menschlichen Lymphknoten und Tierversuchen, sind die Lymphknoten im Sinne „sekundärer“ Blutfilter (*Askanazy, Friedheim*) beteiligt. Dabei tritt erfahrungsgemäß der Gekröselymphknoten in die Reihe der peripheren Knoten ein, gemessen an der Häufigkeit und Menge resorbierten Blutes.

*Es ergibt sich also eine graduelle Abstufung der Lymphknoten bei der Aufnahme parenteraler Stoffe und Blutkörperchen: Leberpforten-, Aorten-, Mediastinal-, Hals-, Gekröse-, Achsel- und Leistenlymphknoten.*

Die *Lymphknoten bei Agranulocytose* sind im Sinne der übrigen blutbildenden Organe verändert, wobei unter Agranulocytose Fälle mit dem klinischen Bilde der Leukopenie, Agranulocytose, Blutungen oder Gangrän der Nasen- und Mundhöhle verstanden werden. Das gemeinsame anatomische Merkmal ist der Untergang der granulären Zellen, hochgradige Verminderung und Degeneration der Lymphocyten und Entwicklung plasmacellulärer Formen. Die Lymphknoten der aplastischen Form der Agranulocytose haben die stärksten Formen des Sinuskatarrhs in zelliger oder fibröser Ausfüllung je nach der Krankheitsdauer. Die Lymphknoten der hyperplastischen Formen zeigen, abgesehen von der Degene-

ration der Lymphocyten, lymphatische Hyperplasie oder regelrechten Aufbau.

Die Lymphknoten bei der *sekundären Anämie* zeigen entweder einfache retikuläre Induration oder einfache Hyperplasie.

Die Lymphknoten bei der *perniziösen Anämie* zeigen Sinuskatarrh in fibröser Form, je nach der Dauer der Anämie. Außerdem myeloide Umwandlung in geringem Umfange und der oben für parenterale Resorption aufgeführten Abstufung der einzelnen Knotengruppen. Diese Abstufung und die anatomischen Bilder legen die Erschließung des Lymphknotens für die Myelocyten vom Sinus her nahe.

Die Lymphknoten beim *hämolytischen Ikterus* zeigen mäßige myeloische Umwandlung mit starkem erythropoetischen Einschlag andeutungsweise in oben angeführter Abstufung (bisher nur ein Fall vgl. Anm. S. 244).

Die Lymphknoten beim *Hydrops congenitus* bleiben hinter der Gesamtentwicklung der Kinder bedeutend zurück und zeigen keine myeloische Umwandlung (ein Fall).

Die Lymphknoten bei der *angeborenen myeloischen Leukämie* zeigen stark myeloisch umgewandelte Lymphknoten in der oben angeführten Abstufung.

Die Lymphknoten bei der *reifen myeloischen Leukämie* zeigen myeloide Umwandlung starken Grades in der oben angeführten Abstufung. Diese kann durch besondere Beanspruchung auf Resorption einzelner Knotengruppen Verschiebungen erleiden, z. B. hervorragende myeloische Umwandlung der peripheren Knoten bei Hauterythem. Die Erschließung der Lymphknoten für die Myelopoese vom Sinus her kann aus dem anatomischen Bilde der Lymphknoten abgeleitet werden. Unabhängig und neben der myeloischen Umwandlung kommen lymphatische Wucherung der Lymphknoten vor, ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit in der Beteiligung der Lymphknotengruppen. Unreife Leukämien können bis zu Stammzell- oder *Hämatoblastenleukämie* entdifferenziert sein, deren anatomische Kennzeichen in Wucherungen nach dem Bilde der lymphatischen Leukämie bestehen, in den Lymphknoten lymphatische Hyperplasie. Übergangsformen zu reiferer myeloischer Leukämie lassen in den Lymphknoten myeloide Umwandlung in der oben angeführten Abstufung erkennen.

*Reife lymphatische Leukämien* zeigen lymphatische Wucherung wie unreife Hämatoblastenleukämien mit dem Unterschiede beschränkter Verbreitung und langsamen Verlaufs.

#### *Nachtrag während der Korrektur.*

Während der Korrektur der vorliegenden Arbeit erschien die Studie von *Hisao Kubo* in diesem Arch. 283, 593, die auf Anregung von *Wätjen* unternommen worden ist. Das wesentliche Ergebnis, der häufige Befund der roten Blutkörperchen in den Aortenlymphknoten und der geringe

in den Gekröselymphknoten hat *Kubo* veranlaßt, die Berechtigung anzuzweifeln, diese beiden Lymphknoten in einer Gruppe zusammenzufassen. Das ist von mir allerdings geschehen, weil beide stark speichern und es ist nicht einzusehen, weshalb ein qualitativer Unterschied der Speichersubstanz es ausschließt, eine Speicherung vom quantitativen Gesichtspunkte zusammenzufassen. In den Gekröselymphknoten ist es viel Fett und in den Aortenlymphknoten viel Blut, was zur Speicherung kommt. Die Erklärung für die Bevorzugung der Aortenlymphknoten für Blutspeicherung und der Mangel an Beteiligung an der Blutresorption durch die Gekröselymphknoten ist in der vorstehenden Arbeit versucht. (Siehe die Kapitel 1 und 7.)

### Schrifttum.

Es sind nur die Autoren hier aufgeführt, soweit Lymphknotenbefunde bei ihnen beschrieben werden. Im übrigen wird auf das Schrifttum der Hand- und Lehrbücher über Blutkrankheiten und Lymphknoten hingewiesen.

*Aschoff*: Verh. dtsch. path. Ges. 1904. — *Baltzer*: Virchows Arch. 262, 681. *Büngler*: Frankf. Z. Path. 41, 257. — *Büttner* u. *Schmidt*: Klin. Wschr. 1930, 2402. — *Butterfield*: Dtsch. Arch. klin. Med. 92, 336. — *Dabelow*: Z. Zellforschg 12, 207. — *Ewald*, *Frehe* u. *Hennig*: Dtsch. Arch. klin. Med. 138, 353. — *Fabian*, *Nägeli* u. *Schatiloff*: Virchows Arch. 190, 467. — *Fischer*, H.: Inaug.-Diss. Zürich 1909. — *Frank*: Die Krankheit des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1925. — *Fränkel* u. *Japha*: 15. Kongreß für Innere Medizin. *Friedheim*: Frankf. Z. Path. 35 (1927). — *Fuhrer*: Inaug.-Diss. Zürich 1907. — *v. Gierke*: Klin. Wschr. 1931, H. 50. — *Gossmann*: Virchows Arch. 272, 383. — *Herz*: Wien. klin. Wschr. 1909, 482. — *Hindenburg*: Dtsch. Arch. klin. Med. 54, 209. — *Hirschfeld*: Berl. klin. Wschr. 1902; Fol. haemat. (Lpz.). 8. — *Kaufmann*, E.: Lehrbuch 1931. — *Klink*: Arch. mikrosk. Anat. 63. — *Koller*: Wien. klin. Wschr. 1910, Nr 20. — *Leon*, A.: Arch. klin. Med. 143. — *Mager*, A.: Folia haemat. (Lpz.) 44, 475. — *Maximow*: Folia haemat. (Lpz.) 8. — *Meyer*, E. u. *Heinecke*: Dtsch. Arch. klin. Med. 88, 435. — *Naegeli*: Blutkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1931. — *Nicol*: Dtsch. Arch. klin. Med. 111. — *Nischii*: Krkhforschg 7, 333. — *Nordmann*: Virchows Arch. 267. — *Orsos*: Beitr. path. Anat. 75. — *Patrassi*: Beitr. path. Anat. 86, 643. — *Petri*, E.: Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 30. — *Rössle*: Virchows Archiv 275, 310. — *Schatiloff*: Münch. med. Wschr. 1908, 1164. — *Schultze*, W., Beitr. path. Anat. 39, 261. — *Seemann*: Virchows Arch. 261, 533. — *Sternberg*: Handbuch für pathologische Anatomie und Histologie, Bd. 1. — *Susa*, *Ernesto de*: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 32. — *Wätjen*: Virchows Arch. 271, 556. — *Wätjen* u. *Eilers*: Virchows Arch. 280, 487. — *Weil*: Thèse de Paris 1901. — *Werzberg*: Virchows Arch. 204, 1901. — *Ziegler* u. *Jochmann*: Dtsch. med. Wschr. 1907, 750. — *Ziegler*: Dtsch. Arch. klin. Med. 99, 431.