

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Charité-Krankenhaus]  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## Weitere Untersuchungen zur „medullären Lymphadenose“.

Von

A. F. Zanaty (Kairo).

(Eingegangen am 1. Oktober 1934.)

Nach Ansicht der meisten Untersucher ist die Myelose vorwiegend und ursprünglich eine Knochenmarkserkrankung. Die Mitbeteiligung anderer Organe und Gewebe — wobei es gleichgültig ist, ob sie gleichzeitig oder erst später auftritt — wird als sekundär betrachtet. Umstritten und ungeklärt ist demgegenüber die Rolle des Knochenmarks bei den Lymphadenosen. Histologisch bietet das Knochenmark bei Myelose ein immer wieder anzutreffendes einheitliches Bild; wir finden massenhaft junge Formen der Granulocytenreihe, die Mutterzellen, sowie die ausgereiften Elemente. Diese Elemente sind in wechselnden Anteilen an der Zusammensetzung des Markes beteiligt, je nach Stadium und Aktivität der Erkrankung. Ganz anders ist das Bild bei Lymphadenosen. Es ist nicht so regelmäßig befallen. Wir können weitgehend wechselnde Befunde erleben, die durchaus nicht immer mit dem Krankheitsverlauf in Einklang zu stehen brauchen. Häufig treffen wir die Lymphocyten nur in kleinen Knötchen an, und diese Herde sehen durchaus nicht „hierhergehörig“, sondern knochenmarksfremd aus. Wir haben früher diese Befunde schon einmal bei der Besprechung der chronischen Lymphadenosen berührt<sup>1</sup>. Nach Ansicht der meisten Sachverständigen sind diese Veränderungen nur sekundärer Natur, da sie erst spät im Krankheitsverlauf im Knochenmark auftreten. Nach ihrer Meinung fehlen diese Veränderungen im Frühstadium der chronischen Lymphadenosen, da die Anämie — die als klinischer Maßstab der Knochenmarksumwandlung gelten darf — erst spät in Erscheinung tritt, im Gegensatz zu den Myelosen, bei denen sie schon früh festzustellen ist. Die verhältnismäßig bessere Prognose bei Lymphadenosen ist darauf zurückzuführen.

Wir haben a. a. O. auch auf die normalerweise vorhandene lymphopoetische Tätigkeit des Knochenmarks hingewiesen und besprochen, ob wir berechtigt sind, es — abgesehen von seiner myeloischen Funktion — als einen Teil des lymphatischen Apparates zu betrachten, verteilt über spezifische, der Blutbildung dienende Organe und daneben auf solche, die nur kleine lymphatische Apparate enthalten. Wenn dem Knochenmark normalerweise eine lymphopoetische Tätigkeit zukommt, so glauben

<sup>1</sup> Virchows Arch. 292 (1934).

wir, ihm eine wichtigere Rolle in der Physiologie und Pathologie des Menschen zusprechen zu müssen; wenigstens eine größere, als bisher anerkannt wurde oder nachgewiesen werden konnte.

Wenn wir ihm eine solche Leistung zuschreiben, so dürfte diese nicht zu unterschätzen sein, da das überall verteilte Mark ein beträchtliches „Organ“ darstellt, etwa von der Größe der Leber. Wir müssen annehmen, daß sich die lymphatischen Inseln hier finden entweder analog den verstreuten Herden in anderen Organen oder als Reste untätigter, undifferenzierter, embryonaler Zellen, die erst unter einem krankhaften Reiz zur Wucherung und spezifischen Differenzierung kommen. Wir glauben, letzteres anerkennen zu müssen, um die häufige, fast konstante Beteiligung des Knochenmarks bei der lymphatischen Lymphadenose erklären zu können.

Da die Miterkrankung des Knochenmarks, wie die meisten Untersucher beschreiben, erst in späteren oder späten Krankheitsstadien der Lymphadenosen auftritt, also vorwiegend nur bei chronischen Fällen zu beobachten ist, wurde ihre Rolle für die Pathogenese, sowie ihre Histopathologie weniger beachtet. Es gibt nun aber ein Erscheinungsbild der Lymphadenose, bei dem die Beteiligung des Knochenmarks klinisch wie pathologisch — anatomisch durchaus im Vordergrund steht. Dieses Erkrankungsbild, das schon für den Kliniker von erheblicher Bedeutung ist, beansprucht noch mehr die Aufmerksamkeit des Theoretikers in bezug auf die Pathogenese der Lymphadenose oder sogar der Leukosen überhaupt. Diese Krankheitsgruppe der „medullären Lymphadenose“ ist durchaus noch nicht von allen Hämatologen anerkannt, vor allem nicht von denjenigen, die dogmatisch an der dualistischen Anschauung festhalten und dem Knochenmark nur die Myelopoese und keine lymphopoetische Tätigkeit, auch unter pathologischen Umständen, zuschreiben.

Wir erkennen dem Knochenmark — gerade unter dem Eindruck der Befunde bei Lymphadenosen und noch mehr bei dem klinisch und anatomisch besonderen Befund der „medullären Lymphadenose“ — eine größere als bisher anerkannte Rolle der Lymphopoese zu und eine wichtigere Beziehung zum lymphatischen System, wenigstens unter pathologischen Bedingungen.

Wir wollen hier neben einem von uns früher beschriebenen Fall noch zwei weitere mitteilen. Wir glauben, damit zur Frage der Genese der Leukosen beitragen und die Kenntnis der medullären Lymphadenose erweitern zu können.

*Fall 1. Auszug aus der Krankengeschichte zu S.-Nr. 1475/33. 4jähriges Mädchen. Aufgenommen am 14. 12. 33 in die Kinderklinik der Charité.*

*Klinische Diagnose.* Lymphatische Leukämie.

*Familienanamnese.* Eltern gesund. Keine Besonderheiten.

*Eigene Anamnese.* Ernährung: 4 Monate gestillt, dann  $\frac{1}{2}$  Milch,  $\frac{1}{2}$  Hafer-schleim mit Zucker (unbekannt wieviel); ab 4. Monat Brei, Obst, Gemüse zuge-

füttert. Im ganzen täglich kaum  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, keine rohe Milch, keine Ziegenmilch. Pflege bei der Mutter. Erste Zähne normal. Sprachentwicklung rechtzeitig, erstes Laufen mit  $1\frac{1}{4}$  Jahr. Impfung: einmal mit Erfolg.

*Jetzige Erkrankung.* Seit 2 Monaten müder und stiller, Appetit schlecht. Wurde ohne Erfolg auf Würmer behandelt. Kind wurde zunehmend blasser, hatte manchmal ganz weiße Hände und Beine, Hände und Füße oft kalt. Empfindsamer als früher. Wird wegen dieser Veränderungen und der auffallenden Blässe hierher geschickt. Neigt zu Obstipation. Urin o. B. Appetit schlecht, keine Gewichtsabnahme.

*Status praesens.* Körperlich gut entwickeltes Kind, macht keinen schwerkranken Eindruck. *Haut:* Gelblichblaß, nicht ikterisch, gut durchfeuchtet, nicht verdickt. Kein Exanthem, Spur Ödem an der Tibiakante. Keine Blutungen, keine Infiltrate. *Knochen und Gelenke:* Keine Zeichen von Rachitis. Keine Druckempfindlichkeit, keine Verdickungen der Röhrenknochen. *Schleimhäute und Lymphknoten:* Konjunktival- und Lippenschleimhaut blaßrot, Mund- und Rachenschleimhaut blaßrot, Tonsillen nicht vergrößert, Zunge normal groß, leicht weißlich belegt. *Keine pathologischen Lymphknotenschwellungen.* *Zirkulationsorgane o. B.* Respirationsorgane o. B. *Abdomen:* In Thoraxniveau, straffe Bauchdecken. *Milz nicht palpabel,* Leber am Rippenbogen.

*Verlauf.* 14. 12. Blutbild: Hb. 34%, Ery. 1,73 Mill., Leuko. 2 700, gr. Lympho. 12, kl. Lympho. 87, segm. Neutro. 1, stab. Neutro. —. Rotes Blutbild o. B. Thrombozyten 177 480. *Herzblut:* Hämolytische Streptokokken. *Paukenabstrich:* Di-Bacillen neg. Kultur: Hämolytische Streptokokken pos. Wa.R., Kahn, Meinecke neg. Nasen-Rachenabstrich: Plaut-Vincent neg.

15. 12. Am ganzen Stamm hämolytische Exantheme der Haut.

16. 12. Hb. 30%, Ery. 2,4 Mill. Kind ist munter, Rachen gerötet. Lungen o. B. Herz: Töne etwas dumpf, aber rein, Grenzen nicht verbreitert. Leber  $\frac{1}{2}$  Querfinger, Milz nicht vergrößert.

17. 12. Nach Transfusion etwas rötere Gesichtsfarbe.

18. 12. Hb. 35%, Ery. 2,04 Mill., Leuko. 2000, gr. Lympho. 4, kl. Lympho. 72, segm. Neutro. 6, stab. Neutro. 8, Jugendformen 6, Monozyten 4. Polychromasie. Reticulocyten neg. Urin o. B.

19. 12. Leber knapp  $\frac{1}{2}$  Querfinger, Milz nicht palpabel, Kind hat etwas rötere Gesichtsfarbe.

22. 12. Hb. 38%, Ery. 2,18 Mill., Leuko. 2400, gr. Lympho. 10, kl. Lympho. 72, segm. Neutro. 10, stab. Neutro. 4, Jugendformen —, Monozyten 4. Rotes Blutbild o. B. Blutgruppe O.

26. 12. Rachen wenig gerötet, Drüsen am Kieferwinkel vergrößert. Kein Husten. Lunge und Herz o. B. Bauch weich. Kind fühlt sich wohl.

27. 12. Hb. 40%, Ery. 1 800 Mill., Leuko. 3 600, gr. Lympho. 2, kl. Lympho. 94, segm. Neutro. 2, Monozyten 2. Rotes Blutbild o. B. Thrombozyten 22 000. Rachen o. B. Leber und Milz nicht tastbar.

28. 12. Foetor ex ore. *Rachen gerötet. Drüsenschwellung beiderseits am Kieferwinkel.* Hustenreiz. Gesicht sieht verschwollen aus.

29. 12. *Drüsenschwellungen verstärkt, druckschmerhaft.* Etwas Belag auf beiden Tonsillen.

30. 12. Sehr blaß. Besonders *hochgradige schmerzhafte Halsdrüsenschwellung; keine Dyspnoe.* Rachen gerötet. Tonsillen stark vergrößert, weißlich-schmierige Beläge; Sprache kloßig. Herztöne etwas leise. Leber 2 Querfinger. Sonst keine Drüsenschwellungen. Milz nicht palpabel. Unter zunehmender Verschlechterung nachts Tod.

*Fall 2. Krankengeschichte zu S.-Nr. 732/34.* 4jähriges Mädchen. Aufgenommen am 25. 5. 34 in die Kinderklinik der Charité.

*Klinische Diagnose.* Erst Agranulocytose (nomaähnliche Gangrän), zuletzt lymphatische Leukämie.

*Familienanamnese.* Eltern gesund.

*Eigene Vorgeschichte.* Ernährung o. B. Angeblich Blutschwamm auf der Stirn, ohne Erfolg mit Radium behandelt, mit 7 Monaten operiert, gut geheilt. Mit 1½ Jahren Pseudocroup. Im Juni 1933 „Mundfäule“, mit Argent. nitr. behandelt.

*Jetzige Erkrankung.* 3. 4. Ohrschmerzen rechts, nach wenigen Tagen gebessert. Dann fing das linke Ohr an zu laufen und zu schmerzen. Drüsenschwellung, hohes Fieber. In wenigen Tagen entwickelten sich Drüsenschwellungen am ganzen Hals. Sie wurden mit Jodsalbe behandelt und gingen etwas zurück. Es entwickelte sich Anfang Mai eine Angina (Plaut-Vincent?) mit starkem Foetor. 2 Neosalvarsan injektionen. Nach einer Schwitzpackung Kollaps. Vor etwa 14 Tagen wurde der Verdacht auf Sepsis ausgesprochen. In den letzten Tagen Temperatur zurückgegangen.

*Bisherige Behandlung.* Trypoflavin intravenös, 2 Neosalvarsanspritzen, Arsen, Herzmittel (Coffein, Zäpfchen).

*Status praesens.* Wachsblässe, schwerkrankes, mattes Kind. Extremer Foetor ex ore. Antwortet auf Zureden nicht, nicht benommen. Sehr schlechter Allgemeinzustand. Statische Funktionen nicht zu prüfen. *Haut:* Wachsbleich, zahlreiche punktförmige Hautblutungen am Stamm. Linsengroße Eiterung am Zeigefinger der Hand. Geringe Hautblutung am rechten Augenlid. *Knochen und Gelenke:* Keine Druckempfindlichkeit. Wirbelsäule: Keine Druckempfindlichkeit. *Schleimhäute und Lymphknoten:* Sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Zusammenhängende Drüsennakete am Hals und unter dem ganzen Unterkiefer. In der Inguinalgegend bohnen-große Drüsen. Rachen: Nur Gaumendach zu übersehen, dieses mit dickem, pelzigem, bräunlichgelbem Belag bedeckt. *Zirkulationsorgane:* Herzaktion kräftig, beschleunigt. *Respirationsorgane:* Atmungsgeräusche verschärft, mit mäßig vielen bronchitischen Geräuschen. *Abdomen:* Gespannt, Milzkuppe palpabel. Leber um 3 Querfinger vergrößert. Rachenabstrich am 25. 5.: Di-Bacillen neg. Plaut-Vincent neg. Hefe pos. Staphylococcus gram-pos. Stäbchen Bac. fusiforme; am 26. 5.: Spirillen, fusiforme Stäbchen. Angina Plaut-Vincent. Venenblut steril. *Blutbild:* Hb. 16%, Ery. 890 000, Leuko. 8700, gr. Lympho. 7, kl. Lympho. 86, segm. Neutro. 2, stab. Neutro. —, Jugendformen 2, starke Anisocytose, Poikilocytose, Ringformen, 2 Lymphoblasten, 1 Monocyt.

*Verlauf.* 25. 5. Röntgenaufnahme Lunge: Fleckig-streifige Verdichtungen in beiden Hil. schmales Mittelschattenband, starke Wölbung des rechten Vorhofbogens. Bluttransfusion 70 ccm. Mundpinseln mit Neosalvarsan.

26. 5. Blutbild: Hb. 22%, Ery. 1,46 Mill., Leuko. 3 700, gr. Lympho. 13, kl. Lympho. 75, stab. Neutro. 3, Monocyten 6. Rotes Blutbild: Anisocytose und Poikilocytose. Gerinnung: 1½ Min. Blutung: 21 Min. Thrombocyten 126 000.

27. 5. Noch starker Foetor, Schleimbefall unverändert. *Urin:* Gelb, leicht trübe. Alb. neg., Ubg. vermehrt.

28. 5. Hb. 31%, Ery. 2,22 Mill.

29. 5. Bluttransfusion 290 ccm. Westergreen: 1. Stunde 50 mm, 2. Stunde 70 mm, 12. Stunde 146 mm, 24. Stunde 146 mm. Leuko. 3,200. Kind spuckt blutige Massen. Der ganze Rachen von Blutkoagula gefüllt. Defekt links am Gaumenbogen.

30. 5. Urin: Sauer. Im Sediment vereinzelte Leuko., Ery. und Epithelien. Blutbild: Hb. 42%, Ery. 1,31 Mill., Leuko. 3,400, große Lympho. 5, kl. Lympho. 79, segm. Neutro. 9, stab. Neutro. 3, Jugendformen 3, Monocyten 1. Rotes Blutbild: Anisocytose, Poikilocytose.

31. 5. Wa.R. neg. Im Mund Massen von Blutkoagula. Sehr reichlich Petechien und Hämmorrhagien. Extrem mager. Trockene Haut. Bewußtsein frei.

1. 6. Leib gespannt. Leber 2 Querfinger. Milz nicht tastbar. Tod.

*Bemerkungen über die Krankengeschichte der beiden Fälle.*

Beide Male waren es Mädchen, die von der Erkrankung betroffen wurden. Es kann durchaus kein Schluß daraus gezogen werden; wir möchten nur darauf hinweisen im Hinblick auf die statistischen Erhebungen in England und Amerika, wonach Männer dreimal häufiger als Frauen an Lymphadenose erkrankten. Vielleicht trifft das für das Kindesalter nicht zu.

In allen 3 Fällen (einer ist von uns früher veröffentlicht worden) handelt es sich um junge Menschen: die hier beschriebenen Mädchen waren 4 Jahre alt, der frühere Fall 19 Jahre. Es scheint wohl eine Bevorzugung des jugendlichen und Kindesalters vorzuliegen.

Aus der *Anamnese* ist folgendes hervorzuheben:

In Fall 1 hat erst die *Blässe* bzw. Mattigkeit, der schlechte Appetit usw. — Symptome der hochgradigen und zunehmenden Anämie — die Eltern auf die Erkrankung des Kindes aufmerksam gemacht. In dem anderen Fall wird die Haut als „wachsbleich“ bezeichnet. In beiden Fällen, „Anämie“ und „Sepsis“, tritt das Initial- und Hauptsymptom einer versteckten Leukose hervor. Im zweiten Fall war auch die dritte, häufig beobachtete Erscheinungsform der Erkrankung, die „hämorrhagische Diathese“, vorhanden.

Das Blutbild beider Fälle zeigte bei der Aufnahme folgendes:

Hb.	Ery.	Leuko.	gr. Lympho.	kl. Lympho.	Gesamt-Lympho.
Fall 1 34	1,730,000	2 700	12	87	99
Fall 2 16	0,890	8 700	7	86	93

Fall 2 weist noch 2 Lymphoblasten auf.

Beide Fälle zeigen sehr deutlich eine Anämie — hochgradig bei Fall 2 — und einen Färbeindex unter 1.

Keine Leukocytose; Fall 2 zeigt im Gegenteil eine normale Zahl, Fall 1 sogar eine zu geringe Leukocytenzahl, die bei normalen Kindern nie zu finden ist. Beide Fälle zeigen eine sehr ausgesprochene Lymphocytose, die relativ und bei Fall 2 auch absolut ist. Wir sind uns darüber klar, daß Kinder häufig eine Lymphocytose bis zu 50% zeigen; Zahlen jedoch wie die hier vorliegenden sind immer pathologisch. Lymphoblasten sind im Blutbilde des zweiten Falles schon von der Klinik nachgewiesen worden. Wahrscheinlich hätte man bei genauem Suchen auch schon pathologische Formen auffinden können. So konnten wir in einem Blutaussstrich dieses Falles auch solche Formen nachweisen; insbesondere fanden wir reichliche „zerflossene und zerrissene Kerne“, die wir als charakteristisch für Lymphadenose halten möchten. Wenn in beiden Fällen eine zeitweilige Verbesserung des Hb.-Gehaltes oder der Erythrocytenzahl nach Bluttransfusion oder nach anderer Behandlung zu verzeichnen war, so traf dies für das Leukocytenbild nicht zu, dessen relative Lymphocytose immer hochgradig blieb, was wohl in unserem

Falle als Ausdruck einer weitgehenden Umwandlung des Knochenmarks anzusehen ist. Die zuletzt aufgetretenen Temperaturen sind auf eine Blutinfektion zurückzuführen.

Der Krankheitsverlauf stimmt zum größten Teil fast genau mit dem von uns früher veröffentlichten Fall überein, und wir möchten ihn als charakteristisch und fast spezifisch für diese Erkrankung ansprechen.

Im Gegensatz zu unserem ersten Fall hatte die Klinik in den beiden vorliegenden Fällen die richtige Diagnose „Leukämie“ gestellt. Die Veranlassung dazu waren sicher die vorhandene Anämie, hämorrhagische Diathese, Lymphocytose, Vergrößerung der Leber (die nur in Fall 1 leukämisch war).

In beiden Fällen ist merkwürdigerweise die Schwellung der Halslymphdrüsen erst im späteren Verlauf der Krankheit aufgetreten — im Fall 1 erst nach Entzündung der Tonsillen, im Fall 2 im Anschluß an Mittelohrentzündung mit darauffolgender *Plaut-Vincentscher Angina*. Diese Tatsache darf uns veranlassen, die Lymphdrüsenschwellung auf die Infektion und nicht auf eine lymphatische Umwandlung im Sinne der Lymphadenose zurückzuführen.

Bei Fall 1 zeigten sich bei der Aufnahme am 14. 12. 33 die „Tonsillen nicht vergrößert“ und „keine pathologische Lymphknotenschwellung“. Die Anämie wurde von den Angehörigen erst seit 2 Monaten bemerkt, höchstwahrscheinlich bestand sie aber schon länger. Erst am 28. 12. 33 ist die Drüsenschwellung beiderseits am Kieferwinkel aufgetreten und hat sich in den folgenden 2 Tagen verstärkt, am 30. 12. trat der Tod ein.

Der regionale, schmerzhafte Charakter der Drüsenschwellung, wie auch der mikroskopische Befund von fast nekrotischem Gewebe und Bakterienhaufen beweisen uns, daß die Lymphknotenschwellung hauptsächlich septischer Natur ist.

Aus dem gekürzten Sektionsprotokoll möchten wir das, was für unsere Fälle wichtig ist, erwähnen.

*Fall 1.* Leiche eines 4 Jahre alten Mädchens in mittlerem Ernährungszustand. Haut blaßgelblich. Bauchfell glatt und glänzend. Leber übertragt um  $1\frac{1}{2}$  Querfinger den Rippenbogen. Herzmuskel auf dem Schnitt gleichmäßig blaßrot, etwas trüb. Linker Ventrikel gut zusammengezogen, weniger gut der rechte. Die Hiluslymphdrüsen nicht vergrößert, auf dem Schnitt graurötlich und feucht. Tonsillen und Rachenmandeln stark vergrößert; auf Ober- und Schnittflächen stark schmutzig und grau verfärbt. In den zahlreichen Krypten der Gaumenmandeln sitzen weißgelbliche Pfröpfe. Der lymphatische Apparat des Zungengrundes ist nicht stark vergrößert, weist aber auch eine schmutziggraue Verfärbung der Oberfläche und schwarze Sprenkelung unter dem Epithel auf. Die Lymphdrüsen in der Nachbarschaft der Tonsillen stark geschwollen, zum Teil fast weißgelblich, zum Teil mehr grau und auf der Schnittfläche schwarzrot gesprengt. Die Lymphdrüsen an den unteren Teilen der Trachea und am Oesophagus nur ganz wenig vergrößert, auf dem Schnitt graurot und feucht. Milz zu groß, mäßig fest, auf dem Schnitt düsterrot, keine makroskopisch sichtbare Hyperplasie der Follikel. Pulpa mäßig abstreifbar. Leber zu groß, ziemlich fest. Das Gewebe zu blaßgelblich, trüb, quillt

über die Schnittfläche etwas vor. Nieren außerordentlich blaß, ein wenig gelblich, trüb und vorquellend. Magen-Darmkanal: Die *Peyerschen Platten* und die Solitärknötchen des untersten Ileums, sowie die Lymphknoten des Mesenteriums etwas zu stark ausgeprägt, die Solitärknötchen auf der Oberfläche wie auf dem Schnitt zum Teil schwarzrotlich gesprenkelt. Knochenmark: Diffus rot und feucht.

*Mikroskopischer Befund. Tonsillen:* Vom ursprünglichen Bau nur noch Reste vorhanden. Das ganze Epithel und ein großer Teil des lymphatischen Gewebes vollkommen nekrotisch mit Bakterienhaufen, an deren Rändern man Streptokokken deutlich erkennen kann. Ein einziger, von Nekrose nicht allzu sehr befallener Bezirk lymphoiden Gewebes ist vielleicht doch etwas zu groß, scheint aufgelockert und besteht aus kleinen Lymphocyten, zwischen denen zahlreiche große, aus ihrem Verband gelöste und abgerundete Retothelzellen liegen. Kein Keimzentrum. Die Entzündung setzt sich weiter in die umgebende Muskulatur fort. Also ausgedehnte Nekrosen einer fraglich hyperplastischen Tonsille.

*Oberer Halslymphknoten* (großer). Vollständiger Gewebsuntergang, ursprüngliches Gewebe nur noch schattenhaft erkennbar. Einzelne Reste des ursprünglichen Gewebes zeigen eine gleichmäßige Mischung kleiner Lymphocyten und Erythrocyten außerhalb der Gefäße mit großen abgerundeten Retothelien dazwischen. Breite Bakteriensäume, Streptokokken. Also hämorrhagische Nekrose eines Lymphknotens.

*Kleiner oberer Halslymphknoten.* Kein freies Blut im Gewebe. Vom Rande her fortschreitende ausgiebige Nekrosierung. Reichlich Bakterienhaufen innerhalb des nekrotischen wie auch des färbbaren Gewebes. Letzteres besteht aus einem lockeren Gemisch kleiner Lymphocyten und großer abgerundeter Retothelien. Kein Keimzentrum. *Milz:* Pulpa mit Erythrocyten und kleinen Lymphocyten durchsetzt. Ablösung von Retothelien; Bakterienhaufen, die teils von Nekrosen umgeben sind. Ebenso ist die Peripherie einzelner Follikel nekrotisch. Streptokokken vorhanden. Also: leichte diffuse lymphatische Hyperplasie der Milz und septische Schwellung. *Leber:* *Kupffersche Sternzellen* stark vergrößert, ziemlich ausgedehnte schmale Infiltrate von kleinen runden, rundkernigen Zellen in *Glissonscher Kapsel*. Bakterienhaufen in Capillaren. Verfettung der Leberzellen. *Lungen:* Ödem, einzelne Bronchopneumonien, Infiltrierung einiger Bronchien und einiger Venenscheiden mit kleinen runden, kompaktkernigen Zellen; auch Kokkenhaufen in Bronchien und Alveolen. *Nieren:* Leichte Lymphocyteninfiltrate der Scheiden der Markvenen. Kokkenembolien in Glomerulusschlingen, feintropfige Verfettung der Markkanälchen. *Herz:* Kokkenembolien einzelner Capillaren. *Knochenmark:* Das myeloische Gewebe fehlt so gut wie vollständig; nur an ganz vereinzelten Stellen sieht man einige, jedoch meist vereinzelt liegende Normoblasten. Von dem ursprünglichen Gewebe sind nur noch die Reticulumzellen deutlich zu erkennen; stellenweise sind sie in Proliferation begriffen mit Abrundung und Aufhellung der Kerne. Nicht selten finden sich an ihnen Mitosen und Ablösung solcher gewucherten Zellen. Diese scheinbar vom Reticulum abgelösten Zellen gleichen in vieler Beziehung den in der Nachbarschaft liegenden großen Lymphocyten. Das ganze Gewebe ist auf das dichteste von Zellen der lymphatischen Reihe durchsetzt, die deutlich alle Entwicklungsstufen vom großen Lymphoblasten bis zum kleinen Lymphocyt er kennen lassen.

*Fall 2.* Leiche eines 4 Jahre alten Mädchens von stark herabgesetztem Ernährungszustand. Haut sehr blaß und übersät mit kleinen, stecknadelkopfgroßen blaurötlichen Flecken. Sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Das Zahnfleisch des Unterkiefers ist schmutzig verfärbt. Es findet sich eine kleine Öffnung an der Vorderseite, die gegen das Innere des Knochens zu ziehen scheint. Schleimhaut des Gaumens schmutzig, schmierig verfärbt, weist zahlreiche schmutzig-schwärzliche Auflagerungen auf.

Leber  $2\frac{1}{2}$  Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz etwas vergrößert, deutlich fühlbar. Bauchfell glatt und glänzend. Thymusdrüse entspricht dem Alter. Herzmuskel wie die Lungen sehr blaß. Rechter Ventrikel etwas schlaff und wie der rechte Vorhof etwas erweitert. *Lungen*: In den Unterlappen von fleckiger Beschaffenheit. *Halsorgane*: Der lymphatische Rachenring verstärkt. Linke Tonsille vollkommen in ein schmieriges grau-grünes Gewebe umgewandelt. An dieser Stelle findet sich ein etwa talergroßes, ziemlich tiefes Geschwür, das überall von schmierigem, zundrigem Gewebe umgeben ist und zum Teil auch den Zungengrund mit einbezieht. Rechte Tonsille etwas vergrößert, Schnitt schmutzig grün, mit kleinen Narben. Die Halslymphknoten sowie die rechtsseitigen paratrachealen Lymphknoten und die Bifurkationslymphknoten sind geschwollen, auf dem Schnitt feucht, dabei derb, mit zahlreichen kleinen Bluteinsprengelungen. *Milz*: Auf dem Schnitt zahlreiche kleine, deutlich abgrenzbare Follikel, feste Konsistenz, mäßig starker Blutgehalt, Pulpa nicht abstreifbar. *Leber*: Mittelgroß, fest, auf dem Schnitt trüb verwaschen, feucht, Läppchenzentren kaum erkennbar. Die *Nieren* zeigen trübe Rinde. Der *Darm* zeigt blaßgraue Schleimhaut. Mesenteriale Lymphknoten ein wenig vergrößert und blauschwarz. Paraaortale Lymphknoten ebenfalls ein wenig vergrößert. *Knochenmark* des Oberschenkels homogen graurot und weich.

*Mikroskopischer Befund*. Lebergewebe zeigt trübe Schwellung, ist sonst ohne Veränderung. Glissonsche Kapsel zeigt hier und da vermehrte Fibroblasten und Lymphocyten, einige kleine Narben, keine lymphatischen Infiltrate. *Milz*: Starke Stauung, geringe Fibrose, die Follikel richtig aufgebaut, setzen sich hier und da in die Pulpa fort, die von Lymphocytten verschiedener Größe ausgefüllt ist. *Nieren*: Leichte Nephrose, sonst keine Veränderungen. *Lungen* zeigen keine wesentlichen Veränderungen. *Lymphknoten* der oberen Halsgegend: Leichter Sinuskatarrh. Die Reticulumzellen sind ziemlich stark geschwollen; hier und da zeigen sie Andeutung von Riesenzellbildung. Das lymphatische Gewebe selbst ohne Veränderungen. Die Kapsel derbfaserig. An keiner Stelle von lymphoiden Zellen durchsetzt. Nur in einigen Schnitten zeigt sich das lymphatische Gewebe vielleicht ein wenig hypertrophisch. *Knochenmark*: *Tupfpräparate* des Knochenmarks, *Giemsa*-Färbung: am häufigsten sind die kleinen Lymphocyten vertreten mit großem, rundem bis leicht ovalen, nur wenig strukturiertem Kern, der nur bei sehr genauer Betrachtung einen ganz schmalen, dunkelblau gefärbten Plasmaraum erkennen lässt. Die nächsthäufige Zellart sind die großen Lymphocyten mit einem dunkel-violetten, etwas durchsichtigen Kern, der oft neben einer feingekörnten Struktur I oder 2 Vakuolen zeigt (Lymphoblasten). Dazwischen verstreut liegen recht zahlreiche Normoblasten und Myelocyten. *Schnitte* des Knochenmarks: Reichliche Zellen der weißen Blutreihe, darunter reife und unreife Lymphzellen vorherrschend. An einigen Stellen sind nur Lymphocyten vorhanden. Die Zellen der roten Blutreihe treten etwas zurück, kein Fettgewebe. Im Hämatoxylin-Eosinschnitt sind Granulocyten vorhanden. An einigen Stellen zeigt das Knochenmark eine Fibrose. Das Bild ändert sich von einer zur anderen Stelle ein wenig, aber immerhin sind die Lymphocyten verschiedener Größe vorherrschend. *Oxydase*: zeigt sehr wenige kleine Inseln von oxydasepositiven Zellen (Granulocyten). Die übrigen reichlichen farblosen Zellen sind oxydasenegativ.

Einleitend möchten wir einige klinische Gesichtspunkte und Fragestellungen des Leukoseproblems überhaupt, der medullären Lymphadenose im besonderen erörtern. Im weiteren wollen wir die theoretischen Folgerungen eingehend besprechen.

Wir wissen seit langem, daß die „Blutarmut“ das einzige Symptom einer versteckten Leukose sein kann. Mehrere medizinische Lehrbücher

betonen diese Tatsache, ohne daß dieser Beobachtung unseres Erachtens die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt worden wäre. Die Leukosen beginnen häufig durchaus tückisch und unklar; sie entwickeln sich, ohne daß der Kranke anfangs bemerkenswerte Beschwerden hat und erst, wenn die Erkrankung schon weit vorgeschritten ist, kommt er zum Arzt. Die ersten Symptome sind gewöhnlich Mattigkeit und allgemeine Schwäche — Folgen der Anämie. Häufig auch entdeckt der Arzt die Schwellung einer oberflächlichen Lymphdrüse, einer Lymphdrüsengruppe (bei Lymphadenose) oder eine Vergrößerung von Milz oder Leber (bei Myelose). Die zu beobachtenden beträchtlichen Vergrößerungen dieser Organe, besonders in europäischen Ländern, wo Splenomegalien aus anderen Ursachen relativ selten sind, führen wohl den *Arzt* zur richtigen Diagnose, der *Patient* selbst jedoch wird sie nur selten erkennen. Er klagt vielmehr über ein unbestimmtes Gefühl von Völle und Druck im Oberbauch oder über „Stechen“; Symptome, die in unseren in Frage stehenden Fällen auf eine Perisplenitis, Perihepatitis, eine Kapselspannung oder einen Infarkt, besonders in der Milz, zurückzuführen sind. Am Skelet ist manchmal eine leichte Schmerhaftigkeit oder Druckempfindlichkeit festzustellen, meistens als Ausdruck der Beteiligung des Knochenmarks. Nur indirekt erlaubt oft die Feststellung der Leukozytenvermehrung oder der qualitativen Veränderung der weißen Blutkörperchen (aleukämische Fälle) auf eine Knochenmarkserkrankung zu schließen und gebietet, den hämopoetischen Apparat genauer zu untersuchen. Aber auch diese indirekten Kennzeichen können in manchen Fällen — besonders bei Lymphadenosen — ganz fehlen. Zwei besondere Eigenschaften des Knochenmarks machen es darüber hinaus möglich, die Erkennung der Erkrankung hintanzuhalten. Es ist 1. seine weitgehende Fähigkeit, die Entwicklung einer Anämie durch seine starke Regenerationsfähigkeit hinauszuschieben und 2., die schlagartige Reaktionsbereitschaft des leukopoetischen Apparates. Das Knochenmark, fest vom Knochen umschlossen, ist mit Reserveräumen ausgestattet, wie wir sie in keinem anderen Organ antreffen. Dieser Raum ist gewöhnlich in den platten Knochen mit Körperflüssigkeit, im Röhrenknochen mit Fett gefüllt. Unter nicht krankhaften Bedingungen genügt die Hämopoese des roten Marks der spongiösen Knochen und der proximalen Epiphyse des Femurs sowie des Humerus. Werden erhöhte Anforderungen an die Blutbildungsstätten gestellt, so wird das Fettmark auch in Tätigkeit gesetzt; es tritt zunehmend von der proximalen Epiphyse des Femurs und Humerus absteigend in die Hämopoese ein. Probepunktionen in verschiedenen Höhen (z. B. bei perniziöser Anämie) können uns so wertvolle Aufschlüsse über das Krankheitsstadium geben (*Peabody*). Das in den Markräumen abgelagerte Fett kann offenbar in kürzester Frist abgebaut und ebenso schnell auch wieder aufgebaut werden. Es scheint auch nicht nur als Reservefett, sondern den zarten Knochenmarkszellen

als Stütze und Polster zu dienen; sein Vorhandensein, selbst bei gewöhnlicher Abmagerung, mag ein Beweis dafür sein. Erfolgt irgendeine Reizung des erythropoetischen oder granulopoetischen Apparates, so vermehrt sich seine gewöhnlich minimale Blutversorgung schnell, es bilden sich Capillaren, wenigstens treten sie jetzt hervor (erstes Stadium der Markhyperplasie). Das Fett wird schnell resorbiert, die Mutterzellen, umgeben von reichlicher Ernährungsflüssigkeit, vermehren sich schnell und in kurzer Zeit (24 Stunden) kann das ganze Fettmark in zelliges Mark umgewandelt sein. Diese Besonderheiten des Knochenmarks, die eine schnelle, ausgleichende Reparation der erschöpften oder zugrunde gegangenen Blutzellen gewährleisten, ermöglichen eine Kompensation über eine beträchtliche Zeit. Diese Fähigkeit des Knochenmarks verhindert die Entdeckung der Anämie als Frühsymptom und erst im fortgeschrittenen Stadium erkennen wir die schwere Knochenmarksveränderung an der Anämie. In anderen Fällen weist uns eine hämorragische Diathese auf die Erkrankung der Blutbildungsstätten hin. Das initiale Auftreten einer Anämie und evtl. einer hämorragischen Diathese kommt den Myelosen wie einigen Lymphadenosen zu. In chronischen Fällen beider Arten treten gewöhnlich später oder gleichzeitig Drüsenschwellungen und Organvergrößerungen hinzu. Noch weitere, besonders diagnostische Schwierigkeiten machen uns schließlich einzelne, auch chronische Fälle dadurch, daß sie nur Lymphdrüsenschwellungen im Bereich innerer Lymphdrüsengruppen zeigen; erst auftretende Verdrängungssymptome — besonders im Brustraum — machen dem Kranken Beschwerden. Wenn diese letztgenannten Formen dem Kliniker schon erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten müssen, so tut dieses eine andere Form der Lymphadenosen, von denen hier im besonderen die Rede sein soll, in noch höherem Maße. Dieses sind die medullären Lymphadenosen. Ihr klinisches wie auch histopathologisches Bild ist ein besonderes. Im Vordergrund der Erscheinungen steht immer die schwere Blutarmut vom Typ der aplastischen Anämie. Die Erkrankten zeigen evtl. einmal eine leichte Schwellung einer einzelnen Lymphdrüse oder Lymphdrüsengruppe, oder auch eine Milzschwellung. Anatomisch können geringgradige Thymus- oder Leberaffektionen oder Beteiligungen eines anderen Teiles des lymphatischen Apparates gefunden werden. Immer aber stellen diese Befunde klinisch wie auch histologisch Nebenbefunde dar. Im Vordergrund steht immer die Knochenmarkserkrankung, wie auch die schwere Anämie bzw. Blässe die Haupterscheinung der Krankheit von Anfang an ist und bleibt. Andere leukämische Erscheinungen brauchen sich nicht zu entwickeln. Am häufigsten werden Kinder und Jugendliche befallen.

Die fast immer regelmäßige Beteiligung des Knochenmarks bei der Lymphadenose drängt die Frage auf, ob die Mitbeteiligung desselben, die sich früher oder später in jedem Falle nachweisen läßt, eine zufällige

sein kann. Schon die Regelmäßigkeit dieser Veränderung zwingt uns anzunehmen, daß dieses nicht der Fall ist, sondern daß hier ein besonderer pathologischer Mechanismus seinen Ausdruck findet, genau so wie etwa die Erkrankung von Milz und Leber bei den Myelosen. Erkennen wir an, was ehedem lange bestritten wurde, daß die Lymphadenose eine Systemerkrankung ist, die gleichzeitig oder kurz nacheinander die verschiedenen Teile des lymphatischen Apparates ergreift, so kann diese Annahme allein nicht die hervorragende und fast ausschließliche Beteiligung des Knochenmarks bei dem Bilde der medullären Lymphadenose erklären. Denn:

- a) lymphatisches Gewebe ist kein häufiger Befund im normalen Knochenmark,
- b) demgegenüber kann das Knochenmark schwer erkrankt sein, hingegen Hauptteile des lymphatischen Apparates kaum oder sogar überhaupt nicht.

Abgesehen von ganz seltenen Fällen, bei denen nur eine fragliche oder gar keine Knochenmarksveränderung (im Sinne der lymphatischen Metaplasie) bei einer Lymphadenose nachgewiesen werden konnte, und das Mark gewöhnliches Fettmark geblieben war (*Fleischner, Marchand u. a.*), ist die Beteiligung des Knochenmarks so regelmäßig und oft so fortgeschritten, daß man annehmen muß, daß es eine Hauptrolle im Krankheitsgeschehen der Lymphadenosen spielt. Die Natur dieser lymphatischen Metaplasie blieb aber unerklärt, und die Meinungen, nach welchen die Lymphadenosen als Systemerkrankung anzuerkennen sind, sind durchaus verschieden.

Die morphologischen Besonderheiten des Knochenmarks, besonders in bezug auf sein lymphatisches Gewebe und die Lymphocyten, haben wir bereits hervorgehoben und möchten sie hier nur kurz zusammenfassend wiedergeben: Im normalen Knochenmark gibt es überhaupt keine Lymphwege (*Schriddle, Maximow u. a.*). Lymphocytenansammlungen können außerordentlich selten im Knochenmark völlig Gesunder gefunden werden. Bei Erkrankungen, wie Rachitis, Status thymicolumphaticus, Lungentuberkulose, Lebercirrhose und anderen kommen sie häufiger vor und können auch Keimzentren aufweisen. Man trifft im roten wie auch im Fettmark einzelne Lymphocyten an, die nach Zahl, Kern (keine Mitosen) und Verbreitung den Eindruck machen, daß sie aus dem Blut ausgewandert und nicht im Knochenmark gebildet sind. Genau dasselbe trifft für die Plasmazellen zu, die von allen Autoren genetisch als dieselben Zellen aufgefaßt werden (*Marschalko, Marchand*). Von einzelnen Autoren wird dagegen über das häufige Auftreten von Lymphknötchen im Knochenmark berichtet. So hat *Hedinger* bei seiner Untersuchung über den Status thymicolumphaticus bei Morbus Addissoni über das Auftreten von Lymphfollikeln mit typischen Keimzentren im Femur eines 1 $\frac{1}{2}$ -jährigen rachitischen Kindes berichtet. Er betrachtete es als Neben-

befund und führte ihn auf den Status thymicolumphaticus und nicht auf die Rachitis zurück, obwohl er denselben Befund bei anderen Fällen von Status thymicolumphaticus nicht erheben konnte. *Schmorl* fand im Diaphysenmark rachitischer Kinder weißliche Knötchen, deren histologische Natur nicht weiter verfolgt wurde. Daraufhin hat *Oehme* das Femur- und Humerusmark rachitischer Kinder untersucht und konnte bei 12 von 25 Fällen Lymphfollikel nachweisen. Da er diesen Befund nicht in jedem Fall von Rachitis nachweisen konnte und ihn darüber hinaus auch im Knochenmark nichtrachitischer Kinder erheben konnte, sprach er ihn als nicht für Rachitis spezifisch an. Es handelt sich nicht um eine vikariierende Bildung für die Einbuße an anderweitigem lymphatischem Parenchym, sondern das Knochenmark wird von *Oehme* als Prä-dilektionsort für die Lymphocytenansammlungen angesehen. *Askanazy* fand bei seinen Untersuchungen „Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark“, daß von 126 Fällen verschiedener Lebensalter nicht weniger als 43 solche Lymphknötchen im Femurmark aufwiesen; in einem der Knötchen fand sich eine vielleicht als Keimzentrum anzusprechende Stelle. Alle übrigen Fälle wiesen nichts Derartiges auf. Er betont, daß Keimzentren für die Diagnose „Lymphfollikel“ nicht gefordert werden müssen, ebenso wie auch *Ebner* und *Flemming* — der Entdecker der Keimzentren — betont hatten, daß sie nicht beständig vorhanden seien. Die „Follikel“ im Knochenmark haben 0,1—0,5 mm Durchmesser, sie sind in der Diaphyse wie auch in beiden Epiphysen gleichmäßig vorhanden und treten häufiger in vorgeschrittenem Alter auf. Bezuglich ihrer Lokalisation konnte die bemerkenswerte Beobachtung gemacht werden, daß sie „wie die Milzfollikel in charakteristischer Weise an die Arterien gebunden sind“; die Markfollikel finden sich an den „arteriellen Endästen“ oder, wenn man den Ausdruck vorzieht, um die „arteriellen Capillaren“ (*Askanazy*). *Oehme* hat dieselbe Lagebeziehung der Follikel zu den „arteriellen Endästen“ im Mark rachitischer Kinder hervorgehoben; ein Beweis, daß es sich bei diesen Beobachtungen um die gleichen Gebilde mit der gleichen Lokalisation handelt. *Askanazy* fügt noch hinzu, daß diese Gebilde weder mit einem allgemeinen noch im Knochenmark lokalisierten krankhaften Befund im Zusammenhang stehen dürften; „nach ihrer Häufigkeit dürfen sie nicht als pathologische Erscheinungen betrachtet werden, sondern als eine variable, normale Bildung“ (*Askanazy*). Für die Entstehung dieser Lymphocytenansammlungen gibt es keine eindeutige Erklärung. Normalerweise entstehen die Lymphocyten im Lymphgewebe aus Mutterzellen, die als Lymphoblasten bezeichnet werden und die dort immer vorhanden sind. Versucht man noch die Entstehung dieser Mutterzellen — der Lymphoblasten — weiter zu verfolgen, so wird man anerkennen müssen, daß es fast unmöglich ist, die Entwicklung und Entstehung dieser Urzellen im Körper zu verfolgen; noch dazu findet man neben den Lymphoblasten in den

Bildungsstätten viele ähnliche einkernige Zellen verschiedener Größe, die wandern oder fixiert sind und denen von verschiedenen Forschern verschiedene Namen gegeben und wechselnde Bedeutung zugesprochen wurden. Wenn einige Untersucher der Meinung sind, daß die Entstehung der Lymphocyten nur in Keimzentren möglich sei, so steht dieser Annahme die Tatsache entgegen, daß Keimzentren in vielen oder sogar in allen Lymphdrüsen fehlen können, daß jedoch Lymphocyten gebildet worden sein müssen, die der Organismus stets braucht und vernichtet. Wir können uns darüber hinaus überzeugen, daß sich Mitosen genau so häufig im „Primärfollikel“ wie im „Sekundärfollikel“ (*Maximow*) finden. Die sekundären Follikel sind, wie früher erwähnt, weder dauernd vorhanden, noch beständig; sie können „de novo“ erscheinen, verschwinden, um später an denselben oder anderen Orten wieder aufzutreten. Auch Größe und Zahl der Keimzentren schwanken sehr. Bei Embryonen, wie auch in den ersten Monaten nach der Geburt, sind sie überhaupt nicht nachzuweisen; sie entwickeln sich allmählich mit der allgemeinen Entwicklung des Organismus. Im vorgesetzten Alter schließlich, sowie bei einzelnen kachektisierenden chronischen Erkrankungen treten sie zurück (*Maximow*). Sie bieten der Verfolgung der Entwicklung der Lymphocyten noch eine weitere Schwierigkeit: Die Keimzentren bilden sich aus Zellen, die kaum den typischen Lymphoblasten ähneln.

Diese Tatsachen und Beobachtungen sprechen gegen die lange Zeit herrschende, von dem Entdecker der Keimzentren vertretene Ansicht, daß sie die Hauptstätte der Lymphocytenbildung sind. Von mehreren Seiten wurden in letzter Zeit Befunde und Ergebnisse experimenteller Arbeiten mitgeteilt, die geeignet sind, die *Flemmingsche* Auffassung weiter zu erschüttern. Sicher ist, daß sie als Reaktionsorte auf verschiedene „unspezifische“ Reize anzusprechen sind (*Hellmann, Albertini, Heinicke* [Röntgenbestrahlung], *Selig* [Benzolinjektionen], *Waetjen* [Arsenverabreichung]) und daß sie bei manchen Krankheiten (Diphtherie) besonders ausgebildet anzutreffen sind. Wenn wir auch in den Keimzentren wichtige Reaktionsorte sehen, so möchten wir doch nicht so weit wie *Heiberg* gehen, der sie nur als Lymphocytenvernichtungsorte ansieht. Wir glauben mit *Groll* und *Krampf*, daß in den Zentren auch Lymphoblasten vorhanden sind, die lymphopoetisch tätig sein können.

Reaktive Tätigkeit und Lymphopoese zusammen sind eine hervorragende, vielleicht die wichtigste der vielseitigen Funktionen des lymphatischen Gewebes und besonders der Keimzentren. Erst die — wenn auch nicht beständige — Anwesenheit von Reticulum bzw. Keimzentren berechtigt uns von Lymphfollikeln zu sprechen, was wir für das Knochenmark ablehnen müssen; im Gegensatz zu *Askanazy* können wir sie nur als „Lymphocytenansammlungen“ und nicht als Follikel bezeichnen.

Das Reticulum des lymphatischen Gewebes ist eine Masse von Zellen, die syncytial zusammenliegen; sie zeigen bei Vitalfärbungen keine Granula,

im Gegensatz zu den übrigen isolierten Zellen, die oft Granula aufweisen und „ruhend“ als Histiocyten und „mobilisiert“ als Makrophagen bekannt sind. Das Syneytium der undifferenzierten Mesenchymzellen soll nach manchen Beobachtern eine hervorragende Rolle bei starken pathologischen und bei regeneratorischen Blutbildungsprozessen spielen. In dem Verhalten dieses Zellsystems bei den erwähnten Vorgängen finden die Unitaristen Hauptstützen ihrer Theorie. Während die Dualisten wie auch einige Unitaristen der Meinung sind, daß der kleine Lymphocyt eine hochdifferenzierte Zelle ist, d. h. eine Zelle, die nicht mehr als Mutterzelle gelten und keine Lymphocyten mehr bilden kann (da Mitosen normalerweise sehr selten in ihnen zu beobachten sind), sind schon andere Unitaristen so weit gegangen zu behaupten, daß der kleine Lymphocyt eine undifferenzierte Zelle darstellt, die noch die Entwicklungsfähigkeiten der großen und mittelgroßen Lymphocyten besitzt und unter pathologischen Umständen andere Arten von Zellen, auch Histiocyten, bilden kann, da letztere mehr als in irgendeinem anderen Gewebe in Lymphknötchen gebraucht werden. Nach ihrer Auffassung können sich die Lymphocyten durch Mitosen vermehren, aber sich auch aus den undifferenzierten Mesenchymzellen des Syneytiums bilden, das ihre Reserve bei besonderen Beanspruchungen darstellt. Der histologischen Form nach sind ähnliche Elemente im Knochenmark wie auch überall im Gewebe als große, untätige, abgerundete Mesenchymzellen zu finden, die dort seit dem embryonalen Leben stillliegen.

Wir möchten uns hier nur mit einem der für die dualistische Auffassung angeführten Beweise befassen. *Naegeli* betont immer, daß die zuerst beim Embryo auftretenden Blutzellen Myeloidzellen sind, und daß in diesem Frühstadium keine Lymphocyten gebildet werden. Diese sollen erst im 3. oder 4. Entwicklungsmonat auftreten und sich nach Struktur, Bildungsort und -zeit scharf von den myeloïden Zellen unterscheiden. Er lehnt irgendeine Mischung der beiden Zellbildungsgewölbe ab. Die Lymphocyten werden in Lymphdrüsen, Lymphfollikeln und *Malpighischen* Körperchen gebildet, und die Bildungsstätten bleiben dort lokalisiert. Die myeloischen Elemente, die erst in verschiedenen Geweben gebildet werden, beschränken ihre Brutstätten zuerst auf bestimmte Organe und schließlich auf das Knochenmark. Die Unitaristen erkennen eine solche scharfe Trennung der Bildungsstätten der weißen Zellen in den frühesten Entwicklungsstadien nicht an. Wenn sie die Trennung der Bildungsgewölbe zugeben, so liegt diese nur im Zuge der Höherdifferenzierung überhaupt, genau wie sich Leber und Pankreas allmählich aus ein und demselben Entoderm ausdifferenzieren. Die Stammzelle jedoch ist für sie eine einheitliche und entwickelt sich nur unter dem Einflusse unbekannter Faktoren zu dieser oder jener besonderen Zelle. Die Leukocytenmutterzelle ist für den Unitaristen die gleiche, sie wird im Laufe der Entwicklung nur im Knochenmark einerseits, in Milz,

Lymphdrüsen usw. andererseits zu einer besonderen Tätigkeit bestimmt. Stets aber findet sich ihre Urform in der Milzpulpa, im Bindegewebe usw. ruhend (freilich ohne Anteil an der Leukocytenbildung). Erst unter pathologischen Umständen erscheinen dann ihre vielseitigen Entwicklungsmöglichkeiten wieder und jeder, der die Hämopoese des frühembryonalen Lebens oder die Hyperplasie dieser Gewebe bei verschiedenen Krankheiten oder die Entwicklung und Herkunft der Entzündungszellen studiert hat, wird an dieser Auffassung nicht vorübergehen können. Andererseits glauben wir, daß *Maximow* zu weit geht, wenn er behauptet, daß der kleine Lymphocyt eine undifferenzierte Zelle ist, die unter normalen wie auch pathologischen Umständen weitgehende Entwicklungsfähigkeiten hat und fast alle Blut- und Gewebszellen zu bilden vermag.

Die Leukoseformen — lymphatische und myeloische — scheinen der dualistischen Auffassung recht zu geben, indem hier jedes der beiden „Systeme“ selbständig pathologisch reagiert. Der Dualist lehnt auch streng irgendeine Leukosenmischform ab, wie sie von mehreren Seiten beschrieben wurde. Die Unitaristen halten dagegen an dem Vorkommen der Mischleukose oder undifferenzierten Leukose fest. Nach Auffassung der letzteren stellt die finale Differenzierung in myeloische und lymphatische Zellen zwar die normale Entwicklungslinie dar. Unter *abnormalen* oder *pathologischen* Umständen kann sich dieses Geschehen ändern. Es muß nach unitaristischer Auffassung Substanzen — vielleicht von hormonalem Charakter — geben, die die Entwicklung der Mutterzelle steuern. Sie regeln die Zellbildung entweder in sinnvoller Weise, z. B. bei der Entzündung, oder ihre abgeirrte, übertriebene Wirksamkeit führt zur Katastrophe wie bei den Leukosen. Solche Substanzen, die nach Mitteilung von *Maximow* in der Gewebskultur fähig sind, die myeloische Umwandlung von Lymphocyten zu bewirken, sind auch in blutbildenden Organen und anderen Geweben zu erwarten, um der Leukocyten-differenzierung Richtung zu geben, sowohl unter normalen wie auch pathologischen Bedingungen.

Fragen wir uns nun, ob die medulläre Lymphadenose zugunsten des Unitarismus oder Dualismus spricht. Wir werden nicht zu dieser Frage Stellung nehmen können, insbesondere die Bedeutung der gewaltigen Erfüllung des Knochenmarks mit Lymphocyten und Lymphfollikeln nicht würdigen können, ehe wir uns nicht über das Vorkommen von Lymphocyten in anderen Geweben (außer den bekannten Lymphdrüsen und Follikeln) und ihre Rolle im klaren sind. Es ist bekannt, daß das normale Bindegewebe neben den relativ großen und morphologisch mehr oder weniger veränderlichen einkernigen Zellen, deren Natur nicht ganz klar ist, noch typische kleine Lymphocyten enthält, die einzeln oder in kleinen Ansammlungen besonders um Gefäße liegen. Solche Ansammlungen finden wir häufiger in Haut und Schleimhäuten (Magen- und

Darmkanal). Die Zellen vermehren sich bei Entzündungen, besonders den chronischen, und ihre Ansammlungen treten vorwiegend um Gefäße, die ein wenig von der Entzündungsstelle entfernt sind, deutlich hervor. Bei den sog. spezifischen Entzündungen nehmen sie eine so regelmäßige und typische Form an, daß sie für einen Teil derselben als spezifisch gewertet werden können (Tuberkulose, Syphilis im 1. und 2. Stadium, Lymphogranulomatose, *Pfeiffersches Drüsenvieber* und andere). Fast in jedem Falle finden sich in den Ansammlungen auch Plasmazellen, wechselnd in bezug auf Menge und Ort. In der Literatur waren die Ansichten über die Natur der Plasmazellen durchaus geteilt (*Marschalko, Marchand*). Jetzt kann als erwiesen gelten, daß diese Zellen richtige Lymphocyten sind, daß sie sich aus derselben Mutterzelle entwickeln, daß es Übergangsformen zwischen Lymphocyten und Plasmazellen gibt. Die besondere morphologische Differenzierung — starkes basophiles Protoplasma, exzentrische Lage des Kerns usw. — ist Ausdruck der Sonderfunktion, die sie wohl zu erfüllen haben. Systematische Studien des normalen, besonders aber des ödematösen oder künstlich ödematös gemachten Bindegewebes (*Ranvier, Ziegler*) ergaben nun, daß neben den Lymphocyten noch andere mobile und nichtmobile Zellen zu finden waren, die wegen ihrer unterschiedlichen Gestalt von den Autoren mit verschiedenen Namen belegt wurden. Der erste, der uns über diese Zellen berichtete, war *Recklinghausen* vor fast 70 Jahren. Er unterscheidet bewegliche und unbewegliche Zellen im Bindegewebe. Nachdem auch die Beweglichkeit der Lymphocyten beobachtet war, wurden diese lymphocytenähnlichen Zellen als vom Blut ausgewandert betrachtet. *Marchand* nimmt an, daß sie ursprünglich von gleicher Herkunft wie die Lymphocyten sind, „sie stehen in nächster Beziehung zu Lymphocyten, ohne mit ihnen identisch zu sein“. Er schlägt den Namen „Lymphocytoide“ statt „Leukocytoide“ vor. Nach langen, umfangreichen Untersuchungen, besonders mit Einspritzung kolloidalen Farbstofflösungen (Isaminblau, Trypanblau) gelang es, neben den morphologischen Besonderheiten die vielseitigen Fähigkeiten dieser Zellen zu studieren (Histiocyten). Sie bekamen in verschiedenen Organen — wegen verschiedener Gestalt oder wegen einer vermuteten Sonderfunktion — verschiedene Namen: Wanderzellen, Klastmatocyten des Bindegewebes, Reticulumzellen des Lymphoid-, Myeloid- und Milzpulpa gewebes, Endothelzellen der Milz, Knochenmarks- und Lymphdrüsensinus, *Kupffersche Sternzellen* der Leber, Polyblasten, Makrophagen, Staubzellen der Lunge, „endotheliale Leukocyten“ und andere; sie stellen zusammen also mit den Reticulumzellen das reticuloendotheliale Stoffwechselsystem dar (R.-E.-S. *Aschoff-Landau*). *Maximow* nennt sie „Histiocyten“. Aus ihnen sollen alle Zellen durch eine rätselhafte Steuerung hervorgehen.

Obwohl wir sicherlich annehmen müssen, daß ein Teil der Lymphocyten, die wir im normalen und erkrankten Gewebe zerstreut finden,

aus dem Blut ausgewandert ist, glauben wir, daß ein anderer Teil, vielleicht der größere, an Ort und Stelle gebildet wird. Wir können das Blut nicht mehr als unabhängiges Gewebe betrachten: wenn wir auch eine Art der Blutzellen — z. B. die Erythrocyten — als dem Blut allein zugehörig ansehen, so trifft das für die farblosen Zellen nicht zu. Schon ihre normalerweise schwankende Zahl und umfangreiche Verbreitung in allen Geweben spricht dafür. Wir stimmen *Marchand* durchaus zu, wenn er sie als „Gäste“ im Blut bezeichnet; ebenso auch *Ziegler*, der sie schon vor *Marchand* „schwimmende Wanderzellen“ nannte. Sie kommen in das Blut, um dort irgendwelche besondere Funktionen zu erfüllen. In anderen Organen gebildet, kommen sie erst als reife Zellen in das Blut und beenden dort ihr Dasein normalerweise, ohne sich vermehren zu können. Ihre Funktionsfähigkeit hängt nicht allein davon ab, in welcher Zahl sie im Blute vorhanden sind, sondern auch davon, ob sich genügend reife Reserven in den Blutbildungsstätten befinden, und wie schnell weitere Reserven gebildet werden können (vgl. „Granulocytose“). Die jungen unreifen Zellen sind untauglich für die Bedürfnisse des Organismus. Dieses zeigen uns deutlich diejenigen Leukosen, bei denen das Blut von unreifen Zellen überschwemmt ist und eine einfache Infektion doch einen sehr bösartigen Charakter annehmen kann.

Wir müssen uns nochmals mit den kleinen Lymphocytenansammlungen im Bindegewebe und in den Organen beschäftigen. Wie müssen wir uns die Herkunft der kleinen Lymphocytenansammlungen im Gewebe erklären? Sie setzen sich bei chronischen Entzündungen aus typischen, kleinen Lymphocyten zusammen. Ist dieses nur eine einfache Ansammlung, oder sind die Zellen an Ort und Stelle gebildet? Ist diese Häufung eine funktionelle, d. h. treten die Lymphocyten nur zusammen, um Fremdstoffe zu beseitigen oder um irgendeine andere besondere Funktion zu erfüllen? Bleiben sie dort nur solange, wie dieser Reiz besteht und verschwinden sie wieder, wenn dieser nicht mehr besteht? Daß sie zum größeren oder kleineren Teil dort autochthon entstehen, wird, wie früher erwähnt, bewiesen durch die verschiedenen Übergangsformen mit Mitosen zwischen den ruhenden Zellen dieser Gewebe und den kleinen Lymphocyten. Auch die nach jeder Infektion einsetzende lymphatische Phase mit Lymphocytose kann uns die Lymphocytenansammlungen nicht erklären, denn die Lymphocytose ist meist gering.

So möchten wir eine Reihe der Anschauungen der Unitaristen durchaus unterstreichen; einzelne ihrer Vorstellungen können wir uns jedoch nicht zu eigen machen; insbesondere extreme Anschauungen, wie sie *Maximow* in bezug auf die Tätigkeit der kleinen Lymphocyten vertritt. Wir wollen es als ein allgemein für die Blutzellen geltendes Gesetz ansehen, daß die reifen Zellen das Maximum ihrer Funktionen als Blutzellen zu verrichten vermögen, die jungen Zellen dagegen das Maximum

an Vermehrungs- und Entwicklungsfähigkeit. So ist der Erythrocyt ein Hämoglobinträger, ein neuer Erythrocyt geht aber nur aus dem Erythro-, Normo- oder Megaloblasten hervor. Das gleiche trifft auch für die Zellen der Granulocytenreihe zu: die segmentkernige Zelle ist die reife, nicht vermehrungsfähige Form, Mutterzellen sind Myeloblast bzw. Myelocyt. Das gleiche möchten wir nun auch für die Lymphocytenreihe annehmen: Der kleine Lymphocyt mit dunklem Kern, grobem Chromatin, schmalem basophilem Protoplasma, das oft auch Azurgranula aufweist, ist eine hochdifferenzierte Zelle, die sich nicht mehr vermehren kann. Die Mutterzelle, der große Lymphocyt, der Lymphoblast sorgt für die Vermehrung. Der Lymphoblast (mit Nukleolen) kann auch klein sein (Mikrolymphoblast). Letzterer ist grobmorphologisch einem Lymphocyt durchaus ähnlich, er unterscheidet sich jedoch biologisch und histologisch einwandfrei von ihm. Er ist imstande, Lymphocytens verschiedener Größe zu bilden; nie aber können wir *Maximow* zustimmen, der diese und mehr Eigenschaften dem kleinen Lymphocyt zuschreibt. Eine Blutzelle, die die höchste Reifungsstufe darstellt, kann nicht die Eigenschaften ihrer Großmutterzelle besitzen. *Maximow* stützt seine Behauptungen auf Ergebnisse von Gewebskulturen. Wir möchten dazu nur bemerken, daß auch in diesen die primitiven Mesenchymmutterzellen mit vorhanden sein können. Im embryonalen Gewebe sind sie gleichmäßig verbreitet und bleiben in wechselnder Zahl und Menge in Organen und Geweben. Sie können sich überall erhalten, können klein und oft kaum auffindbar sein, wenn sie zwischen anderen Zellen liegen, so im Bindegewebe und Fettmark. Sie lassen sich häufig erst erkennen, wenn sie den Ruhezustand aufgeben und in Funktion treten. Der Lymphocyt hat keine sicheren Kennzeichen aufzuweisen, an denen wir sein Alter abschätzen können. Wir sind auf die Beurteilung nach Größe, Kontur, chromatischer Struktur, sowie die Abwesenheit von Nukleolen in der Zelle angewiesen; also Kennzeichen, die nur der Geübte, und zwar erst nach verschiedenen Färbungen beurteilen kann.

Im Lichte dieser Tatsachen und Beobachtungen müssen wir die lymphatischen „Follikel“ *Askanazys* im Knochenmark betrachten. Erwähnenswert ist, daß bei seinen Fällen alle Knochenmarksfollikel, mit Ausnahme eines Falles, keine Keimzentren aufwiesen. Wenn er nur in einem Falle dieses Merkmal finden konnte, bei sonst häufigem Befund (32%) von „Follikeln“ im Knochenmark, so möchten wir schon deshalb annehmen, daß es sich nicht um richtige Follikel, sondern lediglich um *lymphatische Ansammlungen* handelt. Bei vielen Untersuchungen von Knochenmarkspräparaten verschiedener Stadien vielfacher Krankheiten, insbesondere bei Erwachsenen, konnten wir diese Lymphocytenknötchen nicht in nennenswerter Zahl finden. Isolierte Lymphocyten sowie kleine Haufen können hier und da angetroffen werden, aber richtige Lymphfollikel sind sehr selten; sie machen auch dann nicht den

Eindruck von aktiven Bildungszentren. Sofern solche Follikel überhaupt auftreten, sind diese Fälle unserer Meinung nach nicht so häufig, wie *Askanazy* annimmt. Die Entkalkung des verknöcherten Marks und der Epiphysen des Knochenmarks macht schon jeden Versuch, diese Follikel zu finden, beinahe unmöglich. Ihnen ähnelnde Gebilde sind oft nichts weiter als myeloblastische oder erythroblastische Zentren. Die Entkalkung schadet Kern und Protoplasma und verwischt die feineren Erkennungsmerkmale dieser Zellen. Sie läßt auch keine homogene Färbung derselben Zellen oder Gruppen erzielen; dadurch erwecken die nebeneinander liegenden Zellen den falschen Eindruck, daß sie verschieden sind; mit Ausnahme von Eosinophilen können wir selten Granula in Granulocyten finden.

Die Mehrzahl sicherer Lymphknötchen im Knochenmark finden wir bei Lymphadenosen. Sie sind um die kleinen Gefäße gruppiert, wie es auch *Askanazy* und *Oehme* beschreiben. Wenn wir *Askanazys* Befunde anerkennen und uns das Knochenmark — trotz der Spärlichkeit der Follikel — wegen seiner großen Verbreitung als lymphatisches Organ vorstellen, so bleibt doch die Frage offen, wie diese Zellen in das Knochenmark kommen. Wir wissen nach vielen Untersuchern, daß die Genese der lymphatischen Organe bzw. Lymphfollikel in innigem Zusammenhang mit den Lymphgefäßanlagen vor sich geht; jeder Follikel wird von einem Ast der benachbarten Hauptgefäße begleitet. Viele nehmen daher an, daß sich die Follikel aus dem Lymphgefäßendothel entwickeln. Wir wissen aber, daß das Knochenmark keine Lymphgefäß enthält. *Kaufmann* führt sie im Knochenmark bei Kindern auf die normalen Lymphzellen der Markgefäß zurück. *Schridde* ist der Ansicht, daß im Knochenmark normalerweise weder Lymphgefäß noch Lymphocyten vorhanden sind. Die Hypothese der Entwicklung dieser Zellen aus den im Bindegewebe (bei Rachitis und Status thymicolymphaticus) neugebildeten Lymphgefäß erscheint ihm nicht annehmbar. Es besteht also keine Klarheit darüber, wie diese Zellen entstehen; daher sind wir wohl berechtigt, hier einige Gesichtspunkte vorzutragen, die vielleicht zur Lösung der Frage beitragen können. Wir erwähnten schon, daß sie kaum durch Auswanderung von Lymphocyten entstanden sein können (S. 91). Wenn wir mit verschiedenen anderen annehmen, daß ihre Mehrzahl bei chronischen und auch spezifischen Entzündungen lokal entstanden ist, so ist zu entscheiden, ob sie sich von früher hier vorhandenen Lymphocyten oder von anderen Mutterzellen ableiten. Nach den Befunden bei Entzündungen muß man schließen, daß sie zugewandert sein können. Sie können aber auch von einer grundsätzlich anderen Zelle — der Blutgefäß-Adventitialzelle — produziert werden. Die Adventitia der Lebergefäß beim Embryo zeigt uns ein Bild aktivster Proliferation myeloischen Gewebes. Ein gleiches Bild trifft man bei extramedullärer Hämopoiese, bei Myelosen, besser aber noch bei Lymphadenosen, bei denen wir um

die Blutgefäß das gleiche Bild treffen. Insbesondere fanden wir die Beteiligung des Knochenmarks mit den erwähnten Bildern bei Kindern regelmässiger und schwerer als bei Erwachsenen, abgesehen von den ganz chronischen Fällen der letzteren. Die im Schrifttum beschriebenen Fälle, bei denen das Knochenmark angeblich vollkommen verschont war oder fettig blieb, sind alles Erwachsene. Wir wissen auch, daß die Lymphadenose bei Kindern einen ausschließlich akuten oder subakuten Verlauf nimmt, was bei Erwachsenen nur selten vorkommt. Nun werden häufig Fälle zitiert, bei denen lymphatische Hauptorgane, wie die Lymphdrüsen oder die Milz ohne jegliche Beteiligung bleiben, das Knochenmark aber schwer betroffen wird. *Naegele* beschrieb einen solchen Fall, bei dem er eine einzige, etwas vergrösserte Lymphdrüse in der Achselhöhle finden konnte. Das Knochenmark war dagegen auffallend lymphomartig verändert. Diese nach einem Puerperium eingetretene Erkrankung wies einen eindeutig akuten Verlauf auf (6 Wochen), war begleitet von einer hämorrhagischen Diathese und zeigte keine Vermehrung der Lymphocyten. Nach diesen Erwägungen sind wir wohl berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß das Befallensein des Knochenmarks von der Krankheitsdauer unabhängig ist. Folglich dürfen wir den Anspruch erheben, daß die Knochenmarkserkrankung bei Lymphadenose eine hervorragende und nicht nebenschäliche Rolle spielt. Ferner kann die Erkrankung des Knochenmarks hochgradig sein bei mässiger Veränderung der anderen Organe. Sie kann dort schon bestehen, wenn andere Organe, auch lymphatische, unbeteiligt sind. Mit anderen Worten: eine Lymphadenose kann primär im Knochenmark entstehen. Diese frühzeitige Erkrankung des Knochenmarks, zusammen mit der toxischen Wirkung der Krankheit, stören die Hauptblutbildungsgänge und entscheiden damit den akuten oder subakuten Verlauf der Krankheit. Die primäre Entwicklung und die häufig schwere Verbreitung der Erkrankung im Knochenmark machen es unwahrscheinlich, daß die Erkrankung von den vereinzelten Lymphocyten des Knochenmarks oder von *Askanazys* Lymphocytensammlungen im Knochenmark ihren Ursprung nimmt. Diese vereinzelten Zellen oder Zellgruppen sind in anderen Geweben ebenso häufig vorhanden, und dennoch zeigen diese Gewebe keine beständige oder solche schwere Beteiligung wie das Knochenmark bei Lymphadenose. Diese kleinen Lymphocytensammlungen im Knochenmark — wenn sie auch so häufig wären, wie *Askanazy* es behauptet —, sind unseres Erachtens nicht als primitive Lymphocytengangsstätten zu betrachten. Wir müssen einen anderen Ursprungsort für diese Zellen annehmen: Dieser ist die primitive Mesenchymzelle. Diese polyvalente Zelle antwortet je nach dem Reiz, der sie trifft (Toxin, Hormon usw.), mit der Produktion dieser oder jener Zelle. Es scheint uns unverständlich, daß *Naegele*, auf der dualistischen Auffassung verharrend, seine scharfe morphologische und genetische Trennung der beiden Systeme mit allen möglichen

Beweisgründen zu stützen versucht und diese Mesenchymzelle als Mutterzelle sowohl des Lymphocyten als auch der Myeloidzellen im embryonalen Leben anerkennt, während er dieses nicht für das postembryonale tut. Dabei aber schreibt er selbst: „Dagegen muß physiologisch und pathologisch den nicht weiter differenzierten Mesenchymzellen, besonders in der Umgebung der Gefäße, die Möglichkeit späterer Differenzierung, und zwar nach beiden Richtungen, zugesprochen werden“; und an einer anderen Stelle: „nur die undifferenzierte Mesenchymzelle kann auf bestimmte Reize hin alle Zellen bilden“. Er nimmt an, daß die Differenzierung der Lymphocyten und Myeloidzellen schon im frühembryonalen Leben vollzogen ist und daneben in der Gefäßumgebung nur einige der primitiven Mesenchymzellen erhalten bleiben, die sich später, je nach dem Reiz, der sie trifft, weiter differenzieren können. Wenn diese Zellen um die Gefäße vorkommen, warum kommen sie dann nicht an anderen Stellen vor, da sie doch früher im Embryo überall vorhanden waren? Und wenn diese Differenzierung später unter pathologischen Umständen durch Reize stattfinden kann, warum nicht auch bei der Lymphadenose? Oder soll man die Lymphadenose nicht als pathologischen Zustand ansehen? Die Lymphombildung um die Gefäße im Knochenmark und auch in anderen Organen, weiter die Befunde um die Gefäße in der Leber — einmal myeloische Zentren beim Embryo und dann lymphatische bei der Lymphadenose — sind Beweise dafür, daß eine solche Umwandlung — und zwar in beiden Richtungen — wohl möglich ist. Wenn wir diese Möglichkeit in Organen zugeben, so müssen wir sie auch für das Knochenmark zugeben, und ihr extremer Ausdruck ist die medulläre Lymphadenose.

So rücken wir weiter und weiter vom Dualismus ab und nähern uns dem Unitarismus. Die scharfe Trennung des lymphatischen und myeloischen Gewebes im Knochenmark bei Lymphadenose ist kein Gegenbeweis; denn die lymphatische Umwandlung beginnt um die Gefäße, während die Myelopoese an sich unberührt bleibt; später erst wird das myeloische Gewebe verdrängt.

Auf jeden Fall wollen wir, eingenommen für den Unitarismus, die klinische Beobachtung nicht vergessen und die gewöhnlichen Entwicklungsgesetze der Natur nicht übersehen. Wir wollen nicht, um Unitaristen sein zu können, den Zellen, besonders den reifen, neue Fähigkeiten zuschreiben, die sie nie besaßen und nie besitzen können.

Bei beiden Arten von Leukosen sind es die gleichen Organe, die befallen werden. Wenn einige unverändert bleiben, so können wir sicher sein, daß sie später noch angegriffen würden. Milz, Leber, Knochenmark, Lymphdrüsen stellen die Organe dar, die am häufigsten bei Myelose wie bei Lymphadenose einbezogen werden. Wenn wir zugeben, daß einige dieser Organe beide Leukocytenbildungsgewebe enthalten, wie Milz oder Knochenmark, so stimmt das nicht für die übrigen. Wir haben im

Sektionssaal beobachtet — wie es auch in der Literatur erwähnt ist —, daß ganz rein lymphatische Gewebe wie Lymphdrüsen, Rachenring, Darmfollikel oder ein Gewebe wie die Haut, die nur kleine Ansammlungen von Lymphocyten zeigt, bei Lymphadenosen und Myelosen genau gleichartig erkranken können. Dabei zeigen sich Bilder, die keinen Zweifel darüber lassen, daß beide Zellarten dort lokal entstanden sind. Entweder stammen sie alle von einer einzigen Zelle ab oder sie werden aus irgendwelchen Zellen an anderen Orten gebildet und hierher gebracht, was uns veranlassen müßte, die Ansicht von der systematischen Natur der Leukosen aufzugeben, die wir hier nicht weiter besprechen möchten.

Normalerweise sind die beiden Systeme zu trennen, da sie sich aus schon differenzierten Zellen vermehren, aber unter pathologischen Umständen können sie beide auch aus der Mesenchymstammzelle entstehen. Unter normalen Umständen können wir, wie *Ehrlich* und *Naegelei*, Dualisten oder sogar, wie *Schilling* und *Aschoff*, Trialisten sein, unter pathologischen Umständen aber können wir nur, wie *Maximow*, *Pappenheim* und *Ferrata*, Unitaristen sein; dieses solange, bis wir die Faktoren kennen, die die primitiven Zellen beeinflussen. Kennen wir diese einmal, so werden wir auch die Entwicklung der einzelnen Zelle (wie bei perniziöser Anämie) kontrollieren können. Vorläufig aber können nur fleißige Beobachtungen die Erforschung dieser Fragen fördern.

### Zusammenfassung.

1. Es werden zwei weitere Fälle von Lymphadenose beschrieben, bei denen das Befallensein des Knochenmarks durchaus im Vordergrund der Veränderungen stand.
2. Klinisch drückte sich diese Beteiligung durch die lang dauernde, als alleiniges Symptom vorhandene, Anämie aus; erst später traten andere Erscheinungen auf.
3. Auf Grund der drei beschriebenen sowie anderer in der Literatur niedergelegter Fälle möchten wir als eine besondere Form der Lymphadenose (klinisch, unter Umständen auch genetisch) die „medulläre Lymphadenose“ anerkennen.
4. Das regelmäßige Befallensein des Knochenmarks bei Lymphadenose, insbesondere auch, wenn entsprechende Veränderungen anderer lymphatischer Organe fehlen, veranlaßt uns, dem Knochenmark eine besondere Rolle in der Pathogenese der Lymphadenosen zuzusprechen, die bis jetzt nicht anerkannt oder nicht genügend betont ist.
5. Die, besonders von *Askanazy*, im Knochenmark häufig gefundenen Lymphocytenansammlungen möchten wir nicht alle als „Follikel“ betrachten, da ihnen, außer in den etwaigen Keimzentren, sichere Zeichen der Lymphocytenregeneration fehlen, sofern man überhaupt den Keimzentren auch diese Funktion zuschreiben will.

6. Die im Knochenmark bei lymphatischer Lymphadenose auftretenden Lymphocytenmassen möchten wir am ehesten von primitiven, ehemals ruhenden Mesenchymzellen ableiten.

7. Die „medulläre Lymphadenose“ sowie die Betrachtungen unter 5. und 6. zwingen uns, uns der unitaristischen Auffassung der Leukopoese für manche pathologische Zustände zu nähern.

8. Wir dürfen als Gesetz für die Blutzellen formulieren: Die junge Zelle dient hervorragend der Vermehrung (Mutterzelle), die reife dient der Funktion als Blutzelle.

---

#### Schrifttum.

*Albertini*: Schweiz. med. Wschr. 1932. — *Aschoff*: Med. Klin. 22 (1922). — *Askanazy*: Virchows Arch. 220 (1915). — *Hedinger*: Frankf. Z. Path. 1 (1907). — Verh. dtsch. path. Ges. 1907. — *Marchand*: Verh. dtsch. path. Ges. 16 (1913). — Med. Klin. 1912 II. — *Marschalko*: Zbl. Path. 10, 851 (1899). — *Maximow*: Zbl. Path. 20, Nr 4 (1909). — Lehrbuch der Histologie, 1931. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1930. — Verh. Kongr. inn. Med., 27. Verslg München 1906, 580. — *Recklinghausen*: Virchows Arch. 28 (1863). — *Oehme*: Münch. med. Wschr. 1909 I. — *Waetjen*: Verh. dtsch. path. Ges., April 1925. — *Zanaty*: Virchows Arch. 292 (1934).

---