

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. med. Werner Hueck].)

Milzbau und Kreislaufstörung¹.

II. Teil.

Über die Beteiligung der Lymphgefäß am krankhaften Milzbau.

Von

Dr. med. habil. Ernst Jäger †,

Dozent an der Universität,

weiland Leiter des Pathologischen Institutes Krankenhaus St. Georg, Leipzig.

Mit 11 Abbildungen im Text (17 Einzelbildern).

(Eingegangen am 17. November 1936.)

Die Bildung der Lymphe ist unter anderem wesentlich vom häodynamischen Druck abhängig: Stauung erhöht die Menge des Gewebsaftes und damit auch den Abfluß in den Lymphgefäßen. Bei Stauungszuständen im Pfortadergebiet wird also der Lymphweg mit seinem freien Abfluß zur oberen Hohlvene als Seitenbahn vikariierend eintreten können. Dem anatomischen Verhalten der Lymphgefäß bei diesen Erkrankungen ist bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden, obwohl in großer Zahl Einzelbeobachtungen vorliegen, die jedoch meist nicht von diesem Gesichtspunkt aus gedeutet wurden.

Zunächst ist der vermehrte *Lymphabfluß* bei *Pfortaderstauung* oft beobachtet worden. *Cohnheim* stellte bei Pfortaderverschluß eine starke Steigerung des Lymphstroms aus dem Ductus thoracicus fest, *Oehme* gibt das Maß dieser Steigerung auf das 4—5fache des Normalen an. Bei einem wegen akuter Pfortaderthrombose laparotomierten Kranken sah *Hammesfahr* sehr ausgeprägte Lymphbahnenzeichnung (vgl. Abb. 1); trotzdem genügte der Lymphweg nicht, denn 4 Tage lang sickerte täglich $\frac{1}{2}$ Liter chylöser Ascites durch das Gzedrain. Auch schwächere Stauung macht sich bemerkbar: *Eppinger* stellte im Experiment fest, daß schon nach der geringsten Stauung der Venae hepaticae „ein mächtiger Lymphfluß aus dem Ductus thoracicus“ einsetzt. Das Pfortaderblut wird durch diesen Lymphabfluß eingedickt, so daß seine Neigung zu Thrombosen sich erhöht.

Die *Lymphknoten des Bauchraums* sind besonders bei Lebercirrhose häufig untersucht worden. *Hisao* stellte erhöhten Eisengehalt fest.

¹ Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt, der auch hier gedankt sei. Das Ergebnis der Untersuchungen wurde 1933 in erweiterter Form der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig als Habilitationsarbeit vorgelegt. Die bis Juli 1936 erschienene Literatur ist berücksichtigt.

Besonders auffällig und charakteristisch ist aber die pralle *Füllung der Randsinus mit Blut*, wie sie *Moddei-Zorini* an periportalen, perigastrischen und lienalen, *Kubo* an paraaortalen Lymphknoten beobachtete. Die Lymphknoten gleichen einer Nebenmilz. Mikroskopisch wird hier *Erythrophagocytose* von allen zum Vergleich herangezogenen Krankheiten am häufigsten bei *Lebercirrhose* gefunden (*Nordmann, Kubo*). Aus den Lymphknoten wird das Blut weiter fortgetragen: Die *Ductuslymphe* ist nach Abbindung der Pfortader reich an Erythrocyten (*Oehme*). Sicher

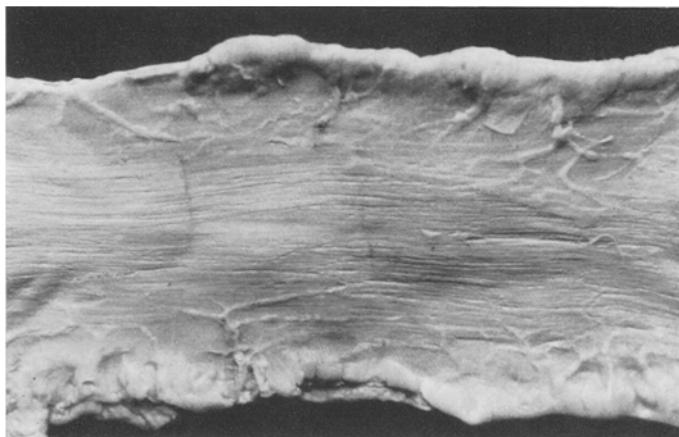


Abb. 1. Hypertrophie subseröser Lymphbahnen des Dünndarms bei Lebercirrhose.

ist es kein Zufall, daß *Oberndorfer* eine blutige Thrombose des *Ductus thoracicus* gerade bei einer Lebercirrhosekranken feststellen konnte.

Wie ist das Blut in die Sinus der Lymphknoten geraten? Oft wird im Schrifttum (Literatur bei *Lauda*) von „Übernahme der Milzfunktion durch Hämolympknoten“ gesprochen; für den Menschen ist dies jedoch abzulehnen. Alle Forscher stimmen vielmehr darin überein, daß die Erythrocyten den Lymphknoten auf dem Lymphwege zugeführt sind (*Hisao, Kubo, Rössle*). Wie sollen sie aber in die Lymphgefäßwurzeln gelangen, die nach der Ansicht aller Anatomen, auch nach den letzten Untersuchungen *Fischers*, völlig geschlossene Röhrenplexus darstellen? Auf eine weitere Schwierigkeit weist *Kubo* hin: Daß die paraaortalen (ebenso die periportalen, perigastrischen, perilienalen) Lymphknoten bei Lebercirrhose einen starken Erythrocytenbefund zeigen, lasse zunächst annehmen, daß der Befund sicherlich etwas mit der Kreislaufstörung zu tun hat; daß aber nicht nur die Kreislaufstörung verantwortlich gemacht werden könne, dafür sei Beweis, daß die Gekröselymphknoten viel weniger Erythrocyten (nach meinen Befunden oft gar keine) enthalten. Statt neuer Hilfshypothesen scheint mir folgende Überlegung zutreffender:

Das Blut muß aus dem Lymphquellgebiet stammen, das zu den veränderten Lymphknoten regionär gehört; weiter muß in diesem Quellgebiet der normale Abschluß des Blutes in endothelausgekleidete Röhrensysteme fehlen: beides trifft für die Milz zu! Ich möchte behaupten: *Bei Stauungszuständen im Pfortadersystem werden aus der Milz mit der Lymphe auch Blutkörperchen auf dem Lymphwege abgeführt.*

Man könnte einwenden, daß diese Überlegungen nicht zutreffen, da nach der Lehre der modernen Anatomie (Braus, Sobotta u. a.) dem Inneren der Milz ein Lymphgefäßsystem fehle. Für die Milzkapsel wird ein solches zwar meist zugegeben, nur scheint die Unmöglichkeit bzw. Schwierigkeit der Injektion (Baum, Bartels) tiefe Lymphbahnen im Milzgewebe selbst auszuschließen (Hartmann, Jossifow, Oehler). Und doch fordert das Experiment, daß solche da sind: Barcroft und Florey sahen auf Injektion einer Trypanblaulösung in die Milzarterie nach Unterbindung von Arterienästen und Venen blaue Lymphe in die Cysterna chyli abfließen. Unterbindet man die Milzvene und extirpiert gleichzeitig die Lymphknoten an der Bauchspeicheldrüse, so sterben die Tiere binnen 48 Stunden durch Milzriß und innere Verblutung; bei intakten Lymphbahnen wird die Unterbindung der Milzvene aber ertragen (beobachtet von Papilian und Russu, aber als Milzfunktionsausfall gedeutet). Naegeli und Dearra erreichten durch Milzvenenunterbindung eine Verdünnung des Körperblutes. Beide Experimente klären sich nur dann leicht, wenn man annimmt, daß aus der in der Milz gestauten Blutmenge ein Teil der Flüssigkeit durch Lymphbahnen abfließen kann. V. Herrath glaubt sogar, daß schon normalerweise die Blutspeicherfunktion mit einer schnellen und ausgiebigen Plasmaabfilterung in Lymphgefäße abläuft.

Beobachtungen bei krankhaften Vorgängen zwingen zur Annahme von Lymphgefäßen im Bindegewebe der Schlagaderadventitia. Die Anthrakose der Milz kann sicher auf dem Blutwege, aber auch auf dem Lymphwege entstehen; auf dem Blutweg in den von Hueck als generalisierte Form der Verschleppung bezeichneten Fällen, dann liegt der Ruß in der Follikelrandzone. Wenn aber in Inguinal- und Mesenteriallymphknoten, in den Nieren und Nebennieren das Pigment völlig fehlt, während perigastrische und peripankreatische Lymphknoten aufs schwerste anthrakotisch sind, dann ist eine rückläufige Einschleppung (Fahr, Schmorl, Lubarsch) auf dem Lymphwege erfolgt: die Anthrakose ist dicht an den Follikelarterien lokalisiert. Ähnlich dringt auch der Krebs entgegen der normalen Stromrichtung in die Lymphbahnen ein. Di Biasi sah in 16 von 52 Milzen mit Krebsmetastasen, „daß die Krebsstränge in periarteriellen Lymphgefäßen und Trabekeln liegen und diese stark erweitern“. Unter unserem Sektionsmaterial konnte ich an 5 Fällen die gleiche Beobachtung machen; doch sah ich Krebszapfen nie in blutgefäßfreien Balken. In der Venenwand (Abb. 2a) sind Lymphbahnen durch die Ausfüllung mit Krebszellen nur nahe dem Hilus nachzuweisen,

soweit die Vene noch eine eigene, von der umliegenden Balkenscheide durch lockeres Gewebe getrennte Wand hat. Die Arterien (Abb. 2b) werden aber bis zu den Follikeln von schmalen Krebszellsäulen begleitet, wo diese sich in den der Arterienwand anliegenden Follikelteil einsenken. Die von Krebs erfüllten Lymphbahnen werden von Endothelzellen ausgekleidet. Daß es sich dabei nicht um reaktive Hüllenbildungen um Carcinomschlüsse, sondern um vorgebildete Gefäße handelt, dafür spricht, daß bei Verschluß der abführenden Lymphbahnen am Hilus durch Carcinom periarterielle Lymphgefäß in der Tiefe des Milzgewebes prall von Lymphocyten erfüllt gefunden wurden.

Den alten Anatomen ist der Nachweis der Lymphgefäß oft gelungen: Nach *v. Ebner* sollen sie an den Arterien liegen. *Bannwarth* konnte sie bei der Spitzmaus, *Tomasa* beim Pferd, *Kyber* bei Pferd und Mensch, *Katsuki* beim Rind bis in die *Malpighischen* Körperchen verfolgen; ein weiteres Netz soll in den Balken (*Loeschke*, *Fischer*) zu finden sein. Bezeichnenderweise gibt *Tomasa* die Vorschrift, zur bequemen Darstellung der Milzlymphgefäß beim Hund einige Zeit vorher die Pfortader abzubinden! Diese Angaben kann ich durchaus bestätigen. In einer Milz, deren Arterie

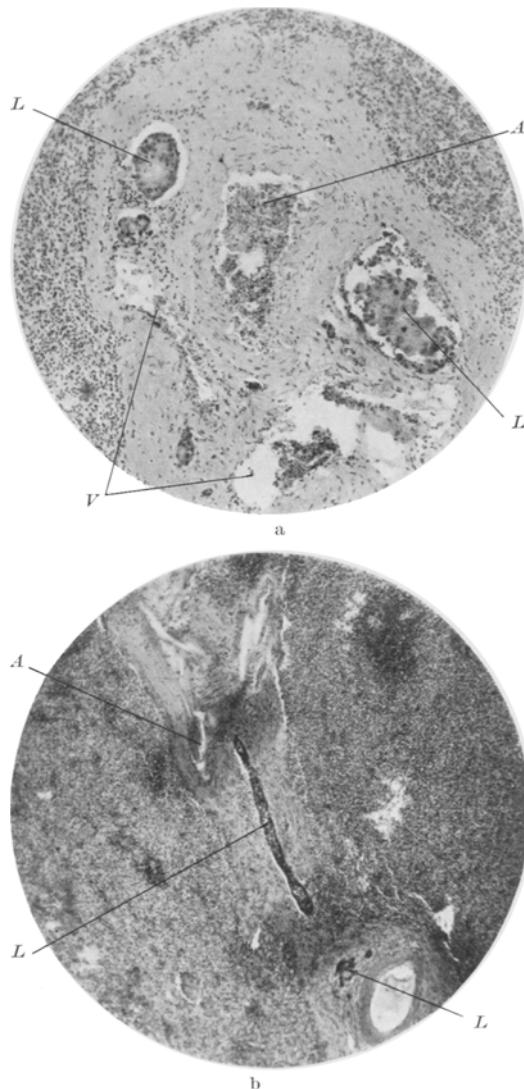


Abb. 2. Carcinose perivasculärer Lymphgefäß der Milz. *A* Arterie, *V* Vene, *L* Lymphgefäß. *a* Querschnitt eines hilusnahen Trabekels, 65fach. *b* Längsschnitt des Übergangs von Trabekel — zur Follikelarterie, 35fach.

und Vene hatte unterbunden werden müssen (Tod nach 14 Stunden), lagen prall mit Lymphe gefüllte, Endothel-begrenzte Gefäße neben den

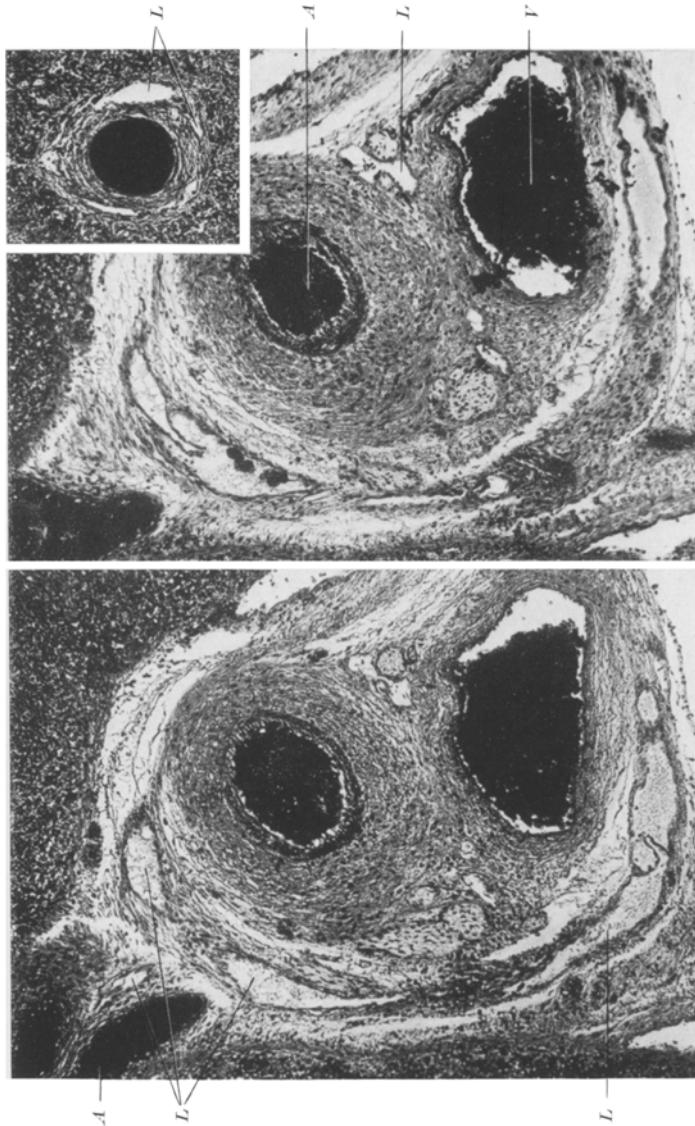


Abb. 3. Lymphgefäß mit Klappen am Illius einer fetalen Milz (8. Monat). *A* Arterie, *V* Vene, *L* Lymphgefäß.
Rechts oben: Arterie aus der Tiefe des Milzgewebes mit klappenlosen Lymphgefäßen.

mit Blut gefüllten Trabekelgefäßen. Daraufhin wurden an normaler Leichenmilz Arterie und Vene durch ein Standrohr mit Blut aufgefüllt und das Organ bei bestehendem Injektionsdruck von etwa 30 cm H_2O fixiert. Auch hier ließen sich ebenfalls die Lymphgefäß lebend nach-

weisen. Es handelt sich nicht um „Gefäßscheiden“ oder Resorptionsbahnen, die nach *Loeschke* vom Lymphgefäßsystem, z. B. den Chylusgefäßen, getrennt laufen. Daß tatsächlich echte Lymphgefäß vorliegen, beweist (*Schaffer*) der Übergang der Endothel-ausgekleideten Röhren unmittelbar in klappenführende Lymphgefäß: Die Abb. 3 zeigt solche aus Serienschnitten vom Hilus einer fetalen Milz. Für die Richtigkeit der oben vorgetragenen Ansicht spricht nun, daß bei Lebercirrhose (Abb. 4a) bzw. Pfortaderthrombose (Abb. 4b) solche prall erweiterte, klappenführende Lymphgefäß in der Milz auch ohne Kunstgriffe, wie

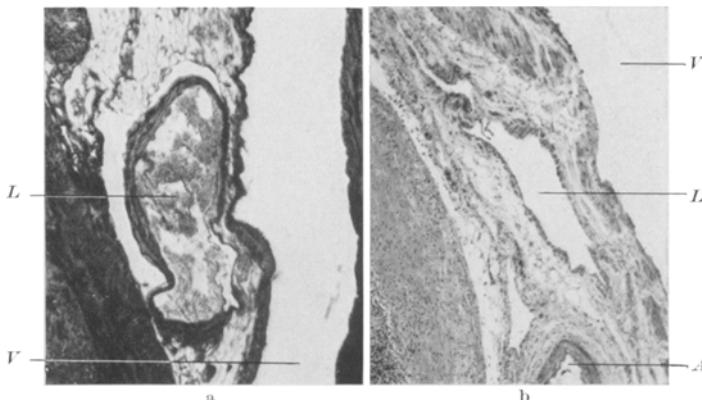


Abb. 4. Lymphgefäß mit Klappen. a Bei Lebercirrhose, mit Blut gefüllt, b bei Pfortaderthrombose. A Arterie, V Vene, L Lymphgefäß.

Injektion, Aufblähung, Serienschnitte nachzuweisen waren. Sie enthielten oft große Mengen von Erythrocyten (Abb. 4a). Auch in den Stauungsversuchen am Hund (vgl. I. Teil) wurden prall mit Blut gefüllte Lymphgefäß nahe dem Milzhilus in den perivasculären Trabekeln gefunden. Die Verteilungsweise der Lymphgefäß an den Blutgefäßen wird unten näher erläutert (s. Abb. 7/8). Hat man erst die großen Sammelfäße am Hilus erkannt, dann ist es oft leicht, neben den Follikelarterien ihre klappenlosen, aber von Endothel ausgekleideten Wurzeln an der Arterie bis zum Follikel zu verfolgen.

Trotz aller gegensätzlichen Angaben der einzelnen Forscher kann demnach als gesichert gelten, daß *in der Adventitia der Milzarterie von den Lymphknötchen bis zum Hilus echte Lymphbahnen* bestehen. Dann ist aber zu erwarten, daß bei Zuständen, die diese Lymphbahnen erhöht und mit abnormen Zerfallstoffen belasten, auch innerhalb der Milz irgendwelche krankhaften Strukturen entstehen. An den Arterien innerhalb des Milzgewebes findet man nun bei den verschiedensten Splenomegalien schwere Veränderungen: Die Follikelfibrose, besser als periarterielle Fibrose zu bezeichnen, ferner die *Gandy-Gamnaschen Höfe*. Im folgenden soll

gezeigt werden, daß diese mit den geschilderten Störungen des Lymphkreislaufes zusammenhängen.

Die peripherielle Fibrose.

Die peripherielle Fibrose hat, seitdem *Banti* sie vor 40 Jahren als anatomisches Merkmal einer Krankheit beschrieb, im Mittelpunkt der

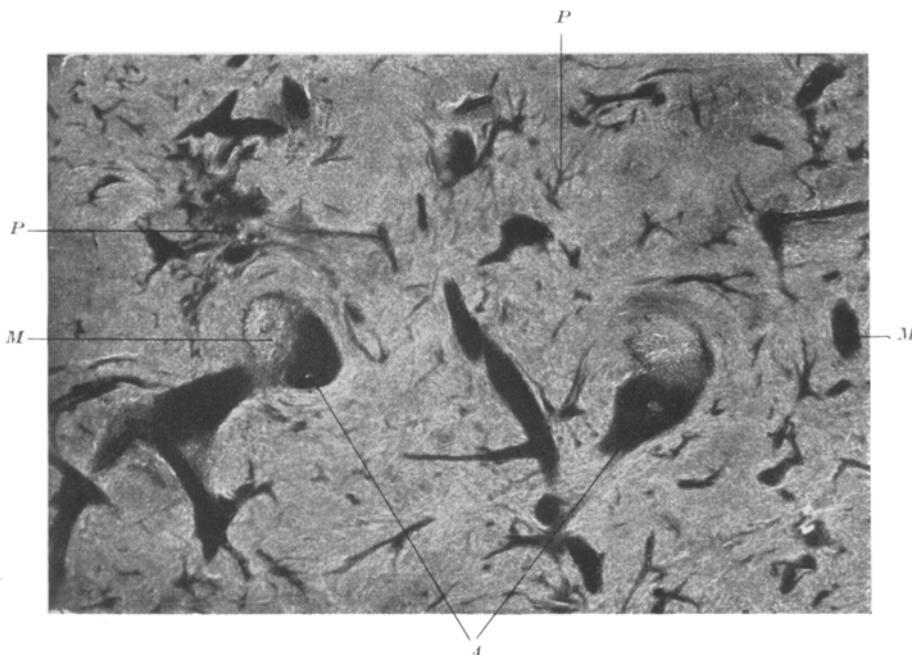


Abb. 5. Peripherielle Elasticofibrose der Milz bei Lebercirrhose (Milz 690 g). Schnitt 50 μ dick (Elasticafärbung), 25fach. *M* Malpighisches Körperchen, *A* Arterie, *P* Penicilli.

Streitfrage um den Morbus *Banti* gestanden. *Banti* schildert sie in klassischer Weise (ausführlich referiert bei *Dürr, Eppinger*) so, daß der follikuläre, oft auch der präfollikuläre Teil der Arterie von einer mehr oder weniger dicken Zone aus Bindegewebe mit spärlichen Kernen umgeben ist. Aus seiner Darstellung mußte man entnehmen, daß die Veränderung auf die Arterienstrecke im Bereich des *Malpighischen* Körperrhens beschränkt sei: „Nach und nach werden die befallenen Follikel zu sklerotischen Knötchen.“ So hat man kurz „Follikelfibrose“ als das Wesentliche der *Bantischen* Krankheit bezeichnet und damit manche differential-diagnostische Schwierigkeiten geschaffen, die bei dem Zurückgehen auf die Originalarbeiten *Bantis* zu beheben gewesen wären. *Dürr* hat an *Bantis* Präparaten gezeigt, daß sich die peripherielle Fibrose nicht nur auf den Follikel erstreckt, sondern den ganzen Arterienbaum erfaßt. Hinweise darauf finden sich schon in den von *Dürr* angeführten Stellen aus

Bantis Arbeit. Weiter stellte nun *Dürr* fest, daß bei Lebercirrhose in der Milz die gleiche periarterielle Bindegewebswucherung erfolgt, und zwar hier mehr im Gebiet der Pulpa- und Pinselarterien, während sie beim *Banti* mehr im Bereich des präfollikulären und follikulären Arterienabschnitts liegt. An den großen Arterien fand sie auch *Jores*, in Übereinstimmung mit *Lubarsch*, bei Lebercirrhose selten.

An meinen Fällen portalen Stauung ließ sich öfters um große Arterienstämme ausgedehnte periarterielle Fibrose feststellen. Es genügt nicht, 1 oder 2 Blöcke durchzumustern, denn bisweilen findet man die Fibrose ganz umschrieben an einzelnen Ästen des Arteriensystems. In hochgradigen Veränderungen ist die Arterie von der Trabekelarterie an bis zu der Teilung über den Follikel hinaus von einem dichten Mantel aus Fasern umgeben, die im wesentlichen der Längsrichtung der Arterie folgen. Sie bleiben bei Versilberung blaß bzw. rötlich, im Gegensatz zu den schwarzen Gitterfasern, nehmen aber das Säurefuchsin der *van Gieson*-Farbe meist nicht an. Besonders eindrucksvoll werden sie durch die

elastische Faserfärbung dargestellt (Abb. 5), man könnte den Prozeß also eher periarterielle Elasticofibrose nennen. Könnte man zunächst den Eindruck gewinnen, daß nur verdichtete und an Zahl vermehrte Fasern der Adventitia vorliegen, so wird doch an den Stellen, wo die Arterie in die Nähe des Follikels kommt, deutlich, daß zu einem großen Teil auch vorher vorhandene Gitterfaserstrukturen des vorhandenen Reticulums unimprägniert werden. Am günstigsten für die Beurteilung der Lage zu den *Malpighischen* Körperchen sind Stellen, an denen die Arterie längs getroffen ist. Es ergibt sich dann häufig das von *Banti* geschilderte Bild, daß „ein großer sklerotischer Stamm sich in mehrere Zweige teilt, die in verschiedenen Körperchen endigen“ bzw. daran vorbeiziehen (Abb. 5, M). Die *Malpighischen* Körperchen sind ja normalerweise gleichsam in die Adventitia der Arterie eingebettet. So müßte man erwarten, daß eine Verdickung der adventitiellen Fasern den Follikel umgreifen muß. Dies geschieht jedoch keineswegs gleichmäßig, vielmehr

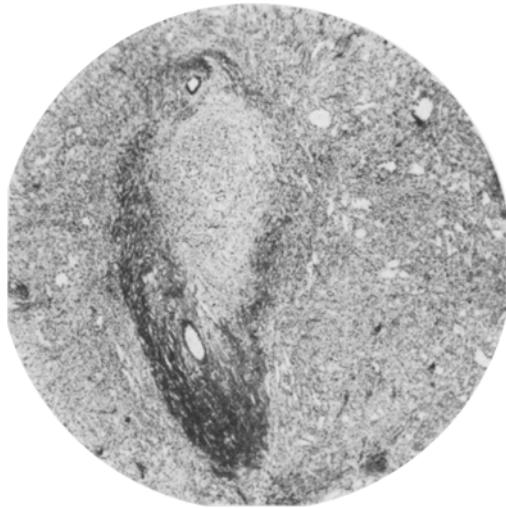


Abb. 6. Periarterielle Fibrose und Follikelödem bei Pfortader- und Milzvenenthrombose. 65fach.

dringt die Fibrose von der Seite, mit der der Follikel der Arterie anliegt, schneller in diesen hinein (Abb. 5. u. 6). Die normalen Gitterfaserstrukturen werden dabei zunächst als Leitfasern benutzt, so daß man die konzentrische Follikelstruktur erkennt: Ist der Querschnitt des Faserbündels vor und nach dem Follikel rundlich, so ist er im Bereich desselben sickelförmig. Nirgends konnte ich einen Beginn im Follikel, etwa um die den Follikel versorgende Arteriole und ihre Capillare feststellen. Vielmehr durchsetzen die Follikelgefäße die neugebildeten Faserstrukturen, ohne sie in das Innere des Follikels abzulenken. Je weiter der Prozeß fortschreitet, um so mehr schließt sich die Sichel zum Kreis um den Follikel, wobei gleichzeitig von außen nach innen die Faserbildung fortschreitet (*Matsui*), so daß er schließlich völlig fibrös umgewandelt ist. Es ist in solch fortgeschrittenen Stadien nicht möglich, von einer Neubildung von Fasern der Adventitia im Bereich des Follikels zu sprechen, vielmehr ist das Gitterfasernetz des Follikels selbst unimprägniert und in seiner Richtung in die Längsachse der Arterie umgebaut. Solche hochgradigen Veränderungen sah ich bei Lebercirrhose ganz ausnahmsweise.

Der gleiche Arterienast, der nach dem Trabekel zu schwerste Fibrose mit völlig fibrös umgewandelten Follikeln zeigt, kann trotzdem gleichzeitig in seinem peripheren Abschnitt wohl ausgebildete, große Follikel tragen, deren Keimzentrum oft gut vascularisiert ist und deren Hof völlig frei von Fibrose ist. Es genügt also nicht, wie bisher oft im Schrifttum geschehen ist, auf das gute Erhaltensein einiger *Malpighischer* Körperchen hinzuweisen, um Follikelfibrose auszuschließen.

Unter meinem Material von Pfortaderstauung sah ich hochgradige periarterielle Fibrose 15mal bei Lebercirrhose, 2mal bei Pfortaderverschluß, 10mal bei Pfortader- und Milzvenenverschluß. Von den 5 Splenomegalien bei Milzvenenthrombose war in 4 Fällen eine ganz besonders schwere periarterielle Fibrose ausgebildet. Bis auf diese Gruppe war die Veränderung völlig unabhängig vom Milzgewicht, wenn auch Splenomegalien am meisten betroffen waren. Aus dem Vergleichsmaterial sei kurz erwähnt, daß eine ganz ausgesprochene p. a. F. in 4 japanischen *Banti*-Milzen, in einer ägyptischen Splenomegalie¹, ferner bei einigen Fällen von hämolytischem Ikterus gefunden wurde. Periarterielle Fibrosen bei Leukämien zeigten eine wesentlich lockere und gröbere Struktur der Faserbildung.

Gandy-Gammasche Knötchen.

Bevor auf die Bedeutung der periarteriellen Fibrose eingegangen wird, ist zunächst ihr Zusammenhang mit eigenartigen periarteriellen Eisenkalkkrusten zu besprechen, den *Gandy-Gammaschen* Knötchen. Im Streit der Meinungen um die Natur dieser Gebilde ist man den Eisenimprägnationen von Fasersubstanzen in der Milz nachgegangen und hat Vereisenung von Reticulumfasern in der Nähe von Infarkten, diffuse Imprägnation von Gefäßwänden, Trabekeln und Kapsel zum Vergleich

¹ Das Material verdanke ich Herrn Prof. *Kosaku Ono*, Fukuoka, Japan, und Herrn Prof. *Peruzzi*, Neapel.

herangezogen, doch sind diese den *Gandy-Gammaschen* Knötchen nicht ohne weiteres gleichzustellen. Denn bei letzteren handelt es sich nicht um diffuse Imprägnationen, sondern um scharf begrenzte Bildungen, die an Zupfpräparaten den Arterien, meist an einer Gefäßteilungsstelle, als umschriebene, tabakbraune, hanfkorngröÙe, harte Knötchen anhaften.

Auf das besonders im Ausland ungeheure Schrifttum, das in der *Frage der mycotischen Genese* dieser Gebilde entstanden ist, kann hier unmöglich eingegangen werden. Es sei nur besonders verwiesen auf die älteren Arbeiten des Italieners *Gamna* und des Franzosen *Langeron*, die von Anfang an das Vorliegen einer Aspergillusinfektion bestritten haben. Gegenwärtig hat sich allgemein — wenigstens in Deutschland — die Lehre von der dystrophischen Natur dieser Herde durchgesetzt: Die eisenhaltigen, zum Teil segmentierten Gebilde im Innern der Knötchen sind inkrustierte, zugrunde gegangene Fasern, die kugelförmigen und birnenförmigen sind kolloide Ausfällungen von Eisenverbindungen. Es bleibt jedoch die Frage bestehen (*de Vecchi*): Wie kommt es herdförmig zur Schädigung des Bindegewebes und zur Ausfällung von Eisensalzen in Milzen, die oft in ihrer Pulpa gar nicht so eisenreich sind?

Die meisten im Schrifttum niedergelegten Fälle sind bei irgendwelchen peripheren Stauungszuständen beobachtet: bei Lebercirrhose, Pfortader- oder Milzvenenthrombose, Kompression der Milzvene durch Tumoren oder durch Verlagerung der Milz. In meinem Material zeigte ein großer Teil der Fälle solche Inkrustate, annähernd in derselben Verteilung, die von schwerer Fibrose im vorigen Abschnitt angegeben wurde. Dieses Zusammentreffen mit Stauungszuständen hat vielfach dazu veranlaßt, die Herde auf Einrisse und Blutungen der Venenwand zurückzuführen. Allerdings habe ich in 2 Fällen bei Pfortaderstauung Blutaustritte durch die Intima der Vene in das Gewebe des zugehörigen Trabekels gesehen. Daß aber die Knötchen mit dem Venensystem nichts zu tun haben, sieht man im Zupfpräparat und nach Injektion der Gefäße im aufgehellten Totalpräparat oder — die Knötchen geben einen Röntgenschatten — in Röntgenaufnahmen von Milzscheiben, an denen man für eine Luftfüllung der Venen sorgte.

Der Sitz der Knötchen ist, entgegen den Angaben von *E. I. Kraus*, *Niskikawa*, *Escudero*, *Omoei-Zorini*, *de Vecchi* u. a., die sie an Venen gesehen haben wollen, stets die Arterie. Unter mehr als 40 Milzen mit solchen Herden bei verschiedenster Grundkrankheit habe ich keinen einzigen in einer Venenwand gesehen. Die anders lautenden Angaben des Schrifttums sind so zu erklären, daß allerdings die das Knötchen seitlich berührende oder durch seine Mitte hindurchziehende Arterie mit einer Vene verwechselt werden kann: Fast stets ist ihre Media völlig zugrunde gegangen. Ist die *Elastica interna* mit Eisen imprägniert und wohl erhalten, so gibt es keinen Zweifel. Aber oft ist es nötig, erst durch Serienuntersuchung festzustellen, daß tatsächlich eine Arterie vorliegt.

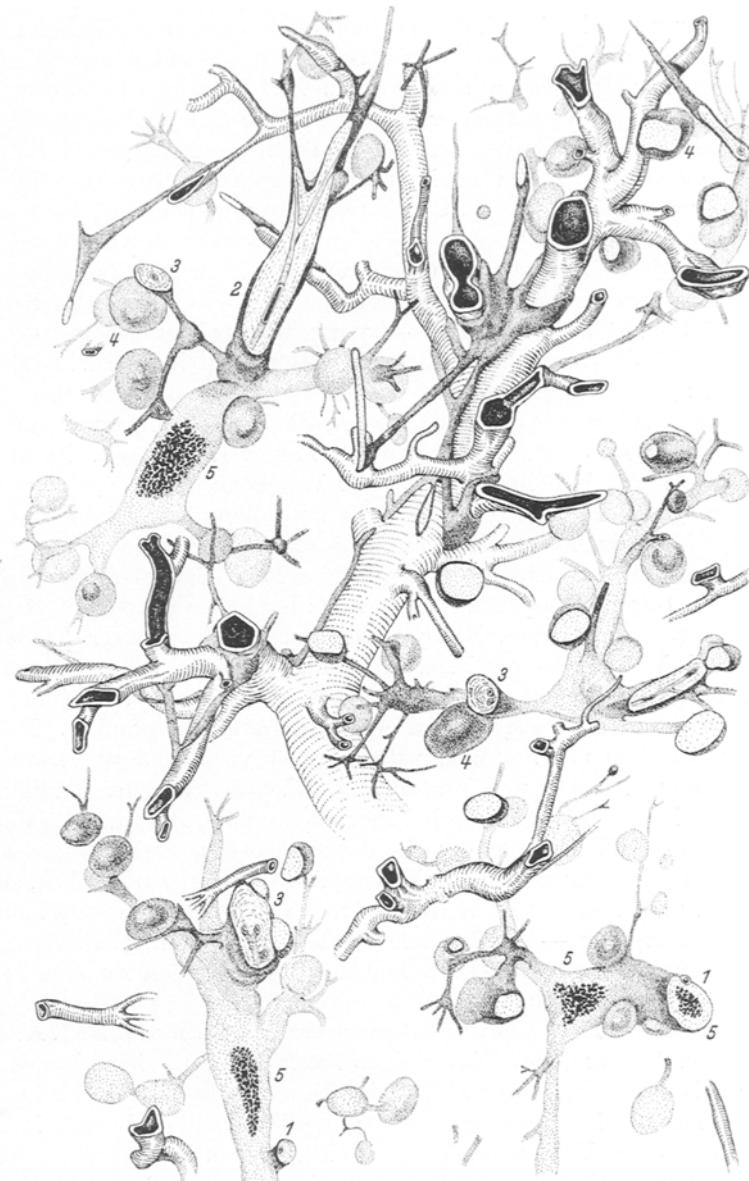


Abb. 7. Eiseninkrustate in periarterieller Fibrose. Serienschnitt-Rekonstruktion, 14fach. Fibrose nicht immer konzentrisch zur Arterie (1) oft stärker an Gefäßteilungen (2). Neben fibroadenischen Follikeln (3) wohlerhaltene (4). Die Eiseninkrustate (5) haben keine Beziehung zur Venenwand.

Die Abb. 7 ist nach einer zeichnerischen Rekonstruktion hergestellt. Sie zeigt im blaßpunktuierten Bindegewebe der periarteriellen Fibrose die

Arterien und stets neben diesen die dunkelpunktiert eingetragenen *Gandy-Gammaschen* Herde. Aus der Zeichnung geht weiter hervor, daß nur eine bestimmte Strecke der Arterie befallen ist.

Nach Messungen an einer Milz mit zahlreichen Inkrustaten bei Lebercirrhose ist die Arterie während ihres Verlaufes im Balken (Arterienlichtung über 500—250 μ weit, Wand über 50—30 μ dick) frei, ebenso in einem Stück, in dem die Lichtung unter rascher Aufzweigung von 250 auf 125 μ , die Wanddicke von 30 auf 15 μ zurückgeht. Dann folgt die Strecke, die die *Gammaschen* Herde trägt (Weite 115 bis 25 μ , Wanddicke unter 12 μ bis zu völligem Untergang der Wand). Die kleineren Arterien (Weite unter 25 μ , Wand wieder gut erhalten, 5—2 μ) sind Follikelarterien, die noch feineren Aufzweigungen Pulpaarterien. An beiden waren Inkrustate nicht zu finden; dagegen ist hier das periarterielle vermehrte Bindegewebe von reihenartig angeordneten Erythrocyten durchsetzt. *Eppinger, Abrikosoff* haben Arterienrisse als Ursache der *Gandy-Gammaschen* Knötchen abgebildet. Wenn man die Größe der betreffenden Arterien aber bedenkt, dann ist schwer verständlich, daß durch so grobe Risse keine eindrucksvollere Blutung entsteht. Vielmehr halte ich diese „Risse“ für postmortal, eine Folge der durch Eisenimprägnation erzeugten Starre der Gefäßwand. Von anderen (*Dürr*) wird darauf hingewiesen, daß durch die Stauung und die damit verbundene Milzschwellung die Arterien mechanisch beansprucht und ihre Wand dadurch geschädigt wird. Auch das ist unwahrscheinlich, da die Knötchen an einer noch starkwandigen Strecke der Arterie bald nach ihrem Trabekelaustritt gefunden werden. Zudem zeigen auch kleine Milzen bei Pfortaderstauung wie auch bei Lebercirrhose derartige *Gammasche* Knötchen.

In dem vermehrten periarteriellen Bindegewebe liegen oft auffällig weite, stark und netzförmig verzweigte, äußerst dünnwandige Capillaren. Besonders an den Arterienteilungsstellen breiten sie sich in den fibrösen Bindegewebswucherungen der Adventitia plexusartig aus. Zunächst hielt ich sie für Blutcapillaren, doch sind sie nicht so dünn und gestreckt, wie die mir von früheren Untersuchungen bekannten arteriellen Capillaren der lymphatischen Scheide. Es war zu erwägen, ob Sinus des anliegenden Gewebes durch periarterielle Fibrose eingeschlossen waren und ihre charakteristische Wandung eingebüßt hatten. Die Rekonstruktion von Serienschnitten (Abb. 8) zeigte nun *in dem bindegewebigen Mantel der Arterienteilungsstellen Gefäßplexus*, die sich bald zu einem oder mehreren parallelen Stämmen vereinigten. Diese liefen nach distal bis zu den nächsten Follikeln und proximal an der Arterienadventitia entlang, zeigten aber nirgends einen Ursprung aus Arterie oder anderen Gefäßen. Ein solcher Stamm wurde in Serienschnittkonstruktion bis zu der Stelle zurückverfolgt, wo Trabekelarterie und Vene sich voneinander trennen (Abb. 8, rechts). Aus den unregelmäßigen buchtigen Ausweitungen und den eigenartigen Inselbildungen (Verzweigung und Wiederzusammenschluß zu einem Gefäß) erhielt man den Eindruck, daß es sich um *Lymphgefäß* handelt, und der Vergleich mit dem Verlauf der obenerwähnten carcinominfiltrierten Gefäße (Abb. 2b) erwies die Richtigkeit dieses Schlusses. Bei der peripheren Stauung — gleichgültig, ob sie kontinuierlich ist durch Verschluß der Milzvene, oder remittierend durch Abflußbehinderung des Pfortaderblutes — fließt durch diese Lymphbahnen

eine außerordentlich vermehrte Lymphmenge hiluswärts. Die aus der Peripherie zu diesen Lymphwurzeln zuströmende Gewebsflüssigkeit trägt aus der Milzpulpa Erythrocyten in großer Zahl herbei. Diese bleiben in den vermehrten Fasernetzen der periarteriellen Fibrose hängen, so

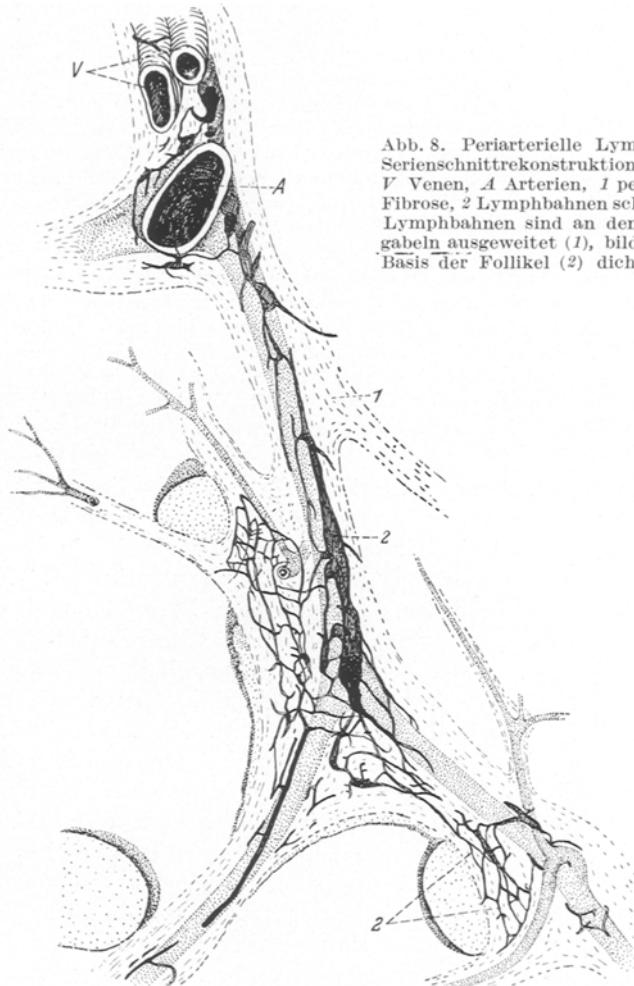


Abb. 8. Peripherielle Lymphbahnen.
Serienschnittrekonstruktion, 40fach.
V Venen, A Arterien, 1 peripherielle Fibrose, 2 Lymphbahnen schwarz. Die Lymphbahnen sind an den Arterienästen (1) ausgeweitet (1), bilden an der Basis der Follikel (2) dichte Pleyus.

fest, daß bei Ausspülung es nicht mehr gelingt, das Blut zu entfernen. Die abgefangenen Erythrocyten werden also an Ort und Stelle überaltern, allmählich zugrunde gehen und dabei die Lymphe mit Blutzerfallsprodukten anreichern. So kommt in den Arterienwänden der in der Pulpa oft gar nicht eisenreichen Milzen eine Übersättigung mit Eisensalzen zustande, die den Gewebsstrukturen nicht zuträglich ist. Es entstehen

diffuse Eisendurchtränkungen der kollagenen, besonders aber der elastischen Fasern der Arterienwand, oft nur an der Seite der Arterie, an der die Lymphbahnen liegen.

Auch ohne Blutstauung mit pathologischer Vermehrung des Lymphabflusses wird das Ergebnis das gleiche sein, wenn die in normaler Menge abgeführte Lymphe infolge stark gesteigerten Blutabbaus in der Milz abnorm reich an Zerfallsprodukten ist: So findet man Inkrustate bei hämolytischem Ikterus und bei Sichelzellanämie (*Diggs*). Ähnlich liegen die Bedingungen um Milzinfarkte, in deren Umgebung *Klinge* und *de Vecchi* Inkrustate beobachteten.

Bis weit in die regionären Lymphknoten läßt sich der Weg dieser Schädigung verfolgen: sie sind mit Hämosiderin beladen. Vermutlich ist die von *Fahr* beschriebene Hämosiderinspeicherung in peripankreatischen Lymphknoten des normalen Hundes in gleichem Sinne zu deuten. Von *Schwabauer*, *Gamna*, *Schuppisser* ist über Eisenkalkinkrustate dieser Lymphknoten berichtet worden, kürzlich erst bei hämochromatischer Lebercirrhose durch *Brackertz*. Er fand in den vergleichsweise untersuchten anderen Lymphknoten des Körpers nur geringe körnige Hämosiderinspeicherung.

Es wurde oben bereits erwähnt, daß die Randsinus der regionären Lymphknoten mit Erythrocyten, zum Teil Blutschatten erfüllt sind. Wenn man nach *Fischer* auch annehmen muß, daß Lymphgefäße geschlossene Endothelrohre haben, so entstehen doch sicher durch die Einwanderung von Lymphocyten in die Lymphwurzeln im Bereich der Malpighischen Körperchen genügend Endothellücken, um rote Blutkörperchen eintreten zu lassen. So sind die Lymphgefäße auch innerhalb der Milz vielfach von Erythrocyten, ja richtigen Thromben erfüllt. Störungen im Lymphabfluß mögen dann die Herausbildung lokaler knotiger Eisenkalkinkrustate begünstigen, ähnlich wie im Lungengewebe die anthrakotischen Knötchen entstehen.

Eine Bestätigung dieser Erklärung der Eiseninkrustate brachten die Ergebnisse der Tierexperimente, über die bereits 1931 kurz berichtet wurde. Sowohl allein durch Unterbindung der Milzvene, als auch bei remittierender Stauung durch Unterbindung der Pfortader bzw. Überlastung des Pfortaderkreislaufes (durch umgekehrte *Ecksche Fistel*) wurde die Entstehung von Eiseninkrustationen der Gefäßwände (gleichzeitig mit Bildung von „Hämolympkhänen“ am Milzhilus) erreicht. Jedoch lagen beim Hund die Mehrzahl der Inkrustate in der Wand großer Trabekelvenen, ohne daß Einrisse der Venenwand zu sehen gewesen wären. Der Unterschied gegen den Befund beim Menschen mit der regelmäßigen Lagerung an Arterien liegt offenbar an Verschiedenheiten der Lymphgefäßversorgung. Gerade beim Hund fanden sich in den muskelzellreichen Trabekeln der großen Venen zahlreiche Nerven mit weiten Lymphgefäßchen. Spärlicher traf man Lymphgefäße peripheriell, mehrmals mit Lymphocyten, einmal mit Fett erfüllt. In ihrer Umgebung waren die Bindegewebszellen reichlich mit Hämosiderin beladen, bisweilen war die *Elastica* der Arterien, zum Teil die ganze Gefäßwand an der den Lymphgefäßchen zugewandten Seite diffus mit Eisen inkrustiert.

Knötchenförmige Ansammlungen von Hämosiderinzellen mit Degenerationserscheinungen und Eisenkalkimprägnation der Bindegewebsfasern waren besonders

an Gefäßgabeln zu beobachten, wo auch die Lymphplexus reichlicher sind. Hier schreitet von der alten Gefäßwand-Pulpagrenze her ein Umbau in die Pula vor, der in Fibrose, Erythrocytenstagnation und Pigmentanfall besteht.

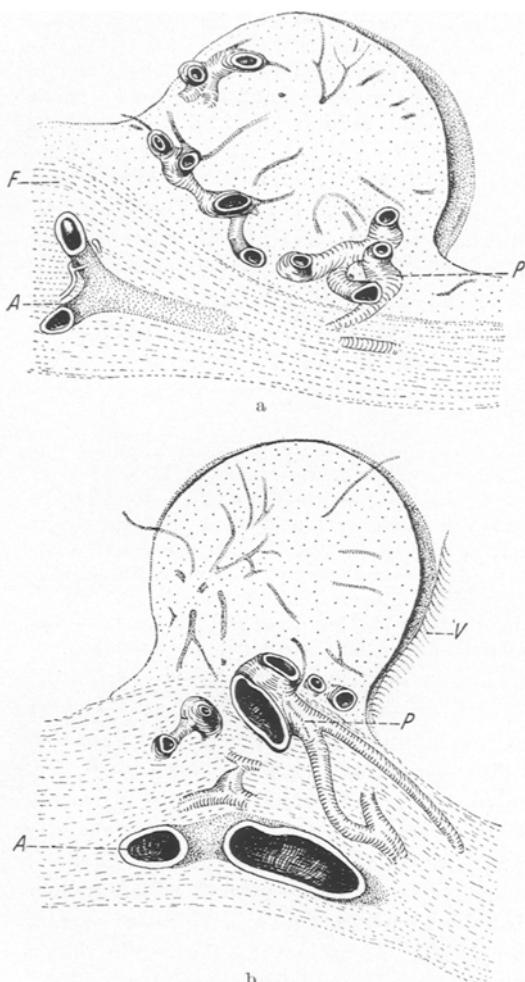


Abb. 9. Kreislaufstörung der Malpighischen Körperchen mit Bildung blutgefüllter weiter Gefäßplexus (P) an der Follikelbasis (vgl. Text). 150fach. A Arterie, V Vene, F Fibrose.

Beim Menschen hat für die Entstehung der knotigen Eisenkalkinkrustate weiter die periarterielle Fibrose besondere Bedeutung. Ist diese nämlich ausgesprochen, dann sieht man bisweilen im Hof erhaltener Malpighischer Körperchen an der der fibrösen Arterie zugewandten Seite prall mit Blut gefüllte, von Endothel ausgekleidete runde Räume.

Der Kritik, die *Nanta* an meinen Ergebnissen hatte, möchte ich ausdrücklich entgegnen: Ich habe nicht, wie *Fasiani*, *Oselladore* und auch *Ferrari* zur Erzeugung der Knötchen die Stauung der Milzvene mit einer weiteren lokalen Schädigung, etwa Alkoholinjektion ins Milzparenchym, kombiniert. Dann würde der Einwand *Nantas*, daß sich am Ort der lokalen Schädigung möglicherweise in der Zirkulation befindliche *Aspergillus*-Keime angesiedelt haben, verständlich sein. Vielmehr traten sogar dann Eiseninkrustate auf, wenn, etwa bei Anlegung einer umgekehrten *Eckschen* Fistel, auf der linken Bauchseite, besonders an der Milz, überhaupt nicht operiert wurde.

Immerhin waren die beim Hund erzeugten Knötchen zwar makroskopisch deutlich, aber doch kleiner als die offenbar immer weiter fortschreitenden *Gandy-Gamnaschen* Knötchen des Menschen. Nur bei einem Versuchstier mit Pfortaderstenosierung fanden sich solche großen periarteriellen Herde mit der typischen Zonenbildung. Hier war bei frei durchgängigen Milzvenenstämmen eine intralienale Venenthrombose, gleichzeitig mit periarterieller Fibrose entstanden, während sonst durch Stauung allein beim Hund eine periarterielle Fibrose bis auf spärliche Ausstrahlungen kollagener Fasern nicht zu erzeugen war.

Zunächst hatte ich aus der Anordnung dieser Räume an der Peripherie der Follikel, wo die Einstrahlung der Lymphgefäß zu erwarten ist, den Eindruck, daß es die mit Blut gefüllten und erweiterten Lymphwurzeln in den *Malpighischen* Körperchen sind. Aber die Serienuntersuchung zeigt, daß bisweilen arterielle Follikelcapillaren, die etwa 10mal dünner sind als diese Räume, in sie einmünden (Abb. 9). Ein wesentlich dünneres Abflußgefäß senkte sich von ihnen in das peripherielle Gewebe, doch war es nicht möglich, in den ohnehin von Erythrocytenreihen durchsetzten Faserbündeln dieses weiter zu verfolgen. Offenbar handelt es sich um lokale Ektasien der durch die Fibrose in ihrer normalen Zirkulation beeinträchtigten (vgl. Abb. 6) Blutcapillaren des Follikels. Setzt man diese Anfangsschädigung mit weiteren Zustandsbildern zusammen, mit fast völlig von der fortgeschrittenen Fibrose umhüllten Follikeln (beobachtet auch von *Fontana*), die von nunmehr nicht mehr durch Endothelhäutchen abgegrenzten Blutungen durchsetzt sind, so scheint mir der Schluß berechtigt, daß die *Gandy-Gammaschen* Knötchen *Malpighische* Körperchen sind, die durch *fortschreitende Fibrose in ihrer Lymph- und Blutzirkulation gestört und durchblutet sind*. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung, die Lokalisation betreffend, steht die Ansicht *Nantas*, der die *Gandyschen* Knötchen auf eine *Follikelerkrankung* — allerdings durch Pilzinfektion — zurückführt, ferner der kürzlich veröffentlichte Befund von *Flandrin*. Dieser beschrieb verkäste Tuberkele in der Mitte von *Gandy-Gammaschen* Knötchen; eine Lokalisation eines Tuberkeles in einem veränderten *Malpighischen* Körperchen ist aber leicht zu verstehen.

Entstehung der peripheriellen Fibrose.

Rössle fordert, der zur peripheriellen Fibrose gehörige akute und chronische Krankheitsprozeß müsse mehr erforscht werden. Bisher ist seine Deutung keineswegs einheitlich. Denn während *Jores* die Fibrose, im Anschluß an *Dürr*, für eine nebensächliche Folge mechanischer Überdehnung hält, glaubt *Rössle*, die entzündliche Entstehung und damit einen Hinweis auf das der Milzerkrankung und der Lebercirrhose gemeinsam zugrunde liegende Leiden, nämlich eine Schädigung des ganzen Mesenchyms, annehmen zu können. Auch *Dürr* hat auf Grund von 2 Fällen mit Befunden von rundlichen und plasmacellulären Infiltraten in den peripheriellen Abschnitten diese Möglichkeit erörtert. Wenn man wie in mehreren meiner Fälle bei geringem Milzgewicht periportale Fibrose findet, so ist schon die Erklärung, dies sei Folge mechanischer Dehnung, unwahrscheinlich. Wenn weiter in der gleichen, also mechanisch auch gleich beanspruchten Milz der eine Arterienast zart, der andere schwer verändert ist, so spricht auch dies gegen eine Auffassung der Fasern als Verstärkungszüge. Bei den Rekonstruktionen zeigte sich nun, daß die Faserwucherungen oft gar nicht allseitig in gleicher Dicke um die Arterie entwickelt sind (vgl. Abb. 7, 1), sondern an der Seite ihre stärkste

Ausbildung zeigen, die dem periaortiellen Lymphgefäßplexus entspricht. Dies legt nahe, das *Lymphsystem auch mit diesem Vorgang in Verbindung*

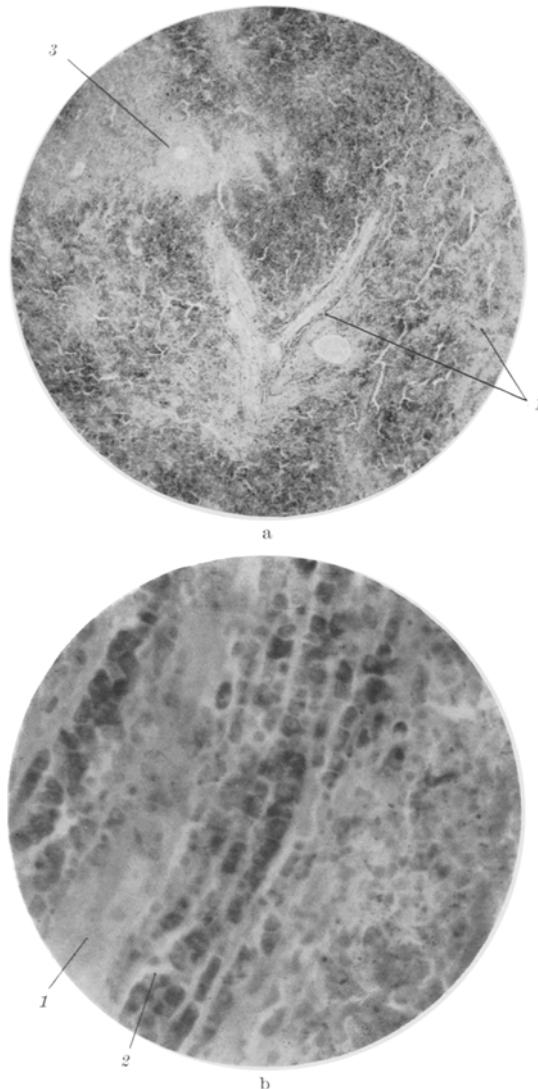


Abb. 10. Periaortielle Ansammlung basophiler Zellen als Vorstadium der periaortiellen Fibrose Giemsa-Färbung a 35fach, b 375fach. 1 Arterienäste, 2 chromophile Zellen, 3 Malpighisches Körperchen.

einer bei Pfortaderthrombose und Lebercirrhose, waren bei eben beginnender periaortieller Fibrose die größeren Pulpaarterienäste, an

zu bringen. Dürr erwägt bei Erörterung der Frage, warum ein Schaden gerade an der Adventitia der Arterien entstehe, daß möglicherweise eine hypothetische Noxe sich im periaortiellen Lymphspalt geltend macht (ohne ihn nachgewiesen zu haben). Daß schon geringe Reizungen zu Bindegewebsbildung um die Lymphgefäß in der Milz führen können, geht daraus hervor, daß bei periaortieller Anthrakose sich eine geringe periaortielle — eigentlich perilymphangische — Fibrose entwickelt. Es ist an die Möglichkeit zu denken, daß allein die funktionelle Mehrbelastung, vielleicht auch Lymphstauungen Veränderungen hervorrufen. So hat Talalajeff nach Unterbindung des Ductus thoracicus ausgedehnte Fibrose der abdominalen Lymphknoten erzielt.

Nun zeigten sich aber an einigen Milzen Veränderungen, die an eine *Perilymphangitis* denken lassen. In mehreren ziemlich großen Milzen bei Lebercirrhose sowie in

anderen Milzen die Follikelarterien und die Trabekel, dicht eingesäumt von großen protoplasmatischen Zellen (Abb. 10a), die bei gewöhnlicher Färbung sich nicht abhoben, jedoch bei *Giemsa*-Färbung durch ihr dunkel-schmutzigblaues, breites, unregelmäßig begrenztes Protoplasma und die großen chromatinarmen Kerne auffallen. Meist liegen sie in Reihen hintereinander zwischen den aufgesplitteten adventitiellen Faserbündeln so dicht, daß sich ihr Protoplasmaleib zu quadratischer Form abplattet (Abb. 10b). Offenbar beschreibt *Banti* ähnliche Zellen als „chromophile Zellen“. Ab und zu trifft man bei lockerer Anordnung der Zellen da zwischen eosinophile Leukozyten. Nur dort habe ich diese Zellen gefunden, wo die Ummprägnierung der Gitterfasern in kollagene bzw. elastoide im Gang war. Im Gegensatz zu den von *Dürr* geschilderten Befunden lagen keine lymphocytären oder plasma-cellulären Rundzellen vor, vielmehr hielt ich sie für aktivierte, losgelöste Reticulumzellen, wie man sie auch sonst verstreut in der roten Pulpa, z. B. bei den nicht vergrößerten Milzen mit Milzvenenthrombose antrifft.

Das Vorkommen irgendwelcher aktivierte Zellart in der Milz ist in diesem „Organ physiologischer Entzündung“ schwer auszuwerten. Wenn die Lagerung aber wie hier sich auf eine Stelle beschränkt, an der bei gleicher

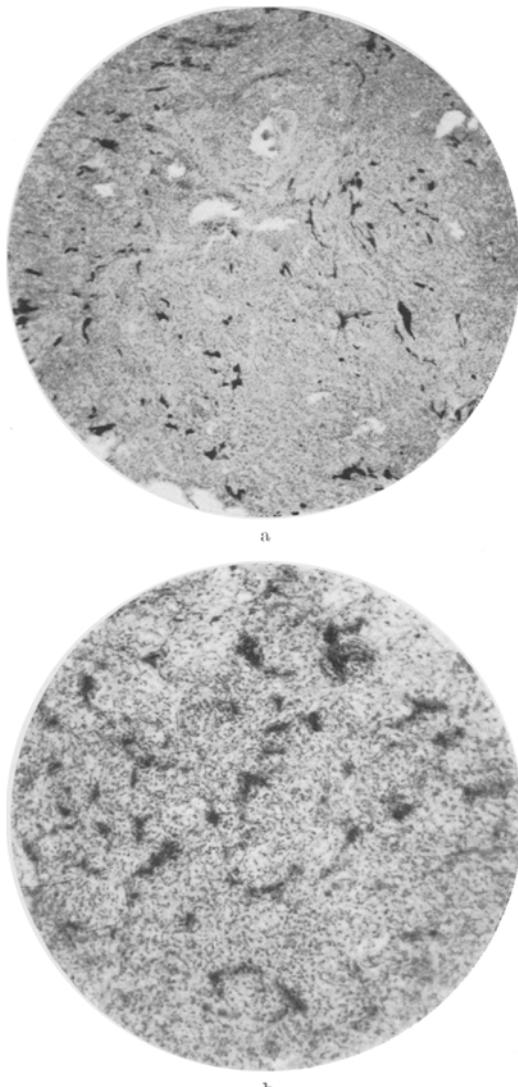


Abb. 11. Periarterielle Ablagerung von Fettstoffen bei Milzcirrhose. a 35fach (Milz 750 g), b 145fach (Milz 1720 g).

Gesundheit in anderen Fällen ausgedehnte narbige Bindegewebefaserzüge sich entwickeln, so gewinnt man den Eindruck, daß beides Folge einer schweren lokalen Gewebsschädigung ist, die der „serösen Entzündung“ *Rössles* mit ihrem Ausgang in Fibrose zur Seite gestellt werden kann. Ebenso wie das Blut den falschen Weg in die Lymphbahn einschlägt und als sichtbares Zeichen dafür die Eiseninkrustation bewirkt, haben hier irgendwelche Toxine, abnorme Stoffwechselprodukte usw. Spuren auf ihrem infolge der Stauung falsch eingeschlagenen Abflußwege hinterlassen. So sah ich bei typischer Periarteriitis nodosa ähnliche periarterielle Fibroseherde hiluswärts von alten periarteriitischen Veränderungen der Follikelarterie.

Bei Lebercirrhose gelangen die verschiedensten Stoffwechselprodukte unter Umgehung der Leber in den großen Kreislauf. Zahlreiche diagnostische Methoden sind darauf aufgebaut. Es wäre interessant zu untersuchen, inwieweit sich hier splenomegale Cirrhosen anders verhalten als die ohne Milzvergrößerung.

Daß die Stauung allein genügt, pathologische Zerfallstoffe entstehen zu lassen, zeigte sich in den Tierversuchen: Untersuchte man die Milz im polarisierten Licht, so sah man oft, besonders um Trabekel, in einzelnen Sinus, in denen die angehäuften Erythrocyten offenbar schon lange Zeit stagnierten, doppelbrechende Krystalle. Auch an den Milzen der Lebercirrhosefälle waren solche Ausfällungen zu finden. Bei einer Pfortaderthrombose (3½-jähriger Rüde) lagen doppelbrechende Krystalle gerade an solchen Stellen der roten Pulpa, die bei Azanfärbung ausgesprochene Fibrose zeigten. Es läßt sich nicht entscheiden, ob eine primäre Ablagerung dieser Stoffe zu kollagener Umwandlung der Gitterfasern reizte, oder ob im fibroadenischen Herd Erythrocyten sich fangen und nun ihre Zerfallsprodukte von ihrem Untergang zeugen.

In anderen Fällen mit stark ausgebildeter, von Trabekeln und Gefäßscheiden ausstrahlender Fibrose waren die neugebildeten kollagenen und elastoiden Fasermaschen dicht von feinst verteilten Fettstoffen (Sudan röthlich, Nilblausulfat blau) bestäubt (Abb. 11). Die vorgebildeten Trabekel und das normale adventitielle Gewebe der Arterien nehmen an dieser Verfettung nicht teil. Sie ist wohl zu vergleichen der „Atherosklerose des Bindegewebes“ in der Nierenpapille, dem Arcus corneaee usw., und hier wie dort spielt bei ihrer Entstehung die Lymphstauung eine wesentliche Rolle.

Es ist aber auch daran zu denken, daß schädliche Stoffe in der Milz bei Lebercirrhose nicht als Stauungsfolge, sondern als der Lebererkrankung gleichsinnige Schädigung des Milzparenchys entstehen; durch die Stauung wird ihnen nur der Weg in die periarteriellen Lymphgefäßbündel gewiesen, wo sie an der erzeugten serösen und fibroplastischen Lymphangitis und Perilymphangitis sichtbar werden. Vielleicht ist die mehr peripherie Lokalisation der Fibrose an den Pulpaarteriolen bei Milzcirrhose (vgl. I. Teil) darauf zurückzuführen, daß hier zunächst das Stauungsmoment mit Überladung der Lymphbahnen solange fehlt, bis Thrombosen den venösen Abfluß eingeengt haben.

Zusammenfassung.

In der Milz läßt sich ein tiefes Lymphgefäßsystem peripheriell bis zu den *Malpighischen* Körperchen nachweisen. Es hat, besonders bei Stauungen im Pfortader- und Milzvenengebiet, Bedeutung bei Entstehung der peripheriellen Fibrose und der peripheriellen Eiseninkrustation. Die abnorm reichlich durch den Lymphweg abfließende, mit Stoffwechselprodukten und Blut untermischte Lymphe reizt zur Bindegewebsbildung, durchtränkt das Gewebe mit Blatabbauprodukten, erzeugt so Eisenkalkinkrustationen und wandelt die Lymphknoten am Milzhilus in (falsche!) Hämolympdrüsen um. Die *Gandy-Gammaschen* Höfe entstehen aus *Malpighischen* Körperchen, wenn deren Zirkulation mit fortschreitender peripherieller Fibrose gestört wird. Die peripherielle Fibrose findet ihre Erklärung als chronische produktive Perilymphangitis.

Schrifttum.

- Abrikossoff, A.:* Virchows Arch. **272**, 593 (1929). — *Bannwarth:* Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **23**, 586 (1893). — *Banti:* Sperimentale **48**, 407 (1894). Vgl. Literatur bei *Dürr*. — *Barcroft, J. and W. Florey:* J. of Physiol. **66**, 231 (1928). — *Barcroft, J. and J. Stephens:* J. of Physiol. **64**, 1 (1928). — *Basler, W.:* Würzburg. med. Z. **8**, 225 (1863). — *Bianchi, S.:* Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 275 (1933). — *Biassi, di:* Virchows Arch. **261** (1926). — *Bonne, G.:* Inaug.-Diss. Göttingen 1884. — *Brackertz, W.:* Virchows Arch. **285**, 734 (1932). — *Brandberg, R.:* Acta chir. scand. (Stockh.) **77**, Suppl., 40 (1935). — *Brugsch, H.:* Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1557. — *Erg. inn. Med.* **45**, 43 (1933). — *Brugsch, H. u. F. Groß:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 64 (1932). — *Castro, de:* Ref. Z.org. Chir. **73**. — *Ceelen, W.:* Beitr. path. Anat. **86**, 175 (1931). — *Cellina, M.:* Giorn. Clin. med. **15**, 761 (1934). — *Cohnheim, J.:* Virchows Arch. **41**, 220 (1867). — *Colombi, C. ed L. Paolazzi:* Haematologica (Palermo) **16**, 45 (1935). — *Copher, G. and B. Dick:* Arch. Surg. **17**, 408 (1928). — *Diggs, L.:* J. amer. med. Assoc. **104** (1935). — *Dolgo-Saburoff, B.:* Z. Anat. **88**, 611 (1929). — *Dubreuil, G.:* C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 128 (1921). — *Dürr, R.:* Beitr. path. Anat. **72**, 418 (1924). — *Eppinger, H.:* Die hepatoliennalen Erkrankungen. Berlin 1920. — Klin. Wschr. **1933 I**, 5. — *Epstein, H.:* Med. Klin. **1930 II**, 966. — *Escudero, P.:* Rev. med. lat.-amer. **14**, 13 (1928). — *Fahr, Th.:* Virchows Arch. **246**, 89 (1923); **247**, 66 (1923). — *Fasani, G. et G. Osselladore:* Presse méd. **1929**, 1136. — Virchows Arch. **284**, 474 (1932). — *Ferrari, G.:* Boll. Soc. med.-chir. Pavia **44**, 659 (1930). — *Fischer, E.:* Beitr. path. Anat. **92**, 270 (1933). — Arch. klin. Chir. **176**, 17 (1933). — Dtsch. Z. Chir. **243**, 707 (1934). — *Flandrin, P.:* Sang **5**, 271 (1931). — *Fleischhauer, H.:* Virchows Arch. **286**, 747 (1932). — *Foà, P. u. T. Carbone:* Beitr. path. Anat. **5**, 227 (1889). — *Fontana, A.:* Riv. Clin. med. **30**, 163 (1929). — *Frerichs:* Klinik der Leberkrankheiten, Bd. 2. Braunschweig 1861. — *Gamma, C.:* Haematologica (Palermo) **5**, 71 (1924). — *Sang 1927*, 610. — Arch. Pat. e Clin. med. **8**, 231 (1929). — *Giese, W.:* Verh. dtsch. path. Ges. **28**, 268 (1935). — *Gollwitzer-Meier, Kl.:* Erg. Physiol. **34**, 1145 (1932). — *Grigorescu:* Zit. nach *Grober*. — *Grober:* Dtsch. Arch. klin. Med. **76**, 413 (1903). — *Gruber, G. B.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **122**, 319 (1917). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 734 (1912). — *Guillery, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. **28**, 264 (1935). — *Guillery u. H. Petersen:* Z. exper. Med. **87**, 710 (1933); **96**, 337 (1935). — *Hammesfahr, C.:* Zbl. Chir. **62**, 2422 (1935). — *Hargis, E. u. F. Mann:* Amer. J. Physiol. **68**, 116 (1924); **75**, 180 (1926). — *Hartmann, A.:* Handbuch der

makroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, S. 397. Berlin 1930. — *Henschen, C.*: Schweiz. med. Wschr. **1928** I, 164. — Dtsch. Ges. Chir. 53. Tagg. 1929. — *Herz*, v. E.: Z. Zellforsch. **23**, 375 (1935). — Anat. Anz. **80**, 38 (1935); **81**, 187 (1936). *Hisao, K.*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Holzmann, E.*: Z. Kinderheilk. **45**, 294 (1929). — *Huebschmann*: Verh. dtsch. path. Ges. 16. Tagg **1913**. — *Hueck, W.*: Verh. dtsch. path. Ges. 23. Tagg **1928**, 7. — Beitr. path. Anat. **83**, 152 (1929). — *Jäger, E.*: Z. Zellforsch. **8**, 578 (1929). — Verh. dtsch. path. Ges. 26. Tagg **1931**, 334. — *Jaschkowitz*: Virchows Arch. **11** (1857). — *Jonston, J.*: Ann. int. Med. **4**, 772 (1931). — *Jores, L.*: Beitr. path. Anat. **91**, 343 (1933). — *Jossifow, G.*: Das Lymphgefäßsystem des Menschen. Jena 1930. — *Karlmark, E.*: Acta path. scand. (København.) **13**, Suppl. 203 (1932). — *Katsuki, N.*: Trans. jap. path. Soc. **15**, 95 (1925). *Kratzeisen, E.*: Virchows Arch. **244**, 467 (1923). — *Kraus, E.*: Beitr. path. Anat. **70**, 234 (1932). — *Kubo, H.*: Virchows Arch. **283**, 593 (1932). — *Kyber, E.*: Arch. mikrosk. Anat. **6**, 540 (1870). — *Laquesse, E.*: Anat. Anz. **6**, 131 (1891). — *Langeron, M.*: Ann. de Parasitol. **6**, 211 (1928). — *Lauda, E.*: Die normale und pathologische Physiologie der Milz. Berlin 1933. — *Lichtenstein, H. u. K. Plenge*: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 520 (1933). — *Loeschke, H.*: Virchows Arch. **292**, 281 (1934). — *Löffler, L.*: Dtsch. Z. Chir. **244**, 223 (1935). — *Löffler u. A. v. Albertini*: Krkh.forsch. **8** (1930). — *London, E.*: Erg. Physiol. **26**, 320 (1928). — *Lubarsch, O.*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 373. Berlin 1927. — *Martos, J.*: Arch. klin. Chir. **185**, 322 (1936). — *Matsui, Y.*: Beitr. path. Anat. **60**, 271 (1915). — *McIndoe, A.*: Arch. of Path. **5**, 23 (1928). — *McMichael, J.*: Edinburgh med. J. **1931**, 1. — *Mertens, O.*: Sitzgsber. Göttingen, Math.-phys. Kl., Fachgr. VI, N. F. 1, 261 (1935). — *Naegeli, O.*: Differentialdiagnose der inneren Medizin. Leipzig 1936. — *Naegeli, Th.*: Dtsch. Z. Chir. **222**, 92 (1930). — *Naegeli, Th. u. Derra*: Schweiz. med. Wschr. **1935** I. — *Naegeli, Th. u. Fr. Meythaler*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **165**, 571 (1932). — *Nanta, A.*: Ann. d'Anat. path. **4** (1927). — *Nishikawa, Y.*: Mitt. med. Fak. Tokio **21**, 1 (1919). — *Nobel, E. u. R. Wagner*: Erg. inn. Med. **45**, 1 (1933). *Oberndorfer, S.*: Verh. dtsch. path. Ges. 20. Tagg **1925**. — *Oehme*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6/2, S. 939. 1928. — *Oeller, H.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, H. I. — *Omodei-Zorini*: Arch. Path. e Clin. med. **7**, 121 (1928). — *Ono, K.*: Z. Zellforsch. **10**, 573 (1930). — *Papilian, V. et Rusu*: Cluj med. (rum.) **10**, 77 (1929). — C. r. Soc. Biol. (Paris) **108**, 283 (1931). — Virchows Arch. **297**, 441 (1936). — *Pozzan, A.*: Frankf. Z. Path. **48**, 43 (1935). — *Raisch, O.*: Zbl. Chir. **62**, 925 (1935). — *Rebensburg, H.*: Z. exper. Med. **96** (1935). — *Rein, H.*: Klin. Wschr. **1933** I, 1. — *Roersch, Ch.*: C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 897 (1933). — *Rößle, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. 23. Tagg **1928**, 89. — Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, Bd. 5/1. Berlin 1930. — *Rountree, L.*: J. amer. med. Assoc. **89**, 119 (1927). — *Rudinsky, N.*: Z. exper. Med. **64**, 195 (1929). — *Schmiedeberg, H.*: Mschr. Kinderheilk. **53**, 361 (1932). — *Skramlik von u. Duran-Cao*: Z. exper. Med. **45**, 460 (1925). — *Sokoloff, N.*: Virchows Arch. **112**, 209 (1888). — *Talalajeff, W.*: Virchows Arch. **266**, 268 (1927). — *Thomas*: Bibl. med., D 1., H. 2. Cassel 1895. — *Tomsa, W.*: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **48**, 652 (1863). — *Usadel*: Arch. klin. Chir. **142**, 433 (1926). — *Vecchi, de B. u. G. Patrassi*: Virchows Arch. **279**, 553 (1930). — *Wallgren, A.*: Acta paediatr. (Stockh.) **6**, Supp., 1 (1927). — *Wohlwill, Fr.*: Virchows Arch. **254**, 243 (1925).