



Zur Histologie und Histogenese der metastatischen Leberlymphome.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medicinischen Fakultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zugleich mit den Thesen

Freitag, den 16. März 1894, Mittags 12 Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Robert Metz

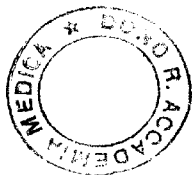
aus Aschersleben.

Referent: Herr Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ackermann.

Opponenten:

Herr cand. med. Paul Knabe.

Herr Dr. med. Paul Felgner.



Halle a. S.,

Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.

1894.

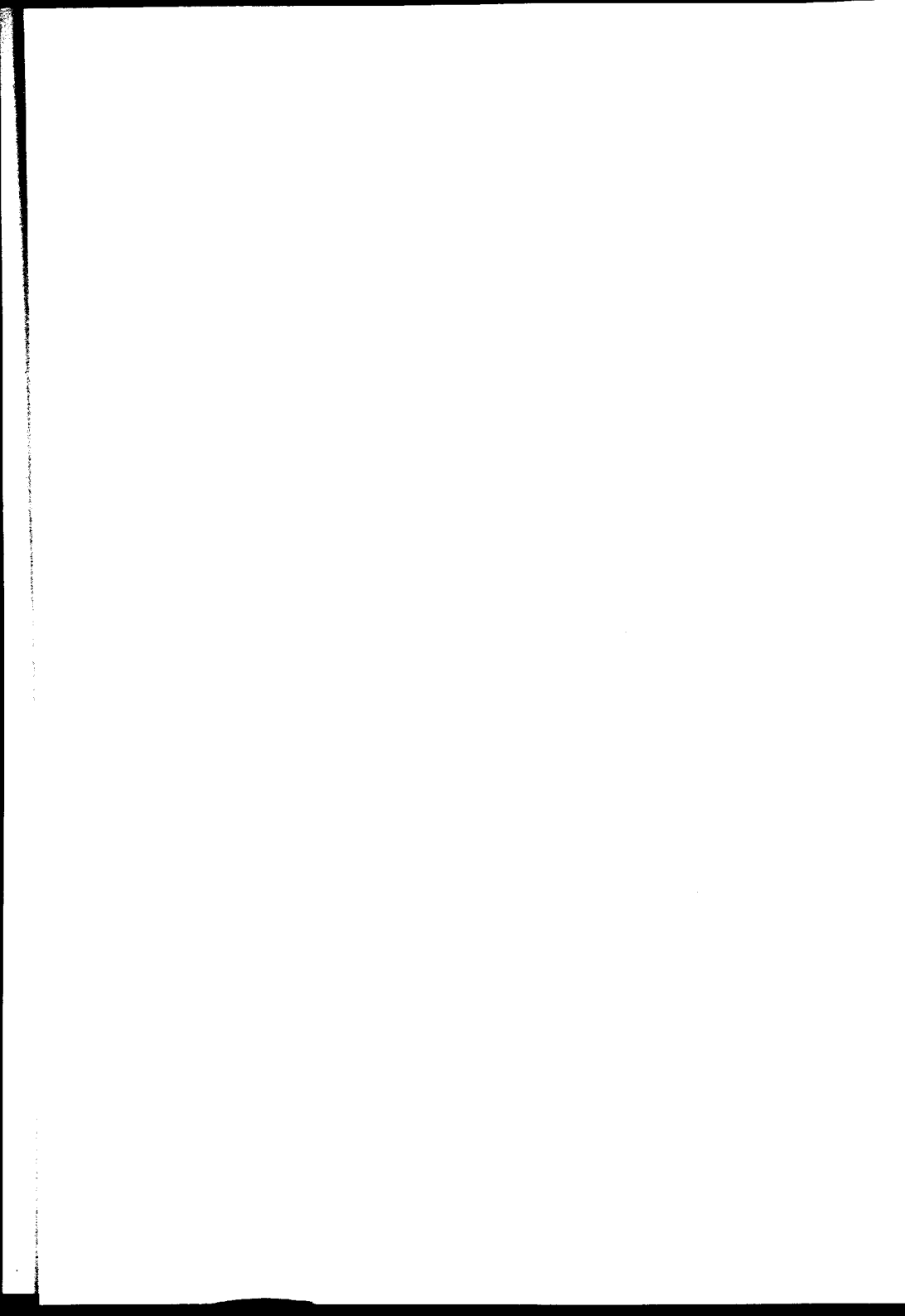
Imprimatur
Prof. Dr. Weber
h. t. Decanus.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.





Wenn unter der Bezeichnung „Lymphom“ noch heute die verschiedenartigsten Lymphdrüsenaffektionen zusammengefasst werden, es somit dem Begriff an einer bestimmten Abgrenzung fehlt, so hat dies wohl hauptsächlich darin seinen Grund, dass es einmal noch eine grosse Anzahl von Klinikern giebt, welche bei einer längere Zeit hindurch bestehenden Schwellung einer einzelnen oder einer Gruppe von Lymphdrüsen — sei dieselbe auch die Folge einer Infection oder der Ausdruck eines gutartig hyperplastischen Prozesses — die Diagnose „Lymphom“ stellen, auf der anderen Seite für den pathologischen Anatomen nicht die Schwellung an sich massgebend ist, sondern erst der durch den mikroskopischen Befund erbrachte Beweis, dass die Hyperplasie eine idiopathische, durch Wucherung lymphadenoden Gewebes charakterisierte ist, zu der Benennung „Lymphom“ berechtigt. Von diesem Gesichtspunkte aus wären also Namen, wie sie noch heute hie und da Verwendung finden, wie z. B. tuberkulöses Lymphom zu verwerfen, weil dadurch zwei Begriffe zusammengebracht werden, welche durchaus in keiner Beziehung miteinander stehen.

Die Stellung, welche der lymphatische Apparat im Körper einnimmt, seine physiologische Bestimmung, das Blut durch Retention schädlicher Substanzen, welche von aussen her, sei es nun durch die Respirationsorgane, den Tractus intestinalis oder nach äusseren Verletzungen ihren Weg nach dem Innern suchen, vor Verunreinigung zu be-

wahren, bringt es mit sich, dass derselbe den mannigfachsten Irritationen ausgesetzt ist, die in mehr oder weniger starken Schwellungen der affizierten Lymphdrüsen ihren Ausdruck finden. Wie es in der Arbeit von J. Meyer¹⁾ nachgewiesen ist, rufen die in den Körper eingedrungenen fremden Substanzen, seien sie nur chemischer oder mikrobiotischer Natur, durch ihre chemische Einwirkung eine erhöhte Thätigkeit der Zellen der betreffenden in Mitleidenschaft gezogenen Lymphdrüse hervor, welche, wie histologische Untersuchungen ergeben haben, in einer vermehrten Proliferation der Lymphknotenzellen besteht. In dieser Beteiligung der Zellen, bestehend in raschem Wachstum und Theilung, liegt der Grund der täglich zur Beobachtung gelangenden Schwellung einer Lymphdrüse. Der Ausgang, den eine solche Affektion nehmen kann, ist ein sehr verschiedener und richtet sich nach der Dauer und Stärke des einwirkenden Reizes. Denn einmal kann das Drüsengewebe sich nach bald vorübergehender Reizung vollkommen zur Norm zurückbilden oder es kommt bei länger andauernden Reizzuständen zu einer Wucherung des interstitiellen Bindegewebes. Ein anderer Ausgang ist der, dass das Drüsengewebe im Kampf mit den Mikroorganismen unterliegt und je nach der Art, in welcher die verschiedenen Bakterienformen das Gewebe, in dem sie sich festsetzen, affizieren, zum Untergang geführt wird.

Diese erwähnten Lymphdrüsenaffektionen stimmen nun im Beginn der betreffenden Erkrankung sowohl in dem allen gemeinsamen, klinischen Symptome der Schwellung, aber auch in gewisser Beziehung im histologischen Bilde mit Lymphdrüsenkrankung überein, welche in der ersten Zeit ihres Bestehens einen lokalen, gurtartig hyperplastischen Charakter zu tragen scheinen, bis sie oft sehr plötzlich unaufhaltsam weitere Drüsen in Mitleidenschaft ziehen und heteroplastische Wucherungen in der Leber, der Milz, dem

1) Fortschritte der Medicin Bd. IX.

Darm, den serösen Häuten, dem Knochenmark u. s. w. hervorbringen. Hierzu gehören die bei der Leukaemie auftretenden Lymphome und die ohne Blutveränderung einhergehende progressive Lymphombildung, wie sie bei der „Pseudoleukaemie“ zur Beobachtung gelangt und wegen ihres Übergreifens von einer Drüse auf die andere den Namen „malignes Lymphom“ erhalten hat.

Es ist der Verdienst Virchow's¹⁾ durch die Untersuchung der im lymphatischen Apparate vorkommenden Geschwülste Klarheit in ein Gebiet der pathologischen Anatomie gebracht zu haben, welches vor seiner Zeit wohl mit zu den dunkelsten gehörte und in welchem gleichwertig gebrauchte Synonyma wie Scrofel, Tuberkel, Struma ebenso wenig erklärten, wie die Annahme einer scrofulösen Dyskrasie. Virchow fasst unter der Bezeichnung „lymphatische Geschwülste“ eine grosse Gruppe von Geschwulstbildungen zusammen, welche ihren Sitz in den zu den Lymphbahnen gehörigen drüsigen Organen haben und sich mehr oder weniger in ihrer Struktur dem den Bindegewebsformationen so nahestehenden histologischen Aufbau der Lymphendrüsen anschliessen. Das Kriterium für diese Einteilung bildet der mikroskopische Befund, bei dem zellige Elemente, Lymphkörperchen oder Lymphzellen, in ein feines, bindegewebiges Retikulum eingelagert sind. Diese Struktur ist das wesentliche Merkmal für die bezeichneten Neubildungen. Es ist nun nach Virchow's Meinung völlig gleichgültig, ob diese Nachahmung des lymphadenoiden Gewebes in der Form vor unser Auge tritt, wie wir sie in den eigentlichen Lymphdrüsen, den Tonsillen oder den Peyer'schen Plaques zu einer grossen Menge von Follikeln vereinigt sehen. Ihm gilt vielmehr als Grundtypus das histologische Bild, wie es in den Solitärfollikeln des Darmes den Malpighi'schen Körperchen der Milz, in den Trachomdrüsen der Conjunctiva vertreten ist.

1) Virchow. Krankh. Geschwülste, Bd. II.

Nach diesen Vorbemerkungen gelangt er zu einer doppelten Einteilung der Geschwulstformen, nämlich

1) in hyperplastische Formen, welche durch Wucherung praexistirender lymphatischer Gebilde entstehen.

2) in solche Formen, welche an Orten auftreten, die unter normalen Verhältnissen kein lymphadenoides Gewebe aufzuweisen haben, also rein heteroplastischer Natur sind.

War es nun auf der einen Seite als ein grosser Fortschritt in der Forschung anzusehen, dass ein bestimmtes anatomisches Kriterium an die Stelle des bis dahin geltenden, die verschiedenartigsten Affektionen umfassenden Begriffes der „scrofulösen Dyscrasie“ gesetzt war, so wurden von Virchow unter der Bezeichnung „lymphatische Geschwülste“ doch eine Reihe krankhafter Vorgänge aufgezählt, welche sowohl in klinischer wie aetiologischer Beziehung miteinander durchaus in keinen Zusammenhang zu bringen sind. Dank den Arbeiten, welche in den letzten Jahrzehnten von Robert Koch und Anderen auf bakteriologischem Gebiete mit Erfolg unternommen sind, wissen wir heute, dass die Tuberkulose, die Lepra, der Rotz Folgeerscheinungen specifischer pathogener Bakterien sind. Es sind daher die bei diesen Krankheiten auftretenden Neubildungen zu den infektiösen Granulationsgeschwülsten zu rechnen, welche in ihrem Aufbau häufig den gesunden Wundgranulationen sehr nahe stehen und sich von ihnen nur dadurch unterscheiden, dass sie längere Zeit hindurch als zellreiche Bildungen bestehen, um dann unter sehr wechselvollem Bilde meist abzusterben, zu verkäsen, zu vereitern, zu zerfallen.

So bleiben uns denn von den von Virchow aufgeführten Geschwülsten nur noch die im Anschluss an Leukämie und Pseudoleukämie auftretenden Neubildungen übrig und es treten uns somit bei unseren Beobachtungen zwei Krankheiten entgegen, deren Wesen mit kurzen Worten zunächst zu erörtern ist.

Trotz der zahlreichen Arbeiten ist es bisher nur in geringem Grade möglich gewesen, in das Dunkel, welches das Gebiet der Bluterkrankungen noch umgiebt, Klarheit zu bringen. Denn in gleichem Masse, wie über die anatomische Struktur und physiologische Leistung der blutbereitenden Organe in mancher Beziehung noch Meinungsverschiedenheiten herrschen, so sind, weil die letzten Ursachen für die einzelnen Erscheinungen sich unserer Beurteilung noch völlig vorläufig entziehen, die Aetiologie und das Wesen ihrer Erkrankungen von der Forschung noch nicht erschlossen. So wissen wir zwar, dass bei der perniciösen Anaemie das Charakteristische in der Verminderung der roten Blutkörperchen, dass bei der Leukaemie und Pseudoleukaemie in allen lymphatischen Apparaten des Körpers mächtige Schwellungen und Neubildungen sich nachweisen lassen, indessen ist uns der Grund vollkommen unbekannt, warum die Natur und Therapie bei anderen anaemischen Krankheiten einer weiteren Abnahme der roten Blutkörperchen Halt gebieten kann, während die perniciöse Anaemie unaufhaltsam fortschreitend jeder Therapie trotzt. Ebenso ist es bisher nicht gelungen, eine sichere Erklärung dafür zu finden, dass bei der Leukaemie die farblosen Blutkörperchen, deren Herkunft aus den lymphatischen Apparaten allgemein als erwiesen angenommen wird, ins Blut gelangen können und bei der Pseudoleukaemie nicht, obschon bei beiden Krankheiten pathologisch-anatomische Veränderungen zu Grunde liegen, welche oft ein sehr ähnliches Bild zeigen und beide in gleichem Masse dieselben Organe befallen.

Es war Virchow vorbehalten, im Jahre 1845 zu der Erkenntnis zu gelangen, dass das Wesen der Leukaemie darin bestehe, dass eine abnorme Menge farbloser Blutkörperchen im Blute auftritt, zugleich eine Abnahme der roten Blutkörperchen vor sich geht und diese Störung in dem Mengenverhältnis der beiden Blutbestandteile auf eine Erkrankung der Blut bereitenden Organe, namentlich der

Milz und der Lymphdrüsen zurückzuführen sei. Sein Beweis, dass die im leukaemischen Blute vorkommenden Körperchen, die vor ihm von Bennett als Eiterkörperchen angesehen wurden, mit den farblosen Blut- und Lymphzellen identisch sind und die Ursprungsstelle derselben entweder in den Lymphdrüsen (*Leukaemia lymphatica*) oder in der Milz (*Leukaemia lienalis*) zu suchen sei, stützt sich auf den direkten Vergleich der Form und Grössenverhältnisse dieser weissen Körperchen mit den Lymph- und Milzzellen.

Nach den in der späteren Zeit angestellten Untersuchungen hat sich ergeben, dass die Follikel, welche eine so überaus grosse Verbreitung im Körper haben, wie im Darm, dem Magen, der Mundhöhle, den Tonsillen, den Respirationsorganen u. s. w. den Lymphdrüsen, wenn auch als einfachste Form derselben, an die Seite zu setzen sind und sie an der Erkrankung der blutbildenden Organe mit Anteil nehmen. Es sind sogar Fälle bekannt gegeben, wo bei intakten, äusseren Lymphdrüsen das Auftreten von leukaemischen Erscheinungen durch eine Erkrankung dieser Follikel bedingt wurde.

Durch die Forschungen von Neumann¹⁾ in Königsberg ist ferner festgestellt, dass im Körper als drittes blutbildendes Organ das Knochenmark aufgefasst werden muss und nach einem von ihm mitgetheilten, von Waldeyer²⁾ bestätigt gefundenen Fall eine Erkrankung des Knochenmarks Leukaemie hervorzubringen im Stande ist. Wir hätten somit die dritte Art, die myelogene Leukaemie.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen betrifft, welche unter dem Bilde der Leukaemie auftreten, so hat man zwei verschiedene Arten zu unterscheiden, von denen die eine die Ursache des vermehrten Auftretens der weissen Blutkörperchen im Blute ist, die andere nur als Folge dieser Erscheinung angesehen werden muss. Die

1) Archiv der Heilkunde IX.

2) Virchow's Archiv Bd. 52.

erste Art besteht in einer zelligen Hyperplasie des lymphatischen Apparates mit nachfolgender Vermehrung der Gefässe und des Stromas. Die Milz kann dabei eine solche Grössenzunahme erfahren, dass in Folge der Schwellung eine Zerreissung der Kapsel eintreten kann. Von den Lymphdrüsen pflegen zunächst die peripherisch gelegenen anzuschwellen und zwar ergreift die Erkrankung eine Drüsengruppe nach der anderen bis schliesslich alle Drüsen des Körpers afficirt sind. Die äusseren, subkutan gelegenen Lymphdrüsen pflegen nicht Gänseeigrösse zu überschreiten, anders verhalten sich die Mesenterial- und retroperitonealen Drüsen, bei denen Virchow¹⁾ Paquete von 1—1½ Fuss Durchmesser beobachtet hat.

Nach seiner Ansicht ist nun die Folge der hyperplastischen Veränderung der Lymphdrüsen, der Milz und des Knochenmarks eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen, welche wiederum durch Ablagerung in der Leber, den Nieren u. s. w. zur Bildung der leukaemischen Lymphome führt. Er ist geneigt, dem leukaemischen Blute eine gewisse Infektionsfähigkeit zuzuschreiben, so dass die Lymphome demnach nach Art der Metastasen entstehen würden.

Dieser Punkt ist indessen als noch nicht erwiesen anzusehen, zumal Versuche, welche Mosler²⁾ durch Transfusion leukaemischen Blutes auf gesunde Thiere angestellt hat, nicht zu einer Überimpfung des leukaemischen Prozesses geführt haben. Auf die übrigen namentlich von Billroth, Frey und Weber gegen die Virchow'sche Ansicht erhobene Einwendungen soll hier nicht eingegangen werden, vielmehr noch eine Beschreibung des histologischen Baues eines leukaemischen Lymphoms Platz finden und zwar möge eine Metastase der Leber als Object dienen.

Als Weg der Verbreitung durch das Lebergewebe dient der Verlauf der Glisson'schen Kapsel. Man sieht

1) Krankh. Geschwülste Bd. II.

2) Handbuch der speciellen Pathologie von v. Ziemssen. Bd. VIII.

entweder meist runde, gegen das umliegende Gewebe durch eine zarte, hellglänzende Bindegewebsschicht abgegrenzte Anhäufung von Rundzellen, welche in eine homogene, glasig erscheinende Grundsubstanz eingelagert sind. Diese Anordnung herrscht bei den kleinen Tumoren vor. Ist der Prozess indess schon weiter entwickelt, so bleibt die Neubildung nicht auf den Verlauf der Glisson'schen Kapsel beschränkt, sondern sie drängt von der Peripherie eines Acinus her die einzelnen Leberbalken auseinander. Die Letzteren sind dadurch z. T. verschmälert, z. T. völlig untergegangen. In den Tumoren selbst erscheinen oft feine Kapillarzüge und Gallengänge, diese meist mit verdickter Wandung, und stellenweise Ablagerungen eines gold-gelben Pigmentes. Nirgends aber ist die Entwicklung eines bindegewebigen Stromas oder regressive Veränderungen an den Tumorzellen nachzuweisen. Immerhin bietet eine leukämische Neubildung stets ein mehr abgegrenztes Bild, im Gegensatz zu der oft vollkommen diffusen Bildung bei der Pseudoleukaemie.

Die schon oben erwähnte Veröffentlichung Virchow's über das Wesen der Leukaemie und der leukämischen Tumoren brächte eine schon 1832 erfolgte Bekanntgabe des englischen Arztes Hodgkin¹⁾ in lebhafte Erinnerung. Derselbe hatte mehrere Fälle sog. maligner Scrofuln beschrieben, bei denen es sich um die Vergrösserung des gesamten lymphatischen Apparates handelte, und welche unter allgemeiner Cachexie und Marasmus in kurzer Zeit zum Tode geführt hatte. Hodgkin war selbst unklar über die Natur der Krankheit und lies ihre Beziehung zur Hypertrophie, Tuberkel und Krebs der Lymphdrüsen völlig unentschieden.

Von diesem Zeitpunkt an sind es zunächst englische, später deutsche und französische Forscher gewesen, welche sich dem Studium dieser patholog. Erscheinungen unter Berücksichtigung der Virchow'schen Angaben von Neuem unterzogen. Die Litteratur hat denn auch eine grosse Anzahl beschriebener Fälle aufzuweisen, indessen ist eine

1) *Medic Chir. Trans.* vol. XVII. 1832.

Orientirung dadurch allein schon erschwert, dass nicht weniger als 13 der verschiedenen Synonyma für eine und dieselbe Krankheit aufzufinden sind. Schon aus dieser Verschiedenheit der Bezeichnungen, welche die einzelnen Autoren wählten, ist ersichtlich, wie weit ihre Ansichten auseinander gingen und in welchen Symptomen sie jedesmal das Charakteristische der Krankheit erblickten.

Wilks¹⁾, Barwell und Williams bedienten sich des Namens: „Hodgkins disease oder Anaemie lymphatica“, indem sie das Hauptsymptom in dem durch die Krankheit hervorgerufenen Kräfteverfall und der dadurch bedingten, sehr bald in den Vordergrund der klinischen Erscheinungen tretenden Anaemie suchten. Von den Deutschen war es zuerst Wunderlich²⁾, der im Jahre 1858 die ersten genaueren Angaben über den klinischen Verlauf brachte; seine ursprüngliche Bezeichnung: „progressive, multiple Lymphdrüsenhypertrophie“ gab er³⁾ selbst wieder auf, als er 1866 unter Annahme der von Cohnheim⁴⁾ vorgeschlagenen Benennung: „Pseudoleukaemie oder multiple Lymphadenome ohne Leukaemie“ eine genaue Casuistik der bis dahin bekannt gegebenen Fälle veröffentlichte.

Virchow bedient sich in seinem Werke über die krankhaften Geschwülste des Namens „Lymphosarkom“, von welchem er wieder zwei Arten unterscheidet: das harte und das weiche Lymphosarkom. Da über die Berechtigung dieses Namens wie dieser Einteilung noch an einer anderen Stelle ausführlicher verhandelt wird, so sollen hier nur noch kurz die übrigen Benennungen aufgeführt werden:

Heterologe, geschwulstförmige Neubildung von Lymphdrüsenähnlicher Structur (E. Wagner⁵⁾ 1865).

1) Wilks. (Guy's Hospit. reports 1856).

2) Archiv für Heilkunde 1858.

3) Archiv für Heilkunde 1866.

4) Virchow's Archiv. Bd. 33.

5) Archiv für Heilkunde 1865.



Metastasirendes Lymphosarkom (Langhans¹⁾ 1872).

Desmoidcarcinom (R. Schulz²⁾ 1874).

Bindegewebskrebs (Wagner³⁾ 1874).

Lymphadénie (Ranvier) und Malignes Lymphom (Billroth und v. Winiwarter⁴⁾ 1875).

Wenn auch die Negirung einer Eigenschaft eines Begriffes keine Definition desselben abgeben kann, so dürfte doch die Bezeichnung „Pseudoleukaemie“, wie sie Cohnheim⁵⁾ vorgeschlagen hat, für die vorliegenden pathologischen Erscheinungen am brauchbarsten sein. Denn da wir bis jetzt so gut wie nichts über die Natur der Krankheit wissen, über ihre Abgrenzung durchaus noch nicht im Klaren sind, so erscheint der Name „Pseudoleukaemie“ am geeignetsten, das vielgestaltige Bild der Affektion zusammenzufassen; denn durch diese Bezeichnung wird nur auf eine Krankheit hingewiesen, welche zwar viele der Leukaemie ähnliche Erscheinungen hat, mit ihr aber nicht identisch zu setzen ist.

So ist denn auch diese Benennung in den ausführlichen Abhandlungen von Mosler und Birch-Hirschfeld⁶⁾, deren Anschauungen die jetzt noch gültigen sind, beibehalten und hat hauptsächlich bei den inneren Klinikern ihr Feld behauptet, während die Chirurgen mehr die lokalen Erscheinungen im Auge behalten und nach dem Vorschlage Billroth's⁷⁾ sich des Ausdruckes: „malignes Lymphom“ bedienen. Von den pathologischen Anatomen werden die gebräuchlichsten Bezeichnungen Lymphom, Lymphadenom, Lymphosarcom mit einer gewissen Freiheit gebraucht. Wenn man das Wort „Lymphom“ mit der Vorstellung verbindet, dass es sich einmal im Beginn der Affektion um einen lokal hyperplastischen Vorgang handelt, aus dem sich im Laufe

1) Virchow's Archiv Bd. 54.

2) Archiv für Heilkunde 1874

3) Archiv für Heilkunde 1874.

4) v. Langenbek's Archiv Bd. XVIII. p. 98.

5) Virchow's Archiv Bd. 33.

6) v. Ziemssens Handbuch Bd. VIII. und XIII.

7) Chirurg. Pathologie und Therapie.

der Zeit eine allgemeine, über den Organismus verbreitete Erkrankung des lymphatischen Apparates entwickelt und welche durch seine Metastasen in der Leber und Niere einen geschwulstartigen Charakter erhält, so kann eine Verwirrung der Begriffe durch diese Bezeichnung nicht herbeigeführt werden.

Will man dagegen die LymphdrüSENSCHWELLUNG, so lange sie den hyperplastischen Charakter zu bewahren scheint, von dem sarkomatösen Fortschreiten von einer Drüse auf die andere streng geschieden wissen, so vermag die Gegenüberstellung der Begriffe Lymphadenom für den lokalen, Lymphosarkom für den allgemeinen Prozess diesen Ansprüchen zu genügen. Die von Virchow eingeführte, von Langhans¹⁾ vertretene Bezeichnung „Lymphosarcom“ hat bei einem grossen Teil deswegen keinen Anklang gefunden, weil dadurch eine Verwechslung mit dem primären Sarcom der Lymphdrüsen leicht möglich sein sollte. Wenn nun auch die Bemühungen, die untauglichen Namen zu eliminieren, sehr zu begrüessen sind, so ist die vorgebrachte Beschuldigung insofern eine hinfällige, als sich nach stattgehabter Erkenntnis der beiden gegenübergestellten Begriffe eine Verwechslung bei bewusster Anwendung der Namen wohl vermeiden lässt.

Wie schon oben erwähnt ist, unterscheidet Virchow zwei Arten des Lymphosarkoms. Je nach den Menge der Zellen, welche bei dem mikroskopischen Bilde in den Vordergrund treten, und spricht von einer harten Form, bei welcher die bindegewebigen Elemente von einer weichen, bei welcher die lymphatischen Elemente bedeutend vorwiegen. Da die jedesmalige Zusammensetzung nun grossen Schwankungen unterliegt, so ist es einleuchtend, dass zwischen beiden Formen eine scharfe Grenze sich nicht gut ziehen lässt, sondern auch hier, wie überall in der Natur, zwischen verwandten Begriffen Übergangsformen bestehen. Indessen ist es nicht immerhin leicht, zwischen zwei den entgegengesetzten Arten angehörigen Präparaten, wie es

1) Virchow's Archiv. Bd. 54.

bei den beiden im Folgenden näher zu beschreibender Fall ist, auf den ersten Blick einen durch die Aetiologie bedingten Zusammenhang herauszufinden, sondern es bedarf vielmehr oft einer eingehenden Präparation mikroskopischer Schnitte, um das beiden Formen Gemeinsame zur Anschauung zu bringen.

Die Meinungen, welche über die Häufigkeit beider Arten und über ihren Zusammenhang untereinander bestehen, bleiben an dieser Stelle unerörtert, es geschieht ihrer noch Erwähnung nach der nun folgenden Darlegung der feineren anatomischen Struktur der Lymphome, wie sie uns in zwei zur Untersuchung übergebenen Lebermetastasen sich darbietet.

Fall I.

Das zur Untersuchung stehende Präparat I. wurde bei einer am 23. Januar 1891 ausgeführten Sektion gewonnen. Das Sektionsprotokoll möge nur in kurzem Auszuge hier Platz finden.

Diagnosis in vita: Pseudoleukaemie, durch Blutuntersuchung gesichert.

Es handelt sich um die mittelgrosse, gut genährte Leiche eines 18jährigen Schlossergesellen.

Im Abdomen circa 1000 ccm einer leicht grünlich tingirten, serösen Flüssigkeit. Die Leber überragt den Rippenrand um Handbreite. Die Bronchialdrüsen sind ebenso wie die Trachealdrüsen erbsen- bis bohnenförmig und auf der Schnittfläche von grauroter Farbe.

Die Milz ist beträchtlich vergrössert; 19 : 12 : 15 cm.

Die Kapsel ist prall gespannt, graublau mit zahlreichen braunroten, kleinen Flecken durchsetzt. Auf der Schnittfläche sind die Follikel und Trabekel völlig verdeckt durch die zerfliessliche, schmierige Pulpa.

Die Leber ist beträchtlich vergrössert, 28 cm breit. Der rechte Lappen ist 26 cm tief, 12 cm hoch, der linke 18 cm tief und 8 cm hoch. Der Leberrand erscheint abgerundet; durch die Serosa scheinen zahllose, runde, weiss-

liche Neubildungen durch, welche die Serosa gar nicht oder nur ganz unbedeutend verwölben. In ihrem Centrum erscheinen vielfach blaurote Flecke, im übrigen sind sie weisslich-grau gefärbt und im allgemeinen ziemlich scharf abgegrenzt. Die meisten dieser Flecke sind umgeben von einem breiten, blauroten Hof; neben diesen befindet sich noch eine Anzahl gleichgefärbter, anscheinend tiefer gelegenen Tumoren entsprechender Flecke. Das Gewicht der Leber beträgt 3530 gr. Das Organ wird ein toto zur Injection zurückgelegt.

Im Mesenterium fühlt man zahlreiche elastische Drüsen von etwa Bohnengrösse, die auf der Schnittfläche saftreich und sehr blass sind.

Die Lymphdrüsen unter dem Pylorus reichlich haselnussgross, von blasser, saftreicher Schnittfläche.

Die linke Niere 14 : 8 : 4 cm; die rechte 13 : 7 : 4 $\frac{1}{2}$ cm gross. Durch die Kapsel erscheinen eine Anzahl schwarz-roter Herde. Beim Ablösen der Kapsel reissen diese an einzelnen Stellen ein. Die Oberfläche der Niere erscheint rötlich-gelb mit zahlreichen, blauschwarzen Flecken wechseln solche von weisslicher Farbe. Das Parenchym ist von sehr brüchiger Consistenz, beide Substanzen durchsetzen weissliche Tumoren, welche vielfach die ganze Breite der Corticalis einnehmen und die Zeichnung vollkommen verwischen.

Im Dünndarm sind die Follikel wenig geschwellt, im Dickdarm nimmt die Schwellung zu. Hier zeigen sich die Follikel von schiefrig indurirtem Rand umgeben. Das Mark des Femurs erscheint grau mit rundlich weissgrauen Einsprengungen, zum Teil mit haemorrhagischen Centrum an anderen Stellen überwiegen runde, haemorrhagische Partien mit schmalem, weisslich-grauem Hof.

Es handelt sich also im vorliegenden Falle hauptsächlich um eine Erkrankung der retroperitonealen und in der Nähe der Pylorus gelegenen Lymphdrüsen mit sekundärer Beteiligung der Leber, der Nieren und des Knochenmarkes bei völlig intakten subkutan gelegenen Lymphdrüsen.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung der in Alkohol gehärteten, in Paraffin eingebetteten Praeparate der Leber, die von der Arterie aus blau injiziert ist, ergibt folgendes Resultat:

Selbst die dünnsten, mit Alaunkarmin gefärbten Schnitte lassen ohne weitere Behandlung kein übersichtliches Bild erkennen. Man sieht nur eine massenhafte Anhäufung von rundlichen Zellen vor sich, welche dem Verlauf der Glisson'schen Kapsel folgend hier zu grossen Haufen abgelagert sind und von hier aus die einzelnen Leberacini verdrängt oder die Struktur derselben durch Heineindrängen in die Interstitien der Leberbalken verwischt haben. Nur soviel kann man an allen diesen Praeparaten schon konstatieren, dass gerade dort, wo die Anhäufung der rundlichen Zellen am meisten ins Auge fällt, ein überaus reichlich entwickeltes Gefässsystem vorhanden ist.

Erst an solchen Schnitten, welche durch Auspinseln resp. Ausschütteln einen Teil ihrer Zellen abgegeben haben, ist ein genaueres Studium der feineren Strukturverhältnisse möglich. Hier kann man deutlich wahrnehmen, dass die Neubildung vorzugsweise den Portalgefässen folgt und von hier aus, von der Peripherie aus, zwischen die einzelnen Balken der Acini hineindringt. Die Leberbalken sind (durch den auf sie eindringenden Druck?) z. T. nekrotisch geworden, z. T. erscheint ihr Parenchym körnig getrübt. Manche Acini sind vollkommen zu Grunde gegangen oder nur noch bis auf einen geringeren Teil erhalten und an ihre Stelle ist die Neubildung getreten. Was die oben erwähnten reichlich entwickelten Gefässe anbetrifft, welche hauptsächlich in den voluminöseren Teilen des Tumors verlaufen, so ist zunächst eine deutliche Formverschiedenheit zwischen diesen und den ebenfalls im Praeparat durch die Injection sichtbaren Leberkapillaren zu erkennen. Denn während die letzteren in ihrem Verlauf ein kleinmaschiges Netzwerk bilden, welches die einzelnen Leberzellen umschliesst, so erscheinen jene als langgestreckte, dünne Ge-

fässe, welche oft eine Strecke weit ungeteilt in der Tumormasse dahinziehen, oft mit einander durch enge Zweige in Verbindung stehen.

Betrachtet man an einer durch Praeparation besonders gut freigelegten Stelle die in der Neubildung auftretenden Zellen, so erscheinen sie als runde Zellen, deren Grösse etwa 7--8 Mikra beträgt. Die Mehrzahl derselben haben den Farbstoff gut angenommen und sind dunkel gefärbt. Ihr Inneres erscheint wie mit feinen Körnern erfüllt; ein einfacher Kern ist nur selten zu erkennen und liegt meist am Rande eines nur schwach gefärbten Protoplasmas. In den Teilen, wo die Neubildung als Tumor imponirt, sind auch nekrotische oder mit stark granulirtem Protoplasma erfüllte, nur sehr schwach tingirte Zellen anzutreffen. Die Rundzellen liegen nun nicht frei nebeneinander, sondern sie sind in ein zartes Retikulum eingelagert, welches z. T. vollkommen homogen und kernlos ist, z. T. aber auch aus feinen, spindelförmigen, kernhaltigen Zellen besteht. Das Vorkommen der letzteren ist hauptsächlich auf die Nähe der oben erwähnten, näher beschriebenen und sicher als neugebildet anzusehenden Gefässe beschränkt.

Hier sowie in der Umgebung der grösseren Blutbahnen, der Verzweigungen der Arterie und Portalvene ist das Stroma der Neubildung durch das Auftreten der erwähnten, länglichen, spindelförmigen Zellen mehr ausgeprägt als in den Teilen, welche nach dem Centrum zu liegen und zwischen die Balken der Acini vorgedrungen sind. Häufig sieht man sogar, dass die Adventitia der grösseren Gefässe an sehr vielen Stellen mit den den Hauptbestandteil der Neubildung ausmachenden Zellen eine solche innige Verbindung eingegangen ist, dass die Grenzen der Gefässwand nur bis zur Muscularis deutlich zu konstatiren sind, während die Structur der Adventitia an sehr vielen Stellen durch Einlagerung langer Reihen der erwähnten Rundzellen verwischt ist. Ein Unterschied in Bezug auf das eben geschilderte Verhalten der Gefässwände besteht in sofern, als dasselbe bei

der Portalvene in weitaus höherem Masse der Fall ist als bei der Arterie. Bei der ersteren ist die Mitbeteiligung der Gefässwand oft so hochgradig, dass nur noch eine ganz zarte Intima zu erkennen ist. Die Centralvenen sind niemals in den Prozess mit hineingezogen. Ziemlich viel Mühe bereitet das Aufsuchen der Gallengänge, da ihr Epithel, durch Druck verändert, bei schwacher Vergrösserung den Rundzellen sehr ähnlich sieht. Eine besondere Erwähnung verdient noch das Verhalten der Stromas in den grossen Tumoren. An gut ausgepinselten Stellen findet man vielfach deutlich feine, spindelförmige Zellen, welche mit einander anastomosiren und häufig in langen Zügen den Tumor durchziehen.

Es schliesst sich an diese Beschreibung gleich der Referat über Fall II hier an, damit bei der späteren Erörterung ein Vergleich der betreffenden Befunde möglich ist. Da es sich nun um ein Sektionsresultat handelt, welches wegen seines vielgestaltigen Bildes ein erhöhtes Interesse verdient, auch in der neueren Litteratur ein so genaues Sektionsprotokoll nicht bekannt gegeben ist, so möge dasjenige des folgenden Falles in toto hier Platz finden.

Sektion am 25. Januar 1893. Gustav Fr., 13 Jahr alt. Jugendliche, männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand und von gracilem Körperbau. Diffuse, blassrote Totenflecke an den abhängigen Partien des Körpers. Ziemlich starke Oedeme an den unteren Extremitäten. Hautdecken dünn, blass, Abschürfungen. Muskulatur des Truncus blass, spärlich. Fettpolster über Brust und Bauch atrophisch, gelbbraun, leicht ödematös.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle befinden sich circa 2 Liter einer klaren Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Dieselbe ist hellgelb und auch in den tiefsten Schichten ohne Beimengungen. Die Brustorgane liegen in normaler Lage, das Netz ist emporgeschlagen. Es bestehen ziemlich starke Adhaesionen zwischen Leber und Zwergfell, sowie

zwischen der Milz und ihrer Umgebung. Zwergfellstand R: U. R. d. V. L: O. R. d. VI. Rippenknorpels. Peritoneum und Darmserosa blass und intakt.

Nach Fortnahme der Sternums sind die Lungen nur wenig zurückgesunken. Die Pleurablätter der linken Lunge sind fest und in ganzer Ausdehnung mit einander verwachsen. Die Pseudoligamente sind gallertig, ödematös; in den von Verwachsungen freien Partien findet sich eine geringe Menge klarer, seröser Flüssigkeit.

Die rechte Lunge liegt frei in der Pleurahöhle. Die Pleura pulmonalis ist mit gallertig ödematösen Beschlägen versehen, die zu Adhaesionen der einzelnen Lappen unter einander geführt haben; nach deren Fortnahme erscheint die Pleura glatt und spiegelnd. Im Mediastinum finden sich nun grosse Mengen erbs- bis wallnussgrosser und grösserer Lymphdrüsen, die stark geschwollen, an Zahl bedeutend vermehrt zu knolligen Tumormassen vereinigt, sich im Verlauf der grösseren Gefässe vorfinden. Sie begleiten in besonders grossen Mengen die Aorta, die in ihrem Verlauf vollkommen von ihnen umgeben erscheint. Vielfach perlschnurartig in Packeten angeordnet finden sie sich im Verlauf der Carotiden, der Subclavia, sowie der Cruralarterien; sie finden sich massenhaft im periportalen und retroperitonealen Bindegewebe. Mit den umliegenden Organen sind sie nirgends verwachsen, auch selbst meist von starker, bindegewebiger Kapsel umgeben, von sehr derber, fester Konsistenz; auf dem Durchschnitt von blassem, transparentem Aussehen, das nur in den grössten Exemplaren durch gelbweisse oder rein-weisse, anscheinend fettige oder fibröse Partien unterbrochen wird.

Im Herzbeutel stark vermehrtes, klares Transsudat in einer Menge von etwa 50 ccm. Das Herz ist klein, Epicard getrübt und sulzig ödematös, mässige Mengen ödematösen subpericardialen Fettes an der Vorderfläche des rechten Ventrikels. Die venösen Ostien sind für den Zeigefinger beiderseits bequem durchgängig. Im Conus pulmonalis

ein kleines, sehr helles Speckhautgerinnsel. Inhalt der Herzhöhlen auffallend blasses, wässrig aussehendes, dünnflüssiges Blut und spärliche, frische Gerinnsel. Endocard der Mitralis und des ganzen rechten Herzens durchaus zart und intakt. Endocard im linken Ventrikel, namentlich an der Basis der Aortenklappen leicht fibrös verdickt. Fetteinlagerungen in der Intima des Anfangsteils der Aorta. Myocard etwas blass, feucht, transparent, im ganzen von gesundem Aussehen. Die Lymphdrüsen am Halse sind vergrössert und schiefrig indurirt.

Aus dem Hauptbronchus der linken Lunge entleert sich reichlich seröser Schaum. Die Bronchialmukosa ist mit zähem Schleim belegt, leicht verdickt und gerötet. Die grösseren Äste der Lungenarterie sind ohne Inhalt. Das Organ ist von entsprechender Grösse, auffallend schwer, namentlich in den hinteren Partien von gleichmässig derber Consistenz; Knistern findet sich bei Berührung weniger Partien, namentlich am freien Rande.

Auf dem Durchschnitt bildet das Organ ein sehr verschiedenartiges Aussehen. Die Spitze bis etwa zur Hälfte des Oberlappens wird gebildet, von einem braunrötlichen, glasig durchscheinendem Gewebe, das bei hohem Blutgehalt, völlig aufgehobenem Luftgehalt feuchte, glatte Schnittfläche zeigt; in diesen Partien ist das intralobuläre Bindegewebe stark vermehrt und verdickt und finden sich anscheinend subpleuralen Lymphdrüsen entsprechende, verkalkte bis erbsengrosse Partien. Der Rest des Oberlappens, sowie ein Teil des Unterlappens bildet ein ebenfalls derbes und luftleeres Gewebe, das auf dem Durchschnitt ein gelb-opakes, teilweise graupigmentirtes Aussehen zeigt und mit gelbweissen, glänzenden, feuchten, in Gruppen zusammenstehenden Körnchen bestreut ist. Eine Partie von gleichem Aussehen findet sich ausserdem an der Zwergfellsfläche des Unterlappens in etwa Wallnusgrösse; an dieser Stelle ist die Pleura sehr verdickt, in $\frac{1}{2}$ Centimeter dickes, knorpelhartes, kugelig über das Niveau prominirendes Gebilde

verwandelt. Die übrigen Partien des Unterlappens sind sehr feucht, der Luftgehalt stark herabgesetzt. Auf dem Durchschnitt quillt eine Menge klaren Serums über die Schnittfläche. Ebenso verhalten sich die erwähnten, von den oben beschriebenen Affektionen nicht betroffenen Partien am freien Rande.

Die rechte Lunge verhält sich in Bezug auf Bronchien und Arterien wie die linke. Das Organ ist gross und schwer, lässt namentlich an der Spitze härtere Partien durchfühlen, die sich auch sonst im Oberlappen finden und den mittleren Partien der linken Lunge in ihrem Aussehen entsprechen. Der Parenchym der ganzen übrigen Lunge ist von gleichmässiger, ziemlich derber Consistenz, jedoch überall lufthaltig und sehr feucht. Durch die ganze Lunge verstreut findet sich eine grosse Menge hellweissgrauer, transparenter vielfach in Gruppen stehender, nirgends verkäster, miliarer und submiliarer Knötchen.

Die Schleimhaut des Zungengrundes ist intakt. Die Tonsillen, namentlich die linke stark geschwollen. Letztere ist in ein schiefrig pigmentirtes, von Höhlen durchsetztes Gewebe verwandelt. Auf der Oberfläche mit grünlich-grauer, anscheinend nekrotischer Schleimhaut bedeckt. Die Milz ist mit ihrer Umgebung ziemlich fest verwachsen, sehr bedeutend vergrössert, besitzt eine grösste Länge von 17, grösste Breite von 10, grösste Höhe von 6 cm. Die Kapsel zeigt cirkumskripte Verdickungen. Das Organ ist sehr fest und derb. Auf dem Durchschnitt sehr blutreich. An Stelle der Follikel finden sich vielfach in Gruppen zusammenstehende, konfluierende Gebilde, die hirsekorn-, bis linsen-, bis erbsengross über die Schnittfläche leicht prominierend, weiss-gelb fibrös aussehend, den bei weitem grössten Teil des Parenchyms einnehmen. Trabekularsubstanz nicht verdickt.

Das Mesenterium durch die eingangs beschriebenen Drüsen in ein kurzes, dickes Gebilde verwandelt, das nur wenig Fettgewebe erkennen lässt.

Schleimhaut des Duodenums von der Papille abwärts gallig gefärbt; Ductus choledochus durchgängig.

Die Leber ist grösser als normal, von weicher Consistenz die Kapsel vielfach verdickt. Schon von aussen zeigen sich im Parenchym der Leber reichlich gelbweisse Einlagerungen. Dieselben durchsetzen in Gestalt grösserer Tumoren den linken Leberlappen, während im rechten nur kleine, weissliche, anscheinend auf das interacinöse Gewebe beschränkte, ähnliche Gebilde sich finden. Auf der convexen Oberfläche des rechten Lappens finden sich subcapsulär eine grosse Menge flacher, weissgelber, wenig in das Parenchym eindringende Gebilde, die im übrigen den im Parenchym beschriebenen gleichen. Die Leber ist im ganzen blutreich; auf den Querschnitt zeigen sich die der Pfortader angehörigen Gefässwandungen stark verdickt, markig infiltrirt, von weiss-gelber Farbe und bieten somit ein den Tumoren völlig gleichendes Aussehen.

Die Magenschleimhaut mit glasigem Schleim belegt; im ganzen blass und intakt. Pankreas ohne Besonderheiten.

Die linke Niere mit normal weitem Ureter, grosser langgestreckter Nebenniere, deren Substanzen auf dem Durchschnitt normale Zeichnung darbieten, leicht löslicher Kapsel und platter Oberfläche.

Die Niere entspricht in ihrer Grösse annähernd dem Organ eines verwachsenen Mannes; zeigt auf ihrer Oberfläche Stellen, deren Venae stellatae stark gefüllt von anderen blassen, fast weissen Partien deutlich abstechen. Auf dem Durchschnitt ist die Niere sehr blass, gleichmässig in Mark und Rinde; in beiden Partien finden sich Einlagerungen weisser Kugeln und in der sonst transparenten Rinde ausgedehnte weiss-opake Flecken. Die Schleimhaut des Nierenbeckens ist intakt.

Die rechte Niere verhält sich im ganzen entsprechend, nur sind hier und da weisse Partien in grösserer Anzahl vorhanden.

Die Aorta ist eng, zart, von auffallend weisser Farbe, das Lumen durch die beschriebenen Drüsen nirgends besonders eingeengt.

Die Sektion des Darmes giebt keinerlei pathol. Befund.

Schädeldach symmetrisch, blutarm, mit der Dura nicht verwachsen. Letztere nicht gespannt, nicht verdickt. Im Sinus longitudinalis wässriges Blut. Durainnenfläche von von ziemlich dicken, membranösen Auflagerungen bedeckt. Die Membranen sind geschichtet, feucht, im ganzen blass, von reichlichen kleineren, stark gefässhaltigen Partien durchsetzt. Die Meschenräume der Pia, namentlich in den abhängigen Partien mässig stark ödematös.

Pia der Basis zart und die Gefässe daselbst ohne Einlagerungen. In den Seitenventrikeln, deren Hinterhörner ziemlich stark entwickelt sind, klares Serum, desgleichen im 3. und 4. Ventrikel.

Die Gehirnsubstanz ist in allen Teilen blass, ziemlich fest und feucht.

Bei der mikroskopischen Betrachtung erweist sich die Leber von einer Anzahl meist runder oder durch Vereinigung benachbarter Knoten polymorpher Tumoren durchsetzt, welche dem Verlauf der Glisson'schen Kapsel folgen. Oft ist die Entfernung zweier benachbarter Knoten so gering, dass nur eine schmale, aus wenig Leberzellen bestehende Brücke zwischen beiden ausgespannt ist, oft ist durch eben begonnenen oder schon weit vorgeschrittenen Schwund der Leberzellen die Vereinigung zweier oder mehrerer solcher Gebilde zu einer mit ziemlich unregelmässigen Konturen versehenen Tumormasse herbeigeführt, ebenso häufig aber stehen sie durch bandartig, langgestreckte Züge der Neubildung angehörigen Gewebes mit einander in Verbindung.

Eine fast gleiche Verschiedenheit weist die Abgrenzung der Tumoren gegen das Leberparenchym auf, denn bei sehr vielen bildet ein mehr oder weniger breiter, heller Hof eines ziemlich kernreichen, aus einzelnen Fibrillen

bestehenden Bindegewebes die Grenze, oft aber geht die Tumormasse auch ohne eine solche in das Lebergewebe über. Vom Rande einer solchen Begrenzung ziehen verschiedentlich solche bandartigen Streifen in das Innere der Knoten hinein, wo sie sich durch die Verschiedenheit ihrer Struktur gegenüber der der Neubildung deutlich verfolgen lassen. Da diese Erscheinung meist nur an grösseren unregelmässig gestalteten Tumoren auftritt, so liegt es nahe diese Züge als Reste der Abgrenzung zweier konfluirter Knoten anzusprechen.

Die Neubildung selbst bietet einen sehr interessanten Befund; sie besteht in der Hauptsache aus retikulärem Gewebe, in welches grössere Massen von Rundzellen eingelagert sind. Diese Rundzellen weisen aber in Form und Grösse die mannigfachste Verschiedenheit auf. Die kleinsten sind meist vollkommen rund, 5–6 μ gross; zum Teil ist ihr Kern deutlich gegen das hellere, homogene Protoplasma abgesetzt, z. T. ist eine Differenzirung zwischen beiden Bestandteilen nicht zu erkennen. Die mittelgrossen, bis 10 μ im Durchmesser messenden, haben eine ziemlich unregelmässige Gestalt, indem sie mehr eine ovale, längliche, sogar cylindrische Form annehmen. Die grössten Zellen

das grösste, beobachtete Mass betrug 15 μ – sind rund oder eiförmig. Sie erinnern lebhaft an die in Tuberkel auftretenden Riesenzellen; es tritt in den meisten ein dunkel tingirtes, vielfach verschlungenes Chromatin-Gerüst neben einem homogenen Protoplasma deutlich zu Tage; indessen werden auch Zellen von dieser Grösse durch ein jedenfalls durch Druck verursachtes, dichtes Zusammenlagern mehrerer Rundzellen vorgetäuscht.

In den grösseren Tumoren sind diese zelligen Elemente bedeutend spärlicher geworden; hier hat der Stroma einen ausgesprochenen bindegewebigen Charakter angenommen. Die Zellen sind meist lange Spindelzellen mit deutlicher Intercellularsubstanz, welche in einzelnen Bündeln beisammen liegen und in welligen Zügen die Tumormasse

durchkreuzen; sie gehen oft in einander über, strahlen nach den verschiedensten Richtungen aus und bilden häufig kreisförmige Ringe, wobei sie meist eine grössere Anzahl Rundzellen einschliessen.

Solche Stellen, wo die dicht aneinander gelagerten Rundzellen durch den auf ihnen lastenden Druck eine mehr oder weniger längliche, ja oft cylindrische Form angenommen haben, gleichen wegen des epithelähnlichen Charakters in gewisser Beziehung den Zapfen, wie wir sie von carcinomatösen Neubildungen her kennen. Wohl zu unterscheiden hat man sie von den ebenfalls in den meisten Tumoren nachweisbaren Querschnitten der grösseren, mit stark verdickten Wandungen versehenen Gallengängen. In den meisten Fällen wird die Unterscheidung zwischen diesen beiden Gebilden dadurch erleichtert, dass sich das Lumen des Gallengangs ohne weiteres nachweisen lässt; dann aber bietet auch die regelmässige Anordnung der Gallengangsepithelien gegenüber dem unregelmässigen Aneinanderlagern der veränderten Rundzellen einen bemerkenswerten Unterschied.

Bei den grösseren und auch einem Teil der kleineren Tumoren kann man nun ja nach der Art der Zelle, welche jedesmal vorwiegt, zwei häufig auch drei Zonen unterscheiden. Zunächst dem umgebenden Lebergewebe kommt der äussere Bezirk. Dieser ist oft von erheblicher Breite und wird gebildet von den oben erwähnten kleinen und mittelgrossen Rundzellen, welche in ein meist homogenes, hie und da von Spindelzellen durchsetzter, faseriger Bindegewebe eingelagert sind.

Der Hauptbestandteil der zweiten, bei den kleinen Tumoren häufig das Centrum bildenden, bei den grösseren meist ringförmig um dasselbe herumziehenden Zone macht ein feines Maschenwerk aus, welches von äusserst zarten Fäden gebildet wird. Dasselbe ist nun wie übersät mit runden, dunkelgefärbten Körnern, welche stets nur auf den Verlauf dieses Maschenwerkes beschränkt bleiben. Die

Grösse dieser Körner schwankt zwischen einem eben sichtbaren Pünktchen und einer 3μ grossen runden Zelle.

Die Färbung mit Alaunkarmin ist ebenso wenig wie die Safraninfärbung geeignet, über die Natur dieses Maschenwerkes genügenden Aufschluss zu geben. Mit diesen Färbungsmethoden, von denen die Safraninfärbung wegen ihrer scharfen Kernfärbung bei den vorliegenden Untersuchungen die brauchbarsten Bilder ergeben hat, erhält man von diesem Tumorbezirk ein Bild, bei welchem sich von einem mit dem Grundton der Farbe mehr diffus gefärbten Untergrund ein wirres Flechtwerk homogener, glänzender Faserzüge abhebt, welches wie mit feinem Staub bestreut erscheint. Nur an den Randpartien sind einzelne Maschenräume, in welche eine oder mehrere Rundzellen eingelagert sind, deutlich zu erkennen.

Zu beiden Seiten dieser Züge liegen nun die oben erwähnten, bis 15μ grossen Zellen, meist in grösserer Anzahl zusammengelagert. Sie zeigen meist ein helles Protoplasma, von dem sich ausser dem Kern meist an der Peripherie entlang eingelagerte ebenfalls feine, scharf gefärbte, runde Körnchen abheben. Da über diese Zellen und ihre Einlagerungen noch ausführliche Mitteilungen erfolgen werden, wenden wir uns nun zu der in einzelnen Tumoren besonders ins Auge fallenden dritten Zone. Sie liegt von dem eben beschriebenen, faserigen Netzwerk umgeben meist im Centrum der Geschwulstmasse. In der Regel nimmt das Auftreten der zelligen Einlagerungen und der oben erwähnten Körnchen allmählich und ohne scharfe Grenze nach der Mitte zu ab und verschwindet bald fast völlig. Wir haben hier nur noch ein meist kernloses Bindegewebe vor uns, welches den Farbenton gewöhnlich nur in geringem Grade angenommen hat und wie mit feinsten Staubbörnchen übersät erscheint. Eine weitere Veränderung können diese Stellen noch dadurch erfahren, dass sie in eine feine, faserige, hie und da auch homogene, strukturlose Masse umgebildet werden.

Ebenso wie die Gallengänge, welche wie schon bereits erwähnt häufig in Wucherung begriffen sind, lassen sich auch grössere und kleinere Gefässe, Arterien mit leicht verdickter Wandung, wie feine langgestreckte Capillaren in den Tumormassen nachweisen.

Durch die Entziehung von Nährmaterial und den Druck, welchen die Neubildung auf das angrenzende Lebergewebe ausübt, ist natürlich dasselbe in grösserem oder geringerem Grade in Mitleidenschaft gezogen. An einigen allerdings vereinzelt Stellen ist das Lebergewebe vollkommen degenerirt und in eine feinkörnige, grünelbes Pigment enthaltende Detritusmasse verwandelt. An anderen Orten zeigen die Zellen zwar noch bestimmte Konturen, indessen ist die Form der einzelnen sehr verschieden. Meist sind sie in lange, schmale Gebilde umgewandelt, deren Protoplasma stark getrübt ist und viel Pigment enthält. Der Kern lässt sich häufig nur sehr schwach färben. Daneben erscheinen, und zwar in der Regel in unmittelbarer Nähe der Neubildung eine Anzahl glänzender, homogener, kreisrunder Lücken. Sie sind offenbar hervorgerufen durch Fetttropfen, welche in den Leberzellen abgelagert waren und nun bei der Alkoholhärtung extrahirt sind. Oft erreichen diese Lücken eine solche Grösse, dass nur noch ein schmaler Protoplasmasaum vom Zellleib übrig geblieben ist, in welchem der durch das Anwachsen der Fetttropfchen nach der Peripherie hingedrückte Kern eingeklemmt ist.

Die beiden berichteten Fälle sind in mehrfacher Beziehung interessant. Zunächst haben wir zwei Formen des Lymphoms vor uns, welche den Eindruck erwecken, als ob sie Produkte zweier von einander vollkommen verschiedenartiger Affektionen wären. Im ersten Falle tritt uns eine Neubildung entgegen, welche lebhaft an eine leukaemische Infiltration erinnert. Erst durch Praeparation konnten die für die Diagnose wichtigen Momente zur Anschauung gebracht werden. So konnte das Stroma nachgewiesen werden,

in welches die Rundzellen eingebettet liegen. Dass dasselbe nicht immer homogen und kernlos war, zeigten zarte Züge von feinen Spindelzellen, welche namentlich von der Wand der feinen durch den Tumor ziehenden Gefässe ihren Ursprung nehmen. Diese Blutbahnen sind aber sicher als neugebildete anzusehen, denn mit Hülfe der Injection der Leberarterie, welche eine äusserst genaue Beobachtung der einzelnen Verzweigungen ermöglicht, ist bei ihnen einmal ein Verlauf festzustellen, wie er normal nicht vorkommt, dann aber schützt der Nachweis der ebenfalls gut injicirten Kapillaren der Leberarterie mit ihrem typischen, die einzelnen Leberbalken umfassenden Verlauf vor Verwechselung mit diesen.

Der Einwand, dass es sich im vorliegenden Falle um eine leukämische Infiltration handeln könnte, die Gefässe daher sekundär durch das auf das Lebergewebe ausgeübten Reiz zur Entwicklung gelangt wären, wird dadurch hinfällig, dass an einigen an der Injection frei gelassenen Stellen im Gefässlumen keine Anhäufung von Rundzellen zu konstatiren war, wie wir sie doch bei einer so gewaltigen Infiltration dann hätten sehen müssen. Auch ist es ferner ein geradezu differenzial-diagnostisches Merkmal zwischen leukaemischem Lymphom und der von diesem oft nur schwer zu unterscheidenden weichen Form unseres Tumors, dass der erstere nie in der Weise diffus durch das ganze Lebergewebe hin verbreitet ist, sondern in mehr oder weniger scharf abgegrenzten Tumoren auftritt.

So dürfte denn der erbrachte Nachweis, dass wir im vorliegenden Falle ein reichlich entwickeltes homogenes, an einigen Stellen sogar bindegewebiges Stroma vor uns haben, dass die im Tumor auftretenden Gefässe als neugebildete anzusprechen sind, uns die Berechtigung geben, die Neubildung als eine wirkliche Metastase anzusehen.

Aber auch in anderer Beziehung ist der berichtete Fall sehr bemerkenswert. Wir finden nämlich bei einer so geringen Beteiligung der Lymphdrüsen — nur die Mesen-

terialdrüsen und die in der Nachbarschaft des Pylorus befindlichen waren pathologisch verändert — eine solche ausgebreitete Metastasenbildung. Gerade die geringe Lymphdrüsenhyperplasie, die pathologischen Veränderungen der Milz, die ausgebreiteten Metastasen in der Leber, den Nieren und dem Knochenmark könnten zugleich mit dem Bedenken gegen die Beweiskraft des mikroskopischen Befundes Veranlassung geben, die Berechtigung der Diagnose „Pseudoleukaemie“ in Frage zu ziehen. In diesem Falle muss dann nur die in *vita* vorgenommene Blutuntersuchung ausschlaggebend sein.

Dass die „Pseudoleukaemie“ unter obigem Bilde verlaufen kann, beweist die Veröffentlichung Eberth's¹⁾, in welcher die Sicherheit der Diagnose durch die Blutuntersuchung gegeben ist und die ausserdem noch dadurch hohe Bedeutung beanspruchen darf, weil bei der Untersuchung des Blutes zum ersten Mal festgestellt wurde, dass eine auffällende Verminderung der roten und farblosen Blutkörperchen vorlag. Da der betreffende Fall eine auffällende Ähnlichkeit mit dem unsrigen besitzt, so soll er hier noch kurz angeführt werden: „Es handelt sich um ein 9½ jähriges Kind, welches unter mässigen Fiebererscheinungen plötzlich erkrankte und schon nach 11 tägigem Krankenlager in Folge rapiden Kräfteverfalls zu Grunde ging. Die Sektion ergab, dass bei einer ganz geringen Lymphdrüsenanschwellung — auch hier waren es wieder die Mesenterialdrüsen — ganz bedeutende Metastasen in der Leber, den Nieren entstanden waren. Die uns interessirenden Stellen des Sektionsprotokolls sind nun folgende: Die Schleimhaut des Magens ist blass, aber ziemlich geschwellt, enthält eine grosse Zahl erbsengrosser an der Oberfläche mitunter erweichter, markiger Einlagerungen. An der Oberfläche beider Nieren finden sich zahlreiche erbsen- bis bohnergrosse, theils isolirte, theils zu Gruppen vereinte, flache Knoten. Ausser diesen besitzt die eine Niere 4, die andere 3 fast kirschkerngrosse

1) Virchow's Archiv Bd. 49. S. 64.

Tumoren. Das eigentliche Nierenparenchym tritt nur an wenigen Stellen zu Tage und ist nach hier von zahlreichen, hirsekorn- bis linsenkorngrossen, wenig prominirenden weisslichen Einlagerungen unterbrochen. Sämtliche Knoten sind von weisslicher Farbe, in den oberflächlichen Partien durch starke Injectionen und Ecchymosirung rot.

Die Nierenkapsel adhaerent, besonders über den Tumoren fester an der Oberfläche. Auch auf dem Durchschnitt ist nur wenig von dem eigentlichen Nierenparenchym sichtbar. Die Schnittfläche zeigt überall die gleichen, markigen, weisslichen und oft sehr gefässreichen Neubildungen, die bald gleichmässige, mächtige Infiltrationen, bald umschriebene, über die Schnittfläche quellende Tumoren bilden. Die Leber ist normal gross und blass; zeigt unter der Serosa 4 flache, 1,5 cm breite, 2 mm dicke Einlagerungen von markiger Consistenz. Auch im Parenchym finden sich mehrere solche Neubildungen zerstreut.

Auch Cohnheim¹⁾ hat einen Fall von weichem Lymphom bekannt gegeben, bei dem nach Verlauf eines halben Jahres der Exitus eintrat. Bei der in vita vorgenommenen Untersuchung des Blutes war festgestellt, dass die körperlichen Elemente des Blutes abgenommen hatten, das Verhältnis der farblosen zu den roten Blutkörperchen keine Abweichung von der Norm darbot. Es war wiederum die Leber, welche der Sitz ausgebreiteter das Parenchym diffus durchsetzender Metastasen geworden war. Cohnheim²⁾ betont besonders die diffuse Gestaltung der Neubildung gegenüber der mehr herdweisen Ablagerungen bei der Leukaemie. War es der ungewöhnliche Sektionsbefund, welcher bei unserem 1. Falle bemerkenswert erschien, so zeigte die mikroskopische Untersuchung des zweiten Falles so überraschende Bilder, dass zum weiteren Studium derselben die verschiedensten Farbereagentien versucht wurden. Wie mit der Alaunkarmin zur Saffraninfärbung schon ge-

1) Virchow's Archiv Bd. 33.

2) Allgem. Pathologie I. 1882.

funden, waren die im Tumor auftretenden Rundzellen von der mannigfaltigsten Grösse und Form. Könnten nun auch die kleinen und mittelgrossen durch die Übereinstimmung mit Lymphkörper und Leukocyten ihre Erklärung finden, so war doch mit Hülfe dieser Färbungsmethoden keine Klarheit zu gewinnen über die Bedeutung der grossen ovalen oder runden Zellen. Dieselben, wie Langhans es gethan hat, als Riesenzellen anzusprechen, verbot schon die mannigfache Grössenverschiedenheit der in dem Zelleib erscheinenden, dunkeltingirten Elemente, wie sie bei der Saffraninfärbung mit Oelimmersion sehr schön zu erkennen war. Die wiederholt nach Ehrlich vorgenommene Färbung auf Mastzellen führte zu keinem Resultat.

Goldmann¹⁾ hat nun im Centralblatt für allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie (Bd. III) einen Beitrag zur Lehre des malignen Lymphoms gegeben, in welchem er sich auch in hervorragender Weise mit den verschiedenen, in der Neubildung vorhandenen Rundzellen beschäftigt. Bei seinen Untersuchungen hat er sich hauptsächlich des von Ehrlich modifisirten Biondi-Heidenhain'schen Farbgemisches bedient und damit sehr aufklärende Bilder erhalten.

Er hat seine Beobachtungen, namentlich an Lymphdrüsen gemacht und kommt zu ungefähr folgendem Resultat: In der Nachbarschaft von Lymphknötchen sah er in den Spalten des rosarot gefärbten Bindegewebes zahlreiche Leukocyten, welche in Bezug auf Gestalt und Grösse den verschiedensten Schwankungen unterworfen waren. Die Granula, welche sich je nach der Dauer der Farbeinwirkung orange bis rot gefärbt hatten, erfüllten oft den Zelleib in solcher Menge, dass sie den grüntingirten Kern häufig verdeckten. Sie waren durchweg von gleicher Grösse und in regelmässiger, kettenförmiger Anordnung gelagert. Ferner waren eine grössere Anzahl kleinerer, ebenfalls granulirter Rundzellen in einem feinmaschigen Retikulum eingeschlossen;

1) Goldmann. Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie Bd. III.

die einzelnen Anhäufungen waren von einander durch breitere Bindegewebszüge getrennt. Als weitere Elemente fand er mehrkernige Zellen, welche sich nur in geringerem Grade färben liessen; besonders trat bei diesen die Lagerung der Kerne hervor, welche in Kranzform angeordnet der Peripherie der Zelle näher gerückt waren. Die zum Studium der granulirten Zellen angewendete Doppelfärbung mit Eosin- und Haematoxylin führte zu dem Ergebnis, dass Goldmann die granulirten Elemente, welche eine hellere Eosinfarbe angenommen hatten und von den benachbarten Lymphocyten leicht zu unterscheiden waren, den eosinophilen Zellen Ehrlichs gleichsetzt. Er glaubt dies mit um so grösserem Rechte thun zu dürfen, als vorgenommene Kontrolluntersuchungen an dem Blute Leukaemischer zeigten, dass die hier in so hohem Masse vermehrten eosinophilen Zellen sich in Bezug auf Grösse, tinctorielles Verhalten u. s. w. vollkommen ebenso verhielten wie die granulirten Zellen in dem vorliegenden Präparat.

Den eigenthümlichsten Befund bildeten nun grosse platte, potygonale Zellen. Sie waren in die einzelnen Bündel des Bindegewebes eingelagert. Das Protoplasma war rot, der grosse, zuweilen aus mehreren Theilstücken zusammengesetzte Kerne hellgrün gefärbt. Das Protoplasma dieser Zellen zerfiel nun in regelmässig abgetheilte Felder, von denen jedes nun wieder verschiedenen grosse Kugeln enthielt. Die Kugeln selbst zeigten ein verschiedenes Verhalten gegenüber den färbenden Reagentien. Denn während die einen den roten Ton der Protoplasmafärbung beibehalten hatten, erschienen die anderen wieder hell- bis dunkelviolett.

Über die Bedeutung dieser „Kugelzellen“ äussert er sich ebenfalls: Er bringt die kleinen kugeligen Einlagerungen mit den erwähnten grossen violetten Kugeln in Verbindung, indem er letztere für eine ältere Form der ersteren Ansicht und in ihnen den Beweis für die von Ehrlich angenommenen Reifung specifischer Granulationen innerhalb der Zellprotoplasmen erblickt. Er ist der Meinung,

dass die Kugeln von Stoffwechselprodukten der Zellprotoplasmen gebildet werden, sie durch Confluenz kleinerer zu solcher Grösse anschwellen und dann, nachdem sie sich entsprechend ihrem Wachsthum chemisch-tinctoriell verändert haben, von der Zelle ausgeschieden werden.

Die Färbungen Goldmanns sind an dem zur Untersuchung stehenden Präparat von uns wiederholt vorgenommen worden. Das Resultat, welches es betrifft der granulirten Zellen gehabt hat, kann von uns bestätigt werden; das Verhalten derselben sticht sehr gegen die umliegenden Lymphocyten ab und es gleicht ihr Bild vollkommen dem vom Ehrlich gegebenen.

Nicht ganz dieselben Befunde ergab die Färbung mit dem Ehrlich-Biondi'schen Farbgemisch. Der Grund für diese Differenz mag wohl darin liegen, dass die von Dr. Grübler-Leipzig modificirte Färbungsmaterial zur Anwendung kam. So konnten denn wohl die kugeligen Einlagerungen in der Zelle constatirt werden, nicht aber die von Goldmann betonten Farbennüancen auch nur an irgend einer Stelle des Präparates entdeckt werden.

Im 132. Bande von Virchow's Archiv veröffentlicht Touton¹⁾ eine Abhandlung über „Russel'sche Fuchsin-körperchen und Goldmann'sche Kugelzellen“ und macht darin die oben erwähnten Protoplasmaeinschlüsse zum Gegenstand seiner Betrachtung. Er hat dieselben nun sowohl im Bindegewebe als auch im Gefässlumen beobachtet und zwar diese Wahrnehmung schon mit Hülfe der Alaunkarmin- und Safraninfärbung machen könne. Geradezu als Reagenz auf diese Kugeln wird von ihm Weigerts Fibrinfärbungsmethode angegeben. Touton hat nun das Vorkommen dieser freien Kugeln in den Blutgefässen beobachtet und zwar hat er sie einzeln als auch in Gruppen von 4–6 bei einander angetroffen. Er betrachtet diese Kugeln, welche in Bindegewebszellen, bezw. deren Abkömmlinge, vielleicht auch in Leukocyten vorkommen, als aus dem Blut hervor-

1) Touton. Virchow's Archiv Bd. 132.

gegangen und zwar aus einer in den Blutgefässen vorhandenen, homogenen, hyaline Thromben bildenden Substanz. Nach seiner Meinung treten sie überall dort auf, wo Störungen in der Cirkulation und Alteration der Blutbeschaffenheit vorhanden ist.

Um auch diese Nachricht über die Beziehung der fraglichen kugeligen Gebilde zu dem Weigert'schen Verfahren einer eingehenden Beurteilung zu unterwerfen, wurde dasselbe nach Toutons Angaben von uns angewendet.

Es wurden äusserst dünne Paraffinschnitte gefärbt und zwar dienten Saffranin, Alaunkarmin und Lithioncarmin zur Kernfärbung, an welche sich dann die Weigertsche Fibrinfärbung anschloss. Das Bild, welches mit Hilfe dieser Methode gewonnen wurde, war ein äusserst überraschendes.

Die in der oben erfolgten mikroskopischen Beschreibung erwähnte zweite Zone des Tumors, welche gebildet wurde von einem diffus gefärbten, faserigen, wirr durch einander liegenden Netzwerk, stellte sich mit der Fibrinfärbung als violett tingirtes, aus feinsten Fasern bestehendes Geflecht dar, welches in den von ihnen gebildeten Maschen meist zellige Gebilde einschloss. An verschiedenen Stellen waren diese Zellen nekrotisch geworden; das noch vorhandene Zellprotoplasma hatte jedesmal nur eine diffuse Färbung der angewendeten Kernfärbungsmittel angenommen. Vollkommen kreisrunde, von äusserst feinen Fäden gebildete Maschen erscheinen überall dort, wo die angrenzenden Leberzellen der fettigen Degeneration unterworfen waren und direkt mit diesem Teil des Tumors zusammentrafen. Die oben vorgebrachte Darstellung, dass das Fasernetz bei den kleinen Tumoren das Centrum bildet, während es bei den grösseren in der Regel noch eine der Nekron mehr oder weniger stark anheimgefallene Masse einschloss, fand mit Hilfe der Fibrinfärbung ihre volle Bestätigung. Denn an diesen Stellen war das sonst so scharf ausgeprägte Netzwerk vollkommen verschwunden und hatte einem nahezu homogenen, scholligen Gebilde Platz gemacht. Die ganze

Region dieses erwähnten Fibrinnetzes war nun vollkommen übersät mit den oben beschriebenen, aber sichtbaren, bis zur Grösse von ungefähr 3μ heranwachsenden, dunkel tingierten Körnchen. Dieselben verhalten sich den Färbereagentien gegenüber in genau übereinstimmender Weise wie die oben mehrfach erwähnten kugeligen Einschlüsse in den grossen Zellen. Letztere finden sich, am deutlichsten auf der Peripherie des Fibrinnetzes ausgeprägt, in den Maschenräumen vor und lassen in ihrem Innern die dunkelblau tingierten, runden Körper gut erkennen. Oft ist die Anhäufung dieser Kugeln so erheblich, dass durch sie der Kern völlig verdeckt wird, häufig ist aber dieser nach dem Rande der Zelle hin verschoben.

Die Vorgänge der pathologischen Fibringerinnung hat Hauser¹⁾ einer sehr eingehenden Untersuchung unterworfen. Nach ihm sind die in den Fibrinfäden eingeschlossenen Bindegewebszellen oder Leukocyten in hohem Grade an der Fibrinausscheidung beteiligt. An allen diesen Zellen sind nämlich Erscheinungen zu beobachten, welche als verschieden weit vorgeschrittene Degenerationsvorgänge zu deuten sind. Denn einmal bildet das Zellprotoplasma nur einen schmalen, feinen Saum, im Kern ist bei den einen das Chromatin zu grossen Tropfen zusammen geschlossen oder der ganze Kern intensiv rot gefärbt. Häufig ist auch keine Färbung eingetreten und die Zelle bildet nur eine homogene, schollige Masse.

Hauser deutet diese Vorgänge so, dass die Ursache des Absterbens der Zelle und der Fibringerinnung in der aus der veränderten Zelle erfolgten Ausscheidung eines Fermentes besteht. Auch bei ihm sind die grossen mit kugeligen Gebilden erfüllten Zellen erwähnt, welche z. T. ebenfalls von den Fibrinfäden eingeschlossen sind, z. T. an der Grenze dieses Maschennetzes liegen. Ihr Kern ist meist klein, geschrumpft und an den Rand der Zelle gerückt;

1) Hauser. Ein Beitrag zur Lehre der pathologischen Fibringerinnung. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 50 p. 243.

häufig ist auch der Kern nicht mit in den Schnitt gefallen, sodass dass nur eine mit den betreffenden Kugeln erfüllte Zelle zu Tage tritt. Die Anzahl der eingelagerten Kugeln, die Grösse derselben und die damit verbundene Auftreibung der Zellen ist nach seinen Beobachtungen grossen Schwankungen unterworfen.

Nach einer brieflichen Mitteilung an Goldmann hat Hauser diese Zellen mit den von G. beschriebenen für identisch erklärt.

Auch wir sind nach unseren Untersuchungen geneigt, uns den Hauser'schen Deutungen anzuschliessen, dass es sich um einen degenerativen Vorgang bei der Bildung des beschriebenen Flechtwerks handelt und, dass der Untergang der eingeschlossenen Zellen mit dieser Bildung in Zusammenhang steht. Es wird diese Ansicht wohl auch durch die Beschränkung dieses Vorganges auf die eine bestimmte Zone, bei grösseren Tumoren, den die centrale Nekrose einschliessenden Bezirk, bestärkt. Vielleicht wäre durch spätere Injectionsversuche der deutliche Beweis zu erbringen, dass es sich um abnorm geringe Blutversorgung der betreffenden Partie und dadurch bedingte Ernährungsstörung der Zellen handelt. So könnten dann Toutons Ansichten betreffs der kugeligen Gebilde und Hausers Auffassung von der Bildung des Fibrinnetzes berechtigt nebeneinander bestehen bleiben, da beide Ansichten die Störung der Blut-cirkulation als aetiologisches Moment voraussetzen.

Langhans¹⁾ bespricht in seiner Abhandlung über das harte Lymphosarkom die verschiedenen Rundzellen und kennt Riesenzellen und vielkernige Zellen. Durch obige Auseinandersetzung dürfte nun aber wohl der Nachweis erbracht sein, dass es sich bei diesen Tumoren nicht um Riesenzellen handeln kann, sondern um die mit den erwähnten kugeligen Einlagerungen versehenen Zellarten. Ebenso dürften die Bedenken desselben Autors durch den

1) Langhans s. a. a. O.

oben konstatirten Befund hinfällig werden, welche er gegen Wunderlichs Darstellung hegt, wenn dieser gewisse Tumorbezirke in der Weise schildert, dass er sie vergleicht mit einer „amorphen, dem länger geronnenen Faserstoff ähnlichen bald streifigen, bald scholligen Masse, die oft wie mit feinem Staube bestreut ist.

Wunderlich¹⁾ ist eben derjenige von den älteren Beobachtern, der mit seiner Beschreibung der anatomischen Struktur ohne die uns jetzt zu Gebote stehenden Färbematerialien dem wirklich Vorliegenden am nächsten gekommen ist.

Differenzialdiagnostisch könnten in Berücksichtigung zu ziehen sein, einmal der Tuberkel und dann das Sarkom. Wenn nun auch beide Anhäufungen von Rundzellen darbieten, so dürfte doch der nachgewiesene Fehler der Riesenzellen im Lymphom und ebenso der Mangel an käsigem Zerfall die richtige Diagnose sichern! Ebenso unterscheiden sich beide, zumal wenn sie in grösseren Herden auftreten, dadurch, dass sich beim Tuberkel nie die diffuse Form des Aufbaues zeigt, wie wir sie namentlich beim weichen Lymphom kennen gelernt haben.

Wenn auch Virchow²⁾ die Persistenz der Elemente im Lymphom als differenzialdiagnostisch wichtiges Merkmal besonders betont, so treten, wie wir oben gesehen haben, doch regressive Veränderungen in den pseudoleukaemischen Tumoren auf. Indessen sind dieselben oft von so geringer Ausdehnung und Intensität, dass sie makroskopisch ebenso wenig sichtbar sind, als geeignet, das umliegende Gewebe irgendwie in den nekrotischen Process hineinzuziehen.

Wenn in der Litteratur von einem ulcerirten Lymphom die Rede gewesen ist, so hat dies nimmer im Tractus intestinalis seinen Sitz gehabt, und es dürfte für die Ulceration die irritirende Wirkung des Magen- und Darmsaftes oder der Reiz der Ingesta hinreichende Erklärung geben. Da-

1) Wunderlich s. a. a. O.

2) Virchow. Krankhafte Geschwülste II.

her ist diese relative Persistenz der Elemente auch ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal vom dem Sarkom, welches sonst abgesehen von dem in sehr vielen Fällen äusserst ähnlichen histologischen Bilde dem Lymphom in mancher Beziehung sehr nahe steht. Die weiche Form erinnert lebhaft an das kleinzellige Rundzellensarkom, denn bei beiden finden wir eine unendliche Zahl kleiner Rundzellen eingelagert in ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Stroma, während die harte mit ihrem bindegewebigen Gerüst und dem zerstreut eingeschlossenen, zelligen Elementen dem Fibrosarcom näher steht. Eine weitere Übereinstimmung besteht darin, dass zwischen den erwähnten Sarkomformen in Bezug auf das Verhalten der Intercellularsubstanz und der den Tumor bildenden Zellart ebenso häufige Übergangsformen zur Beobachtung gelangen, wie zwischen hartem und weichem Lymphom. Drittens ist bei beiden der maligne Charakter soweit er sich in der Bildung von Metastasen äussert, vorhanden.

Wenn nun auch vereinzelte Fälle von einem Lymphom bekannt gegeben sind, bei welchem der Process nicht lokal auf das Drüsengewebe beschränkt blieb, sondern die Kapsel und die Umgebung der Drüse mit infiltrirte, so ist doch immer festzuhalten, dass diese Eigenschaft unseres Tumors, durch welche er dem Sarcom in Bezug auf Malignität vollkommen an die Seite gestellt würde, nur in sehr seltenen Fällen zur Beobachtung gelangt. Denn gerade dadurch, dass das Lymphom auf das Drüsengewebe beschränkt bleibt, bei seiner Verbreitung dasselbe Gewebe der benachbarten Drüsen befällt, und durch die bei den primären Tumoren ausgesprochene relativ geringe Neigung, regressive Veränderungen auszubilden, unterscheidet er sich deutlich von dem Sarkom der Lymphdrüsen, welches meist nur eine einzige Drüse befällt, dann bald die Grenzen derselben nicht mehr respektirt, sondern nach Durchbrechung der Kapsel, Fascien und Haut infiltrirt und in den bald eintretenden, ulcerirenden Process mithineinzieht.

Wir haben bei der Betrachtung der Metastase der weichen Lymphome gesehen, dass an einigen, gut freigelegten Stellen der grösseren Tumoren das Stroma nicht mehr allein aus den homogenen Fibrillen bestand, sondern dass auch zarte, spindelförmige Zellen demselben beigemischt waren. Wir lernen somit ein verschiedenartiges Verhalten der Neubildung insofern kennen, als die zwischen den einzelnen Leberbalken diffus eingesprengten Teile nur das homogene, kernlose Stroma aufzuweisen haben. Demnach haben wir bei diesem ausgesprochen weichem Lymphom schon einen Übergang zu der härteren Form, als welchen man den beobachteten spindelförmigen Ausbau des Inter-cellulargerüstes sicherlich ansehen darf.

Und in der That ergaben frühere Beobachtungen, namentlich diejenige von Claus¹⁾, durch Vergleich der mikroskopischen Befunde einer $\frac{1}{4}$ Jahr ante mortem extirpirten Lymphdrüse mit dem derjenigen, welche man bei der Sektion vorfand, dass die weiche und harte Form einer und derselben Affektion angehören und nur verschiedene Alterstufen derselben repräsentiren. Man kann deswegen keine prinzipielle Scheidung zwischen einer harten und weichen Form machen, weil einmal zwischen den verschiedenen Sektionsbefunden, dann aber auch schon bei ein und derselben Obduktion²⁾ die mannigfaltigsten Übergangsformen zwischen beiden Extremen nachgewiesen werden konnten. Die gegenüberstehenden Ansichten Virchow's und Billroth's, wonach einmal die weiche, das andere Mal die harte Form die häufigere sei, dürfte sich somit nur auf die Frage beziehen, ob wir es häufiger mit einem mehr acut auftretenden und in kürzerer Zeit zum Exitus führenden Krankheitsverlauf zu thun haben, oder ob in der Mehrzahl der Fälle die Dauer der Affektion sich über einen längeren Zeitabschnitt erstreckt.

1) Über das maligne Lymphom (Pseudoleukaemie). Inaug.-Dissert. Marburg 1888.

2) Weisshaupt: Über das Verhältnis von Pseudoleukaemie und Tuberkulose. Diss. 1891. Tübingen.

Durch die Veränderungen, welche die anatomische Struktur der Neubildung mit der Zeit eingeht, scheint es erwiesen, dass leukaemische und pseudoleukaemische Neubildungen nur in den ersten Anfängen der Erkrankungen in Vergleich gebracht werden können, dass sie aber bei der weiteren Entwicklung in scharfem Gegensatz zu einander stehen. Denn während bei der einen Erkrankung mit der Hyperplasie der Lymphdrüsen, der Milz und des Knochenmarks eine erhöhte Produktion und Überführung von Leukocyten ins Blut eintritt, wird bei der anderen der normale Bau der Lymphdrüsen mehr oder weniger destruiert, so dass sie im Anfang schon in ihrer physiologischen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt, später vollkommen insuffizient wird. — (Die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen, die bei der Sektion des Falles II. pathologisch verändert befunden wurden, zeigte, dass die normale Drüsensubstanz in der nur mässig vergrösserten Drüse bis auf einen verschwindend kleinen Teil durch die Tumormasse verdrängt war.)

Mit der Ansicht, dass es sich bei der Pseudoleukaemie um eine behinderte Ausfuhr von Leukocyten und dadurch um eine verminderte Umbildung der weissen in rote Blutkörperchen handelt, stimmen die einwandsfreien Berichte Eberth's und Cohnheim's überein, worin eine erwiesene Veränderung und Zahl der Blutelemente bekannt gegeben wird. Die Hypothese, nach der die Hyperplasie und Hypertrophie der blutbildenden Organe sich bei der Pseudoleukaemie schneller entwickelt als bei der Leukaemie und dass durch die rasche Proliferation der Zellen die Lymphbahnen verstopft würden, wird durch gelungene Injektionen der Lymphwege in den erkrankten Drüsen hinfällig. Wie sollte auch sonst wohl bei verlegten Lymphbahnen der Process von einer Drüse auf die andere fortschreiten können?

Ebenso wenig vermag die Behauptung sich zu halten, dass bei der kürzeren Krankheitsdauer der Pseudoleukaemie im Gegensatz zu der Leukaemie es nicht zur Vermehrung

der farblosen Elemente im Blute kommen konnte. Denn es sind Fälle von Leukaemie beobachtet, welche nach sehr kurzer Zeit zum Tode führten und doch eine bedeutende Leukocytenvermehrung im Blute aufwiesen, andererseits ist auch nach jahrelangem Bestehen der Pseudoleukaemie keine Blutveränderung nachzuweisen gewesen. Es sind allerdings Fälle von Pseudoleukaemie bekannt, bei welchen eine Vermehrung der farblosen Blutzellen beobachtet ist. Dieselbe wurde aber durch Hineinwuchern der Neubildung in eine Vene und dadurch herbeigeführten direkten Übertritt von Lymphzellen ins Blut bedingt; so hat Claus¹⁾ einen Krankheitsfall beschrieben, wo durch Übergreifen und Durchbrechen von Geschwulstmassen durch die Wand der Vena subclavia sinistra und den Übertritt lymphoider Zellen ins Blut eine Vermehrung der farblosen Elemente vorgetäuscht wurde.

Die geringe resp. vollkommen aufgehobene Ausföhrung von Leukocyten in's Blut ist auch wohl der Grund, dass eine schwere Infektionskrankheit wie die Tuberkulose eine häufig zu verzeichnende Complication mit der Pseudoleukaemie ist. Diese Complication ist eine so häufige, dass Billroth in seiner Abhandlung: Über die Einwirkung lebender Pflanzen- und Thierzellen auf einander zu den Worten veranlasst wurde: „Ich bin jetzt überzeugt, dass die Form von fibrösen, malignen Lymphom welche v. Winiwarter aus meiner Klinik beschrieb, und die so ganz anders gebaut sind als die weichen malignen Lymphome, welche teilweise den Arsenikkuren weichen, eine bacilläre, wahre Tuberkelkrankheit sind.“

Von demselben Gesichtspunkte der bei der Pseudoleukaemie gegebenen Möglichkeit einer sekundären Infektion, ist die in der „Deutschen med. Wochenschrift 1891 No. 17 von Brentano und Tangl²⁾ Bekanntgabe, dass bei einer

1) Claus s. a. a. O.

2) Deutsche Medicin. Wochenschrift 1891 Nr. 17,

vorgenommenen Überimpfung aus einer hyperplastischen „pseudoleukaemischen“ Lymphdrüse die Anwesenheit von Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden, eine Thatsache, aus welcher die Aetiologie der pseudoleukaemischen Tumoren abgeleitet werden sollte.

Es sei hier nur noch auf die Ätiologie der Krankheit kurz eingegangen, weil an den zur Verfügung stehenden Praeparaten die Mitteilungen einer Kontrolle unterworfen sind, welche von Majorchi und Picchini, dann auch von Mafucci über Kokkenbefunde bei Pseudoleukaemie gemacht sind. Die beiden ersteren fanden sowohl in den hyperplastischen wie heteroplastischen Gebilden und zwar mit Hilfe des verschiedensten Farbmateri als Mikrokokken mit relativ dicken Bacillen vermischt, während der letztere nur reichliche Ketten von Kokken vorfand. In den Kulturen gingen Kolonien von Streptococcen auf. Abgesehen nun davon, dass es völlig unbekannt und unerwiesen ist, dass Kolonien von Streptococcen in der Lage sind, heteroplastische Bildungen, wie unsere Lymphommetastasen, hervorzurufen, dürfte doch wohl der Gesichtspunkt nicht ausser Acht zu lassen sein, dass es sich eben höchst wahrscheinlich nur um eine durch die geringe Anwesenheit von Leukocyten sehr begünstigte Secundärinfection handeln kann. Die von den Italienern benutzten Farbmethoden sind sämtlich zur Kontrolle wiederholt angewendet, und es hat sich in den Schnitten von Lymphdrüsen, Milz, Leber nichts finden lassen, was die obigen Angaben bestätigen konnte. Es müsste denn sein, dass die in dem Tumor abgelagerten, feinen, eben sichtbaren, körnigen Einlagerungen die Anwesenheit von Kokken vortäuschen sollen. Aber dazu ist weder die unregelmässige Einlagerung, noch die, wenn auch noch so geringe, Grössenverschiedenheit angethan!

Die Theorie, nach welcher es sich bei der Pseudoleukaemie zunächst um einen chemisch-entzündlichen Zustand handeln soll, erhält dadurch Unterstützung, dass wir den Beginn meist in solchen Lymphdrüsen anheben sehen,

welche chronischen Reizzuständen sehr ausgesetzt sind. Denn fast in derselben Weise wie die Submaxillar- und Cervicaldrüsen bei den verschiedenartigsten Affektionen der Mundhöhle in Mitleidenschaft gezogen werden, so sind die Mesenterialdrüsen, wie die bei den Sektionsbefunden geschwollenen Drüsen zeigen, fast ebenso häufig Irritationen von Darm her ausgesetzt. Die Erklärungen, mit welchen heute die Entstehung des Lippenkarzinoms, sowie des Zungen- und Schornsteinfegerkrebses gedeutet werden, lassen auch im ersten Stadium einen chronischen Reizzustand zu, dem sich dann die atypische Wucherung anschliesst. Auch für die Pseudoleukaemie ist ein solcher chronischer Reiz als unmittelbare Ursache angenommen, welcher die Lymphdrüse zunächst in den Zustand der Hyperplasie versetzt; der Aufbau des Stromas, die allmähliche Umwandlung der Struktur, welche schliesslich zur vollkommenen Sclerosirung führt, wurde in Vergleich gebracht mit der bei den oben genannten Tumoren erwähnten atypischen Wucherung.

Dadurch dass wir in die Kritik der heute herrschenden Meinungen eingetreten sind, scheint vielleicht der Rahmen des vorgestellten Themas überschritten. Indessen geben die wichtigen Befunde, welche bei den beiden Fällen gemacht wurden, hinreichende Veranlassung das vielgestaltige Bild der Lymphome näher zu schildern.

Um noch einmal kurz die hauptsächlichsten Ergebnisse der angestellten Untersuchungen zusammenzufassen, so ist für den Fall I. durch den erfolgten Nachweis der neugebildeten Gefässe, das Vorhandensein eines zum grössten Teil homogenen, hie und da aber doch auch spindelförmigen Stromas und Beteiligung der perivaskulären, namentlich der periportalen Lymphbahnen die Annahme einer auf der Bahn der perivaskulären Lymphbahnen erfolgten echten Metastase eines Lymphoms berechtigt. Zeigte schon Fall I durch den an einigen Stellen beginnenden Ausbau eines spindelförmigen Stromas einen Übergang in den zur völligen Sclerosirung des Tumors führenden Prozess, so finden wir

im II. Fall diese Veränderung ad maximum vorgeschritten. Doch sind ausser diesem Befund noch die auftretenden, nekrotischen Stellen, wie sie besonders nach der Weigert'schen Färbung sich darbieten, bemerkenswert. Unseres Wissens ist in der bisherigen Litteratur ein derartiges mikroskopisches Bild bei malignem Lymphomen bisher noch nicht bekannt gegeben.

Es hat sich bei uns während der wiederholten Untersuchungen die Ansicht herausgebildet, dass diese Nekrosen herbeigeführt sind durch eine mangelnde Zufuhr von Nährmaterial; für diese Auffassung scheinen auch die in der zweiten Zone des Tumors auftretende Bildung des fibrinösen, wirren Netzwerkes zu sprechen, in deren Maschen mehr oder weniger stark degenerirte Rundzellen eingebettet sind. Die feinen, körnigen Massen, welche in der Region des Netzwerkes und der centralen Nekrosen sich vorfinden, dürften in Vergleich zu bringen sein mit jenen Körnchen, welche bekanntlich bei der mikroskopischen Untersuchung farbloser Thromben vor unser Auge treten. Ob dieselben nun, wie dies bei den Thromben angenommen wird, aus den Blutplättchen entstehen oder, was sehr wahrscheinlich ist, Protoplasmatrümmern zerfallener Zellen vorstellen, muss an dieser Stelle ebenso unentschieden gelassen werden, wie der Versuch der Deutung der obenerwähnten, in ihrem Inneren mit den vorhergenannten Körnchen beladenen, grossen Zellen nach dem negativen Ausfall der Mastzellenfärbung unterbleibt.

Allen denjenigen, welche die Ätiologie der Pseudoleukaemie auf parasitären Einfluss zurückzuführen geneigt sind, dürfte das Fehlen eines typischen Fieberverlaufs während der Krankheitsdauer entgegenzuhalten sein. Es sind zwar Krankenberichte veröffentlicht, (auch Eberth spricht von mässigem Fieber), in denen abendliche Temperatursteigerungen zu verzeichnen waren; indessen handelt es sich nie um einen typischen Fieberverlauf, und dann ist die durch die lange Krankheitsdauer geschwächte Wider-

standskraft gegen äussere Einflüsse zu beachten. Eine ausgesprochene Fieberkurve müssten wir aber erwarten, wenn die über den Gesamtorganismus ausgebreitete Krankheit parasitären Ursprungs wäre, da bei dem stattfindenden regen Stoffwechselprozess die gebildeten Toxine unbedingt fortwährenden Einfluss auf die Temperatur des Körpers ausüben würden. Bei denjenigen Fällen von Pseudoleukaemie, bei welchem ein andauerndes Fieber zu verzeichnen war, liessen sich meist Komplikationen wie Pleuritis nachweisen, oder es ergab die folgende Sektion eine auf sekundäre Infektion beruhende Tuberkulose.

Als sicheres Ergebnis glauben wir aus den obigen Ausführungen den Satz aufstellen zu können, dass eine prinzipielle Scheidung in ein weiches und hartes Lymphom nicht stattfinden darf, vielmehr beide Formen nur Abarten einer und derselben Affektion bilden und mannigfache Übergangsformen zwischen den beiden extremen, mikroskopischen Bildern bestehen. Ebenso darf man nicht von einer absoluten Persistenz der zelligen Tumorbestandteile reden, sondern kann nur im Vergleich mit anderen Geschwülsten, namentlich Sarkomen, eine relativ längere Lebensdauer der Elemente des Lymphoms betonen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ackermann für das mir
gütigst zur Verfügung gestellte Material, sowie für die
liebenswürdige Unterstützung, die ich bei der Abfassung
der Arbeit erfahren habe, meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser, Johannes Robert Emil Metz, ist am 20. Dezember 1866 zu Aschersleben als Sohn des Lieutenants und Zahlmeisters im Magdeb. Husaren-Regiment No. 10 Robert Metz geboren. Seine Schulbildung erhielt er auf der evangelischen Schule zu Driburg i. W., dem herzogl. Gymnasium zu Holzminden und dem Stadtgymnasium zu Halle, welches er im Herbst 1888 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Als Angehörigem letzterer Anstalt wurde ihm am 22. September 1884 die Erinnerungsmedaille „Für Rettung aus Gefahr“ verliehen.

Er widmete sich dem Studium der Medicin auf der Universität Halle, woselbst er im Juli 1890 das Tentamen physicum bestand. Während seiner klinischen Semester hatte er die Ehre, ein halbes Jahr an der chirurgischen Klinik des Herrn Professor v. Bramann als Volontair thätig zu sein; die Güte des Hr. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ackermann ermöglichte es ihm, während fünf Monate die Volontairstelle am pathologischen Institut zu bekleiden und nach Ablauf dieser Frist noch längere Zeit hindurch daselbst praktisch zu arbeiten.

Vom 3. September bis 7. October 1892 war er während der Choleraepidemie auf der Elbinsel Finkenwärder bei Hamburg stationirt.

Seit Sommer-Semester 1893 befindet er sich in der medicinischen Staatsprüfung; am 10. 3. 1894 bestand er das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen folgender Herren:

Ackermann, Bernstein, von Bramann, Bunge, Eberth, Grenacher, Harnack, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Kaltenbach †, Knoblauch, Kraus, Krause, Küssner†, v. Mering, Oberst, Pott, Renk, Schirmer, Volhard, Weber, Welker.

Allen diesen Herren spricht der Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.

Thesen.

I.

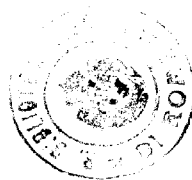
Ein prinzipielle Scheidung in harte und weiche Lymphome ist undurchführbar.

II.

Bei Schussverletzungen ist jedes Sondieren und Nachsuchen mit der Kugelzange zu unterlassen.

III.

Jede Erkrankung an Cholera asiatica sollte zumal bei beengten Räumlichkeiten und voraussichtlicher, ungenügender Durchführung der ärztlichen Vorschriften wegen der der Umgebung der Kranken drohenden Gefahr unbedingt einer Baracke zu überweisen sein.



16132