

Die eosinophilen Lymphome der Hühnervögel und ihre Bedeutung für die Frage der Gewebseosinophilie und der Lymphogranulomatose beim Menschen.

Von

M. H. Corten,

praktischer Arzt, Weil im Schönbuch.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. November 1926.)

Daß die Tuberkulose der Vögel häufig mit hochgradiger Eosinophilie des erkrankten Gewebes einhergeht, ist bekannt. Wenn ich trotzdem einen Fall von Geflügeltuberkulose an dieser Stelle veröffentliche, so geschieht das 1. wegen einiger Besonderheiten des vorliegenden Falles, 2. aber wegen der grundsätzlichen Bedeutung, die der eosinophilen Infiltration bei Tuberkulose an sich zukommt.

1. Krankheitsverlauf. Eine 1jährige Truthenne, die durch 3maliges Brüten hochgradig erschöpft und abgemagert war, erkrankte an einer sog. Kalkgeschwulst am Fußgelenk, die wenig Wachstumsneigung zeigte. Mit etwa 2 Jahren trat ein kleiner Knoten am Hals auf, der im Laufe weniger Monate an Größe zunahm und die Atmung erheblich erschwerte. Durch Kompression des Kropfes wurde die Ernährung ungenügend. Inzwischen war infolge des feuchten Sommers 1922 ein großer Teil meines Hühnerbestandes zugrunde gegangen. Die eigentliche Todesursache ließ sich nicht feststellen, als Nebebefund wiesen aber alle verendeten Tiere spärliche miliare Tuberkel in allen möglichen Organen auf. Es war also zweifellos mein ganzer Stall durchseucht. Da die Truthenne schließlich auch zur Zucht unbrauchbar wurde, wurde sie getötet. Differentialdiagnostisch kam in Frage: Entweder tuberkulöse Lymphome oder carcinomatöse Drüsenmetastasen ausgehend von dem Kalktumor.

2. Makroskopischer Befund. Der am Hals schon von außen sicht- und fühlbare Knoten ist der oberste Pol einer bis in die obere Thoraxapertur hinabreichenden großknotigen Geschwulst. Sie ist nirgends mit der Umgebung verwachsen und läßt sich leicht in toto stumpf auslösen. Die Größe beträgt 20:5:4 cm. Das Gewicht beträgt (fixiert) 225 g. Die größten Knoten sind kleinapfelgroß. Die Oberfläche ist glatt, von einer feinen weißen, bindegewebigen Hülle überzogen und von weißgelblicher Farbe. In die Geschwulst sind die gesamten Hals- und Bronchialdrüsen aufgegangen bis zur Bifurkation. Im Bauch findet sich ein kleinapfelgroßer ähnlich gestalteter retroperitonealer Tumor unmittelbar oberhalb des oberen rechten Nierenpols. Im Gegensatz zu

dem am Halse ist er aber blaurot-weißlich gefleckt, wobei die Flecken je etwa erbsengroß sind.

Auf dem Querschnitt erweist sich, daß die Rindenschicht der einzelnen Knoten etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm dick ist; dann folgt eine Schicht von gelblichen, zackigen, stellenweise fettig glänzenden Nekrosen mit unregelmäßigen Kalkeinsprengungen. In den größeren Knoten befindet sich nach innen von dieser Schicht eine zentrale Höhle, die in schmierige weiche Grundmasse eingebettete zackige bis fingergliedlange gelbliche verkalkte knochenharte Splitter enthält, die wieder an anderen Stellen fest im Geschwulstgewebe verwachsen sind. Der Bauchknoten ist außerdem noch von hämorrhagischen Flecken entsprechend der Zeichnung der Oberfläche durchsetzt.

An den übrigen Organen kein besonderer Befund. Die Muskulatur ist bräunlich und trocken.

Teile der Neubildung wurden nach Formolfixierung in Gefrierschnitte zerlegt, andere nach Fixierung in einem Sublimatformolgemisch in Celloidin-Paraffin doppelt eingebettet.

3. Mikroskopischer Befund. Das Grundgewebe des Tumors besteht aus Fibroblasten und kollagenem Bindegewebe, dessen Maschen ziemlich weit sind. Die etwas spärlichen Blutgefäße sind von präkapillärer Größe, daneben einzelne kleinere Arterien und Venen. Einzelne Zellen sind protoplasmareicher und haben einen größeren helleren Kern nach Art der Epitheloidzellen. Ganz spärlich sind diese Zellen mehrkernig und erinnern an Sternbergsche Riesenzellen. An anderen Stellen finden sich käsige Nekrosen, die von Langhansschen Riesenzellen umsäumt und zentral gefäßlos sind. Daß es sich um echte Tuberkulose handelt, ergibt die Bacillenfärbung. Merkwürdigerweise sind aber die Teile von typischem Tuberkelbau äußerst bacillenarm, und hier finden sich nur spärliche, frei im Gewebe liegende Bacillen, während an anderen Stellen sich Herde von Epitheloidzellen vorfinden, die mit Bacillen vollgestopft sind. Meist weisen die Bacillen drusenförmige Lagerung auf (Abb. 1)

Dieser Unterschied der Vogeltuberkulose gegenüber der humanen ist allerdings bekannt, ebenso das häufige Vorkommen eosinophiler Leukocyten (E. L.). Es finden sich in diesem Falle nämlich, wenn auch in wechselnder Menge E. L. an jeder Stelle des Lymphoms. Auffallend ist, daß sie im umgekehrten Verhältnis zur Anzahl der Lymphocyten stehen. Überhaupt treten die Lymphocyten völlig zurück. Die Tuberkel sind umsäumt von einem Wall E. L., ebenso sind viele der ganz jungen Knötchen, die noch keine Zerfallserscheinungen aufweisen, fast nur aus E. L. gebildet. Die feineren Gefäße sind von Mänteln E. L. umgeben, an größeren Gefäßen lassen sie sich als eosinophile Wanderzellen in der Media nachweisen. In den Gefäßlichtungen machen die E. L. etwa 70% der weißen Zellen aus (Abb. 2), und sind auch

im Verhältnis zu den leicht kenntlichen (weil ja kernhaltigen) Erythrocyten außerordentlich vermehrt.

Fett ließ sich mit den üblichen Färbungsmethoden in geringer Menge als ziemlich diffus verteilte feine Tropfen nachweisen.

Von besonderen Einzelheiten ist noch hervorzuheben, daß mit der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinfärbung die Centrosomen in den Riesenzellen sich in großer Menge, teils in Haufen, teils mehr verstreut darstellen ließen. Da sie hantelförmig sind, lassen sie sich leicht von anderen granulären Strukturen unterscheiden (Abb. 3 und 4).

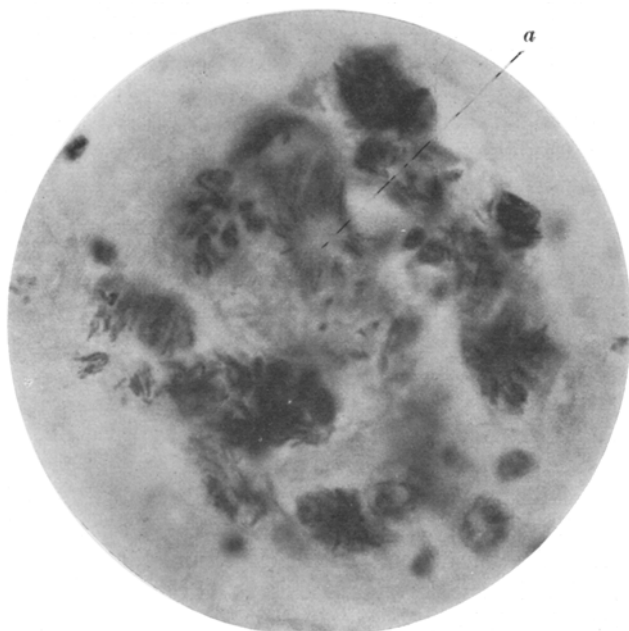


Abb. 1. Tb-Bacillen in Epitheloidzellen. Ziehl-Färbung. Vergrößerung 1100 mal.
a = Lagerung in Drusenform.

Den E. L. scheint in dem Granulom eine besondere Rolle zuzufallen. Daß die zellige Durchsetzung hauptsächlich aus diesen Zellen besteht, wurde oben betont. *Seifried*²⁾ sucht die Eosinophilie dadurch zu erklären, daß in dem tuberkulösen Prozeß der Halsdrüsen bei Vögeln die Thymus miteinbezogen wäre. Das ist für viele Fälle sicher nicht zu widerlegen, trifft aber ganz gewiß nicht für den Bauchknoten in diesem Falle zu, zumal er gar keinen räumlichen Zusammenhang mit dem am Halse hat. Und hier ist die Eosinophilie in gleichem Maße vorhanden, wie überhaupt der histologische Aufbau beider Neubildungen völlig gleich ist. Also müssen die E. L. eine andere Bedeutung haben.

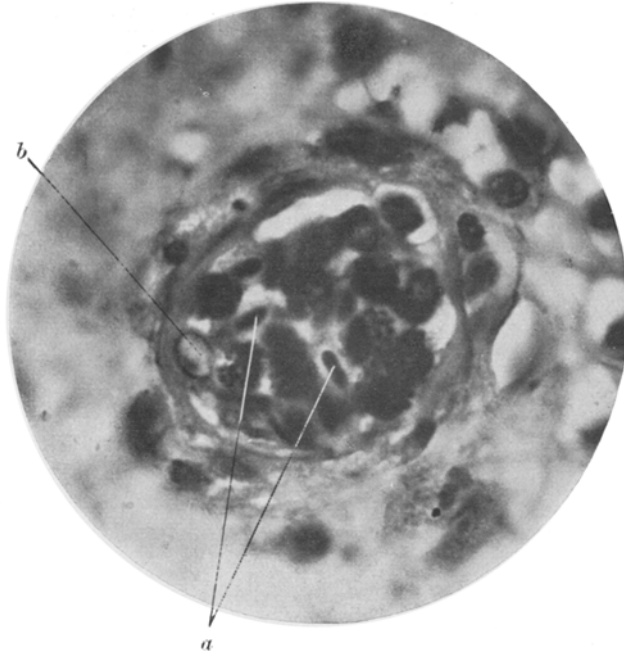


Abb. 2. Paraffinschnitt, Hämat. Thiazin. Vergrößerung ca. 1100 mal. Vene vollgestopft mit E. L. *a* = 3 Erythrocyten; *b* = Kern einer Endothelzelle.

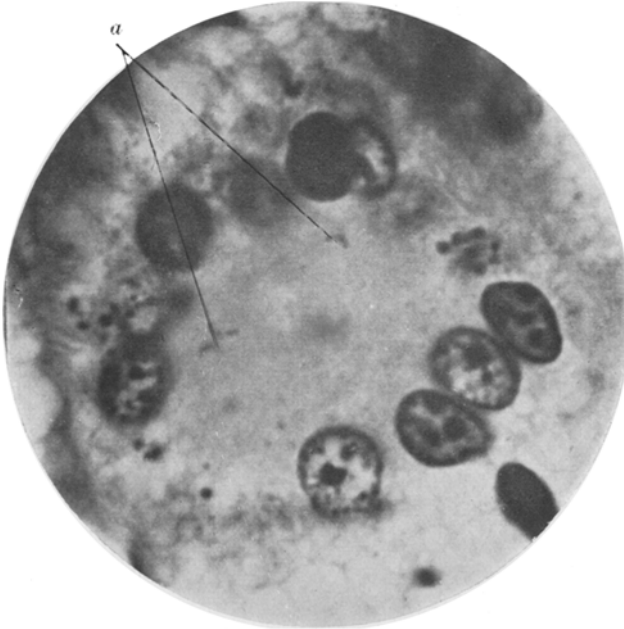


Abb. 3. Paraffinschnitt, Eis.-Häm. nach Heidenhain. Vergrößerung 1600 mal. *a* = Centrosomen.

Auch im menschlichen Material färben sich die käsigen tuberkulösen Nekrose im Sinne der sauren Durchtränkungsfarben zum mindesten in ihren mittleren Teilen, wenn auch nicht regelmäßig. Bei dem vorliegenden Granulom färben sie sich bis zum Rand stark mit sauren Farbstoffen (Eosin, Thiazin). Bei starker Vergrößerung läßt sich erkennen, daß die E. L. der Randzone platzen und ihre von einem feinen Plasmasaum umgebene Granula austreten lassen. Der Plasmasaum muß wohl bald der Auflösung verfallen, denn die frei im Gewebe liegenden Granula haben keinen Saum mehr. Das Verhalten der E. L. erinnert stark an die von *Mayr* und *Moncorps*⁴⁾ beschriebene Bilder, die im

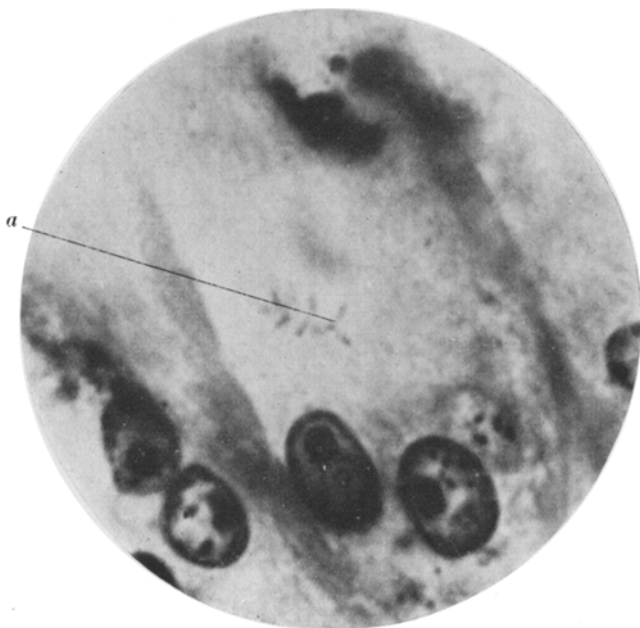


Abb. 4. Paraffinschnitt, Eis.-Häm. nach Heidenhain. Vergrößerung 2000 mal. *a* = Centrosomen.

Explantat die E. L. platzen und ihre Granula explosionsartig austreuen sahen. Die Zusammensetzung des rot gefärbten Anteils der Nekrosen aus den Granulis ist auch in dem schon kernlosen Randbezirk noch deutlich sichtbar, während nach der Mitte des nekrotischen Teiles zu jede Struktur natürlich aufhört. (Abb. 5 die beigegebene Mikroaufnahme habe ich von einem mit Thiazin-Hämatoxylin gefärbten Präparat gemacht. Technisch leichter und lehrreicher wäre eine Aufnahme einer Eisenhämatoxylinfärbung gewesen, doch wollte ich dem Einwand begegnen, es könne eine Verwechslung mit anderen granulären Strukturen vorliegen. Die starke Vergrößerung mußte ich wählen, weil erfahrungsgemäß im Drucke feinere Einzelheiten leicht verloren gehen.)

Ich habe hier, um einen Einwand vorwegzunehmen, nur von einem mit sauren Farbstoffen färbbaren Anteil der Nekrose gesprochen, da ich in den eosinophilen Granulis nur *einen*, wenn auch rein färberisch vorherrschenden Bestandteile der nekrotischen Massen sehe. Ich halte nicht einmal einen Analogieschluß für erlaubt, daß die Eosinophilie mancher Nekrosen bei der menschlichen Tuberkulose auf ähnlichem Wege zustande käme. Das ist im Gegenteil unwahrscheinlich, da bei den Zellansammlungen in menschlichen Tuberkeln die E. L. fehlen, mit Ausnahme allerdings einer viel umstrittenen Erkrankung, nämlich des Lymphogranuloms, in dem wiederum keine Tuberkel vorkommen. Aber gerade mit dem

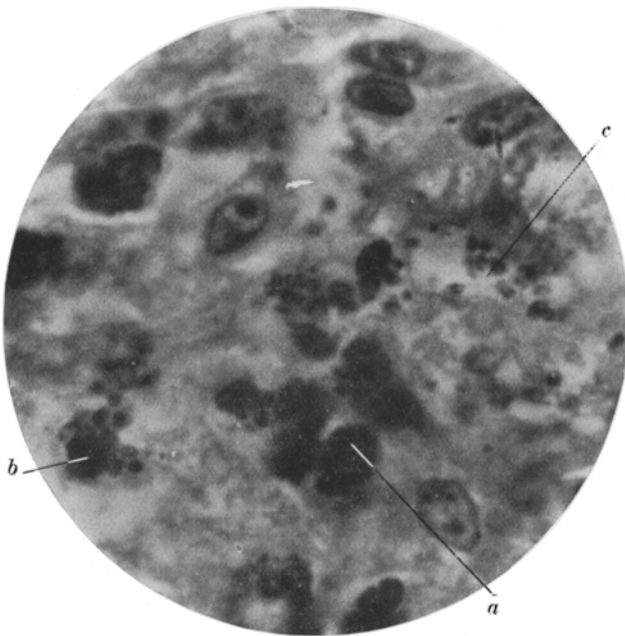


Abb. 5. Hämat. Thiazin. Vergrößerung ca. 1600 mal. *a* = E. L.; *b* = geplatzte eosinophile Zelle; die freiverdenden Granula mit Protoplasmasaum; *c* Frei im Gewebe liegende Granula.

Lymphogranulom hat die beschriebene Geschwulst eine überraschende Ähnlichkeit. Zunächst einmal makroskopisch: das gelblichweiße Aussehen und die zackigen Nekrosen von gelblicher Farbe hätten in der Humanpathologie den Verdacht auf Lymphogranulom erweckt. Zwar fehlen beim Menschen die hochgradigen Verkalkungen, doch dürfte das bei dem wesentlich anders eingestellten Mineralstoffwechsel der Vögel nichts Besonderes sein.

Mikroskopisch sind diesem Lymphom und dem Lymphogranulom gemeinsam: Das Stroma aus Fibroblasten und kollagenem Bindegewebe, das Vorkommen Sternbergscher Riesenzellen, das völlige Zurücktreten

der Lymphocyten und dafür die dichte eosinophile Zellansammlung. Dem stehen als beim Menschen nicht vorkommend gegenüber: die eosinophilen Tuberkel und das Vorkommen von Tbc.-Bacillen.

Weiland Herr Prof. *Joest* (Leipzig) hatte die Liebenswürdigkeit, die Präparate durchzusehen und teilte mir auf Anfrage mit, daß das echte Lymphogranulom bei Tieren bisher noch nicht beobachtet worden sei und die E. L. bei Vögeln sich etwas anders verhielten als beim Menschen. Damit sind schon die beiden Punkte berührt, die mich veranlaßt haben, mich mit dem vorliegenden Fall so eingehend zu beschäftigen.

Zunächst die Frage der E. L. überhaupt. Für ihre Entstehung sind von höchster Bedeutung die Arbeiten von *Liebreich*, der sie in vitro aus neutrophilen Zellen hervorgehen ließ. Dabei muß nach seinen Angaben ein ganz bestimmter Zeitpunkt abgepaßt werden, wenn man die Zellen zu Gesicht bekommen will, d. h. es wird nicht die Entstehung der E. L. beobachtet, sondern sie befinden sich auf einmal an Stelle der Neutrophilen. *Liebreichs* Beobachtungen zwingen also zu der Annahme eines mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit verlaufenden physikalisch-chemischen Vorganges. Tatsächlich sind ja auch nie und nirgends Vorstufen der eosinophilen Granula oder Übergangsformen gefunden worden. Die Entstehung der E. G. aus neutrophilem Plasma oder neutrophiler Granula (Kondensationskerne?) ist physikalisch-chemisch durchaus möglich. Denn nach *Möllendorf*⁷⁾ kann aus der Färbbarkeit einer Struktur mit sauren Durchtränkungsfarben von hohem Dispersitätsgrade (Eosin, Thiazin, Orange G.) nur auf die große Dichte, aber nicht auf einen bestimmten Säurewert geschlossen werden. Nichts zwingt demnach zu der Annahme, daß die E. L. eine andere Reaktion als die N. L. bezüglich ihrer Granula haben müßten. Nur das eine läßt sich sagen, daß die eosinophile Granula bestimmt keine Säure enthält, die imstande wäre, basische Niederschlagsfarben an der Strukturgrenze auszufällen. Der hohe Lichtbrechungsindex und die ausschließliche Färbbarkeit mit hochdispersen Farbstoffen deuten darauf hin, daß die Granula sich im Zustand starker Dehydratisation befindet. Ist also die Frage nach dem „Wie“ der Entstehung der Granula vorläufig noch nicht lösbar, so herrscht auch noch keine Einigkeit über die Frage, wo die Entstehung oder Umwandlung erfolgt. In allen Fällen von hoher lokaler Eosinophilie ist auch eine Vermehrung der E. L. im strömenden Blut vorhanden. Was ist hier das primäre, was das sekundäre? Bei dem vorliegenden Granulom fällt auf, daß um die Gefäße die E. L. gehäuft sind. Die mittleren und kleineren Arterien sind leer, während die Venen Blut enthalten, das zu 70% der Gesamtzellen (Rote + Weiße) E. L. enthält. Das will nun natürlich nichts heißen, da die Arterien ja gewöhnlich infolge des agonalen Gefäßkrampfes leer sind. Aber eine verhältnismäßige und absolute Eosinophilie von 70% ist im Gesamtblut nicht denkbar, also

müssen die Venen eine höhere Eosinophilie als das Gesamtblut und damit auch als die Arterien enthalten. Da sich ferner die dichteste Durchsetzung mit E. L. um die Capillaren und Venen findet, während die Arterien fast frei sind (Abb. 6), so folgt aus diesem Verhalten mit zwingender Notwendigkeit der Schluß, daß die E. L. im erkrankten Gewebe entstehen, in die Capillaren und Venen aktiv einwandern und mit dem venösen Blutstrom abgeführt werden. Tatsächlich finden sich in einzelnen Gefäßwänden eosinophile Wanderzellen.

Eine weitere, mit diesen Fragen zusammenhängende Frage ist die, wann eigentlich überhaupt die Eosinophilie vorkommt. Ganz

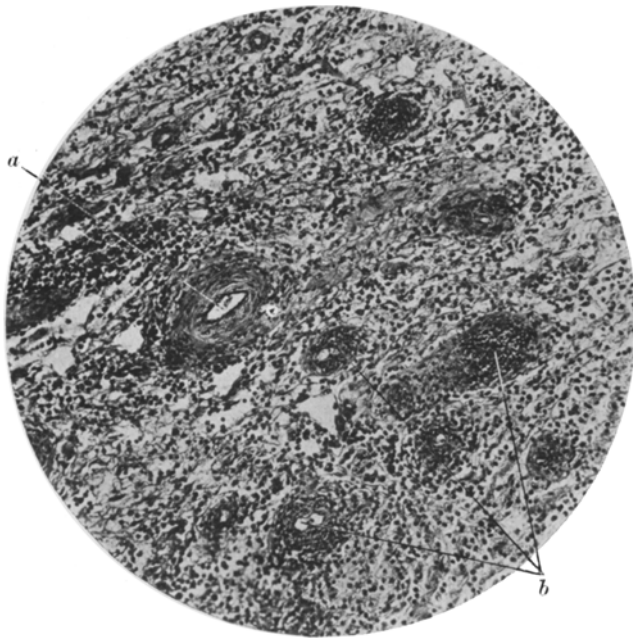


Abb. 6. Paraffinschnitt, Hämat. Thiazin. Vergrößerung ca. 50 mal. a = Arterie; b = Venen mit perivaskul. Mänteln von E. L.

pflegen die E. L. wohl selten zu fehlen. In geringem Prozentsatz kann man überall welche finden: beim *Ulcus ventriculi*, bei Gewächsen, bei ganz frischen (eine Stunde alten!) Verletzungen, beim Status thymolymphaticus neben vermehrten und vergrößerten Follikeln in der Submucosa des Darms usw. Doch hier interessiert weniger, wann sie überhaupt vorkommen, als die Frage, wann das Bild der zelligen Durchsetzung von den E. L. beherrscht wird oder wann eine erhebliche Eosinophilie des strömenden Blutes sich findet.

Klinisch ist die Eosinophilie bekannt u. a. bei der Trichinose und anderen Wurmkrankheiten, beim Asthma bronchiale, beim Lympho-

granulom, bei manchen Lymphosarkomen. Ferner ist Eosinophilie sicher beobachtet bei Familien mit Idiosynkrasien, Ekzemen, die auf konstitutioneller Anlage beruhen. Aber abgesehen von diesen bekannten Dingen trifft man klinisch und auch histologisch ganz wahllos auf Eosinophilie, wo man sie eigentlich nicht erwartet. Ich selbst besitze z. B. Präparate von einer Gasphegmone des Dickdarms, dann einige gynäkologische Carcinome, ein Gewächs des Dickdarms, eine Reihe Ulcera verschiedener Herkunft, eine Endometritis post abortum mit hochgradiger Eosinophilie. Aus dieser ganz wahllosen Zusammenstellung ergibt sich, daß die E. L. häufig dort vorkommen, wo chronisch entzündliche Reaktionen vorliegen und Rundzellenansammlungen zu erwarten wären. Mit anderen Worten: *Wo Leukocyten die Rolle von Lymphocyten übernehmen, da treten sie als eosinophile Zellen auf.* Deswegen die Eosinophilie bei schweren Schädigungen oder Funktionsunfähigkeit des lymphatischen Apparates z. B. beim Lymphsarkom und Lymphogranulom. In der Mehrzahl der Fälle ist demnach die Anzahl der E. L. der Anzahl der Lymphocyten umgekehrt proportional. In sehr vielen Fällen ist es noch unklar, weshalb die E. L. an Stelle der Lymphocyten auftreten, und es wäre nachzuprüfen, ob hier nicht konstitutionelle oder vererbte Besonderheiten eine Rolle spielen.

Zur Zeit ist die Ursache des Lymphogranuloms noch unklar. *Grumbach*⁶⁾ hat allerdings in jüngster Zeit einen Bacillus isolieren können, der vielleicht als Erreger in Betracht käme und sich färberisch ähnlich verhält wie die Fraenkel-Muchsche Granula. Der Grumbachsche Bacillus ist nicht säurefest. Bedenkt man jedoch, daß die Lipoidhülle der *Spirochäte pallida* im Verlaufe der luischen Erkrankung abgebaut wird, so ist theoretisch dasselbe beim Tbc.-Bacillus möglich. Wie dem auch sei, vorläufig ist der Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Lymphogranulom nicht endgültig widerlegt und die Tatsache wichtig, daß gewisse Lymphknotentuberkulosen bei den Vögeln makroskopisch wie auch mikroskopisch starke Ähnlichkeit mit dem Lymphogranulom haben. Heute wird die Erkrankung an Tuberkulose aufgefaßt als *wechselweise* Einwirkung von Tbc.-Bacillus einer- und infiziertem Organismus andererseits. Wenn also eine Tuberkulose atypisch verläuft — nehmen wir an unter dem Bilde des Lymphogranuloms, so kann die Ursache der Atypie 1. beim Erreger, 2. beim erkrankten Organismus und 3. bei beiden zugleich liegen. Beim Erreger könnte man an Versagen der säurefesten Lipoidhülle denken, beim Organismus an Versagen des lymphatischen Apparates. *Runfola*⁸⁾ konnte nachweisen, daß die Monocyten bei der Tuberkulose und den aus Tbc.-Bacillen isolierten Lipiden einer ähnlichen Kurve folgen wie die eosinophilen Zellen. Bei den Vögeln sind die eosinophilen Lymphome ebenso häufig, wie sie beim Menschen selten sind. Möglicherweise liegt also auch ein gewisser Atavismus vor.

Da nun beim Vogel die E. L. nach *Joest* sich anders verhalten als beim Menschen, so ist gut denkbar, daß die menschlichen E. L. die Tbc.-Bacillen unter Auflösung der säurefesten Hülle zu granulären Formen abbauen, während die E. L. der Vögel hierzu nicht imstande sind. Irgendwelche experimentelle Nachprüfungen dieser Fragen sind mir als Praktiker auf dem Lande natürlich versagt, und ich muß mich darauf beschränken, zu experimentellen Studien in dieser Richtung anzuregen.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein eosinophiles tuberkulöses Lymphom bei einer Truthehenne beschrieben, das makroskopisch und mikroskopisch große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Lymphogranulom zeigt.

2. Es wird allgemein gefolgert, daß Leukocyten, die die Funktion von Lymphocyten übernehmen müssen, als eosinophile Zellen auftreten.

3. Es treten daher auch beim menschlichen Lymphogranulom durch die schwere Schädigung des lymphatischen Apparates im Infiltrat eosinophile Leukocyten auf. Dabei steht die Häufigkeit von Leukocyten und Lymphocyten im umgekehrten Verhältnis zueinander.

4. Es wird angenommen, daß eine Beziehung besteht zwischen der Auflösung der Lipoidhülle der Tbc.-Bacillen zu granulären Formen ohne Säurefestigkeit und Auftreten von eosinophilen Zellen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Jarmai, K.*, Über Histoeosinophilie tierischer Geschwülste. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **51**, H. 4, S. 392. 1924. — ²⁾ *Seifried, Oskar*, Lymphknoten und Tuberkulose bei Vögeln. Ibidem S. 425. — ³⁾ *Runfola, P.*, Beziehungen zwischen Monocyten und bacillären Lipoiden bei der tuberkulösen Infektion. Arch. ital. di ematologica e sierologica **6**, H. 1, S. 1. — ⁴⁾ *Mayr, J. K.*, und *C. Moncorps*, Studien zur Eosinophilie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**. 1925. — ⁵⁾ *Grumbach, A.*, Beitrag zur Pathogenese des Lymphogranuloms. Rev. méd. de la Suisse romande **44**, Nr. 4. — ⁶⁾ *Grumbach, A.*, Experimentelle Studien über die Ätiologie des Lymphogranuloms. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **31**. 1925. — ⁷⁾ *Möllendorff*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29.
-