

(Aus der Direktorialabteilung — Prof. *Hegler* — und dem Pathologischen Institut  
— Prof. *Wohllwill* — des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg.)

## Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparats und Lymphogranulomatose.

Von

Dr. Fr. Sachs und Prof. Fr. Wohllwill.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Dezember 1926.)

Unter den Erkrankungsformen, bei welchen das reticulo-endotheliale System eine Rolle spielt, sind vom klinischen sowohl wie vor allem vom pathologisch-histologischen Standpunkt aus diejenigen von besonderem Interesse, bei denen es zu einer mehr oder weniger *ausschließlichen* und *systematischen* Wucherung der genannten Zellen kommt. Am längsten bekannt und am besten charakterisiert unter ihnen sind jene Formen, die mit Einlagerung besonderer Substanzen in die Reticulo-Endothelien einhergehen. Hierher gehört die *Gaucher-Schlagenhaufersche* Krankheit und die Lipoidzellhyperplasie. Neuerdings sind nun Krankheitsfälle in vorläufig noch geringer Zahl bekannt geworden, bei denen Schwellung und Wucherung von Reticulo-Endothelien ohne nachweisbare Speichervorgänge zu beobachten war. Diese Fälle ließen zum kleineren Teil eine Vermehrung der mit den Reticulo-Endothelien auf eine Stufe zu stellenden *Monocyten im Blut* erkennen, zum größeren aber eine solche vermissen. So hat man bei diesen Fällen, indem man sie den Systemerkrankungen des myeloischen und des lymphatischen Apparats an die Seite stellte, *leukämische* und *aleukämische* Formen unterschieden. Ferner hat man je nach den vorwiegend betroffenen Zellgruppen *Reticulosen* und *Endotheliosen* einander gegenübergestellt.

Die Frage, ob die Zurechnung dieser Fälle zu den Systemerkrankungen berechtigt ist oder nicht, soll uns hier weniger beschäftigen. Da es sich überwiegend um akut unter septischen Erscheinungen verlaufende Erkrankungen handelt, so wären sie in erster Linie mit den *akuten* Leukämien zu vergleichen, deren Beziehungen zu den chronischen Fällen einerseits, zu den septischen Erkrankungen andererseits ja überhaupt noch strittig sind. Ebenso wie *Sternberg* die akute Leukämie als Sepsis mit besonders starker myeloischer Reaktion anspricht, bezeichnet *Krahn* die

in Rede stehenden Krankheitsformen als Fälle von Sepsis mit myeloischer Insuffizienz und ungewöhnlich hoher leukämoider Reticulo-Endothelreaktion (ähnlich *Akiba*). Wie dem auch sei, für uns genügt hier vollständig die Tatsache, daß es Fälle gibt, die in ziemlich auswählender Weise Anhäufung von Reticulo-Endothelien erkennen lassen, die in vielen Beziehungen mit leukämischen Infiltraten vergleichbar sind.

Dagegen erscheint die Abgrenzung dieser Fälle gegen andersartige, auch vorzugsweise das Histiocytensystem betreffende Erkrankungen, wie es bei der Spärlichkeit der bisher vorliegenden Beobachtungen nicht anders sein kann, noch keineswegs genügend festgelegt. *Epstein* hat im vergangenen Jahre versucht, Ordnung in die Kasuistik zu bringen; er hat ein Schema aufgestellt, das für viele Fälle recht brauchbar ist, das aber, wie es in der Natur der Sache liegt, bei gewissen Formen auch versagen muß. Das ist z. B. der Lymphogranulomatose gegenüber der Fall, die in seinem Schema 2mal erscheint, nämlich 1mal bei den entzündlichen proliferativen Histiocytomatosen, unter denen sie merkwürdigerweise durch Beschränkung auf die blutzellbildenden Organe ausgezeichnet sein soll, und dann noch 1 mal bei den dysplastischen Histiocytomatosen, zu denen er die Lymphogranulomatosefälle mit lokal aggressivem Wachstum rechnet.

Jedenfalls muß, so wie früher die Abgrenzung der *Hodgkin-Sternbergschen* Krankheit gegenüber blastomatösen Prozessen zunächst Schwierigkeiten machte und erst durch reiche Erfahrung ermöglicht wurde, jetzt dasselbe gegenüber den erwähnten Fällen von Reticulo-Endotheliosen erfolgen, und auch in diesem Falle erscheint es geboten, ehe man die Grenzen festzulegen unternimmt, vorerst weiter noch einzelne Krankheitsfälle zu sammeln. Diesem Zwecke soll die Mitteilung zweier einschlägiger Beobachtungen dienen, die am Krankenhaus Hamburg-St. Georg gemacht worden sind und die die Schwierigkeiten der Abgrenzung beleuchten.

Die beiden Fälle sind unter sich in ihrem klinischen Bild und ihrem Sektionsbefund recht verschieden — der eine unter Erscheinungen einer allgemeinen Lymphknotenerkrankung sich über mehr als 10 Jahre hinziehend, der andere wie ein septischer Prozeß unter hohem Fieber innerhalb 4 Wochen zum Tode führend. Vielleicht ist es überhaupt nur der zufällige Stand unserer jetzigen Kenntnisse, der uns eine gemeinsame Betrachtung dieser beiden Fälle möglich erscheinen läßt.

*Fall 1.* \*) *Lademeister Z.*, damals 30jährig, zum 1. Mal September 1919 im Krankenhaus St. Georg wegen Leistenknotenschwellungen behandelt, die er auf Erschütterung beim Auflaufen seines Schiffes auf eine Mine im Frühjahr 1918 zurückführt. Wegen dieser Schwellungen in Libau und Helsingfors erfolgreiche Behandlung mit Röntgenstrahlen. August 1918 Wiederkehr der Schwellungen.

\*) Herrn Prof. *Reinecke* sind wir für die Überlassung der Krankengeschichte zu großem Dank verpflichtet.

Schon 1914 hatte der Patient eine Halsknotenvergrößerung gezeigt, die ebenfalls nach Röntgenbestrahlung zurückgegangen war. Sonst keine Beschwerden.

Damalige Krankenhausuntersuchung: Guter Ernährungszustand, gesunde Hautfarbe. Zahlreiche kleinerbsengroße, harte Lymphknoten am Rand des Kopfnickers bis in die Oberschlüsselbeingruben hinein. Harte, nicht empfindliche, bewegliche Knoten in der linken Achselhöhle; ebensolche bis zu Kirschgröße in der Leistenbeuge. Milz nicht fühlbar. Leib weich. Blut: 71% Hämoglobin, 6400 weiße, 80% Neutrophile; im übrigen große und kleine Lymphocyten, keine pathologischen Formen. Mikroskopische Untersuchung eines ausgeschnittenen Lymphknotens: chronische Lymphadenitis. (Prof. *Simmonds*). Patient wurde gebessert zum Kassenarzt entlassen.

Zweite Aufnahme 9. III. 1925: Seit  $\frac{1}{4}$  Jahr matter, trotz auffallend guter EBlust Gewichtsabnahme. Leistenlymphknoten aufs neue angeschwollen. Mikroskopische Untersuchung (*Wohlwill*) eines herausgeschnittenen Knotens zeigt folgendes: Lymphknotenbau aufgehoben. Darüber das Corium von sehr mannigfachen Zellen durchsetzt; die Hauptmasse besteht aus außerordentlich vielgestaltigen, in ein deutliches Reticulum eingefügten Gebilden (nähere Beschreibung siehe unten). Die Zellen vielfach mehr- bis vielkernig, ungewöhnlich große Riesenzellen bildend. Dazwischen — meist in Gruppen nebeneinander liegend — Plasmazellen und einzelne Leukocyten. Diese Anordnung sprach mehr für eine sekundär-reaktive Bedeutung dieses „entzündlichen“ Anteils, und so wurde von mir (*Wohlwill*) die Diagnose auf ein gemischtzelliges Sarkom gestellt.

Untersuchung im Krankenhaus: Mäßiger Ernährungszustand, keine wesentliche Anämie, normale innere Organe. Milz und Leber nicht fühlbar. Hals- und Supraclavicular- und Leistenlymphknoten haselnußgroß, Achsel- und Schenkelknoten walnußgroß, unempfindlich, derb. Übrige Lymphknoten frei. Blut: 85% Hämoglobin, 9500 weiße, 5,5 Millionen rote Blutkörperchen. Röntgenaufnahme des Mediastinums und der Lungenwurzel: keine Drüsenschatten, Lungen o. B.

Weiterer Verlauf beherrscht von einer Infektion, die von der Probeexcisionswunde in der linken Leistenbeuge ausgeht und sich allmählich — unter dauernd hohem Fieber — phlegmonös auf Bauch- und Brustwand ausdehnt. 26. III. Milz als hartes Gebilde eben unter dem Rippenbogen fühlbar, später infolge der Schwellung der Bauchwand nicht mehr. 14. IV. Über den Lungen reichlich Rasselgeräusche und verschärftes — später bronchiales — Atemgeräusch über beiden Oberlappen. Röntgenaufnahme: Verwaschene, zum Teil zusammenfließende Herdschatten in beiden Oberfeldern, wahrscheinlich Bronchopneumonien. 18. IV. 45% Hämoglobin, 12 000 weiße, 4,6 Millionen rote Blutkörperchen. Die Infiltration über beiden Lungen nimmt allmählich zu. Am 5. V. 1925 Tod.

*Sektionsdiagnose:* Indurierende proliferative Tuberkulose beider Lungenoberlappen. Tuberkulöse Darmgeschwüre, Lymphogranulomatose der Milz, der Lymphknoten und des Oberschenkelmarks, Phlegmone der linken Bauch- und Brustwand.

Aus dem Protokoll: Die *paratrachealen* und besonders die *paraaortalen* Lymphknoten bis walnußgroß, mäßig derb, zum Teil von homogen graugelber Schnittfläche, zum Teil von gelblichen Herdchen durchsetzt. Milz  $13\frac{3}{4}:10\frac{1}{2}:3\frac{3}{4}$ . Kapsel etwas gerunzelt. Die im ganzen glatte Oberfläche ist mehrfach von derben kugeligen Herden vorgebuckelt. Organ derb, mäßig blutreich, Schnittfläche nur stellenweise undeutliche Follikel und Trabekel aufweisend, sonst durchsetzt von durchschnittlich erbsengroßen, grauen, derben, stark erhabenen Herden, die vielfach gelbliche Zentren aufweisen; ein fast ganz bräunlich-roter erreicht Kastaniengröße. Am Pankreas eine Kette von bohngroßen, namentlich an der Peripherie etwas anthrakotischen Lymphknoten. Eine pflaumengroße portale Drüse

etwas weicher als die oben beschriebenen und fast reinweiß. Paraaortale Lymphknotenpakete aus zum Teil zusammengefloßen, zum Teil noch als einzelne erkennbaren Drüsen bestehend, einige derb-schwiegel, andere weicher. Dünndarm o. B. Mesenteriale Lymphknoten wie retroperitoneale, nur kleiner. Leistendrüsen links zum Teil vereitert, im übrigen beiderseits wie die retroperitonealen. Im Hals-teil des rechten Oberschenkelknochens 2 landkartenartig gestaltete, unter der Ebene der Umgebung gelegene, glasig graue Herde mit glatter Schnittfläche. Im Schaft einige rote Bezirke, sonst Fettmark. Schädel, Wirbelsäule, Sternum o. B.

Da ich (W.) zumal bei dem Bestehen einer typischen Porphyrmilz an der Diagnose einer Tuberkulose mit Lymphogranulomatose nicht zweifelte, haben wir uns leider darauf beschränkt, die Milz, drei Lymphknoten sowie den Schenkelhals mikroskopisch zu untersuchen. Es ist bedauerlicherweise versäumt worden, aus den tuberkulösen Lungen- und Darmherden und aus der etwas vergrößerten, sonst makroskopisch unauffälligen Leber Stücke einzulegen. Die histologischen Befunde an den erstgenannten Organen geben aber doch wohl ein genügend anschauliches Bild von der Eigenart des vorliegenden Prozesses.

1. *Milz*: Von den knötchenförmigen, d. h. im Schnitt kreisförmig begrenzten Herden sind die kleineren zum Teil deutlich in den Follikeln und zwar in deren Zentrum gelegen. Sie bestehen neben wechselnden Mengen von neutrophilen und vereinzelt eosinophilen Leukocyten, von Plasmazellen sowie vielleicht noch dem Follikel angehörenden Lymphocyten überwiegend aus sehr großen, runden und polygonalen, selten in *einer* Richtung mehr gestreckten Zellen mit ganz feinkörnigem bis feinwabigem, mit Eosin teils satt, teils mattrot färbbarem Protoplasma und mäßig großem, vielgestaltigem, rundem, ovalem, gelapptem oder zwerchsackartigem, meist mäßig chromatinreichem und dann gut strukturiertem oder ganz auffallend chromatinarmem Kern und knittriger Kernmembran. Bisweilen — im ganzen selten — karyorrektische Erscheinungen. Kernkörperchen nicht nachweisbar. Nicht selten 2—3 Kerne in einer Zelle, von da alle Übergänge zu vielkernigen, weder mit *Langhansschen* noch mit *Sternbergschen* noch mit einem der anderen näher gekennzeichneten Formen von Riesenzellen übereinstimmenden und diese alle zumeist auch an Größe übertreffenden Riesenzellen. Namentlich bei den größeren vielkernigen Gebilden sehr ausgesprochene *Phagocytoseerscheinungen* mit Aufnahme — zumeist in einem Verflüssigungshof gelegener — Plasmazellen, neutro- und eosinophiler Leukocyten, sowie auch von Kernen ihrer Schwesterzellen (s. Abb. 1). Auch Durchsetzung von leeren Vakuolen. Dieselben Erscheinungen bisweilen auch bei einkernigen Zellen, die dann oft von den eingedrungenen Gebilden fast vollständig ausgefüllt sind. An manchen dieser Makrophagen unmittelbar in das sehr dichte Netzwerk der Reticulumfasern übergehende Ausläufer (Malloryfärbung); bei anderen ist diese Beziehung weniger deutlich, und sie fehlt vollkommen bei ganz abgerundeten kugeligen Elementen. In einzelnen Herden Gefäßneubildung mit soliden Sprossen, längs derselben das Reticulum besonders dicht. Zum Teil auch schon — vielfach parallelstreifige — Züge kollagener Fasern gebildet.

In der ganzen Milz reichlich Eisen, besonders in zahlreichen großen und Riesenzellen der Herde; ihr Plasmaleib einschließlich der Fortsätze erscheint dann fast gleichmäßig blau gefärbt und überdies mit dunkelblauen Körnern beladen; *zwischen* ihnen heben sich die nicht zugehörigen Zellen (Plasmazellen usw.), *in* ihnen die phagocytär aufgenommenen Gebilde besonders scharf als von der Blaufärbung ausgenommen, ab.

In einzelnen Herden mehr oder weniger umfangreiche *Nekrosen*, die Zellen am Rand meist schmal und lang, aber nicht, wie die Epitheloidzellen eines Tuberkels, radiär zur Nekrose ausgerichtet, sondern entweder ganz unregelmäßig oder sogar konzentrisch gelagert, so daß der Eindruck einer Kompression durch die Nekrose entsteht. Von dem käsigen Zentrum der gleich zu erwähnenden echt tuberkulösen Herde unterscheiden sich diese Nekrosen noch durch den viel schlechteren Gewebzusammenhalt, so daß beim Fixieren und Schneiden Schrumpfräume sowohl innerhalb der Nekrose wie zwischen ihr und der Umgebung entstanden

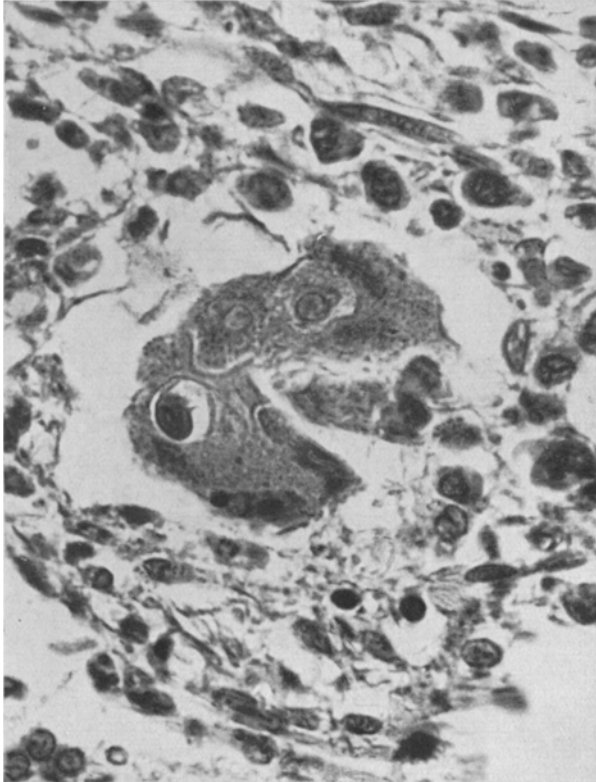


Abb. 1. Fall 1. Milz. Riesenzelle, große Zellen — wahrscheinlich Reticulumzellen — phagocytiertend.

sind. Sie enthalten auch viel mehr Chromatinbröckel als jene. Reticulumfasern fehlen im Zentrum, sind aber an der Peripherie der Nekrose erhalten.

Daneben sieht man echte Tuberkel mit käsigem Zentrum und einem Kranz radiär gestellter Epitheloidzellen am Rand, zum Teil *auch* mit *Langhansschen Riesenzellen* — zumeist inmitten eines der oben beschriebenen viel häufigeren Herde gelegen; ihre Epitheloidzellen scheinen dann unmerklich in die großen Zellen der letzteren überzugehen. Der in Abb. 2 wiedergegebene Herd zeigt in der Mitte einen Tuberkel, darauf folgend einen Ring (körperlich gesprochen eine Kugelschale) von Lymphocyten, vermutlich dem Follikel angehörend, und am weitesten nach außen einen weiteren Ring vom Bau der Hauptherde.

Außerhalb der Herde besonders reichliche Plasmazellen sowohl in der Pulpa wie in den Follikeln. Stellenweise Verdickung des Reticulums sonst nicht erkrankter Knötchen, zumeist nur im Mallorypräparat, einmal auch im Elastinpräparat erkennbar (leichte Fibroadenie).

2. *Lymphknoten*: 2 retroperitoneale und 1 mesenterialer Lymphknoten zeigen im wesentlichen dieselben Verhältnisse wie die Milz. In einzelnen Bezirken ist der Lymphdrüsenbau gut erhalten mit nur einzelnen der bei der Milz beschriebenen

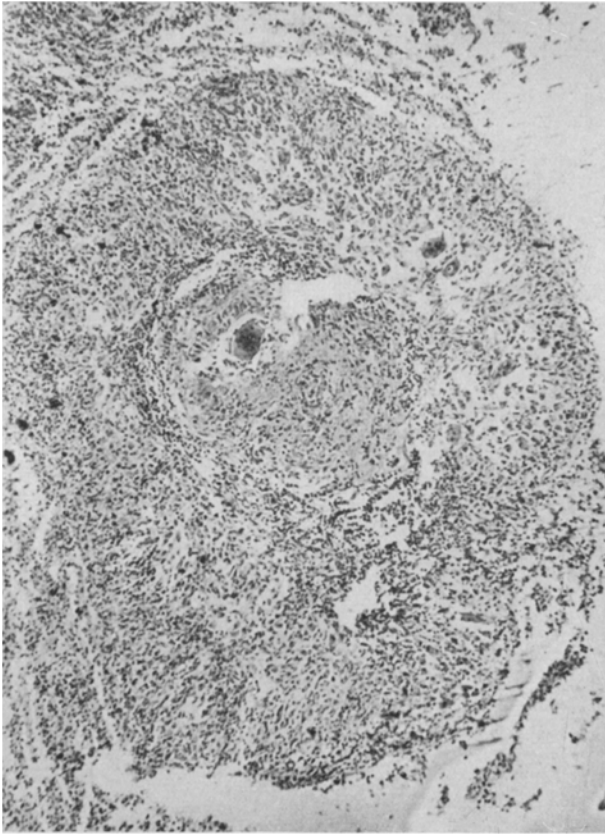


Abb. 2. Fall 1. Milz. Großer Herd. Im Zentrum ein Tuberkel; zwischen beiden ein schmaler Ring erhaltengebliebenen Follikelgewebes.

großen Reticulumzellen und Riesenzellen zwischen den Lymphocyten. An anderen Stellen dagegen letztere ganz oder fast ganz durch die krankhaften Zellwucherungen verdrängt. *Abrundung* und *Loslösung* der großen Zellen aus dem Reticulum hier viel ausgedehnter als in der Milz; sie bilden dann oft kleine Gruppen ohne alle verbindenden Fasern (kleine Erweichungsherde), liegen andererseits nicht selten in Blutcapillaren (s. Abb. 3) sowie besonders in Lymphsinus, wodurch ein oberflächlich an einen Sinuskatarrh erinnerndes Bild entsteht. Das Sinusendothel ist oft unvollständig, so daß die Lichtung unmittelbar an die Zellwucherungen angrenzt, die vielfach in breiter Front in sie eingebrochen

erscheinen. Die erhaltenen Endothelien sind jedoch unverändert, sie scheinen demnach nicht nennenswert zur Entstehung der großen Zellen beigetragen zu haben. Neutrophile Leukocyten sind etwas zahlreicher als in der Milz. Eisen findet sich überhaupt nicht, ebensowenig Nekrosen. Dagegen ist ein kleiner Epitheloidzellherd ohne zentrale Verkäsung vorhanden (Tuberkel?).

*Tuberkelbacillen* waren weder in diesem letztgenannten Herd noch in den Tuberkeln der Milz noch in den Hauptherden dieses Falles nachweisbar. Bei der veränderten Gramfärbung nach *Much* fanden sich — auf die Herde beschränkt — allerlei Körnchen, aber nur an einer Stelle in einer Art Stäbchenverband, so daß sie jedenfalls nicht mit Sicherheit als *Muchsche* Granula angesprochen werden können.

3. *Schenkelhals*: Die beiden Herde zeigen einen entsprechenden Bau wie Milz und Lymphknoten. Das ziemlich weitmaschige, von sehr zahlreichen und sehr feinen

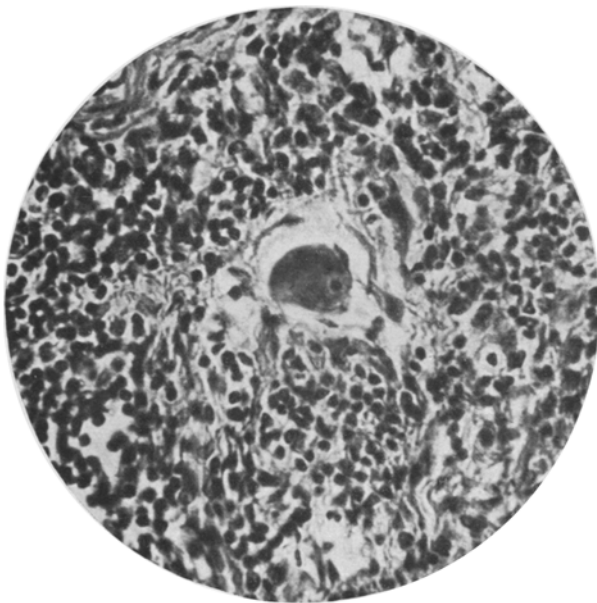


Abb. 3. Fall 1. Lymphknoten. Riesenzone in einer Capillare.

Fäserchen gebildete Reticulum hat vielfach völlig leere Maschen, so daß die Abstammung der „großen Elemente“ aus den geschwollenen Zellen an den Knotenpunkten besonders deutlich ist. An anderen Stellen in den Maschenräumen große abgerundete losgelöste Zellen allein oder zusammen mit Lymphocyten, Leukocyten und Plasmazellen. Spezifische Markbestandteile fehlen innerhalb dieser Herde, desgleichen reife oder unreife rote Blutkörperchen. Auch hier Riesenzellen mit phagocytären Eigenschaften (nicht etwa Megakaryocyten!). Reichliche, offenbar neugebildete Capillaren, zum Teil auch solide Capillarsprossen. An ihren Wänden setzen sich, ähnlich wie im Zentralnervensystem die Gliafasern, die Enden der Reticulumfasern an. Keine Nekrosen.

Die beiden mitten in der Spongiosa dicht nebeneinander gelegenen Herde sind vollkommen frei von Knochenbälkchen; diese müssen also von ihnen zerstört worden sein. Reste zerstörter Bälkchen jedoch nirgends erkennbar. Auch

an den die Herde begrenzenden Knochenbalken keinerlei Abbauerscheinungen. *Howshipsche* Lacunen mit Osteoclasten *finden sich* nur vereinzelt außerhalb der Herde. Ein größeres Knochenbälkchen zwischen beiden Herden grenzt an den einen unmittelbar an, ist dagegen von dem anderen durch eine schmale Lage von Fettmark getrennt. Ein kleines Bälkchen innerhalb des Herdrandes ist durch eine Schicht konzentrisch angeordneter kollagener Fasern gegen den Herd abgegrenzt. Außerhalb der Herde normale Spongiosastruktur mit reinem Fettmark.

Kurz zusammengefaßt betrifft diese Beobachtung einen beim Tod 36 Jahre alten Mann, dessen Erkrankung *11 Jahre dauerte* und in immer wieder aufs neue auftretenden, *durch Röntgenbestrahlungen* meist *gut beeinflussten Lymphknotenschwellungen* zum Ausdruck kam. Zum Schluß treten Erscheinungen von seiten der Lunge auf. Patient stirbt an einer Bauch- und Brustwandphlegmone.

Die Sektion ergibt eine *Lungen- und Darmtuberkulose*, eine *Porphyr-milz* und Veränderungen an verschiedenen Lymphknotengruppen sowie im Femurhals, die als *Lymphogranulomatose* gedeutet werden mußten. Die mikroskopische Untersuchung läßt jedoch das charakteristische Bild dieser Erkrankung vermissen, statt dessen finden sich Herde, die neben Leukocyten und Plasmazellen aus großen, ganz offenbar zum *Reticulum in Beziehung stehenden* und daher als *vergrößerte Reticulumzellen* anzusprechenden Elemente sowie aus sich daraus entwickelnden *Riesenzellen* bestehen, die ausgesprochen *phagocytäre Tätigkeit* entfalten und in der Milz auch reichlich *Eisen* gespeichert haben, besonders in letzterer finden sich *gleichzeitig* und in inniger Berührung mit diesen Herden *echte Tuberkel*.

Ein Vergleich dieses Falles mit den in der Literatur niedergelegten ergibt, daß zunächst eine gewisse Ähnlichkeit besteht mit dem mikroskopischen Bild in einem Falle von *Glanzmann*, wenigstens was die zellige Zusammensetzung der Herde, insbesondere die großen Makrophagen betrifft. Für den Verf. steht dieser Befund allerdings weniger im Vordergrund des Interesses, da er sich vor allem mit der starken myeloischen Reaktion der blutbildenden Organe, die seinen Fall kennzeichnet, beschäftigt. Weit mehr Berührungspunkte hat unser Fall mit demjenigen von *A. Schultz, Wermbter* und *Puhl*. In histologischer Beziehung gleichen sich die beiden Fälle so weitgehend, daß man es zweifellos mit dem gleichen Prozeß zu tun hat: Die Gestaltung der Herde, die Form der großen Zellen und der Riesenzellen, ihre phagocytären Eigenschaften, ihre deutlich erkennbare Herkunft von den Reticulumzellen, das weitgehende Unbeteiligtbleiben der Endothelien, das Eindringen in die Blut- und Lymphbahn, das alles sind Befunde, in denen die beiden Fälle bis in unbedeutende Einzelheiten hinein miteinander übereinstimmen.

Gewiß ergibt eine genaue Vergleichung, wie sie uns Herr Kollege *Schultz* durch freundliche Übersendung von Präparaten seines Falles



und durch ergänzende briefliche Mitteilungen ermöglichte, auch gewisse Unterschiede: in dem Kieler Fall ist die Phagocytose der großen Zellen in der Milz erheblich geringfügiger als in unserem. Ferner ist nur in jenem ziemlich reichlich kernarmes Bindegewebe in den Milzherden sichtbar. Auch die Lymphknoten enthalten dort reichliche Nekrosen, während bei uns solche nur in der Milz vorhanden sind. Die Knochenveränderungen stehen in dem Fall der Kieler Forscher ganz im Vordergrund und haben zu ungewöhnlich ausgedehnten Zerstörungen geführt; dem Wesen nach sind aber die geringfügigeren einschlägigen Befunde am Schenkelhals unseres Falls ganz dieselben.

Die genannten Unterschiede gehen also nicht über das hinaus, was bei zwei verschiedenen, von derselben Krankheit befallenen Individuen ohne weiteres zu erwarten ist. Unter diesen Umständen erübrigt es sich, epikritisch noch einmal die Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten zu erörtern, die ein Vergleich des Befundes mit demjenigen in einer Reihe mehr oder weniger verwandter Erkrankungsformen, insbesondere auch mit den sogen. systematischen „Reticulosen“ ergibt, da dies von *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl* schon in erschöpfender Weise durchgeführt ist. Nur die *Beziehungen zur Tuberkulose* müssen in unserem Falle noch etwas mehr ins Auge gefaßt werden, weil bei ihm nicht nur eine noch fortschreitende Lungen- und Darmtuberkulose bestand, sondern in der Milz auch beide Prozesse aufs innigste gemischt erscheinen (vgl. Abb. 2). Dazu ist zu sagen, daß, soweit es sich bei der Tuberkulose um eine morphologisch gekennzeichnete Erkrankung handelt, diese bei den eigentlichen Hauptherden unseres Falles nicht diagnostiziert werden kann. Die Gegenwart der großen Reticulumzellen und der aus ihnen hervorgegangenen Riesenzellen, die hochgradigen Phagocytoseerscheinungen, die reichlichen Leukocyten, die Seltenheit von Nekrosen und, soweit solche doch vorhanden, die atypische Anordnung der Randzellen, das sind der Unterschiede genug, um eine Tuberkulose im morphologischen Sinne ausschließen zu können. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß der Tuberkelbacillus nichts mit der Erkrankung zu tun hat. Der Erregernachweis läßt hier leider im Stich, da auch in den echten Tuberkeln keine säurefesten Bacillen nachweisbar waren. Dagegen erinnert diese Kombination der beiden Prozesse natürlich sehr an die Verhältnisse bei der *Lymphogranulomatose*. Die Beziehungen dieser Erkrankung zur Tuberkulose sind ja noch sehr strittig; die Anschauung von *Fraenkel* und *Much*, daß es sich bei jener um die Wirkung des Tuberkuloseerregers auf ein besonders umgestimmtes lymphatisches Gewebe handelt, hat manchen Anhänger, aber auch manchen Gegner gefunden. Jedenfalls kann man sich doch den Tatsachen nicht entziehen, die für irgendeine Beziehung der beiden Erkrankungen zueinander, wenn auch noch ganz unbekannter Art, sprechen und die

seinerzeit schon *Sternburg* veranlaßten, beim Hodgkin von einer besonderen Form der Tuberkulose zu sprechen.

Ist dies zutreffend, so ist darin ein weiterer Grund zu sehen, den vorliegenden Prozeß zum mindesten als *sehr nahe der Lymphogranulomatose verwandt zu betrachten*. Wir sehen, daß *Schultz*, *Wernbter* und *Puhl* ihren Fall zwar keiner der bisher bekannten Erkrankungsformen mit Bestimmtheit einordnen, ihn aber am ehesten immer noch zur Lymphogranulomatose rechnen wollen. Andererseits läßt sich die Eigenart des vorliegenden Befundes doch auch nicht verkennen: die vorher hervorgehobenen histologischen Einzelheiten, die den Prozeß gegen die Tuberkulose abzugrenzen nötigten, sind zum größten Teil auch etwas für die Lymphogranulomatose Ungewöhnliches, und wenn sie auch angesichts der bekannten Vielgestaltigkeit im histologischen Bild dieser Erkrankung nicht ohne weiteres als völlig aus ihrem Rahmen herausfallend bezeichnet werden können, so fordern sie doch dazu auf, diesem nunmehr zweimal beobachteten Krankheitsbild eine gewisse Sonderstellung einzuräumen. Man könnte von einer *Abart der Lymphogranulomatose* sprechen, die zur Tuberkulose in demselben Verhältnis steht, wie die eigentliche *Hodgkin-Sternbergsche* Krankheit.

Bemerkenswert ist dabei noch, daß trotz des sich über 11 Jahre sich erstreckenden Krankheitsverlaufs alle untersuchten Herde besonders angesichts der verhältnismäßig geringfügigen Bindegewebsentwicklung einen ziemlich *frischen Eindruck* machen.

Es wäre nur noch kurz zu erwähnen, ob die erwähnten Abweichungen vom gewohnten Bild der Lymphogranulomatose vielleicht durch gewisse äußere sekundäre Einwirkungen zustande gekommen sein könnten. Als solche könnte die fast über 2 Monate sich hinziehende, langsam fortschreitende Wundinfektion und ferner die Röntgenbestrahlung in Betracht kommen. Ein Einfluß der ersteren ist mit Sicherheit auszuschließen, weil der Probeausschnitt, von dem nachher die Eiterung ausging, selbst bereits bei der histologischen Untersuchung denselben ungewöhnlichen Befund erkennen ließ. Die Röntgenbehandlung könnte demgegenüber zwar zeitlich in Betracht kommen. Es würde aber allen Erfahrungen widersprechen, wollte man die ganz eigenartige Abänderung des histologischen Bildes der Lymphogranulomatose der Strahlenwirkung zuschreiben, deren Einfluß auf Hodgkinherde ja genügend studiert und von ganz anderen Erscheinungen gefolgt ist.

*Fall 2.* Frl. R., 34 Jahre, Heimarbeiterin.

Krankenhausaufnahme 1. IV. 1926.

Familienvorgeschichte nichts Besonderes.

Patientin nie ernstlich krank; 17 Tage vor Krankenhausaufnahme Schwellung der rechten Halsseite, sonst die ersten Tage keine Beschwerden. Keine Halsschmerzen, kein Fieber und kein Krankheitsgefühl. Am 5. Krankheitstag trat

Fieber auf, von remittierendem Typ, morgens um 38°, abends bis 40°. Dazu Schwäche, Mattigkeit und Schlaflosigkeit.

*Aufnahmebefund:* Mittelgroße Patientin in ausreichendem Ernährungszustand. Frische Gesichtsfarbe. Auf den vorderen Teilen des Halses und der Brust vereinzelte in die Cutis eingebettete, zirka hirsekorn- bis linsengroße *Efflorescenzen von braunroter Farbe*; *rechte Unterkieferdrüse* ist stark *geschwollen*, ebenso *Cervicaldrüsen* der rechten Halsseite. Doch sind sie nicht druckempfindlich, Haut über ihnen ist gut verschieblich, sie sind nicht miteinander verbacken. Occipitaldrüsen links *stark geschwollen*, eine Drüse ist hart und schmerzlos. Tonsillen nicht vergrößert, gerötet, zerklüftet, zeigen einzelne Eiterpröpfe, besonders rechts. Augen und Ohren frei. Von den inneren Organen ist die Milz etwas vergrößert, nicht druckempfindlich, kein harter Milzrand. Gliedmaßen frei. Reflexe leicht gesteigert, Fußklonus links angedeutet, sonst keine Pyramidenzeichen. Urin frei. Diazoreaktion positiv. Faeces, Blut und Liquor ebenfalls kulturell steril. Hämoglobin nach Leitz 65%, Erythrocyten 4 160 000, F. I. 0,8, Leukocyten 7600. Blutbild: Stabkernige 3%, Segmentkernige 78%, Lymphocyten 13%, Große Mononucleäre 6%. WaR. im Blut negativ, ebenso im Liquor. Stauungsversuch nach Rumpel-Leede *positiv*. Blutungs- und Gerinnungszeit nicht verändert.

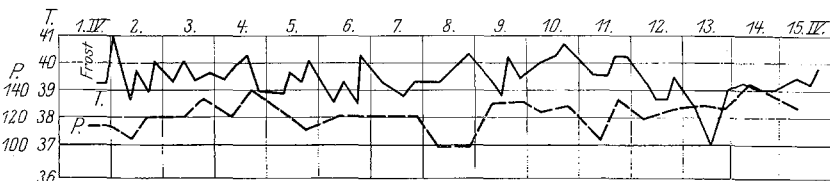


Abb. 4.

Kranke hat abends etwas Frösteln, kein Schüttelfrost. Temperatur steigt von 39,1 auf 40,6° an. Puls sehr schnell, mäßig gefüllt. Klagen über starke Schwäche und Mattigkeit. Temperatur während der ganzen Beobachtungszeit bis auf den 12. Tag, an dem Temperatursturz, von kontinuierlichem bis remittierendem Charakter (s. Abb. 4, Kurve).

Am 2. Beobachtungstag *nahm das roseolähnliche Exanthem an Ausdehnung zu*. Efflorescenzen nicht nur auf Hals und Brust dichter, sondern auch im Gesicht und auf den oberen Teilen des Abdomens. Im übrigen Status idem. Patientin ist bis auf große Schwäche und Mattigkeit ohne Krankheitsgefühl, leicht euphorisch.

Am 6. Beobachtungstag deutliche Veränderung des oben beschriebenen Ausschlages. Nicht nur die meisten Herde jetzt im Gesicht, und hier so eng, daß sie sich fast berühren, sondern die Efflorescenzen jetzt auch auf die Vorderseite der Extremitäten ausgedehnt, und zwar besonders auf beide Oberarme und Oberschenkel. Zu gleicher Zeit hat sich auch ihr Aussehen zum Teil verändert. Die neu aufgeschossenen Eruptionen gleichen den oben beschriebenen, die älteren ragen deutlich über die Hautoberfläche, sind braun- bis blaurot und zeigen auf der Kuppe Abschlüpfung der Epidermis, wobei Subcutis stark gerötet und feucht. Sie sind stecknadelkopf- bis linsengroß. Ferner ist bemerkenswert, daß die *Schwellung der rechten Unterkiefer- und der linken Occipitaldrüse* deutlich im *Rückgehen* begriffen ist. Der Milztumor besteht unverändert. Die Atmung ist stark beschleunigt. Der Puls sehr schnell und klein. Patientin ist leicht benommen bei zunehmendem Verfall und Kachexie. Das Blutbild zeigt Eosinophile 4%, Stabkernige 6%, Segmentkernige 57%, Lymphocyten 17%, große Mononucleäre 16%, Leukocyten 6800, Hämoglobin 70%. Blutkulturen bleiben weiter keimfrei.

Der 13. Beobachtungstag zeigt weiteres Zunehmen der Hauteruptionen. Sie stehen jetzt im Gesicht dicht an dicht, ziemlich dicht auf dem Hals, den Schultern, der Brust, den Oberarmen und Oberschenkeln, sehr wenig auf dem Bauch, doch reichlich auf dem Gesäß. Verschiedenes Aussehen entsprechend ihrem Alter: Einzelne, ganz flache, dunkelbraunrote, roseolaähnliche, etwa hirsekorngroße Efflorescenzen, die in der Höhe des Hautniveaus liegen. Dann etwa stecknadelkopfgroße Hauterhabenheiten, auf denen sich eine blaurote Kuppe findet, und endlich ca.  $\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser große, beetartige Knötchen von braunroter Farbe und abgeschilfter Epidermis auf der Kuppe bei feuchtem, gerötetem Grund (Abb. 5 zeigt die Patientin an diesem Tage).

Ferner unterhalb der rechten Patella eine kleine *Blutung in der Subcutis*, ebenso an der Außenseite um eine Injektionsstelle am rechten Oberschenkel. Auf-



Abb. 5.

fallend ist, daß *Drüenschwellungen nicht mehr nachzuweisen*. Tonsillen bieten das gleiche Bild wie bei der Aufnahme. Hinten unten über beiden Lungen bronchopneumonische Herde. Patientin ist völlig benommen, Atmung stark beschleunigt, angestrengt, starke Cyanose. Puls frequent, klein, kaum zu fühlen. Blutbild: Eosinophile 1%, Stabkernige 31%, Segmentkernige 38%, Lymphocyten 24%, große Mononucleäre 6%. An diesem Tage wurde eine Probeexcision aus der Haut vorgenommen; Befund s. Sektionsbericht.

Am 14. Beobachtungstag unter den Erscheinungen der Herzschwäche Tod. Kurz zusammengefaßt war der Krankheitsverlauf folgender: Eine 34jährige Kranke erkrankte zunächst mit *Schwellung der rechten Halsseite*, 5 Tage später *Fieber*, Schwäche, Mattigkeit und Schlaflosigkeit. Am 18. Krankheitstage Aufnahme ins Krankenhaus. Bei der Aufnahme

*roseolähnliche Efflorescenzen* auf Hals und Brust, *Schwellung der Unterkiefer und Cervicaldrüsen rechts*, Rötung der Tonsillen mit einzelnen Eiterpföpfen, geringe Milzschwellung, positive Diazoreaktion, keine Leukocytose, *Rumpel-Leedesches Zeichen* positiv und geringe Linksverschiebung im Blutbild. In den nächsten Beobachtungstagen nahm das roseolähnliche Exanthem schnell an Ausdehnung zu, es wurde auf Brust und Hals reichlicher und ging auf Gesicht und Bauch bei zunehmendem Verfall der Kranken über. Im Blutbild *deutliche Mononucleose* von 16%. Am 13. Beobachtungstag hatten die Hauteruptionen ihre größte Ausdehnung. Sie hatten auch ihre Form geändert, ragten deutlich über der Hautoberfläche hervor, waren braun bis blaurot und hirsekorn- bis linsengroß. Sie standen sehr dicht im Gesicht und hatten den ganzen übrigen Körper bis auf Unterarme und Unterschenkel befallen. In der Subcutis des rechten Oberschenkels fanden sich kleine *Blutungen*. *Drüenschwellungen waren nicht mehr nachweisbar*, im übrigen weiterer Verfall und Benommenheit. Fieberkurve von remittierendem bis kontinuierlichem Typ. Am 30. Krankheitstage unter den Erscheinungen der Herzschwäche Tod.

Nach Erhebung des Aufnahmebefundes drängte sich uns als erstes die Diagnose „*Sepsis*“ auf, und zwar als Eintrittspforte die rechte Tonsille, besonders, da wir in letzter Zeit derartige Fälle zu beobachten häufiger Gelegenheit hatten. Auch bei weiterer Beobachtung des Krankheitsverlaufes konnten wir uns nicht des Eindrucks erwehren, daß es sich um einen septischen Prozeß handle; doch waren immerhin verschiedene Merkmale vorhanden, die gegen die Diagnose Sepsis sprachen. Als wichtigstes Moment der Umstand, daß es bei zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen *weder* aus *Blut*, *Urin*, *Faeces*, *Liquor*, *noch* einem Stückchen probeexcidiert *Haut gelang, einen Erreger nachzuweisen*. Allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß aus der Literatur genug durch die Sektion sichergestellte Sepsisfälle bekannt sind, bei denen der Nachweis der Erreger *in vivo* mißlang. Auch die Hauterscheinungen, die in unserem Falle das klinische Bild durchaus beherrschten, sahen nicht wie septische Hautmetastasen aus. Dagegen konnten die geringen Blutungen, die an einzelnen Stellen des rechten Oberschenkels in der Subcutis in den letzten Beobachtungstagen bestanden, als septische Blutungen aufgefaßt werden. Auch das positive Rumpel-Leedesche Zeichen sprach für eine bestehende *hämorrhagische Diathese*, die bei Sepsis häufig ist. Gegen Sepsis sprachen ferner die fehlenden Halsschmerzen, wenn man eine Angina als Ausgangspunkt annehmen will, sowie das Fehlen einer Schwellung der rechten Jugularis im Sinne einer Endophlebitis, es bestand nur Schwellung der cervicalen Drüsen. Auffallend war auch, daß die beobachteten *Lymphknotenschwellungen* am Hals und am Hinterkopf sich ganz *spontan zurückbildeten*, obgleich

der Befund an den Tonsillen ziemlich unverändert blieb. Die Fieberkurve, die unser Fall bot, sprach nicht gegen Sepsis, obgleich Schüttelfröste mit Temperaturstürzen fehlten. Aber auch aus den Mitteilungen aus der Literatur geht hervor, daß es eine für Sepsis charakteristische Kurve nicht gibt. Ebenso fehlte eine Leukocytose, doch wird sie ja häufig in den Endstadien schwerer Sepsisfälle vermißt. Das akute Erkranken aus voller Gesundheit heraus, Beginn mit sehr hohem Fieber und sehr bald schwerem Krankheitsgefühl, mit schnellem Verfall, Euphorie und Benommenheit, das erste Befallensein der Tonsillen, eine bestehender Milzschwellung, drängte uns wieder die Ansicht auf, daß es sich um eine septische Erkrankung handle. Nach Erwägungen aller differentialdiagnostischer Momente, die wir hier nicht alle anführen wollen, mußten wir aber noch ein Krankheitsbild, von dem in der Literatur bekannt ist, daß es zu Verwechslungen mit der Sepsis führen kann, berücksichtigen, die *Lymphogranulomatose*. Von den *Hauterscheinungen* ausgehend, die das klinische Bild unseres Falles derartig beherrschten, daß dagegen die Veränderungen an den inneren Organen stark in den Hintergrund traten, gab uns die Literatur in bezug auf die Lymphogranulomatose manchen Fingerzeig. Die Hautveränderungen bei ihr sind durchaus bekannt, und zwar können sie mehr oder weniger hochgradig sein. Besonders von dermatologischer Seite sind verschiedentlich Fälle beschrieben worden, bei denen sie in ähnlicher Weise wie in unserem Falle im Vordergrund aller Krankheitserscheinungen standen, so daß man sie als Fälle von Lymphogranulomatosis cutis bezeichnete. Wir führen hier nur die Fälle von *Kren*, *Bruusgaard*, *Bloch*, *Linser*, *Kreibich* und *Dössecker* an. Durch diese ganzen Veröffentlichungen zieht sich wie ein roter Faden die Tatsache, daß die Hauterscheinungen der Lymphogranulomatose ein außerordentlich wechselndes Bild bieten können und das ganze Krankheitsbild derartig beherrschen und verwischen können, daß es für den Kliniker oft unmöglich ist, eine exakte Diagnose zu stellen, und es oft in diesen Fällen dem pathologischen Anatom vorbehalten bleibt, Klarheit zu schaffen. Diese Tatsache findet sich auch durch unseren Fall durchaus bestätigt, denn auch uns gelang es nicht, aus den klinischen Erscheinungen zu einer sicheren Diagnose zu kommen. Die Hautveränderungen der Lymphogranulomatose werden von den Untersuchern allgemein in *spezifische und unspezifische* eingeteilt. Die ersteren bestehen aus dem für die Lymphogranulomatose typischen Granulationsgewebe. Das Aussehen der spezifischen Hautveränderungen ist verschiedentlich ähnlich dem Bilde, das sich in unserem Falle bot, beschrieben worden (*Groß*, *Dössecker*, *Kren* u. a.). Die unspezifischen Hautveränderungen, wie sie bei der Lymphogranulomatosis beobachtet wurden, gehen uns hier nichts an, da sich in unserem Fall keine ähnlichen Erscheinungen fanden.

*Auffallend* war nun in unserem Fall das *schlagartige Einsetzen* der Hauterscheinungen und das *schnelle Fortschreiten* über die Körperoberfläche innerhalb von knapp 14 Tagen. In der Literatur finden sich nur wenige Fälle von Lymphogranulomatosis, die einen so akuten Verlauf zeigen. Von *Peiser*, *Moritz*, *Hirschfeld*, *Isaak* u. a. sind akute Lymphogranulomatosen beschrieben worden. Die kürzeste Krankheitsdauer betrug 4 Wochen. Unser Fall verlief am 30. Krankheitstage tödlich, er würde in seiner Verlaufsauer dem Fall von *Isaak* entsprechen. Wir wollen nun weiter die klinischen Erscheinungen unseres Falles durchgehen und festzustellen versuchen, wie weit sie zur Stütze der Diagnose Lymphogranulomatose Verwertung finden können. Die Fieberkurve könnte auch die einer Granulomatosis sein, besonders wenn man das Fehlen des Fiebers in den ersten 5 Krankheitstagen als das für diese Erkrankung so charakteristische fieberfreie Intervall auffaßt. Die positive Diazo-reaktion wird nach *Nägeli* oft bei Lymphogranulomatose gefunden. Das Blutbild bot jedoch für Lymphogranulomatose nichts Charakteristisches, besonders fehlte Lymphocytose sowie auch Eosinophilie. Endlich war auffallend, daß es uns kaum gelang, und zwar nur in den ersten Tagen, die für die Lymphogranulomatose so charakteristischen peripherischen Drüsenschwellungen nachzuweisen. Doch auch in dem von *Kren* beschriebenen Fall von Lymphogranulomatosis cutis fand sich nur geringe peripherische Drüsenschwellung. Das waren in großen Zügen die Momente, die klinisch für die Annahme einer Lymphogranulomatose zu verwerthen waren. Kritisch gesprochen, mehr Negatives als Positives. Es ließ sich aus diesem Ergebnis nur sagen, daß, wenn eine Lymphogranulomatose in Betracht käme, es sich nur um eine Lymphogranulomatosis cutis handeln könne, und zwar um eine *besonders akute Form mit atypischem Verlauf*, atypisch, weil viele für die Lymphogranulomatose charakteristische Anzeichen fehlten. Die Tatsache, daß die Einbeziehung der Lymphogranulomatosis in unsere differentialdiagnostischen Erwägungen uns auch zu keiner eindeutigen Lösung brachte, veranlaßte uns, an der Diagnose „*Sepsis*“ weiter als der nächstliegenden festzuhalten, da sich aus dem klinischen Verlauf unseres Falles für diese Diagnose — wie oben angeführt — reichlich ebensoviele Anhaltspunkte ergaben. Aus der Krankengeschichte geht hervor, daß wir noch zu Lebzeiten der Patientin einen Probeausschnitt aus der Haut vornahmen. Wir wollen auf den histologischen Befund in bezug auf das klinische Bild unseres Falles vorerst nicht eingehen, sondern gleich von dem Sektionsbefund ausgehen. Dieser änderte die Sachlage wesentlich. Eine Sepsis im gewöhnlichen Sinne war nach dem Sektionsergebnis mit Sicherheit auszuschließen. Ich spreche hier absichtlich von einer Sepsis im gewöhnlichen Sinne, der Grund wird weiter unten zu erläutern sein. Die Annahme einer Lymphogranulomatose kam jedoch durchaus in Frage,

und zwar auch entsprechend den klinischen Erscheinungen nur als eine atypische, akut verlaufende Form. Doch ließ der Sektionsbefund eine weitere Auffassung des Falles zu, die nach dem pathologisch-anatomischen Befund, nach Erwägen alles Für und Wider am berechtigtesten schien, das Vorliegen einer *Erkrankung des Reticuloendothels* anzunehmen. Es bestand nämlich, wie wir sehen werden, eine starke, vom reticuloendothelialen Apparat ausgehende Wucherung der Reticulumzellen, weniger der Endothelzellen. Es ist schon einleitend angeführt, daß derartige Befunde jetzt vielfach im Schrifttum unter dem Begriff einer Systemerkrankung, der Reticuloendotheliose zusammengefaßt werden. Wir möchten nun noch nach Vorliegen des Sektionsergebnisses *rückläufig* die Frage zu beantworten suchen, ob nach den *klinischen* Erscheinungen, die unser Fall bot, eher eine atypische Form der Lymphogranulomatose oder eine Systemerkrankung im Sinne einer Reticuloendotheliose anzunehmen ist. Zunächst kurz das bisher aus der Literatur Bekannte über die Reticuloendotheliosen. Von *Reschad-Schilling*, *Ewald*, *Bingel*, *Letterer* und *Goldschmid-Isaak*, sind Fälle reticuloendothelialer Hyperplasie beschrieben worden. Was den klinischen Verlauf der bisher in der Literatur niedergelegten Fälle von Reticuloendotheliose angeht, so zeichnen sie sich dadurch aus, daß das Bild ein überaus wechselndes ist und es in allen diesen Fällen dem pathologischen Anatomen vorbehalten blieb, die Diagnose zu stellen. Nur *ein* gemeinsames Moment fällt beim Durchgehen dieser Fälle auf, sie boten fast alle klinisch das Bild einer *septischen Erkrankung* und waren, wie die akuten Leukämien, oft von Zahnfleischentzündungen sowie Hautblutungen begleitet. *Letterer* und *Goldschmid-Isaak* haben Fälle von *aleukämischer Reticulose* beschrieben, und auch in dem Falle von *Letterer* standen klinisch die septischen Erscheinungen mit hämorrhagischer Diathese im Vordergrund.

Wenn, wie nach dem Sektionsergebnis überwiegend wahrscheinlich ist, unser Fall den Reticuloendotheliosen zuzuzählen wäre, so müßte er zu den *Reticulosen* gehören, da nach dem Sektionsbefund eine starke Wucherung der Reticulum-, weniger der Endothelzellen bestand. Veränderungen im Blutbild, wie wir sie für die leukämische Form der Reticuloendotheliose verlangen müssen, bestanden in unserem Falle nicht, oder vielmehr in so geringer Weise, — nur einmal am 6. Beobachtungstage gelang es uns, eine Mononucleose von 16% nachzuweisen —, daß wir für unseren Fall, wenn wir ihn zu den Reticuloendotheliosen rechnen wollen, wohl nur von einer *aleukämischen Form* der Reticulose sprechen können. Wenn wir nun Sektionsbefund und das klinische Bild unseres Falles zusammennehmen, gewinnt die Diagnose Reticuloendotheliose gegenüber der Lymphogranulomatosis cutis weiter an Boden. Wir haben oben ja bereits die Bedenken erläutert, die nach dem klinischen Verlauf unseres Falles gegen die Annahme einer Lympho-



granulomatosis cutis sprachen und daß uns klinisch die Diagnose Sepsis viel näher lag. Bei dieser Lage der Dinge hat das Sektionsergebnis fast etwas Befriedigendes, denn es rechtfertigt unser Festhalten an der Diagnose Sepsis vor der Lymphogranulomatosis cutis, insofern, als es eine Sepsis im gewöhnlichen Sinne zwar ausschließt, dafür aber ein Krankheitsbild treten läßt, von dem wir auch aus der Literatur wissen, daß es klinisch wie eine septische Erkrankung verläuft, die Reticuloendotheliose. Ein weiteres Symptom, das unser Fall bot, nämlich das Bestehen einer *hämorrhagischen Diathese*, das uns die Annahme einer Lymphogranulomathosis cutis erschwerte, da es nach *Nägeli*, wie wir oben gesehen haben, gegen Lymphogranulomatosis und für Leukämie spricht, können wir zugunsten der Annahme, daß es sich in unserem Fall um eine Reticuloendotheliose gehandelt hat, buchen, denn für Leukämie können wir in dieser Beziehung auch Reticuloendotheliose setzen, und aus den Mitteilungen aus der Literatur haben wir schon hervorgehoben, daß auch bei den Reticuloendotheliosen oft hämorrhagische Diathese beobachtet wurde. Das sind die Tatsachen, die aus dem klinischen Verlauf unseres Falles für die Annahme einer Reticuloendotheliose sprechen. Wir kommen zum Schluß und müssen sagen, während sich gegen die Diagnose Lymphogranulomatosis cutis, sowohl aus dem klinischen Verlauf heraus, als auch wegen des pathologisch-anatomischen Befundes, der mehr für eine Reticuloendotheliose sprach, manche Einwendung machen ließ und unser Fall in dieses Krankheitsbild sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch nur unter dem unbefriedigenden Umstande eingegliedert werden konnte, daß es sich um eine akut verlaufende atypische Form von Lymphogranulomatosis cutis gehandelt habe, liegen die Verhältnisse bei der Annahme einer Reticuloendotheliose doch viel günstiger, denn unter der Diagnose Reticuloendotheliose ließe sich unser Fall nicht nur pathologisch-anatomisch, sondern auch klinisch zwanglos eingliedern, und weiter würde diese Diagnose auch erklären, warum es uns nicht gelang, unsern Fall mit seinem an eine septische Erkrankung erinnernden klinischen Bild und seiner hämorrhagischen Diathese unter der klinischen Diagnose Sepsis sicher zu rubrizieren, und damit würde zu gleicher Zeit ein Beweis erbracht, wie berechtigt es von pathologisch-anatomischer Seite war, die Reticuloendotheliose zuungunsten der Lymphogranulomatosis cutis anzunehmen. Allerdings müssen wir einschränkend sagen, daß die bisherigen Mitteilungen über das klinische Bild der Reticuloendotheliosen, besonders der aleukämischen Form, viel zu spärlich sind, um große Schlüsse daraus ziehen zu können. Bei der Lage der Dinge ist besonders in den Fällen von aleukämischer Reticuloendotheliose, wo auch die Veränderungen im Blutbilde fehlen, die Entscheidung vorläufig nur vom pathologischen Anatom zu erwarten; es sei denn, daß

die Veröffentlichung weiterer Fälle von Reticuloendotheliose dazu führen, daß es uns gelingt, auch klinisch immer mehr das Gemeinsame dieser Fälle kennenzulernen, um sie gegenüber anderen Krankheitsbildern sicher abgrenzen zu können. Vorläufig dürfen wir höchstens aus unseren Betrachtungen folgern, daß ein Krankheitsprozeß, der den Eindruck einer septischen Erkrankung macht, und dessen Einordnung in ein Krankheitsbild nicht recht gelingen will, uns die Verpflichtung auferlegt, die Reticuloendotheliose mit in differentialdiagnostische Erwägung zu ziehen.

Fassen wir nun kurz das Ergebnis zusammen, welches sich aus der *klinischen Beobachtung* unseres Falles ergibt, so müssen wir zu dem Schluß kommen, daß das Krankheitsbild ein so ungewöhnliches war, daß wir klinisch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit die Diagnose stellen konnten, und zwar mußten wir offen lassen, ob eine Sepsis oder eine atypische, akute Form der Lymphogranulomatosis cutis vorläge. Doch schien uns aus dem klinischen Bild unseres Falles die Diagnose Sepsis berechtigter, da der Verlauf doch manche Abweichung von dem sonst als Lymphogranulomatosis bekannten Krankheitsbild bot. Eine Systemerkrankung im Sinne einer Reticuloendotheliose anzunehmen, war aus den klinischen Erscheinungen unseres Falles selbst bei Berücksichtigung der in der Literatur bekannten Fälle von Reticuloendotheliose kaum möglich, besonders, da es sich um einen Fall von *aleukämischer* Reticulose gehandelt haben müßte, weil Veränderungen im Blutbild fehlten. Wenn nach dem pathologisch-anatomischen Befund die Frage nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob es sich in unserem Fall um eine atypische Form der Lymphogranulomatosis oder um eine aleukämische Reticulose gehandelt hat und pathologisch-anatomisch eher eine Reticulose anzunehmen ist, so muß doch auch aus der rückläufigen Betrachtung des Falles gesagt werden, daß nach dem klinischen Verlauf die Wagschale sich ebenfalls mehr zugunsten der Reticuloendotheliose senkt, allerdings mit der Einschränkung, daß wir über das klinische Bild der Reticuloendotheliosen bisher nur sehr wenig wissen.

Nun zum pathologisch-anatomischen Befund:

*Auszug aus dem Sektionsergebnis:* (15 Stunden p. m.) Haut von wächserner Blässe, übersät mit den bereits beschriebenen Herden. Beim Einschnneiden nirgends Flüssigkeit. Man gelangt auf grauweißes, in der Konsistenz nicht abweichendes Gewebe. In beiden Lungenunterlappen hämorrhagische Bronchopneumonien. Schleimhaut des Rachens, Kehlkopfs, Gaumens und der Luftröhre gerötet. Beide Tonsillen etwa mandelgroß, mäßig stark zerklüftet. In der rechten ein umschriebener etwa *erbsengroßer, leicht hämorrhagischer Herd*. An der Rachenschleimhaut wie an der Luftröhre im ganzen etwa  $\frac{1}{2}$  Dutzend bis kleinerbsengroßer, mäßig derb-elastischer, leicht erhabener Herde, die Schleimhaut über ihnen besonders stark gerötet, über einem fehlend. Die submaxillaren, cervicalen, trachealen und Bifurcationslymphknoten etwas gerötet, aber *keineswegs vergrößert*, zumeist nicht über erbsengroß. Alle Halsvenen bis in die feineren Wurzeln hinein

vollkommen unverändert. *Milz*: 19:12:4 cm, Oberfläche glatt, Konsistenz weich-elastisch. Pulpa himbeerfarben; neben hanfkorngroßen Knötchen (geschwollene Follikel ?) mehr unscharf begrenzte, grauweiße Herdchen. Harnblasenschleimhaut stellenweise leicht getrübt, mit punkt- und fleckförmigen Blutungen. Leber: 23:20,5:7,5 cm. Mitten im rechten Lappen findet sich ein etwa erbsengroßer grauweißer Herd. Darm makroskopisch o. B. Bauch-, Achsel- und Leistendrüsen o. B. Oberschenkelmark: In den oberen Zweidritteln graurot, sonst Fettmark.

*Mikroskopische Untersuchung*: In den verschiedensten Organen herdförmige zellige Wucherungen, denen mit nachher zu erwähnenden Ausnahmen folgendes gemeinsam ist:

Sie bestehen aus Zellen, die im Vergleich zu denen des 1. Falles durchschnittlich mehr in einer Hauptachse ausgedehnt erscheinen; es sind weniger runde als

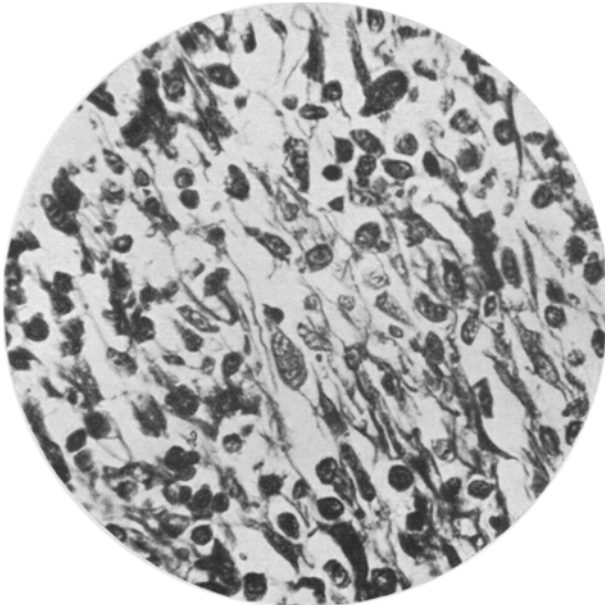


Abb. 6. Fall 2. Leber. Gewucherte Reticulumzellen. Mallory.

ovale, spindelige oder ganz langgestreckte, stäbchenförmige oder geschwänzte Gebilde. Der oft eingekerbte, bisweilen etwas unregelmäßig gestaltete Kern ist im Verhältnis zum Zelleib ziemlich groß, im allgemeinen besser strukturiert als derjenige der Zellen des 1. Falles. Kernkörperchen selten sichtbar. *Mitosen häufig*. Mäßig reichliche Zellen mit 2 oder 3, selten mehr, den größten Teil der Zelle einnehmenden, im Chromatingehalt nicht von den übrigen verschiedenen Kernen. Kernzerfallserscheinungen nur spärlich. Der ziemlich homogene, mit Eosin wie mit Pyronin teils mattrosa, teils leuchtend rot färbbare Plasmaleib enthält weder Eisen noch Fett. Die *Beziehungen* zu einem überall vorhandenen, meist ziemlich dichten *Reticulum* sind *noch viel deutlicher* als im 1. Fall, um so ausgesprochener, je länger gestreckt die Form ist. Abgerundete Zellen — außer den in Mitose begriffenen vor allem die mehrkernigen — sind aus dem *Reticulum* losgelöst.

Mäßig reichliche, ziemlich dünnwandige Capillaren, auch solide Sprossen.

Nirgends kollagenes Bindegewebe, keine Nekrosen. Mikroorganismen weder mit den gewöhnlichen Bakterienfärbungen noch nach *Ziehl* oder *Much* nachweisbar.

In den einzelnen Organen sind folgende Besonderheiten zu verzeichnen:

*Leber:* Der Herd ist ziemlich scharf abgegrenzt. Die Zellen stehen ziemlich locker. Das Reticulum ist sehr deutlich erkennbar (s. Abb. 6). Im übrigen mäßig starke Verfettung der Acinusperipherie. Sternzellen eisenhaltig, einige ziemlich stark geschwollen und bei der Turnbull-Blaufärbung diffus matt blau gefärbt. In den Capillaren keine fremden Zellen. Oxydasereaktion nur an wenigen Zellen in den Capillaren positiv.

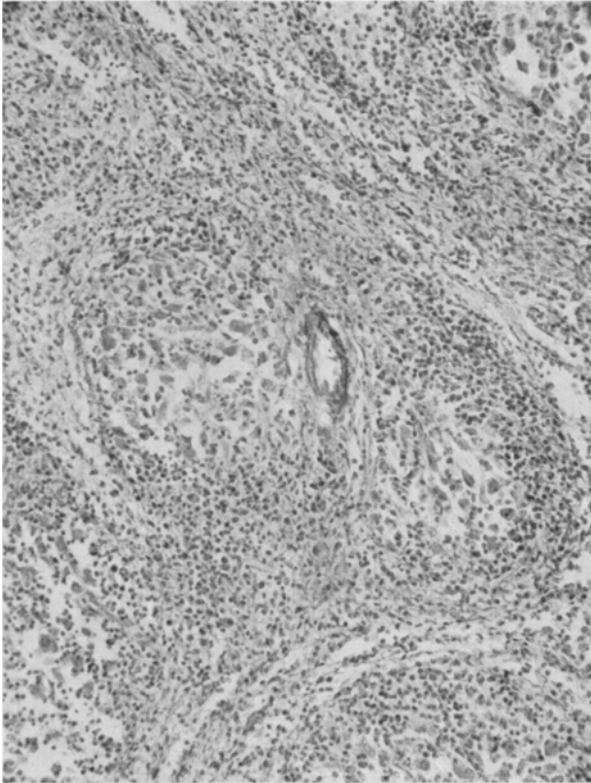


Abb. 7. Fall 2. Milz. Übersichtspräparat.

*Niere:* Einzelne *Blutungen*, in ihrer Nähe einige der krankhaft geschwollenen Zellen mit roten Blutkörperchen sowie mit anscheinend von diesen abstammenden, etwas größeren, eosinroten Ballen beladen. Ganz vereinzelt Plasmazellen, einzelne neugebildete Capillaren mit reichlich geschwollenen Endothelien. Die Grenze zum Normalen weniger scharf als in der Leber. Am Rand mehrfach unter Lockerung und Aufhebung des Epithelverbandes die *gewucherten Zellen ins Innere der geraden Harnkanälchen eingedrungen*. Oxydasereaktion wie Leber.

*Milz:* Der normale Milzbau kaum wiederzuerkennen. Nur sehr spärliche kleine, unregelmäßig begrenzte Malpighische Körperchen. Balken spärlich und schmal. Pulpa zum größten Teil eingenommen von den Herden (s. Abb. 7). Die

losgelösten, abgerundeten Elemente etwas häufiger als sonst (zum Teil wohl *gewucherte Endothelien*). Diese Entscheidung ist zweifellos nicht immer einfach (*Letterer*). Überwiegend aber sicherlich auch hier Reticulumzellen (Mallorypräparat). Periadventitielle Zellen bisweilen stark vergrößert; vereinzelt gewucherte Zellen auch in Gefäßlumina. Die Sinus aber nirgends mit Sicherheit zu identifizieren. Gegen die übrige Pulpa grenzen sich die Herde nur im Mallory-, nicht im Zellpräparat durch das in ihnen sehr viel dichtere Reticulum deutlich ab. In der normalen Pulpa *Erythrophagen*, in den Herden nur vereinzelt, besonders am Rand. In der Pulpa überdies noch sehr große Gebilde (Myeloblasten?). Eisen findet sich in den Erythrophagen in den Maschenwänden zwischen den aufgenommenen roten Blutkörperchen, sonst nirgends in der Milz. Oxydasereaktion: Gar nicht so spärliche myeloische Zellen, ihre Lokalisation inner- oder außerhalb der

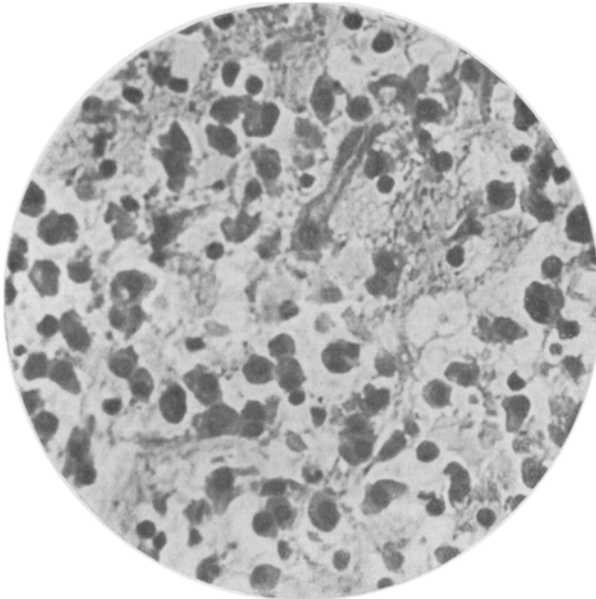


Abb. 8. Fall 2. Lymphknoten-Endothelwucherung.

Herde nicht sicherzustellen. Da Leukocyten so gut wie gar nicht vorhanden waren, kann es sich nur um unreife Zellen handeln.

*Lymphknoten:* In einem *submaxillaren Lymphknoten* enthalten die Herde viel mehr losgelöste und abgerundete Zellen als bisher beschrieben; diese (s. Abb. 8) sind größer als sonst, die Kerne meist klein und oft pyknotisch, das Plasma ganz homogen und stark mit Eosin färbbar, viele enthalten Kernbröckel oder auch Erythrocyten und Lymphocyten, zumeist von einem Verflüssigungshof umgeben, einige auch grobe Vakuolen. Solche demgemäß einerseits *Endothelien*, andererseits aber auch den beim 1. Fall beschriebenen großen Zellen ähnelnden Gebilde liegen auch in der *Sinus* (man kann hier schon mit größerem Recht als beim 1. Fall das Bild mit einem *Sinuskatarrh* vergleichen, jedoch liegen auch hier atypische Zellen vor). Die die Sinus begrenzenden Endothelien, soweit überhaupt zu erkennen, ohne Veränderungen. Einige Plasmazellen.

In einem *trachealen Lymphknoten* die durchweg polygonalen Zellen viel dichter gedrängt, sich gegenseitig abplattend, fast epithelartig angeordnet; von lymph-

tischem Gewebe hier überhaupt nichts mehr nachweisbar. Keine Loslösung aus dem Reticulum, keine Phagocytose, mit Ausnahme der Aufnahme vereinzelter Kohleteilchen. Stellenweise ziemlich reichlich Mast- und Plasmazellen; Capillaren stark blutüberfüllt; auch Blutungen. Auch die bindegewebige Kapsel an diesem Präparat von den krankhaften Zellen durchsetzt. Die Oxydasereaktion an einem Lymphknoten ist schwächer als in der Milz positiv.

*Tonsille:* Nur einzelne, wenig umfangreiche, unscharf begrenzte Herde in der linken, ein großer in der rechten Mandel. An der Grenze dringen die großen Zellen sowohl in die Lymphknötchen wie in das Oberflächenepithel vor, das dann vielfach stark verschmälert ist, stellenweise auch ganz fehlt. Abgerundete große Zellen auch im *Lumen von Capillaren*, desgleichen Plasmazellen. Blutungen und Erythrophagie in deren Umgebung.

Auch am *Gaumen* oberflächliche, zumeist nur das Epithel betreffende Substanzverluste, auf deren Grund hier Kokken und Stäbchen liegen, die jedoch nirgends tiefer eindringen. Das angrenzende erhaltene Epithel von allerhand Bröckeln zerfallender Kerne durchsetzt. Epithelien der Schleimdrüsen etwas geschwollen, zum Teil ins Lumen abgestoßen.

*Darm:* Zumeist ist das lymphatische Gewebe unverändert; ein nicht vergrößerter Solitärfollikel des Dünndarms in spezifischer Weise verändert; auch hier in den Capillaren vereinzelt die Herdzellen.

*Lufttröhre:* Die Herde nehmen die gesamte Dicke der Schleimhaut ein, sind nach außen scharf durch den Knorpel begrenzt. Schleimdrüsen inmitten der zelligen Wucherungen unverändert. Mit den Wandzellen neugebildeter Capillaren und Präcapillaren die gewucherten Zellen ziemlich deutlich in Beziehung stehend. Etwas atypische Plasmazellen und — *nur* in den Lufttröhrenherden — vereinzelt Leukocyten, die auch von Herdzellen phagocytiert werden.

*Harnblase:* In der Schleimhaut, ganz locker stehend, einzelne größere Zellen mit großem chromatinarmen Kern.

*Haut:* Mit dem hier besonders deutlichen Reticulum stehen die geschwollenen Zellen kleiner Präcapillaren in Beziehung. Die Herde liegen zum größten Teil im Corium, senden aber auch einzelne Ausläufer bis in die Unterhaut hinein, wo sie besonders um die Schweißdrüsen dichtere Mäntel bilden. Die Epidermis wird von ihnen  $\frac{1}{4}$  kreisförmig vorgebuckelt. Schon in weiterer Entfernung von dem Herd besteht in dieser ein gewisser Grad von Akanthose und Hyperkeratose; zu beiden Seiten des Herdes leichtes Ödem in der Stachelschicht. Im Gebiet des Herdes selbst ist die Grenze zwischen Epidermis und Corium unscharf: die großen Reticulumzellen dringen in die Basalzellschicht ein, die Fasern scheinen sich zwischen sie einzuschieben und sich hier zu verlieren. An anderen — keineswegs gerade den größeren — Herden, ist der Zusammenhang zwischen Epidermis und Corium gelockert, so daß es — wenn auch wahrscheinlich erst bei der Härtung — zur Entstehung eines leeren Spaltes zwischen beiden gekommen ist. An solchen Stellen ist auch das ganze Gefüge der Epidermis durchbrochen; ihre Zellen erscheinen in die Länge gezogen und aus ihrer Richtung verdrängt, zwischen ihnen finden sich neben besonders reichlichen Herdzellen auch Leukocyten. Die Hornschicht fehlt, desgleichen das Stratum granulosum. Oxydasereaktion wie beim Lymphknoten.

Von Wucherungsvorgängen frei befunden wurden das Herz, die Lungen (hier finden sich bakterienreiche hämorrhagische Bronchopneumonien), die Nebennieren, die Speiseröhre, die Mamma, die Schilddrüse, die Glandula submaxillaris, das Gehirn (in letzterem allgemein verbreitete akute Zellveränderung Nißls, in der Medulla oblongata eine kleine Gliarosette), das Ganglion coeliacum und — vor allem — das Knochenmark. In letzterem an den roten Bezirken Zeichen der

Erythro- und Leukopoëse ohne alle fremde Beimischung. Oxydasereaktion: Reichliche myeloische Elemente.

*Bakteriologische Untersuchung (Dr. Jacobsthal)* an der Leiche völlig *ergebnislos*. Herzblut, Galle, Knochenmark, Liquor cerebrospinalis steril. *Tierversuche* mit Material aus einem Hautherd und der Milz: Bei ersterem entstand an der Einspritzungsstelle eine durch Verunreinigung mit grampositiven Diplokokken bedingte Eiterung. Eine Allgemeininfektion der geimpften Tiere war auch bei mikroskopischer Kontrolle nicht nachweisbar und auch durch weitere Passagen nicht zu erzielen.

*Zusammenfassung des Sektionsergebnisses*: Außer den Herden in der Haut findet sich Schleimhautrötung am Gaumen, Rachen, Kehlkopf und der Luftröhre mit einzelnen umschriebenen Knötchen, etwas gerötete, aber nicht vergrößerte Lymphknoten in demselben Gebiet, ein grauweißer Herd in der Leber, zahlreiche in der stark geschwellenen Milz.

*Mikroskopisch* bestehen die Herde ziemlich *eintönig* aus geschwellenen — ausnahmsweise 2—3kernigen — *Reticulumzellen* mit vermehrten *Reticulumfasern*. Vereinzelt lösen sich die Zellen los und finden sich auch in Blut- und Lymphgefäßen. An einigen Organen scheinen auch die *Endothelien* beteiligt. *Plasmazellen* und *Leukocyten* sind diesen Wucherungen nur an *einzelnen* Herden beigemischt. Nekrosen bestehen nicht. Das Ergebnis der bakteriologischen und tierexperimentellen Untersuchungen ist völlig negativ.

Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus waren nur 2 Möglichkeiten der Beurteilung dieses Falles gegeben: entweder handelte es sich um eine äußerst akut verlaufende, *atypische Lymphogranulomatose*, oder aber um eine *Systemerkrankung*. Anfangs habe ich (W.) mehr die erstgenannte Auffassung bevorzugt. Aber es waren doch eine ganze Reihe von Einzelheiten des makroskopischen Befundes als zum mindesten recht ungewöhnlich für eine Lymphogranulomatose zu bezeichnen. Hierher sind zu rechnen: der makroskopische Befund an den Lymphknoten, die *nicht vergrößert* und *nicht derbe* waren, ferner die starke, ja überwiegende Beteiligung der *Schleimhäute* der oberen Luft- und Speisewege und das fast systematische Befallensein des lymphatischen Gewebes in ihnen; umgekehrt war in der *Milz* Ausgangspunkt der Wucherungen offenbar die *Pulpa* und nicht die Knötchen. Das fast völlige *Fehlen* von *Fibroblasten* und *kollagenen Fasern* könnte durch die Frische des Prozesses zu erklären sein. Das gilt nicht in demselben Maße von der Abwesenheit von Eosinophilen in allen, von Plasmazellen und Leukocyten in der Mehrzahl der Herde. Gewiß sind die Fälle nicht so übermäßig selten, in denen diese entzündliche Komponente fehlt, wodurch bekanntlich die Sarkomähnlichkeit mancher Lymphogranulomatosefälle bedingt ist (*Zieglers* Typus II, *O. Meyer*, *Gibbons* u. a.), und nach *Lubarsch* ist überhaupt für die histologische Diagnose das Vorkommen

verschiedenartiger Wanderzellen weniger wesentlich als das von Epitheloid- und Riesenzellen und die Neigung zu Bindegewebswucherung. Aber gerade im frühen Stadium werden sonst diese entzündlichen Erscheinungen selten vermißt, und wo rein hyperplastische Prozesse vorliegen, betreffen sie das lymphatische Gewebe (*Fabian, Askanazy*) als solches. Mit dieser Eigenart unseres Falles hängt die *Eintönigkeit* des histologischen Befundes zusammen, die zu der bekannten Mannigfaltigkeit desjenigen bei typischer Lymphogranulomatose in ausgesprochenem Gegensatz steht, und zwar handelt es sich in der Mehrzahl der Herde lediglich um *gewucherte Reticulumzellen*. Über die Herkunft der epitheloiden und Riesenzellen bei der Lymphogranulomatose sind wohl die Ansichten noch geteilt, vorwiegend werden sie von Endothelien, und zwar vor allem der Lymphgefäße, abgeleitet (*Lubarsch u. a.*), und *Letterer* erklärt es für durchaus unbewiesen, daß sie vom reticulo-endothelialen Apparat abstammen. Andere Autoren (z. B. *Epstein*) geben wenigstens *auch* diese Herkunft zu. Jedenfalls ergibt ein Vergleich der Mallorybilder des vorliegenden Falles mit denjenigen typischer Lymphogranulomatosen, daß bei letzteren die Beziehungen der gewucherten Zellen zu den Reticulumfasern lange nicht so deutlich sind wie in unserem. Anzuführen wäre dann noch, daß die größeren und mehrkernigen Gebilde *genau den gleichen mäßig starken Chromatingehalt* ihrer Kerne aufweisen, wie die übrigen Herdzellen, so daß sie bei schwacher Vergrößerung lange nicht so stark in die Augen fallen, wie das die typischen Sternbergzellen durch ihre Kernhyperchromatose tun. Schließlich wäre noch das natürlich weniger in die Wagschale fallende *negative Ergebnis* der Suche nach *Muchsen* Granula und des Tierversuchs zu erwähnen.

Jeder einzelne der hier aufgezählten Befunde vermag die Annahme einer Lymphogranulomatose nicht hinfällig zu machen, sie sind wohl bei diesem Leiden alle schon beobachtet worden. *Zusammengenommen* ergeben sie jedoch ein Bild, das von dem der echten Lymphogranulomatose doch schon recht weitgehend abweicht.

Es wäre jedoch noch zu erwägen, inwieweit diese Abweichungen oder ein Teil von ihnen, wie oben bereits angedeutet, auf den besonders *akuten Verlauf* des Leidens in unserem Falle zurückgeführt werden müssen. Über *ungewöhnlich kurze Dauer* der Krankheitserscheinungen bei Lymphogranulomatose findet sich in der Literatur eine nicht eben große Anzahl von Berichten. Hierbei sind natürlich Todesfälle auszuscheiden, die in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Erkrankung infolge dazwischenskommender Krankheiten erfolgen. Auf der anderen Seite aber handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um solche, bei denen die Sektion einen bereits recht ausgesprochenen und charakteristischen Befund ergab; insbesondere bestanden dann bereits derbe Lymphknoten-



schwellungen, die mikroskopisch neben entzündlichen Erscheinungen auch schon recht erhebliche Bindegewebswucherung erkennen ließen. Diese Fälle sind also nicht eigentlich als akute Lymphogranulomatosen aufzufassen, vielmehr handelt es sich hier nur darum, daß die, wie auch sonst, schleichend einsetzenden Anfangsstadien der Krankheit klinisch nicht in Erscheinung getreten sind. Ein lehrreiches Beispiel für diese Verlaufsform bildet der Fall von *Brunner*. Aber auch diejenigen von *Hirschfeld* und *Isaac*, *Peiser*, *Beitzke*, dürften hierher gehören. In anderen Fällen, z. B. dem von *Spengler*, zeigt, obwohl eine anderweitige interkurrente Erkrankung nicht nachweisbar ist, doch die geringe Ausbreitung des Prozesses bei der Sektion, daß der Tod die Krankheit sozusagen in einem frühen Stadium überrascht hat, oder aber es ist, wie bei *Dietrich*, dem akut ablaufenden Prozeß der Lymphogranulomatose ein anderweitiger — nämlich leukämischer — Krankheitszustand schon längere Zeit vorausgegangen. Am meisten dürften einer wirklich akut verlaufenden Lymphogranulomatose noch die Fälle von *Heissen*, besonders der erste, entsprechen. Aber auch hier liegen jedenfalls histologisch schon ganz ausgeprägte Befunde vor. Zu dem Verhalten aller dieser verschiedenen Formen steht in ausgesprochenem Gegensatz das *schlagartige Einsetzen* des gesamten schweren Krankheitsbildes und der damit übereinstimmende pathologisch-anatomische Befund unseres Falles, der über den *ganzen Organismus verbreitet Krankheitsprodukte von dem gleichen geringen Alter* und keinerlei ältere Herde aufweist.

Unter den übrigen, gelegentlich zum akuten Hodgkin gezählten Fällen handelt es sich in dem, eine plasmacelluläre Granulomatose betreffenden Fall *Vogts* nicht *sicher*, in den aus nicht recht ersichtlichen Gründen von *Ziegler* in diesem Zusammenhang genannten Fällen von *Moritz* und *Bing* sicher *nicht* um eine Lymphogranulomatose. Von der ausländischen Literatur sind uns nur die Mitteilungen von *Gibbons* und von *Wilkinson* zugänglich gewesen, die aber beide nicht genau genug beschrieben sind, um hier eine Verwertung zu ermöglichen. Nach diesen Ergebnissen kann man jedenfalls unseren Fall mit den bisher als akute Lymphogranulomatose beschriebenen nicht auf eine Stufe stellen. Für letztere ist, soweit sie überhaupt hierher gehören, ein *Nacheinander* der einzelnen Krankheitsherde geradeso wie bei den chronischeren Fällen charakteristisch. Bei unserem ist mehr oder weniger *gleichzeitige Entstehung* anzunehmen.

Diese Überlegungen schließen nicht aus, daß wir doch eine akut verlaufende Lymphogranulomatose von bisher nicht beschriebener Eigenart vor uns haben. Aber sie müssen ein Anlaß mehr für uns sein, zu erwägen, ob nicht doch eine *Systemerkrankung* vorliegt. Als solche käme nur eine der einleitend namhaft gemachten Erkrankungen in Frage, bei denen es sich um mehr oder weniger systematische, vom reticulo-endothelialen Apparat

ausgehende Wucherungen handelt; und zwar würden, obwohl stellenweise eine Teilnahme von Endothelien an der Wucherung nicht zu verkennen ist, noch die meisten Berührungspunkte mit denjenigen Fällen bestehen, bei denen die Reticulumzellen den im Vordergrund stehenden Ausgangspunkt darstellen, d. h. mit den Fällen von *Letterer* und *Akiba*, sowie dem von *Letterer* hierher gerechneten Fall *Ewalds*, der aber zufolge seines schwer pathologischen Blutbildes den eigentlichen leukämischen Erkrankungen viel näher steht als jene. *Gemeinsam* ist unserem Fall mit den genannten (der Fall *Ewalds* ist histologisch nicht genau genug beschrieben, um überall einen Vergleich zuzulassen) der akute fieberhafte Verlauf unter dem Bilde einer septischen Erkrankung, die Erhöhung der Zahl der Mononucleären (*Letterer*), die im Vordergrund stehende Erkrankung der Haut und der Schleimhäute des Rachens und der oberen Luftwege, die fehlende oder geringe Beteiligung des Knochenmarks bei sonstiger sehr ausgebreiteter Erkrankung, die Tatsache, daß in der Milz offenbar die Pulpa den Ausgangspunkt der Herde bildet, das Eindringen der gewucherten Zellen in die Blutgefäßbahn, das allerdings bei *Letterer* in weit größerem Umfang erfolgt zu sein scheint.

Demgegenüber sind aber auch *nicht unwesentliche Verschiedenheiten* unverkennbar. Hierher gehört der Befund am *Darm*, der in den anderen Fällen sehr ausgesprochene, in unserem Falle nur mikroskopische Veränderungen aufweist, ferner die Spärlichkeit der Blutungen in unserem Falle (nur in Niere und Tonsillen nachgewiesen) gegenüber einer ausgesprochenen *hämorrhagischen Diathese* in den beiden anderen Fällen und vor allem das Fehlen von Nekrosen in unserem Falle. Durch die Freundlichkeit Herrn Prof. *Sternbergs*, der uns Präparate des *Akibaschen* Falles zur Ansicht sandte, waren wir in der Lage, diesen mit dem unseren zu vergleichen. Das histologische Gepräge ist in der Tat ein in manchen Punkten abweichendes: vor allem bestehen im Falle *Akibas* die zelligen Wucherungen viel mehr aus polygonalen bis kubischen, oft epithelartig dicht aneinanderliegenden Gebilden. Dazwischen finden sich allerdings auch mehr locker gefügte Formationen mit mannigfacher Zellform. Im ganzen ist hierdurch und durch die Nekrosen ein abwechslungsreicheres Bild zustande gekommen, als es bei uns der Fall ist, wenn auch zweifellos diese Mannigfaltigkeit gerade nicht die der Lymphogranulomatose eigenen Züge hat.

Dagegen bedeutet die Beimischung von myeloischen Elementen anscheinend keinen durchgreifenden Unterschied. Sie fehlen auch in den Fällen von *Akiba*, *Pentmann* und *Goldschmid* und *Isaac* nicht völlig. In unserem Falle ist durch die Oxydasereaktion die Gegenwart unreifer myeloischer Zellen in verschiedenen Organen nachgewiesen (wie übrigens auch in dem Falle *Ewalds*). Reife Leukoeyten finden sich nur ganz vereinzelt. Ein gewisser entzündlicher Einschlag ist also in unserem

Fall vorhanden, er tritt aber doch recht in den Hintergrund und kann daher auch möglicherweise als sekundär aufzufassen sein.

Einen sehr wesentlichen Unterschied stellt die Tatsache dar, daß bei *Letterer*, *Akiba* und *Ewald* *akute Infektionen mit banalen Eitererregern* dem Krankheitsprozeß zugrunde gelegen zu haben scheinen. Diese ist in dem Falle *Akibas* durch den Befund von Streptokokken in den Nekrosen bewiesen, die offenbar durch die Tonsillen eingedrungen waren, während in den Fällen *Letterers* und *Ewalds* nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Otitis media bzw. ein Zahnwurzelabsceß als primäre Infektion angesehen werden konnte. Dergleichen ist in unserem Fall nun *nicht* nachweisbar: die klinisch beobachteten Erscheinungen von seiten der Tonsillen und der Luftwege sind sicherlich als Ausfluß des spezifischen Prozesses selbst, nicht aber eines ihm zugrunde liegenden besonderen infektiösen Vorgangs zu betrachten. Die Bakterienrasen an der Oberfläche des Gaumengeschwürs dürften wohl ziemlich sicher auf sekundäre Ansiedlungen zu beziehen sein. Bei der durch die Oxydase-reaktion nachgewiesenen myeloischen Reaktion in verschiedenen Organen könnte man allenfalls an Folgeerscheinungen einer anderweitigen Infektion denken. Aber es liegt auch nichts im Wege, sie der gemeinsamen unbekannten Schädlichkeit zuzuschreiben, die ganz überwiegend die Reticuloendothelien zur Wucherung anregte, daneben aber auch einzelne myeloische Elemente aktivierte. Allerdings wäre dieser Befund nach den Beobachtungen *Glanzmanns*, *Lubarsch-Catsaras* u. a. auch sehr gut mit der Annahme einer Lymphogranulomatose vereinbar.

Erwägen wir das somit ausführlich dargelegte Für und Wider, so will es uns scheinen, daß sich die Wagschale doch mehr zugunsten der Systemerkrankung neigt; doch ist zuzugeben, daß ein schlüssiger Beweis nicht zu führen ist und daß dieser Fall ebensowenig mit einem der bisher bekanntgewordenen Fälle von Systemerkrankung übereinstimmt, wie er völlig in den Rahmen der Lymphogranulomatose paßt<sup>1)</sup>. Weiter in den differentialdiagnostischen Erwägungen zu kommen, scheint uns unmöglich, und so zeigt der Fall aufs neue, daß bei unbekannter Ursache die morphologischen Kennzeichen oft zur richtigen Einordnung eines Falles nicht genügen. Diese Schwierigkeiten liegen sicher nicht in der Sache selbst: seitdem durch *Sternberg* aus dem „Mischmasch“ der Pseudoleukämie und der Hodgkinschen Erkrankung das Krankheitsbild der Lymphogranulomatose herausgeschält worden ist, sind sich wohl *fast alle* Forscher darüber einig, daß wir hier ein wohl umschriebenes, hauptsächlich einheitliches, und zwar infektiöses Leiden vor uns haben, das

<sup>1)</sup> Herr Prof. *Sternberg*, der die Freundlichkeit hatte, unsere Präparate durchzusehen, entschied sich für eine Lymphogranulomatose. Auch Fall I faßt er — mit unserer Deutung übereinstimmend — als der Lymphogranulomatose nahestehend auf.

sowohl gegen die Gruppe der echten Neubildungen wie der Systemerkrankungen scharf abzugrenzen ist. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird dadurch nicht berührt, daß doch immer noch wieder Grenzfälle vorkommen, deren histologisches Bild eine sichere Entscheidung nicht zuläßt. Hierher gehören z. B. auch die Fälle, in denen die hauptsächlich in den blutbildenden Organen befindlichen Herde ausschließlich oder ganz überwiegend aus Plasmazellen bestehen, Fälle, die von den einen (*Maresch*) zur Lymphogranulomatose, von den anderen (*Ghon* und *Romeis*) zu den Systemerkrankungen gerechnet werden.

Nachdem nunmehr auch eine Form von Systemerkrankung beschrieben worden ist, bei der die wuchernden Zellen ganz überwiegend aus Reticuloendothelien bestehen, und da andererseits von diesen Bestandteilen sich wohl manche der bei Lymphogranulomatose vorkommenden Zellen ableiten und diese wiederum weitgehend das histologische Bild beherrschen können, so wäre schon von vornherein das Vorkommen solcher diagnostisch schwierigen Fälle abzusehen gewesen. Deshalb bleibt doch, wenigstens solange wir Ursache und Entstehungsweise dieser Erkrankungen nicht genauer kennen, die grundsätzliche Forderung nach reinlicher Scheidung bestehen. Es ist deshalb ebenso mit *Letterer* dem Vorschlag *Hollers* und *Haumeders* zu widersprechen, die die Lymphogranulomatose als aleukämische Reticulose bezeichnen wollen, wie der auf Grund einer unseres Erachtens reichlich theoretischen Konstruktion verfochtenen Anschauung *Zypkins*, der eine große Reihe von Erkrankungen der *Pseudoleukämie* unterordnet und so auch die Lymphogranulomatose als die interstitielle Form der Pseudoleukämie hinstellt.

Ähnliche, aber doch geringere Schwierigkeiten machte die Beurteilung des 1. Falles, in welchem doch der viel ausgesprochenere entzündliche Anteil bei dem Prozeß nebst der Verbindung mit der Tuberkulose die endgültige Zurechnung zur Lymphogranulomatose erleichtert. Gemeinsam ist den beiden Fällen die ungewöhnlich deutliche Beteiligung gewucherter Reticulumzellen an der Bildung der Herde und die eigenartigen Phagocytoseerscheinungen, die im 1. Falle zur Bildung ungewöhnlich großer Makrophagen geführt hatten, während sie im 2. allerdings nur in geringerem Umfang und in geringerer Zahl vorhanden waren.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Akiba*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **260**, 262. — <sup>2)</sup> *Beitzke*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, S. 224. — <sup>3)</sup> *Bing*, Arch. f. Heilk. **44**, 10. — <sup>4)</sup> *Bingel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 49. — <sup>5)</sup> *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **87**. 1907. — <sup>6)</sup> *Brunner*, Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 930. — <sup>7)</sup> *Brunsgaard*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**. 1911. — <sup>8)</sup> *Catsaras*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 43. — <sup>9)</sup> *Dietrich*, Folia haematol. **13**, 43. — <sup>10)</sup> *Dössecker*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **76** u. **126**. — <sup>11)</sup> *Epstein*, Med. Klinik

- 1925, S. 1501 u. 1542. — <sup>12)</sup> *Ewald*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 222. — <sup>13)</sup> *Fabian*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **22**. — <sup>14)</sup> *Fraenkel* und *Much*, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 13; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **67**, 159 u. **99**, 391. — <sup>15)</sup> *Ghon* und *Romeis*, Folia haematol. **15**, 72. — <sup>16)</sup> *Gibbons*, Americ. journ. of the med. sciences **132**, 692. — <sup>17)</sup> *Glanzmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 52. — <sup>18)</sup> *Goldschmid* und *Isaac*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 291. — <sup>19)</sup> *Heissen*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 640. — <sup>20)</sup> *Hirschfeld* und *Isaac*, Med. Klinik 1907, S. 1580. — <sup>21)</sup> *Holler* und *Haumeder*, Wien. Arch. f. inn. Med. **5**, 350. — <sup>22)</sup> *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **89**. 1908. — <sup>23)</sup> *Krehn*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. 1920 u. **130**. 1921. — <sup>24)</sup> *Krahn*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **152**, 179. — <sup>25)</sup> *Letterer*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**, 377. — <sup>26)</sup> *Linser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80**. 1906. — <sup>27)</sup> *Lubarsch*, Sonderband zum Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 161 (Festschrift für M. B. Schmidt). — <sup>28)</sup> *Maresch*, Dtsch. pathol. Ges., 13. Tagung 1909, S. 257. — <sup>29)</sup> *Meyer, O.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **8**, 343. — <sup>30)</sup> *Moritz*, Folia haematol. 1907, S. 627. — <sup>31)</sup> *Naegeli*, Blutkrankheiten 1923. — <sup>32)</sup> *Peiser*, Med. Klinik 1913, S. 1719. — <sup>33)</sup> *Pentmann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916. — <sup>34)</sup> *Reschad-Schilling*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36. — <sup>35)</sup> *Schultz A.*, *Wermbter* und *Puhl*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 519. — <sup>36)</sup> *Spengler*, Wien. med. Wochenschr. 1923, S. 2209. — <sup>37)</sup> *Sternberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 553. — <sup>38)</sup> *Sternberg*, Zeitschr. f. Heilk. **19**, 21. — <sup>39)</sup> *Vogt*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **10**, 129. — <sup>40)</sup> *Wilkinson*, Brit. med. journ. 1909, **1**, 901. — <sup>41)</sup> *Ziegler, K.*, Die Hodgkinsche Krankheit. Fischer, Jena 1911. — <sup>42)</sup> *Zypkin*, Folia haematol. **32**, 33.
-