

(Aus der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
Dirig. Arzt: Dr. med. *W. Schultz.*)

Zur Frage der Anginen mit reaktiver Vermehrung lymphoider Zellen im Blut (Morphologie und Systematik).

Von

Werner Schultz und Fedor Mirisch.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1927.)

Im Kapitel „Monocytenangina“ der Monographie von *W. Schultz* über die „akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln“ ist im vorigen Jahre eine erste Zusammenfassung über den einschlägigen Fragenkomplex gegeben. Bei sorgfältiger weiterer Verfolgung der Literatur hat sich indessen gezeigt, daß zur Gewinnung einer klareren Einsicht in die bemerkenswerten Krankheitsbilder Ergänzungen auf den Gebieten der Morphologie und Systematik nötig geworden sind, welche den Hauptgegenstand der vorliegenden Untersuchung bilden.

Hierbei läßt es sich nicht vermeiden, auch einige Fragen der Namengebung zu erörtern, z. T. rein sprachlichen Charakters, da es sich herausgestellt hat, daß speziell Arbeiten in englischer Sprache irrtümlich aufgefaßt worden sind. Dies ist nicht nur uns aufgefallen, sondern hat auch bereits in Amerika 2 Forschern, *H. P. Schenck* und *O. H. Perry Pepper*, Anlaß zu Veröffentlichungen gegeben. In der Hämatologie ist es bei uns seit langem üblich, als „lymphoide Zellen“ im Blutbild alle basophilen ungranulierten Gebilde zusammenzufassen, wobei die sog. azurophile Granulation nicht als eigentliche Granulation im engeren Sinne mitgerechnet wird. Als lymphoide Zellen in diesem Sinne kommen also Lymphocyten, Monozyten, Myeloblasten und zahlreiche andere mit diesen im Zusammenhang stehende Formen in Frage. Der Ausdruck stellt eine rein morphologische Charakterisierung dar, ohne über die Zugehörigkeit der Zelle zu einem System oder Zellstrang etwas auszusagen. In ähnlicher Weise wird nun im Ausland der anglo-amerikanische Ausdruck „mononuclear“ gebraucht, und zwar wie die obengenannten Verfasser ausführen, für folgende Zelltypen: Lymphocyten, Lymphoblasten, Großlymphocyten usw., Myeloblasten, Monozyten (große Mononucleäre, Übergangszenellen, endotheliale Leukocyten usw.). Der Ausdruck „mononuclear“ ist nicht gleichbedeutend mit Monozyt und sollte daher nur unter genauer näherer Begriffsbestimmung angewandt werden. Die obengenannten Verfasser meinen, es wäre das beste, ihn überhaupt aus dem Schrifttum verschwinden zu lassen. In Deutschland hat das Mißverständen dieses Ausdrucks bzw. ein mangelndes Eingehen auf morphologische Einzelheiten überhaupt Anlaß zu der *irrtümlichen Behauptung* gegeben, daß die von unserer Abteilung aus beschriebene Monocytenangina (*W. Schultz-*

Bauder) bereits in allen Einzelheiten in 2 der von uns selbst zuerst angeführten Arbeiten amerikanischer Forscher enthalten wäre.

Die „*lymphoidzelligen Anginen*“, wie wir die in Frage stehenden Krankheitsformen zunächst summarisch nennen wollen, besitzen zahlreiche generellklinische Übereinstimmungspunkte im Verhalten der Mandeln, dem Vorhandensein von Lymphknoten, Milz- und Leberschwellungen, dem verlängerten Verlauf und der günstigen Prognose.

Sie können akuten Leukämien sehr ähneln, unterscheiden sich aber nach den bisher vorliegenden Berichten von diesen grundsätzlich durch das Fehlen der hämorrhagischen Diathese. Wie sich gezeigt hat, handelt es sich um eine Krankheitsgruppe eigener Art, nicht um den Ausdruck individuell abnormer Reaktionsweise.

Blutmorphologisch zeichnen sich die Fälle durch das oft beträchtliche Vorherrschende lymphoide Zellformen aus.

Während nun in unseren ersten Fällen von Monocytenangina in ausgeprägter Weise auf der Höhe der Erkrankung typische Monocyten so, wie man sie im Normalblut findet, dem Blutbilde den Stempel gaben, liegen nach eigenen weiteren Beobachtungen, die ähnlichen Beschreibungen der Literatur parallel gehen, häufiger Fälle vor, bei denen andere unregelmäßige lymphocytäre Formen, vielfach plasmacellulärer Natur, vorherrschen, denen gegenüber die eigentlichen normalen Blutmonocyten sehr in den Hintergrund treten. Man kann darüber streiten, wie man die vielfachen monocytoiden plasmacellulären Formen einreihen soll. Es erhebt sich die Frage: Kennt die Hämatologie überhaupt Reizungsformen echter Monocyten? *Pappenheim* drückt sich in seiner hämatologischen Diagnostik hierüber sehr vorsichtig aus. Er sagt in seiner Definition der Plasmocyten: Es sind das die verschiedensten lymphoiden Zellformen (Lymphocyten, große Lymphocyten, Lymphoidocyten, auch Leukoblasten und *anscheinend auch Monocytes* [im Original nicht kursiv!]) mit einem ganz abnorm stark basophilen, also bei unserer Färbung tief dunkelblau gefärbten, stark strukturierten Cytoplasma, das sehr häufig kleine Vakuolen, aber kaum jemals azuropophile Körnchen enthält.

Naegeli unterscheidet in der neuesten Auflage seines Lehrbuches nur lymphatische und myeloblastische Plasmazellen. Letztere erscheinen nach seiner Darstellung nur höchst selten im Blut, reichlicher bei akuten Myelosen. Indessen bestehen unüberwindliche Schwierigkeiten, die morphologischen Objekte unserer Anginen mit dem *Naegelischen* System der Monocyten als myeloischer Sonderform in Einklang zu bringen, schon deshalb, weil die monocytoiden Formen und die als echte Monocyten angesprochenen Gebilde bei uns durchweg negative Oxydasereaktion zeigen. Aus diesem und anderen Gründen haben wir unsere Ansicht weiter unten im Rahmen der *Arnethschen Hypo-*

these entwickelt, die uns in einfacherer Weise eine Erklärung des Fragenkomplexes verspricht. Erwähnt sei nur noch die bei *Naegeli* angeführte Bemerkung *Sternbergs*, wonach das Auftreten von Plasmazellen als Zeichen nichtleukämischer Erkrankung gedeutet werden kann.

Es seien nun zunächst die von uns *neuerdings beobachteten Fälle* wiedergegeben.

Fall 1. Alexander B., 21 Jahre alt; aufgenommen am 10. V. 1926. Mit 12 Jahren Diphtherie, sonst immer gesund. Am 6. V. stärkere Kopfschmerzen mit allmählich zunehmenden Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Außerdem wurde eine Halsentzündung festgestellt und Pat. mit Verdacht auf Diphtherie dem Krankenhaus überwiesen. Beschwerden sind während der letzten Tage gleich geblieben. Geschlechtliche Infektion verneint.

Aufnahmefund: Mittelkräftiger Pat. in genügendem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute genügend durchblutet, anginöse Sprache. Kein Ausschlag. Zunge leicht weißlich belegt. Hintere Teile der Rachenschleimhaut entzündlich gerötet, Rachenmandeln geschwollen, auf beiden Mandeln, besonders links, in den unteren Abschnitten zusammenfließende weiße Beläge, oben Stippchenbeläge. Unterkieferwinkeldrüsen rechts kleinpflaumengroß, links kirschgroß. In der rechten Achselhöhle mehrere erbsengroße Lymphknoten. Beiderseits erbsengroße Ellenbogen-, bohnengroße Leistenlymphknoten. Lungen und Herz o. B. Leib weich, nicht druckempfindlich. Milz vergrößert, ziemlich derb, 1½ Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Größe in Seitenlage 13:9. Leber ca. 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens in Medioclavicularlinie tastbar, Höhe 13,7:15,3. Nervensystem o. B. Urin o. B. *Blutbefund:* Erythrocyten 4200000, Hb. 81% (*Sahl*). Auf 1000 Erythrocyten 120 Plättchen. Leukozyten 11600, polymorphe kernige Neutrophile 38% (nach *Arneh* Gruppe I. 18, II. 14, III. 5,5, IV. 0,5), Mastzellen 0,5. Lymphoide Zellen 61,5; davon kleine Lymphocyten 7,0, mittelgroße Lymphocyten 4,5, kleine plasmacelluläre Lymphocyten 7,0, mittelgroße plasmacelluläre Lymphocyten 12,5, große plasmacelluläre Lymphocyten 15,0, Monocyten 15,5.

Keine Blutungsbereitschaft. Im Rachen- und Nasenabstrich keine Diphtheriebacillen, Plaut-Vincent ++. Wa.R. —.

Krankheitsverlauf: Auf Suprarenineinatmung gehen entzündliche Rachenerscheinungen und Beläge allmählich zurück; es bildet sich am unteren Pol der linken Mandel ein gut erbsengroßes Geschwür. Abstrich aus der Tiefe desselben ergibt Plaut-Vincent +. Temperaturen bis zum 12. V. kontinuierlich um 38,9°; am 14. V. lytische Entfieberung. Am 13. V. kleiner Herpes an der Oberlippe. Am 16. V. steht Pat. auf, es bestehen keine Beläge mehr, und er ist bis zu seiner Entlassung am 25. V. dauernd beschwerdefrei. Das Geschwür der linken Mandel heilt allmählich ab.

Blutbefund am 19. V.: Leuk.: 7500, Poly. 45%, Eos. 2%, lymphoide Elem. 53%. *Blutbefund* am 25. V.: Leuk. 9600, Poly. 50%, lymphoide Elem. 50%.

Bei Entlassung bestehen beiderseits kleinerbsengroße Cubitaldrüsen, am hinteren Kopfnickerrand einige erbsengroße Drüsen. Kieferwinkeldrüsen sind links dattelkernengroß, rechts bohnengroß. Linke Achseldrüsen sind kleiner geworden. Milz überschreitet in Seitenlage bei tiefer Inspiration eben noch den Rippenbogen, Größe 12,0:7,5. Leberhöhe 11,8:8,5.

Fall 2. Frieda H., 22 Jahre alt; aufgenommen am 21. V. 1926. Angeblich keine Kinderkrankheiten. Gynäkologische Anamnese o. B., zur Zeit Menses. Erkrankung am 15. V. mit Kopf- und Halsschmerzen. Am 16. V. Verschlimmerung

der Beschwerden, starke Schluckbeschwerden, starkes allgemeines Krankheitsgefühl. Am 20. V. bei gleichbleibenden Beschwerden wiederholt Frösteln. Fr. H. als diphtherieverdächtig dem Krankenhaus überwiesen.

Aufnahmefund: Kleine Pat. in genügendem Ernährungszustand. Kein Ausschlag. Haut und Schleimhäute gut durchblutet, leicht anginöse Sprache. Zunge leicht belegt, feucht, rechte Mandel etwas geschwollen mit weißlichen zusammenfließenden Belägen bedeckt. Linke Mandel zeigt in der Mitte ein etwa erbsengroßes Geschwür, aus dem sich auf Druck gelbbraunliches Sekret entleert. Rachenschleimhaut gerötet, Foetor ex ore. Kieferwinkeldrüsen beiderseits ca. kirschgroß, druckempfindlich. Milz überschreitet bei Inspiration den Rippenbogen um $1\frac{1}{2}$ Querfinger, ziemlich derb, Größe in Seitenlage 14,5:9,7. Leber: Unterer Rand bei Inspiration fast in Nabelhöhe fühlbar, Höhe 12,5:16,5. Körpertemperatur 38,5°. Rachen- und Nasenabstrich Di.-negativ. Plaut-Vincent negativ. Wa.R. und MTR. negativ. *Blutbefund:* Erythrocyten 3240000, Hb. 75%, auf 1000 Erythrocyten 38 Plättchen. Leukocyten 11600, Poly. 37%, Eos. 2% (nach Arneith Gruppe I. 27,5, II. 7,5, III. 2,0). Mastzellen 0,5%. Lymphoide Elemente 60,5%; davon kleine Lymphocyten 4,5%, mittelgroße Lymphocyten 3,5%, kleine plasmacelluläre Lymphocyten 21,5%, mittelgroße plasmacelluläre Lymphocyten 16,5%, große plasmacelluläre Lymphocyten 2,5%, Monocyten 6,5%, monozytoid plasmacelluläre Formen 5,5%. Oxydasreaktion wie bei Fall 1 negativ.

Die Erythrocyten zeigen Polychromasie.

Krankheitserlauf: Fieber bis zum 25. V. (11. Krankheitstag) 38—38,5°, bis zum 31. V. subfebrile Temperaturen. Vom 10. Krankheitstag gehen Beläge der rechten Mandel allmählich zurück. Auch das Geschwür der linken Mandel, das anfangs noch reichlich Sekret abgesondert hat, reinigt sich. Allgemeinbefinden bessert sich nach Entfieberung. Es besteht noch längere Zeit Mattigkeitsgefühl.

Blutbefunde: Am 25. V.: Leukocyten 11400, Poly. 52%, lymphoide Elem. 48%. Am 29. V.: Leukocyten 7000, Poly. 37%, lymphoide Elem. 63%. Am 31. V.: Leukocyten 9800, Poly. 60%, lymphoide Elem. 40%. Am 3. VI.: Leukocyten 8400, Poly. 54%, lymphoide Elem. 46%. Am 9. VI.: Leukocyten 7600, Poly. 46%, lymphoide Elem. 54%. Pat. wird am 12. VI. entlassen. Leber und Milz sind deutlich an Größe zurückgegangen, letztere noch eben palpabel. Am 17. VI. stellt sich Pat. nochmals vor, sie fühlt sich wohl. Rachenbefund o. B. Milz nicht mehr fühlbar. Blutbefund zeigt Poly. 40%, Eos. 1%, lymphoide Elem. 59%.

Fall 3. Erika K., 19 Jahre alt; aufgenommen am 22. V. 1926. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, mit 9 Jahren vereiterte Blinddarmentzündung mit wiederholten Operationen, lag ca. 1 Jahr im Krankenhaus. Jetzige Erkrankung 15. V. mit Kopfschmerzen, Fieber. 17. V. Halsbeschwerden, Schluckbeschwerden, Heiserkeit. Wegen Zunahme der Beschwerden Einweisung als Diphtherieverdacht in das Krankenhaus. Gynäkologische Vorgesichte o. B.

Aufnahmefund: Große, mittelkräftig gebaute Pat. in gutem Ernährungszustand, Haut und Schleimhäute leidlich durchblutet, kein Ausschlag, stark anginöse Sprache, Zunge feucht, leicht weißlich belegt. Rachen gerötet. Mandeln beiderseits stark geschwollen, der leicht ödematösen Uvula anliegend. Auf beiden Mandeln lacunäre, meist zusammenfließende Beläge, auch Zäpfchen an beiden seitlichen, den Mandeln zugekehrten Seiten, mit flächenhaften, diphtherieartigen Belägen. *Lymphknoten:* Submandibuläre beiderseits bis Bohnengröße geschwollen und druckempfindlich, die am Hinterrand des Kopfnickers bis Kirschgröße, Nackenlymphknoten bis Walnußgröße geschwollen und druckempfindlich. Lungen o. B. Herz: Systolisches Geräusch an der Spitze, sonst o. B. Leib weich, nicht druckempfindlich. Am rechten Unterbauch mehrere reaktionslose Narben (siehe oben). Milz: Unterer Pol als derber Tumor fühlbar, Größe in Seitenlage 13,0:8,0. Leber:

3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens in Medioclavicularlinie fühlbar. Höhe 13,5:7,5. Urin: Eiweiß, leichte Trübung, sonst o. B.

Rachenabstrich auf Di. negativ, Plaut-Vincent positiv. WaR. und MTR. negativ. *Blutbefund*: Erythrocyten 3850000, Hb. 80%, auf 1000 Erythrocyten 42 Plättchen. Leukocyten 9800, Poly. 28,5% (nach Arneth Gr. I. 21,5, II. 6,5, III. 0,5). Lymphoide Elem. 71,5%; davon kleine Lymphocytes 1%, kleine plasmacelluläre Lymphocytes 26,5%, mittelgroße plasmacelluläre Lymphocytes 33,5%, große plasmacelluläre Lymphocytes 4,5%, Monocytes 6%.

Krankheitsverlauf: Nach anfänglichen Temperaturen bis 39° lytische Entfieberung bis zum 28. V. (13. Krankheitstag). Beläge der Mandeln am 25. V. verschwunden, dagegen Uvula noch bis zum 3. VI. mit den oben beschriebenen Veränderungen. Allgemeines Krankheitsgefühl bessert sich nach Absinken der Temperatur. Vergrößerte Lymphknoten gehen langsam zurück und sind bei Entlassung am 5. VI. noch in Bohnengröße fühlbar. Auch Milz und Leber sind noch eben tastbar. *Blutbefunde*. Am 25. V.: Leuk. 9800, Poly. 44%, lymphoide Elem. 56%. Am 28. V.: Leuk. 7100, Poly. 52%, Eos. 3%, lymphoide Zellen 45%. Am 31. V.: Leuk. 6400, Poly. 34%, lymphoide Elemente 66%. Am 3. VI.: Leuk. 7800, Poly. 52%, Eos. 1%, lymphoide Elem. 47%.

Bei einer *Nachuntersuchung* am 12. VI. waren Drüsenschwellungen bis auf ca. haselnußgroße Drüse am rechten Kieferwinkel nicht mehr nachweisbar. Milz und Leber nicht mehr fühlbar. Blutausstrich zeigt Poly. 48,5%, Eos. 2%, Mastz. 1%, lymphoide Elem. 48,5%. Davon kleine Lymphocytes 7,5%, mittelgroße Lymphocytes 6,0%, kleine plasmacelluläre Lymphocytes 8,5%, mittelgroße plasmacelluläre Lymphocytes 6,5%, Monocytes 17,5%, monocytoide plasmazellige Formen 2,5%.

Fall 4. Ursula Sch., 18 Jahre alt; aufgenommen am 26. V. 1926. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, sonst immer gesund. Jetzt ist Pat. am 20. V. mit Hals- und Kopfschmerzen erkrankt. Temperaturen erhöht, aber nicht gemessen. Häufig Frösteln. Wegen der langen Dauer der Beschwerden Einweisung ins Krankenhaus. Gynäkologische Vorgesichte o. B.

Aufnahmefund: Mittelgroße kräftige Pat. in gutem Ernährungszustand. Haut- und Schleimhäute gut durchblutet. Kein Ausschlag, Zunge feucht, weißlich belegt. Gaumen gerötet. Uvula ödematos, gerötet. Beide Gaumenmandeln geschwollen, mit lacunären, teilweise zusammenfließenden Belägen. Linke Mandel stärker befallen als rechte. Lymphknoten: Kieferwinkel bis Bohnengröße geschwollen, druckempfindlich, mehrere bohnengroße am Hinterrand des Kopfnickens. In rechter Achsellöhle etwa bohnengroße Drüse. Lungen: Klinisch und röntgenologisch o. B. Herz: Leises systolisches Geräusch an der Spitze, sonst o. B. Leib weich, nicht druckempfindlich. Milz: Unterer Pol fühlbar, ziemlich derb, Größe in Seitenlage 14,0:9,5. Leber: Überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Höhe 14,5:11. Urin: Leichte Eiweißtrübung, sonst o. B. Nasen- und Rachenabstrich auf Di. negativ. Plaut-Vincent negativ. *Blutbefund*: Erythrocyten 3900000, Hb. 80%, auf 1000 Erythrocyten 36 Plättchen. Leukocyten 9000, Poly. 43% (Arneth Gr. I. 25, II. 16, III. 2). Lymphoide Elem. 57%; davon kleine Lymphocytes 21%, mittelgroße Lymphocytes 7%, große Lymphocytes 1%, kleine plasmacelluläre Lymphocytes 12%, mittelgroße plasmacelluläre Lymphocytes 3%, große plasmacelluläre Lymphocytes 5%, Monocytes 7%, monocytoide plasmacelluläre Formen 1%.

Krankheitsverlauf: Pat. fiebert bis zum 28. V. um 38—39°, in den folgenden Tagen lytischer Abfall; am 1. VI. Entfieberung. Beläge der Tonsillen erst am 3. VI. völlig verschwunden. Es besteht bis ca. 5. VI. starkes Mattigkeitsgefühl. Vom 29. V. bis 3. VI. Menses.

Blutbefunde. Am 28. V.: Leukocyten 10600, Poly. 38%, lymphoide Elem. 62%. Am 3. VI.: Leukocyten 10200, Poly. 57%, Eos. 8%, lymphoide Elem. 35%, Am 3. VI.: Leukocyten 7800, Poly. 33%, Eos. 8%, lymphoide Elem. 59%.

Wiederholte Untersuchung des Stuhls auf Wurmeier verlief negativ. Pat. wurde am 12. VI. 1926 als geheilt entlassen. Milz und Leber waren eben noch fühlbar.

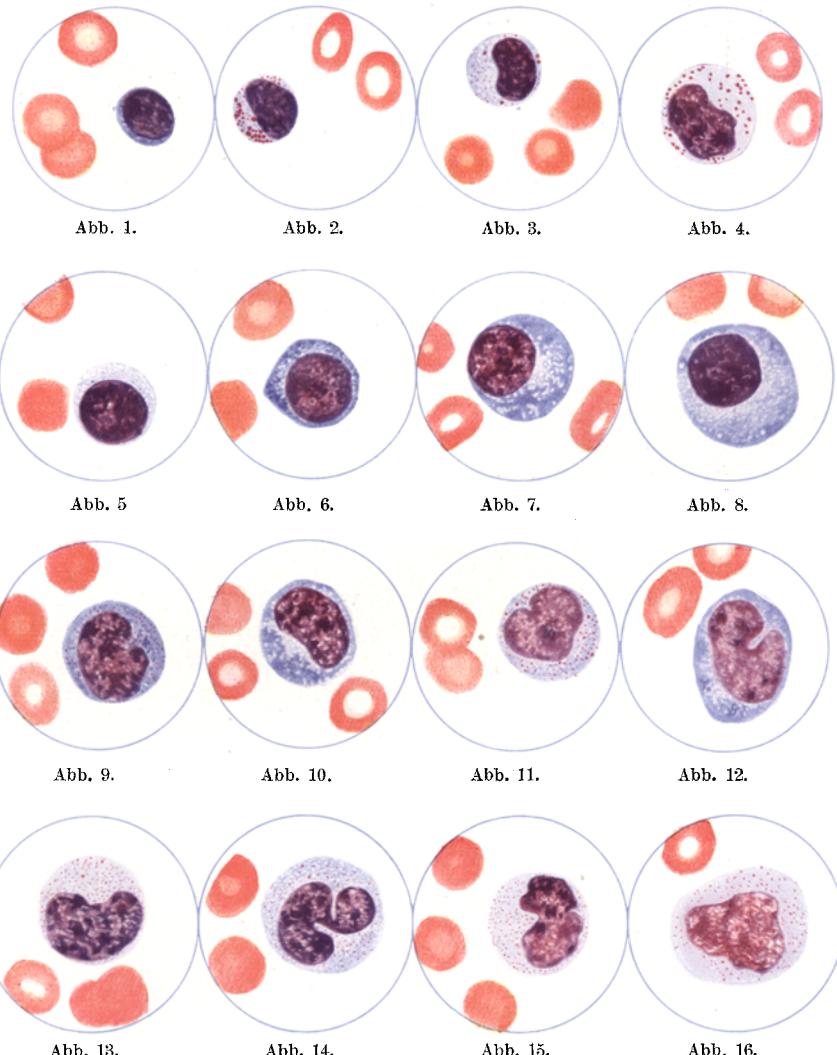
Das *morphologische Ergebnis* unserer Fälle fassen wir nach den nach Giemsa gefärbten *Blutaussstrichpräparaten* in folgende gemeinsame Niederschrift zusammen, die wir auf die lymphoiden Zellformen beschränken:

Was die Zellgröße betrifft, so sind alle Kaliber vom kleinen Lymphocyten bis zu den größten Monocyten vertreten. Die einzelnen Krankheitsfälle verhalten sich nicht ganz gleich, bald überwiegen die kleinen oder mittelgroßen Formen, bald die größeren.

Das Plasma der Zellen zeigt entweder das normale Verhalten, es ist hellblau gefärbt, schmal oder breitleibiger, und zeigt perinucleäre Aufhellung, zuweilen einige azurophile Granula. Das Extrem ist die ausgesprochen plasmazellige Beschaffenheit mit tiefdunkelblauem homogenen Protoplasma, mit fehlender oder nur angedeuteter perinucleärer Aufhellung und Fehlen von azuophilen Granulis. Zwischen diesem Protoplasmaverhalten sind alle möglichen Zwischenstufen und Übergangsformen vorhanden. Das Spongioplasma kann granulaartig verdichtet, eng massiert sein und auf diese Weise bei schwächerer Vergrößerung das Protoplasma dunkler erscheinen lassen. In weiter vorgeschiedenem plasmazelligen Zustand erscheint das Protoplasma durch das Vorhandensein gewebsartig verflochtener dunkler Teile besonders nach dem Rande zu mehr plasmacellular, während das Zentrum heller ist., dadurch, daß sich das dunklere Gewebe in feinen Zügen und strangförmigen Ausläufern nach innen zu verliert oder sich nach der Mitte zu landkartenartig abgrenzt. Weiterhin wird die Dunkelblaufärbung mehr diffus, so daß man, immer spärlicher werdend, nur noch rundliche oder eiförmige Aufhellungen nach dem Zentrum zu bemerkst, deren Unterscheidung von eigentlichen Vakuolen, die ebenfalls vorkommen, meist keine Schwierigkeiten bereitet.

Die *Kerne* der kleinen Lymphocyten zeigen zum Teil das normale plumpe dichte pachychromatische Chromatingerüst. In anderen Exemplaren erinnert die Anordnung des Chromatins an die „Radkernstruktur“ oder ist weniger kompakt „sternnetzförmig“, wie man das bezeichnen kann, angeordnet. Diese sternnetzförmige Anordnung des Chromatins läßt auch bei mittelgroßen und großen mehr leptochromatisch gebauten Exemplaren monocytoiden Charakters die lymphatische Herkunft noch unzweifelhaft erkennen. Eigentliche leptochromatische oder fast leptochromatische große rundkernige lymphoblastische Formen kommen nur vereinzelt vor. Dagegen sieht man nicht nur bei den ausgesprochenen Monocyten, sondern auch den zahlreich vorhandenen mittel-

großen monocytoïden Formen stärkere buchtkernige Exemplare, bilobär, auch trilobär oder mit 2 annähernd gleichgroßen Teilkernen, wie bei amitotischer Kernteilung ausgestattet. Da nun das Verhalten der Protoplasmabreite im Verhältnis zum Kern von Exemplar zu Exemplar



wechselt, so ergibt sich durch wechselnde Verbindung der verschiedenen Faktoren ein überaus buntes lymphoides Blutbild, wie es uns in dieser Form bei keinem anderen Krankheitszustand geläufig ist. Das Vorhandensein aller fließenden Übergänge lässt keine Möglichkeit, Lympho-

Erklärung der Abbildungen.

Farbige Wiedergabe der hauptsächlich beobachteten lymphoiden Formen nach Giemsa-Färbung. Die Zellen 1—15 entstammen Präparaten unserer plasmalymphoidzelligen Anginen, Zelle 16 einem noch vorhandenen Präparate von Monocytenangina.

- Abb. 1. Schmaleibiger plasmazelliger Mikrolymphocyt.
- Abb. 2. Breitleibiger Mikrolymphocyt mit azuropheilen Granulis verschiedenen Kalibers.
- Abb. 3. Mesolymphocyt, breitleibig mit azuropheilen Granulis verschiedenen Kalibers. Das Protoplasma zeigt in etwas dunkler getöntem Grunde fleckige Aufhellungen.
- Abb. 4. Übermittelgroßer buchtkerniger Lymphocyt mit azuropheilen Granulis. Besonders perinuklear in dem schwachgetönten Protoplasma fleckige Aufhellungen.
- Abb. 5. Mittelgroßer rundkerniger Lymphocyt. Kern exzentrisch. Protoplasma netzförmig.
- Abb. 6. Mesolymphocyt, rundkernig, mit tiefdunkelblauem Protoplasma am Rande, aufgelockert nach dem Kern zu. (Plasmazelliger Mesolymphocyt.)
- Abb. 7. Breitleibiger plasmazelliger Lymphocyt von großlymphocytärem Habitus.
- Abb. 8. Ebenso, mit Vakuolen am Rande.
- Abb. 9. Plasmazellige monocytoide Form mit azuropheilen Granulis.
- Abb. 10. Ebenso, ungranuliert.
- Abb. 11. Schwach plasmazellige monocytoide Form mit azuropheilen Granulis.
- Abb. 12. Besonders große plasmazellige monocytoide Form, ungranuliert.
- Abb. 13. Monocytoide Form mit netzförmigem Protoplasma und gebuchtetem exzentrisch liegendem Kern von lymphocytärem Struktcharakter. Feine violette Protoplasmagranulierung.
- Abb. 14. Ebenso, mit stärker gebuchtetem Kern.
- Abb. 15. Monocyt mit feiner violetter Protoplasmagranulierung. Kernchromatin heller, aber noch mit lymphocytärem Struktcharakter.
- Abb. 16. Breitleibiger buchtkerniger Monocyt mit feinen violetten Protoplasmagranulis. Kern mehr leptochromatisch.

cyten, plasmacelluläre monocytoide Gebilde und die gelegentlich nur spärlich vorhandenen reinen Monocyten voneinander scharf zu trennen. Morphologisch sehen wir in diesen unseren Fällen keinen Raum für einen Sonderstrang reticulo-endothelialer Herkunft einerseits oder myeloischer andererseits. Wir vermuten eine abnorme Wucherung und Zellabstoßung in den Kreislauf seitens des lymphatischen Apparates, wobei der wechselnde plasmazellige Charakter der aufgetretenen Typen wohl als funktionelles Sondermerkmal aufzufassen ist. Bei Beobachtungen der frischen Präparate auf dem erwärmten Objekttisch sind mir niemals lymphoide Zellen von Endothelcharakter begegnet, d. h. Zellen ohne amöboide Beweglichkeit und mit flachem Profil.

Bezüglich der Oxydasereaktion haben wir im Falle Alexander B. nach der bei Baader wiedergegebenen Technik von N. Rosenthal das folgende Protokoll aufgenommen: Die neutrophilen Zellen weisen typi-

sche blaue Oxydasereaktion auf. Die lymphoiden Gebilde zeigen schmutzig grauviolette sehr feine Granulierung. Eingelagerte blaue Granula sind nicht festzustellen, gelegentlich sieht man aufgelagerte. Es besteht bei dieser Färbung kein Unterschied zwischen den größeren und kleineren lymphoiden Elementen im Färbungsergebnis, ebenso wenig sind irgendwelche färberischen Übergangsformen zwischen Granulocyten und den lymphoiden Gebilden zu erkennen. Das hier beschriebene Verhalten gilt auch für die übrigen der von uns aufgeführten Fälle. Die *Oxydasereaktion* war also *stets negativ*.

Was das *Verhalten der Azurgranula* betrifft, so haben wir außer zweien unserer angeführten Fälle noch 2 weitere neue Fälle untersucht, deren Krankengeschichte wir fortlassen, da sie nichts Neues bieten.

Im Falle Alexander B. waren von 100 lymphoiden Zellen 95 ohne, und 5 mit Azurgranulis vorhandene Zellen. Nur 1 mittelgroßer plasmacellulärer Lymphocyt war azurgranuliert, bei den 4 anderen handelte es sich um nicht oder nur sehr schwach plasmacelluläre Zellen.

Fall Frieda H. zeigte unter 100 lymphoiden Zellen 90 ohne Azurgranula und 10 mit solchen. Unter diesen letzteren befand sich nur eine plasma-monocytoide Zelle, die übrigen 9 waren nicht oder nur schwach plasmazellig.

Im Falle F. fanden sich unter 100 lymphoiden Zellen 89 ohne azurophile Granula und 11 mit solchen. Plasmazellig war unter den letzteren wiederum nur eine monocytoide Zelle, die übrigen 10 nicht oder nur sehr schwach.

Fall Sch. hatte unter 100 lymphoiden Zellen 90, die frei von Azurgranulis waren, und 10, die solche besaßen. Azurgranuliert und plasmacellulär waren im einzelnen 1 mittelgroßer Lymphocyt und 2 monocytoide Zellen. Die übrigen 7 Zellen waren nicht oder nur schwach plasmazellig.

Fassen wir das Ergebnis zusammen, *so finden sich unter 400 lymphoiden Exemplaren 36 azurgranulierte = 9%.* *Plasmazellig bei gleichzeitiger Azurgranulation waren 6 = 1½%*. Da nun von den gesamten 400 Zellen 234, also über die Hälfte, plasmacelluläre waren, so ergibt sich, daß die geringe Zahl der azurgranulierten Elemente überhaupt zum großen Teil darauf zurückzuführen ist, daß die plasmazelligen Gebilde nur in geringer Zahl azurophil granuliert auftreten. Diese Beobachtung stimmt auch mit den weiter unten aufgeführten Bemerkungen von Arneth überein.

Wir erblicken in dem *Verhalten unserer Fälle* eine eklatante Illustrierung der Arnethschen Auffassung, die dieser Autor unter peinlichster Registrierung aller Einzelformen an weit weniger günstigem Material entwickelt hat. Arneth machte bekanntlich den Vorschlag, das Blutbild der Lymphocyten, der großen Mononucleären und Übergangszellen in

ein einziges Blutbild zusammenzufassen und demselben den Namen „lymphoides Blutbild“ zu geben. Er teilt die großen Mononucleären und Übergangszellen nach dem Schema der Neutrophilen, Eosinophilen usw. in 3 Klassen ein. Entsprechend diesen zerfällt die 1. Klasse in *R*-, *W*-, *T*-Zellen, d. h. rundkernige, weniggebuchte und tiefgebuchte. Die 2. Klasse hat entweder 2 Kerne oder 2 Schlingen oder 1 Kern und 1 Schlinge usw. In der 1. Klasse stellen die *R*-Zellen die großen „Mononucleären“ dar. Alle übrigen Kategorien der 1. Klasse und die folgenden Klassen werden durch die Übergangszellen vertreten. Auch *Arneth* faßt die „großen Mononucleären und Übergangsformen“ mit dem Ausdruck „Monocyten“ zusammen, sieht aber in ihnen nicht eine besondere Zellart, sondern nur *fortgeschrittene Entwicklungsstadien der großen Lymphocyten*, die normal nur sehr spärlich im Blute Erwachsener vorkommen. Bei der Weiterentwicklung der großen Lymphocyten zu Monocyten „würde es sich einerseits um Abminderung der basophilen Affinität des Protoplasmas, andererseits um ein Kleinerwerden, dann um ein Eingebuchtetwerden und Ausgezogenwerden, dann um eine Segmentierung der Kerne und eine Zunahme von den basophilen Affinitäten handeln“. Die Monocyten sind also eine aus den großen Formen der Lymphocyten hervorgehende Zellart mit besonderer Granulation, die von den neutrophilen usw. abweicht. Erscheinen echte große Lymphocyten reichlicher im Blute, so liegt eine Linksverschiebung vor, und umgekehrt, bei besonders viel Übergangszellen (besonders der 2. und 3. Klasse) eine Rechtsverschiebung. Im Vergleich zu den Monocyten machen die kleinen Lymphocyten einen beschränkten Entwicklungsprozeß durch, und Jugend- und Altersstadium liegen rein morphologisch unter normalen Verhältnissen hier ziemlich nahe beieinander.

Was die *plasmazelligen Spielarten der Lymphoidzellen im Sinne Arneths* betrifft, von ihm als Reizformen bezeichnet, so sind auch nach *Arneth* alle Übergangsstufen von den Lymphocyten zu den Reizungsformen vorhanden. Auch *Naegeli* bemerkt übrigens (S. 176), daß er für plasmacelluläre Blutzellen seit einer Reihe von Jahren die lymphatische Genese als sicher annimmt. „Da die Reizungsformen“, sagt *Arneth*, „in der Hauptsache in Zellformen auftreten, die nach den bei anderen Zellarten geltenden genetischen Grundsätzen in der Hauptsache als Altersformen bezeichnet werden müssen, so wird man zu der Auffassung gedrängt, daß sie unter gewissen Verhältnissen veränderte Lymphocyten sind, die ebenfalls wieder eine große Gesetzmäßigkeit ihres Blutbildes erkennen lassen und damit als eine besondere Abart der Lymphocyten zu betrachten sind.“

Die Ansichten *Arneths* über die *Azurgranulation* sind etwa folgende:

Unter 100 Gesamtlymphoidzellen weisen durchschnittlich etwa 18%, also $\frac{1}{5}$ Azurgranulation auf. Das Schwerkewicht der azurgranulierten Zellen unter den

Lymphoidzellen ist prozentualiter und absolut bei den mittelgroßen Lymphocyten zu suchen. Die Ausbildung von Azurgranulis ist von dem Zellalter ursächlich insofern abhängig, als die älteren Zellen dazu in steigendem Maße befähigt sind. In allen Zellrubriken überwiegt die feine Azurgranulation bei weitem, dann kommt die mitteigroße. Die grobe war am seltensten anzutreffen, häufiger wieder die gemischte. Bei den großen Mononukleären und Übergangszellen handelt es sich fast nur um feingranulierte Zellen; es kommen aber auch einige Prozente mittel- und grobgranulierte vor, jedoch lange nicht so häufig wie bei den mittelgroßen Lymphocyten. Es scheint im allgemeinen mit der Alterung der Zellen auch eine Größenzunahme der Granulation vorhanden zu sein, ferner eine Zunahme der Zahl der Granula. Die Michaelis-Wolfsche Granulation wird von manchen auch als Lymphocytengranulation bezeichnet. Besser ist nach Arneth der Ausdruck „Lymphoidzellenazurgranulation“. Bezuglich der näheren Bedeutung bleibt nur die funktionelle Auffassung der Azukörnelungen übrig, daß nur ein Teil der Lymphoidzellen mit ihrer Bildung beauftragt ist, daß aber jederzeit auch mehr von diesen Zellen bei Mehrbedarf ihre Bildung übernehmen kann. „Sie lassen sich nicht mit den von Naegeli für die Monocyten als für diese spezifisch beschriebenen, nur äußerst fein- und gleichkörnigen Azurgranulis identifizieren, da sie bereits bei der gewöhnlichen panoptischen May-Grünwald-Giemsa-Färbung deutlich werden, wenn von der äußeren fein- und gleichkörnigen Monocytengranulation Naegelis oft noch nichts zu sehen ist.“

Die morphologische Betrachtung unserer neuen Fälle führte uns zu der Auffassung, daß bei den lymphoidzelligen Anginen auf einen spezifischen Reiz hin abnorme Wucherungsvorgänge im lymphatischen Apparat einsetzen, welche mit einem ebenfalls abnormalen Ablösungstyp nach der Blutbahn hin verknüpft sind, derart, daß das umlaufende Blut mit einem bunten Gemenge von lymphoiden, oft plasmazelligen, Formen überschwemmt wird.

Bei den Schultz-Baaderschen Fällen von *Monocytengingina* bestand auf der Höhe der Krankheit ein ausgesprochenes Vorwiegen der Monocytenvermehrung sensu strictiori. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Monocyten dieser Fälle anders bezüglich ihres morphologischen Zusammenhangs mit den Lymphocyten zu bewerten sind als die der heute von uns beschriebenen Fälle. Diese Frage möchten wir verneinen. Die erneute morphologische Durchsicht eines der von Baader ausführlich veröffentlichten Fälle ergab uns eine Stichprobe, die zeigt, daß dieselben morphologischen Eigentümlichkeiten unserer späteren Fälle auch in jenen, wenn auch in verminderter Maßstabe nachweisbar oder wenigstens angedeutet sind.

Eine Systematik der bisher beobachteten lymphoidzelligen Anginen bei weitester Auslegung des Ausdrückes „lymphoid“ ergibt hauptsächlich 3 theoretisch mögliche Formen:

1. (*Plasmacelluläre*) lymphoidzellige Anginen lymphatischer Herkunft.
2. *Monocytengingina*.
3. *Myeloblastengingina*.

In der Rubrik 1 trugen die bisher beobachteten Fälle meist plasmazelligen Charakter, durch die Einklammerung soll indessen zum Aus-

druck gebracht, daß diese Eigenschaft unter Umständen auch zurücktreten kann. In diese Kategorie gehören die Fälle von *Bloedorn* und *Houghton*, welche von den Verfassern als „akute benigne Lymphoblastose“ bezeichnet werden, ferner ein Teil der Fälle von *Kwasniewski* und *Henning*, die Fälle von „Lymphblastenangina“ von *I. Preuß*, vielleicht auch der Fall von *R. Hopmann*, schließlich die von uns in dieser Arbeit beschriebenen Fälle.

Ob es angezeigt ist, auch die von uns zuerst angeführten Fälle von „Infektiöser Lympho-Monocytose“ von *Sprunt* und *Evans* hinzuzurechnen, wie dies von einer Seite geschehen ist — diese Fälle verliefen nicht mit eigentlichen Anginen —, muß ich dahingestellt sein lassen. Es liegt bisher kein zwingender Grund für die Annahme vor, daß alle Erkrankungen mit plasmacellulärer lymphoidzelliger Reaktion nosologisch in eine Linie zu stellen sind.

Die 1. Fälle der Rubrik 2, von Monocytenangina, sind von mir mitgeteilt und von *Baader* ausführlich veröffentlicht. In dieselbe Rubrik gehört ein Teil der Fälle von *Kwasniewski* und *Henning*. Die Fälle unterscheiden sich von denen der vorigen Kategorie durch die abweichende Menge typischer Monocyten auf der Höhe der Krankheit. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß besonders beim Abklingen der Störung Blutbilder herauskommen, die denen der Rubrik 1 sehr nahe liegen. Ist es zu treffend, was oben über die Verwandtschaftsverhältnisse der Monocyten und Lymphocyten zu einander gesagt ist, so scheint die Monocytenangina als eine Spielart der 1. Rubrik aufgefaßt werden zu können. Das wäre zu verstehen im morphologischen Sinne. Die ursächliche Beziehung schwebt noch völlig in der Luft.

Die noch fragliche 3. Kategorie der Myeloblastenangina ist unseres Wissens bisher nur durch einen von *Albert Herz* beschriebenen Fall zu belegen.

Der Erkrankungsfall betrifft einen 27jährigen Arzt, bei dem die Vermutungsdiagnose akute Leukämie gestellt wurde. Die Krankheit entwickelte sich akut mit hohem Fieber, schwerem Allgemeinzustand, doppelseitiger nekrotisierender Angina, Lymphknotenschwellungen beiderseits am Kieferwinkel, am Nacken oberhalb der Schlüsselbeine, in den Achselhöhlen. Es entwickelten sich vereinzelte Hautblutungen an der Rumpfhaut, ferner zahlreichere an der Streckseite der Gliedmaßen. Milz 2 Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar. Blut: Hb. 85%, Rote 4,5 Millionen, Weiße 18 000 (Höchstzahl der weißen 24 000). Differentialzählung: Polyn. Neutrophile 38%, Eosinophile 0,5%, Lymphocyten 11,5%, Myeloblasten 50%. Nach ca. 2 $\frac{1}{2}$ Wochen trat Fieberfreiheit ein. Ausgang in Heilung. Die Milz blieb noch wochenlang fühlbar. Die als Myeloblasten angesprochenen Zellen zeigten durchweg einen großen Kern mit feinem Chromatingerüst und basophiles ungranu-

liertes Protoplasma. Oxydasereaktion positiv. Eine Verwechslung der geschilderten Zellen mit Monocyten wird von *A. Herz* ausdrücklich abgelehnt. Die im Blutbilde durch die Myeloblasten sich kundgebende Myelose bildete sich nur allmählich zurück.

A. Herz gibt noch aus der neueren Literatur 2 Fälle von *akuten Infektionszuständen mit leukämieähnlichen Blutbildern an, die in Heilung übergegangen sind*. Es sind die Fälle von *E. Schwarz* und *Nyiri*. Diese scheiden indessen besser aus dem Kreise unserer Betrachtung aus, da Anginen in beiden vollständig fehlen und im Krankheitsverlauf Besonderheiten festzustellen sind, welche sie auch in anderer Richtung von den lymphoidzelligen Anginen trennen.

Der Fall von *E. Schwarz* betrifft ein 14jähriges Mädchen, das anfangs intermittierend, später remittierend fieberte und eine Milzschwellung und „kleine Drüsenschwellungen am Halse und in der Leiste“ aufwies. Innerhalb 10 Tagen lytische Entfieberung, Rückgang der Milz, vollständige Genesung. Blut: 16000 Leukozyten, davon 14% granulierte polynukleäre Zellen und 86% einkernige Gebilde. Unter diesen nur 7,8% Myelocyten, meist nur ungranulierte Zellen, und zwar kleine und große Lymphocyten und zur anderen Hälfte als Myeloblasten anzusehende Gebilde verschiedener Größe. Außerdem noch große Zellen, von welchen einige alle Merkmale der Monocyten, namentlich bei Giemsa-Färbung zeigen, sowie fließende Übergänge zwischen diesen und den großen noch myeloblastischen Formen. Oxydasereaktion negativ, auch bei den als Myeloblasten angesprochenen Zellen. Nach der Auffassung von *Schwarz* darf das Fehlen der Oxydasereaktion nicht von der Anerkennung solcher Zellen als Myeloblasten abhalten. Er steht auf dem Standpunkt, daß die Entwicklung der Monocyten aus Myeloblasten als erwiesene Tatsache angesehen werden muß.

Im Falle des 30jährigen Kranken von *Nyiri* bestand seit ca. 3 Monaten eine Zahnfleischentzündung. Unter hohem Fieber traten allgemeine Lymphknoten- und Milzschwellung ein. Blut: Leukozyten 7700, davon 34,2% unreife myeloische Zellen. Aus dem Blute hämolytische Staphylokokken gezüchtet. Der als Staphylokokkensepsis mit dem Blutbild einer akuten leukämischen Myelose aufgefaßte Fall wird in der Aussprache bezüglich seiner Deutung von *C. Sternberg* in Zweifel gezogen, der vor allem bemängelt, daß die gefundenen pathologischen Zellen trotz negativer Oxydasereaktion als Myeloblasten aufgefaßt werden. „In dem berichteten Fall spricht sehr viel dafür, daß er in die lymphatische Reihe gehört.“

Faßt man das Gesagte zusammen, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die theoretisch mögliche „Myeloblastenangina“ bisher nur durch den Fall von *Albert Herz* vertreten sein könnte. Aber auch dieser weicht von den bishör beschriebenen lymphoidzelligen Anginen durch das Auftreten der *Hautpurpura* ab, ein Ereignis, welches geeignet ist, ihn mehr in den Bereich der eigentlichen akuten Leukämien zu rücken. Somit müssen wir die „Myeloblastenangina“ mit einem Fragezeichen versehen, und es der Zukunft anheimstellen, ihre Existenz zu beweisen.

Die Abbildungen der beigegebenen Tafel verdanken wir der Kunst unserer Mitarbeiterin, der Medizinalpraktikantin *Frl. Eva Ries*.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Arneth, J.*, Die qualitative Blutlehre. Bd. I—III. 1920—1925. — ²⁾ *Baader, Ernst*, Monocytenangina. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922, S. 140. — ³⁾ *Bloedorn und Houghton*, The occurrence of abnormal leucocytes in the blood in acute infections. Acute benign lymphoblastosis. Arch. of internal med. 27, Nr. 3, S. 315 bis 325. 1921. — ⁴⁾ *Herz, Albert*, Infektionen mit leukämischem Blutbild. Wien. klin. Wochenschr. 39, Nr. 29, S. 835—837. 1926. — ⁵⁾ *Kwasniewski und Henning*, Die Monocytenangina. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 7. — ⁶⁾ *Naegeli, O.*, Blutkrankheiten. Berlin 1923. — ⁷⁾ *Pappenheim*, Grundriß der hämatologischen Diagnostik. Leipzig 1911. — ⁸⁾ *Nyiri*, Sepsis mit myeloisch-leukämischem Blutbild. Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 3, S. 907. — ⁹⁾ *Preuss, Joseph*, Über Angina mit akuter Lymphoblastose (Lymphoblastenangina). Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 22. — ¹⁰⁾ *Schenck und Perry Pepper*, Concerning the confusion between acute leukemia and infectious mononucleosis. Americ. journ. of the med. sciences 171, Nr. 3, S. 320—331. 1926. — ¹¹⁾ *Schultz, Werner*, Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin: J. Springer 1925. — ¹²⁾ *Schwarz, E.*, Blutbild der akuten Leukämie mit Ausgang in Heilung. Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 13, S. 326. — ¹³⁾ *Sprunt and Evans*, Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections. Infectious mononucleosis. Journ. of the Johns Hopkins hosp. 31 Nr. 357, S. 410—417. 1920.
-