

(Aus dem Pathologischen Institut der lettändischen Universität Riga.
Vorstand: Prof. Dr. R. Adelheim.)

Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatose.

Von

Privatdozent M. Brandt,
Prosektor am Institut.

Mit 1 Kurve und 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Dezember 1928.)

In den letzten Jahren zeigt sich wieder ein regeres Interesse für die statistische Erfassung verschiedener Krankheiten. Insbesondere versucht man die Frage zu beantworten, inwieweit eine Zunahme gewisser Krankheiten nach dem Kriege festzustellen ist oder nicht. Viele Arbeiten der letzten Zeit befassen sich in diesem Zusammenhang auch mit der Lymphogranulomatose, einer sicherlich seltenen Erkrankung, die jedoch nach den größeren Statistiken zu urteilen, eine geringe Neigung zur Zunahme zeigt (nach Lubarschs Zusammenstellung von 0,4—1,0%).

Eine auf Ostpreußen beschränkte Statistik Litteks für die letzten 10 Jahre ergab 65 histologisch diagnostizierte Lymphogranulomatosefälle. Die von Littek angestrebte Klärung einiger geopathologischer Fragen in diesem Zusammenhang führte jedoch zu keinen eindeutigen Ergebnissen; mit der Erörterung rein pathologisch-anatomischer Fragen befaßt sich Littek nicht.

Es scheint mir jedoch, daß die Lymphogranulomatose gerade in dieser

Hinsicht noch viel Bemerkenswertes in sich birgt, so daß eine kurze Zusammenstellung des in Riga in den letzten 7 Jahren beobachteten Materials gestattet sei.

Abb. 1 orientiert über die Häufigkeit der in den Jahren 1922—1928 in Riga histologisch diagnostizierten Lymphogranulomatosefälle. Eine Ausdehnung der Statistik auf frühere Jahre erwies sich als unmöglich, da mir keine mikroskopischen Präparate zur Nachuntersuchung zur Ver-

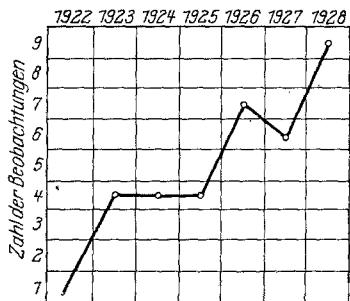


Abb. 1.

fügung standen und in den Leichenbefundberichten nähere Angaben über den histologischen Befund fehlten. Ich verfüge somit über 14 Sektionen und 20 Biopsien (davon 23 Männer und 11 Frauen). Da sämtliche Krankenanstalten Rigas in pathologisch-anatomischer Hinsicht von der Universitäts- resp. städtischen Prosektur versorgt werden, so glaube ich ziemlich vollständig die in den letzten Jahren histologisch untersuchten Fälle von Lymphogranulomatose erfaßt zu haben, wobei an dieser Stelle Herrn Prof. *Adelheim* und Dr. *Praetorius* für die Überlassung ihrer privaten Einläufe bestens gedankt sei. Es zeigt sich eine geringe Neigung zur Zunahme der Erkrankungen, jedoch ist die Zahl viel zu gering zu einer eindeutigen Statistik (außerdem sind im I. städtischen Krankenhouse noch ca. 10 Kranke unter der Diagnose Lymphogranulomatose behandelt worden, die jedoch einen operativen Eingriff ablehnten). Auffallend ist die häufige Lokalisation der durch Autopsien festgestellten Lymphogranulomatose in den inneren (vorwiegend mesenterialen und retroperitonealen) Lymphknoten; hingegen sah ich die typischen Bilder der Lehrbücher mit vorwiegendem Befallensein der Halsgegend verhältnismäßig selten. Die meisten Fälle waren immer mehr oder weniger verallgemeinert, die Milz fast immer mit ergriffen. Als seltene Lokalisation dürfte eine Pneumonia lymphogranulomatosa erwähnenswert sein. Solitäre lymphogranulomatöse Geschwüre im Darm konnten wir nicht beobachten, jedoch war in 2 Fällen die Schleimhaut des Jejunums und Magens durch mehr diffuse spezifische Infiltrate verdickt und gewulstet. In 5 der sezierten Fälle war gleichzeitig eine Tuberkulose nachweisbar.

Das Alter unserer Kranken schwankt zwischen 6—78 Jahren: im I. Jahrzehnt standen 4 Patienten; im II. 4, im III. 6, im IV. 9, im V. 8, im VI., VII. und VIII. je 1.

Eine Blutuntersuchung ist leider nur in der Hälfte der Fälle gemacht worden. Es besteht meist eine geringe neutrophile Leukocytose, hingegen nur sehr selten — Eosinophilie; auch die Monocyten sind nur in vereinzelten Fällen deutlich vermehrt.

Was die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung anbelangt, so fanden wir typisches, sehr vielgestaltiges lymphogranulomatöses Gewebe mit Sternbergschen Riesenzellen in 24 Fällen, Anfangsstadien mit reichlichen Eosinophilen und Plasmazellen (Abb. 2) und vereinzelten Riesenzellen in 6 Fällen, ältere Stadien mit starker Fibrose in 4 Fällen. Somit können auch wir gleich *Urchs* den eosinophilen Zellen keine ausschlaggebende Bedeutung zusprechen, wenngleich sie besonders häufig bei der Lymphogranulomatose aufzutreten pflegen, und fassen sie eher als Zeichen einer Anaphylaxie durch parenterale Aufsaugung abgebauter Eiweißkörper auf. Was die vollentwickelten Riesenzellen anbelangt, so sind dieselben häufig morphologisch von den Paltauf-

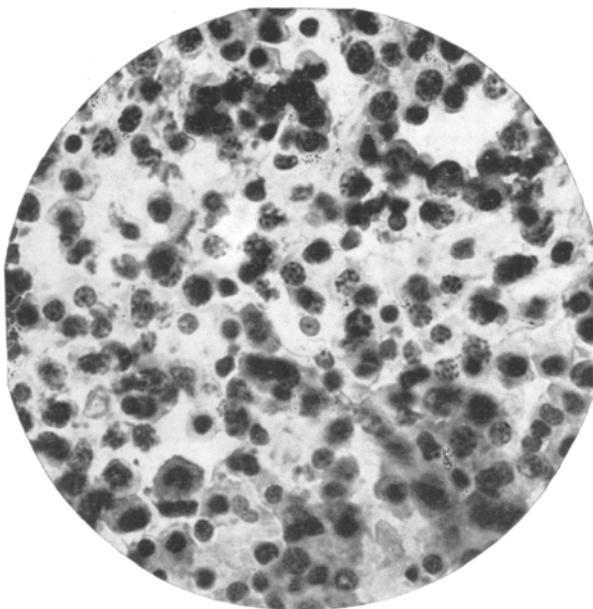


Abb. 2. Lymphknoten Ch. 1249: Anfangsstadium eines Lgr. mit reichlich Plasmazellen. (Optik: Zeiss, Obj. 40, Ok. 7.)

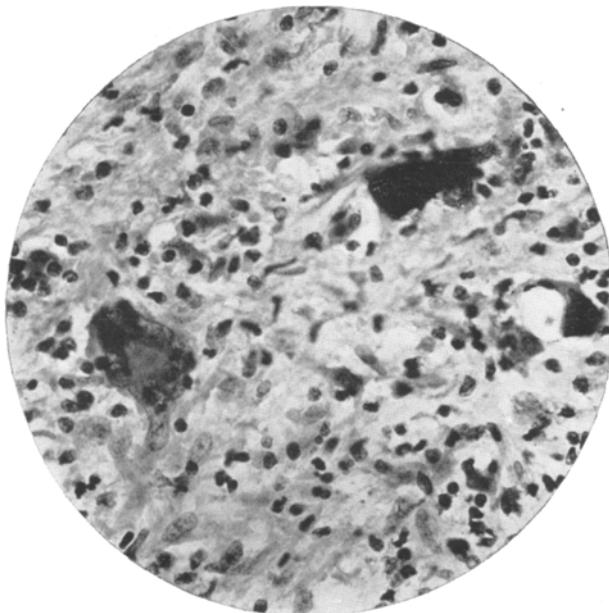


Abb. 3. Lymphknoten 332/24. Riesenzellen bei Lgr. (Obj. 40, Ok. 5.)

Sternbergschen recht verschieden und wir finden auch Riesenzellen, die den Langhansschen ähnlich erscheinen (Abb. 3), andererseits auch solche, die Pseudopodien zeigen und phagocytäre Eigenschaften entfalten. Auch der Chromatinreichtum der Kerne ist sehr verschieden. Auf der Abb. 3 rechts sieht man deutlich die Entstehung einer Riesenzelle aus der Capillarwand. Denselben Vorgang, nur in viel größerem Ausmaße, zeigt Abb. 4, wo eine große vielkernige Riesenzelle *a* knospenförmig der Capillare *b* aufsitzt. Eine andere Entstehung aus Adventitiazellen zeigt Abb. 5. Schließlich ist auch die Möglichkeit zuzugeben, daß die Riesenzellen durch Zusammenschluß mehrerer Zellen entstehen, doch

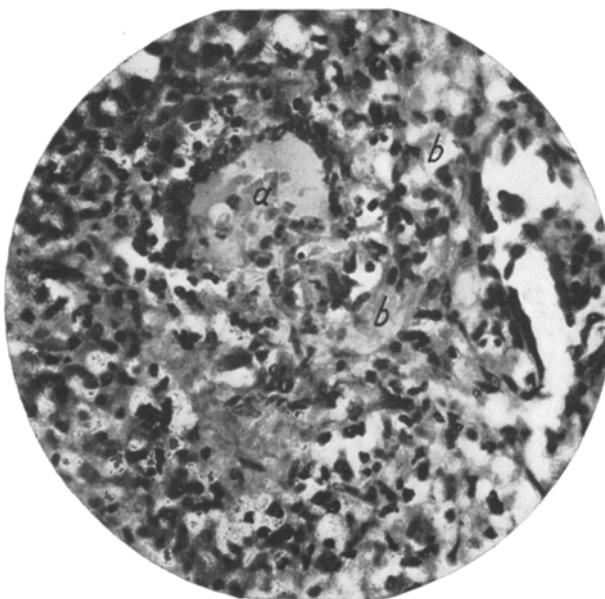


Abb. 4. Lymphknoten 189/25. Riesenzellenbildung in Form einer Knospe (*a*) an der Capillare (*b*) bei Lgr. (Optik wie bei Abb. 2.)

habe ich einwandfreie diesbezügliche Bilder nicht beobachtet. Wir haben noch ganz andere Riesenzellen beobachten können in den Granulomen der Milz von Fall 305/25 (Abb. 6). In der Pulpa sieht man hier teilweise im Zusammenhang mit dem Reticulum resp. der Adventitia der Capillaren große rundliche Zellen, die vollgepropft mit phagocytierten kleinen chromatinreichen runden Lymphocytenkernen resp. Kernbröckeln sind. Der Zellkern selbst liegt meist exzentrisch in Einzahl (hin und wieder auch 2 Kerne) und hat öfters eine unregelmäßige Form. Ganz gleichartige Zellen sind auf Abb. 7 zu sehen, die jedoch von einem typischen tuberkulösen Lymphknoten (Kurspräparat) angefertigt ist. Somit können wir diese Gebilde nicht als besonders

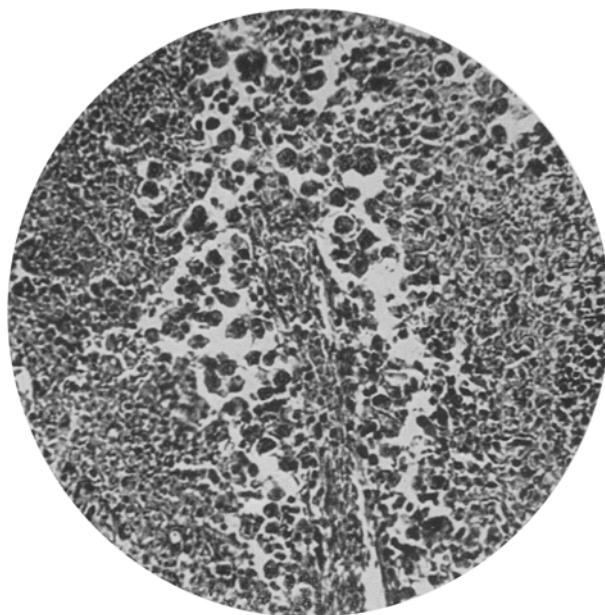


Abb. 5. Milz bei Lgr. 305/23. Granulomzellenbildung in der Adventitia einer Knötchenarterie.
(Zeiss, Obj. 10, Hömal.)

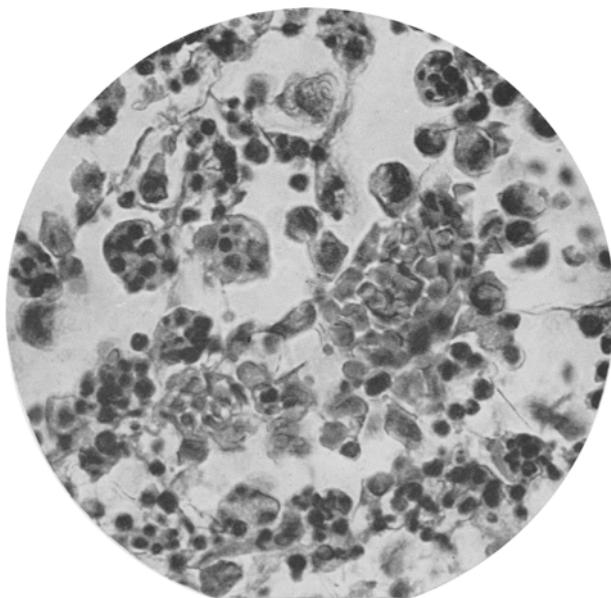


Abb. 6. Milz bei Lgr. 305/23. Große phagocytierende Adventitzazellen, gefüllt mit Kernbröckeln.
(Optik wie bei Abb. 1.)

charakteristisch für Lymphogranulomatose buchen, sondern sie bloß als eine besondere mit starken makrophagen Eigenschaften bedachte Reizform des Reticulums ansehen.

Neben diesen für die Lymphogranulomatose nicht spezifischen Veränderungen an einzelnen Zellen treten in der Umgebung lymphogranulomatöser Herde in den Lymphknoten auch andere, jedoch ebenfalls unspezifische, Erscheinungen zutage. Neben einem häufig zu beobachtenden Sinuskatarrh ist es ein fast regelmäßiges Vorkommnis, in der Umgebung der lymphogranulomatösen Herde Knötchen mit sog. epitheloiden Zentren zu finden. Die Wucherung des Reticulums der Follikel ent-

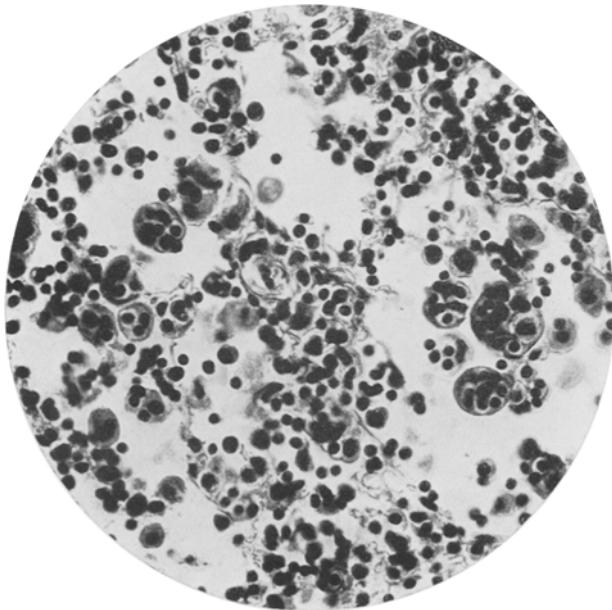


Abb. 7. Lymphknoten bei Tbc. (Kurspräparat) mit ähnlichen phagocytierenden Riesenzellen.
(Optik wie bei Abb. 1.)

spricht vollkommen den von der Tuberkulose her bekannten Bildern, wie ein Vergleich der Abb. 8 (Lymphogranulomatose) und Abb. 9 (Tbc.) zeigt, nur daß bei der Tuberkulose der toxische Einfluß auf das Reticulum meist schon recht früh zutage tritt. Aber auch noch in späteren Stadien, bei vollentwickelten typischen Granulomen, kann man sehen, daß das lymphogranulomatöse Gewebe vorwiegend auf die Lymphknötchen begrenzt ist (Abb. 10), entsprechend der Verbreitung der Schädlichkeit auf dem Blutwege. Dasselbe beobachtet man auch um die Knötchenarterien der Milz: Abb. 5 zeigt die Entstehung der Granulomzellen aus den adventitiellen Zellen dieser Gefäße.

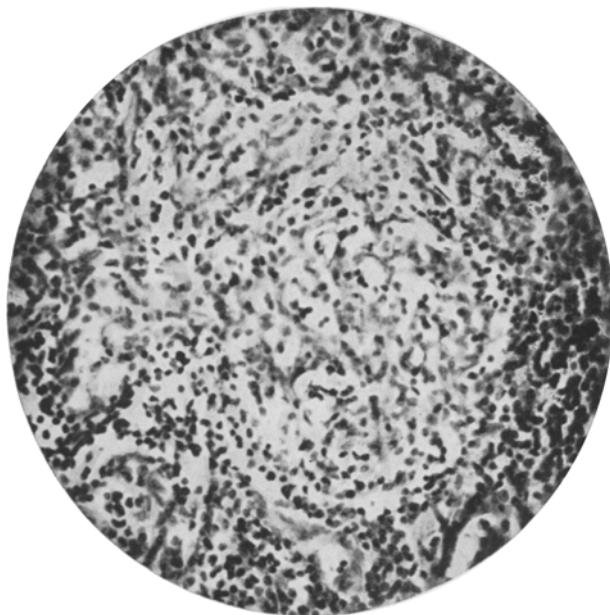


Abb. 8. Lymphknoten bei Lgr. Ch. 598. Wucherung des Follikelreticulums. (Optik wie bei Abb. 4.)

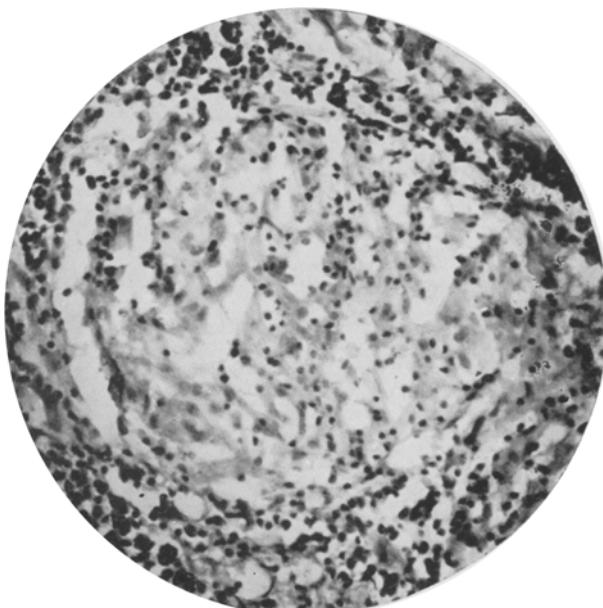


Abb. 9. Lymphknoten bei Tbc. Ch. 534 mit ähnlichen Veränderungen wie auf Abb. 7.
(Optik wie bei Abb. 4.)

Die Ursache dieser Krankheit ist bisher noch keineswegs geklärt. Und wenn auch für die generalisierte Lymphogranulomatose, eine klinisch oft recht charakteristische Erkrankung, die Möglichkeit einer einheitlichen Ursache nicht ganz von der Hand zu weisen ist, so ist anderseits nicht mehr daran zu zweifeln, daß typisches granulomatöses Gewebe durch verschiedene Schädlichkeiten entstehen kann.

Bei Verimpfung von Tuberkelbacillen ist es *Krompecher* gelungen, lymphogranulomatöses Gewebe zu erzielen, und andererseits tritt bei bestehender Leukämie eine generalisierte Tuberkulose hin und wieder in Form von lymphogranulomatösen Infiltraten auf (*Körner*). Es sind Fälle beschrieben (*Löwenbach*), wo Syphilis

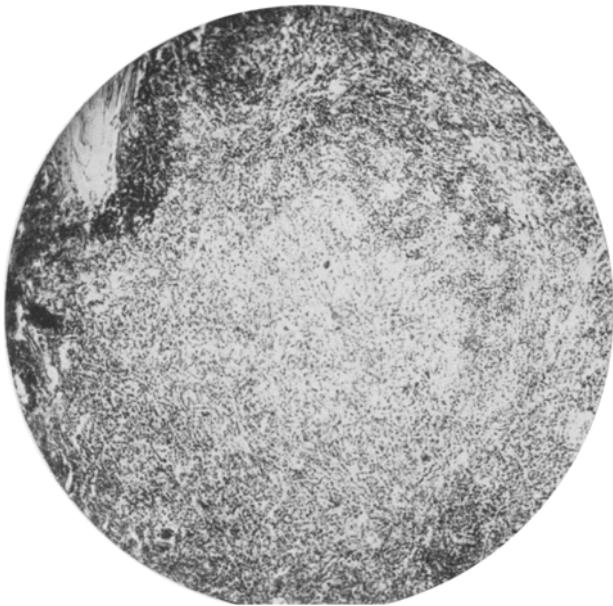


Abb. 10. Lymphdrüse bei Lgr. 351/26. Follikuläre Anordnung des Granulomgewebes.
(Optik: Zeiss, Obj. 10, Ok. 5.)

als Ursache der Lymphogranulomatose sehr wahrscheinlich erscheint und nach einer spezifischen Therapie Heilung beobachtet worden ist. Desgleichen kann man hin und wieder am Rande aktinomykotischer Herde ein Gewebe finden, welches weitgehende Ähnlichkeit mit der Lymphogranulomatose zeigt. *Siegmund* erwähnt, daß er bei benzolvergifteten Tieren am Rande von Nekrosen lymphogranulomatöses Gewebe auftreten sah, und *Roskin* beobachtete Lymphogranulomatose beim Huhn nach Verimpfung von Adenocarcinomen. Auch *mir* (siehe Z. Krebsforschg 27) ist es, ähnlich wie *Lignac* bei der weißen Maus, gelungen, nach 2jähriger Teerpinselung eine blastomatöse Systemerkrankung beim Kaninchen zu erzeugen, die gewisse Ähnlichkeiten zur Lymphogranulomatose zeigt. Auffallend war hier neben einer allgemeinen Lymphknotenschwellung, einer ungeheuren Bauernwurstmilz, verstreuten subendothelialen granulomatösen Herden in Leber, Nieren und Nebennieren, das starke Befallensein des Darmschlauchs, wo sich im Jejunum und Magen

pölypenförmige Geschwüre mit einer kräterförmigen Vertiefung gebildet hatten. Das Granulomgewebe war hier ziemlich frisch, enthielt nur vereinzelte Riesenzellen und zeigte keine Neigung zu Fibrose. (Über ähnliche Befunde beim Menschen berichtete jüngst *Behring*.)

Wir deuten somit das lymphogranulomatöse Gewebe als Zeichen einer unausgleichbaren Dysfunktion, sei es nun lokaler oder meist allgemeiner Art des reticulo-endothelialen Systems und lehnen damit gleichzeitig für die Lymphogranulomatose eine einseitige Betonung des Reticulums auf Kosten des Endothels oder umgekehrt ab. Es scheint uns die Differenzierung der einzelnen Zellarten voneinander, insbesondere wenn es sich um Zellen im Reizzustande handelt, auf unüberwindliche Schwierigkeiten zu stoßen. Dafür sprechen auch die Lymphknoten-Auspflanzungsversuche *Shiomis*. Die Reticulumzellen sind nach *Shiomis* fähig, Monozyten und Makrophagen zu bilden, die durch Zusammenfließen zur Entstehung von Fremdkörperriesenzellen führen. Diese befinden sich vorwiegend an der Peripherie der Explantate. Auch mannigfaltige lymphoide Formen, von kleinen Lymphocyten bis zu megakaryocytenähnlichen Zellen sollen aus den Reticulumzellen hervorgehen können. Auch die kleinen Lymphocyten werden als noch differenzierungsfähige Zellen angesprochen. Die typischen Plasmazellen sind ebenfalls lymphocytogener Natur.

Ein Teil des Granulationsgewebes scheint uns aus den Adventitiazellen kleiner Gefäße zu stammen, die häufig noch im nekrotischen Gewebe deutliche Kernfärbung zeigen und die Blutgefäße mantelförmig umschließen. Andererseits stehen in Milz und Lymphknoten diese Zellen in engster Beziehung zum Reticulum und der endothelialen Auskleidung der Sinus.

Wenn einerseits zwecks Erfassung der Besonderheiten einzelner Fälle das Herausarbeiten von Typen berechtigt erscheint, so können wir andererseits nicht die in letzter Zeit von verschiedener Seite beschriebenen Beobachtungen von Reticulosen resp. Endotheliosen als Krankheiten eigner Art ohne Beziehungen zu anderen Störungen auffassen. Vielmehr schließen wir uns der Auffassung *Epsteins* an und unterscheiden wohl der Stärke nach verschiedene, jedoch ihrem Wesen nach gleichsinnige Reaktionen des Reticuloendothelialsystems, vorwiegend lokalisiert in den Lymphknoten und der Milz, bald mit Vorrherrschen der lymphoiden, bald der myeloiden, bald der reticulo-endothelialen Quote, zu denen als schwerste Form die ursächlich nicht einheitliche Lymphogranulomatose zu rechnen ist.

Eine der geschilderten sehr nahestehende Auffassung über die Lymphogranulomatose entwickelt *Zypkin*. Er hält die Lymphogranulomatose für eine schwere mit einer „Embryonalisierung“ der zelligen Gebilde einhergehende Systemerkrankung des Stromas der

Lymphdrüsen; die natürlich auch einen schädigenden Einfluß auf das Parenchym derselben ausüben kann. Daher bestehen, seiner Meinung nach, ganz fließende Übergänge zwischen einem Lymphoma malignum und Granuloma malignum (*Pseudoleucaemia parenchymatosa* und *Pseudoleucaemia interstitialis*); auch die Lympho- und Leukosarkomatosen können keine Ausnahmestellung beanspruchen. Die Bestandteile des lymphogranulomatösen Gewebes werden auf sämtliche bindegewebigen Bestandteile der lymphoiden Organe zurückgeführt (Reticuloendothelien und Bindegewebszellen der fibrösen Kapsel sowie Gefäßwandzellen). Der Versuch *Zypkins* hat vieles Bestechende, krankt jedoch, wie alle solche Einteilungen, an zu strengem Schematismus; insbesondere dürfte sich der zeitliche Ablauf der „pathologischen Trias“ (Degeneration der parenchymatösen Elemente, Wucherung der lymphoiden Bestandteile, bindegewebige Verhärtung mit Endothelhyperplasie) nicht immer in der gewünschten Reihenfolge abspielen. Insbesondere spielt die Endothelwucherung bei den verschiedensten Giftwirkungen eine so hervorragende Rolle und tritt meist so schnell nach der Reizwirkung auf, daß die Verbindung einer Endothelwucherung mit fibröser Induration etwas ungewöhnlich anmutet.

Nach Abschluß vorliegenden Beitrages ist soeben eine ausführliche Arbeit von *Coronini* erschienen, die vorwiegend die intestinale Lymphogranulomatose behandelt und auch verschiedene bemerkenswerte Einzelfragen aufwirft. Insbesondere lehrreich sind die umfangreichen Untersuchungen über subendothiale Gefäßgranulome, die in so starkem Maße bisher wohl nicht beobachtet worden sind. Um grundsätzlich gleiche, wenn auch ursächlich verschiedene Erscheinungen dürfte es sich bei den von mir erzeugten und obenerwähnten subendothelialen Zellwucherungen in den Blutgefäßen der Leber nach 2jähriger Teerung beim Kaninchen handeln. Besonders wichtig scheint mir die Erwähnung der *Malloryschen* Befunde über grundsätzlich gleiche Zellreaktionen und Erkrankungen bei ursächlich verschiedenen Infektionen (z. B. Typhus abdominalis und Tuberkulose). Wenn man die oben erwähnten Eigenschaften der von uns beobachteten Sternberg-Palataufschén Riesenzellen (ihre doch ziemlich deutlichen phagocytären Eigenschaften, also kein Unterschied gegen Tbc.) in Betracht zieht, und insbesondere auch die Vielgestaltigkeit ihrer Form und die Vergesellschaftung mit anderen Krankheiten, so hat man zumindesten das Recht, ihre Eigenart für eine bestimmte Krankheit in Frage zu stellen.

Die Beobachtungen *Coroninis* über Frühveränderungen des Reticuloendothelialsystems bei Lymphogranulomatose im Sinne einer Umstimmung der Kernkörperchenamphophilie in eine deutliche Acidophilie der Granulomzellen konnten wir bisher nicht beobachten. Auch scheinen uns die Angaben *Haucks* nach den neueren Untersuchungen

Maximows über das Reticulum einer Überprüfung zu bedürfen. Daß ein Umbau des Reticuloendothelialsystems eine der frühesten Erscheinungen einer beginnenden Lymphogranulomatose ist, scheint auch uns zweifellos, jedoch dürfte dasselbe fürs erste weniger in einer Änderung der feinsten morphologischen Struktur einzelner Zellbestandteile zu suchen sein, als vielmehr in einer Störung des gegenseitigen Verhältnisses einzelner Zellgruppen zueinander und insbesondere auch Veränderungen an den die Zellen ernährenden Bahnen der Blut- und Lymphgefäß im Sinne *Coroninis*, wobei auch wir besonders die Adventitzellen der Arteriolen als besonders ergiebige Spender von Granulomzellen ansehen möchten.

Durch die große Arbeit *Coroninis* zieht wie ein roter Faden eine gewisse Unbefriedigung über die bisher herrschende streng spezifische Auffassung der Lymphogranulomatose, jedoch macht sie nirgends den Versuch, die Spezifität anzufechten.

Es scheint mir jedoch, daß wir nach den Untersuchungen der letzten Jahre berechtigt sind zur Schlußfolgerung: *das lymphogranulomatöse Gewebe ist bloß Zeichen einer schweren Schädigung des Reticuloendothels durch verschiedene Ursachen und nicht eine Krankheit eigner Art.*

Und daß sich auch Kliniker (*Zypkin u. a.*) trotz des oft recht charakteristischen klinischen Krankheitsbildes zu einer ähnlichen Auffassung bekennen, scheint mir die obige Schlußfolgerung nicht unwesentlich zu stützen.

Schließlich wird wohl auch in Zukunft wie bisher die Gewächsforschung, zu der verschiedene Beziehungen bestehen, sich mit dem Problem der Lymphogranulomatose zu befassen haben und hoffentlich die Entwirrung der vielen noch unklaren Fragen wesentlich fördern.

Schrifttum.

- Behring*, Acta path. scand. (København.) **5**. — *Brandt*, Z. Krebsforschg **27**. — *Coronini*, Beitr. pathol. Anat. **80**. — *Epstein*, Med. Klin. **1926**, H. 40 u. 41. — *Holler* und *Haumeder*, Wien. Arch. klin. Med. **5**. — *Hauck*, Zbl. Path. **29** (1918). — *Körner*, Virchows Arch. **259**. — *Krompecher*, Z. Tbk. **27**. — *Lignac*, Krkh.forschg **6**. — *Löwenbach*, Arch. f. Dermat. **48**. — *Lubarsch*, Handbuch **1 II**. — *Littek*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, H. 23. — *Mayer*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges., XXII. Tag. (Danzig). — *Roskin*, Z. Krebsforschg **24**. — *Shiomi*, Virchows Arch. **257**. — *Siegmund*, Med. Klin. **1927** (Beiheft). — *Sternberg*, Lubarsch-Henkes Handbuch der pathologischen Anatomie **1**. — *Urchs*, Virchows Arch. **244** (1923). — *Zypkin*, Fol. haemat. (Lpz.) **32**.