

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. med. Werner Gerlach].)

Über Riesenzellbefunde in den Gaumenmandeln, zugleich ein Beitrag zur Histopathologie der Mandelveränderungen im Maserninkubationsstadium.

Von

Dr. W. Finkeldey,

I. Assistent am Institut.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. Januar 1931.)

In dem mir zugänglichen Schrifttum liegen über die krankhaften geweblichen Veränderungen der Gaumenmandeln bei Masern nur spärliche Angaben vor. Wohl ist es eine bekannte Tatsache, daß eine katarhalische Angina unter den beständigen Anfangserscheinungen bei einer Reihe von exanthematischen akuten Infektionskrankheiten, so auch bei den Masern, auftritt, und zwar meistens vor dem Ausbruch des Ausschlags. Den Mandeln wird ja als Eintrittspforte eine besondere Rolle beigemessen.

Eine Arbeit, die sich besonders mit den Mandelveränderungen bei Masern befaßt, stammt von *G. Alagna*. Er konnte bei einer Masern-epidemie in Palermo im Jahre 1908, die besonders durch Komplikationen der oberen Luftwege ausgezeichnet war, die Organe dieser Gegenden unter dem Gesichtspunkte der geweblichen Veränderungen untersuchen. Das Material stammte von 1—4 Jahre alten Kindern, die auf dem Höhepunkt des Hautausschlags durch schwere Kehlkopfverlegung starben. Die makroskopischen Veränderungen der Gaumenmandeln waren Vergrößerung, oberflächliche Geschwürsbildungen und Anwesenheit eines grünweißlichen, einen großen Teil der Oberfläche überziehenden Exsudates.

In allen Fällen wurde ferner Vergrößerung der Rachenmandeln und Herdlungensentzündungen beobachtet.

Histologisch fanden sich Alterationen des Epithels, besonders in den Buchten, die mit einem zell- und bakterienreichen Exsudat angefüllt waren. Die Spaltpilze (Streptokokken und eine dem sog. *Pseudodiphtheriebacillus* ähnliche Form) hatten weitgehendst das Epithel invadiert. Im scheinbaren Gegensatz zu den Bakterienbefunden stand die fast völlige Abwesenheit von polymorphkernigen Granulocyten.

Am meisten aber verdiensten Beachtung im Rahmen dieser Arbeit die Befunde an den Knötchen. Sie setzten sich zum großen Teil aus Lymphzellen zusammen, die in ein undeutliches Reticulum eingelagert waren. Zwischen den Lymphocyten lagen vereinzelte Keimzellen (*Dominicische basophile Mononucleäre*). Die Keimzentren stellten ein retikuliertes Plasmoidum dar, in dem Keimzellen nur ganz selten anzutreffen waren. Ganz konstant, aber ohne bestimmte topographische Lage fanden sich in den Follikelzentren große Kernmassen, die aus 8—15 Kernen bestanden. Die Abgrenzung der Kerne war durch eine verdickte Kernmembran gegeben. Ein Protoplasma war nicht sicher erkennbar. Die Bildungen hatten Ähnlichkeit mit einigen Megakaryocytenkernen.

Die Befunde an der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut boten das Bild einer akuten katarrhalischen Entzündung.

Dietrich erwähnt Riesenzellbefunde in den Gaumenmandeln ganz allgemein. Sie finden sich, wie man es gelegentlich beobachten kann, in den Funktionszentren zugleich mit Resorptionszellen, ab und zu findet man sie auch um Exsudatreste in den Buchten.

Alle diese Befunde stellen aber Mandelveränderungen auf dem Höhstadium des Ausschlags dar und betreffen Fälle, bei denen der Tod infolge von Masernkomplikationen eintrat.

Um so mehr verdient es Beachtung, über Veränderungen unterrichtet zu werden, die im Inkubationsstadium angetroffen werden. Wir verdanken diese Möglichkeit einem glücklichen Zufall und geben im folgenden unsere dabei gewonnenen Beobachtungen bekannt. Ob diesen Befunden eine allgemeine Bedeutung zukommt, ob es sich um eine typische Reaktionsform bei Masern handelt, bleibt eine offene Frage; es müßten schon mehrere zeitlich gleich geordnete Befunde vorliegen.

Die in Rede stehenden Mandeln wurden uns vom hiesigen Kinder-
spital zur Untersuchung zugesandt. Sie entstammten einem 7jährigen
geistesschwachen Knaben H. J., bei dem wegen Beschwerden beim Schlucken
und Sprechen, die vor den Gaumenbögen hervortretenden, sich fast
berührenden Mandeln entfernt wurden. Das Eigenartige aber war, daß
3 Tage nach der Herausnahme der Gaumenmandeln ganz typische
Masern auftraten, die klinisch einen leichten, völlig komplikationslosen
Verlauf nahmen.

Rein zeitlich mußten uns also die Tonsillen histologische Veränderungen zeigen, die dem Ende der Inkubations- und dem Beginn der Prodromalzeit entsprachen.

Schon grobanatomisch erschienen sie deutlich vergrößert und kryptenreich. Auf Druck entleerte sich aus den Buchten ein trübes weißliches, zum Teil blutiges Sekret. Auf der quellenden Schnittfläche sah man vor allem in der Umgebung der Oberfläche blutüberfüllte Teile.

Die mikroskopische Betrachtung mit Lupenvergrößerung zeigt insbesondere in den nach *Mallory* gefärbten Schnitten den typischen Aufbau des lympho-

epithelialen Organs mit fast bis zur Tonsillenkapsel reichenden Falten der Mesopharynxschleimhaut. Inmitten dieser Falten die gefäßführende, bindegewebige Scheidewand, welche von der Kapsel her aufsteigt und sich als dünner Bindegewebssauum zwischen dem mesopharynxwärts gerichteten Mandelepithel und dem adenoiden Gewebe einschiebt. Dieser Bindegewebssauum reicht bis zum Buchtenanfang, hört dann aber völlig auf. Zwischen dem bindegewebigen Septum der Falten und dem Kryptenepithel breitet sich das lymphadenoide Gewebe aus, welches auf den ersten Blick durch seine Masse auffällt. Die Knötchen sind zahlreicher als in der Norm; besonders hervortretend sind die großen hellen Keimzentren, die überall den größten Teil einnehmen. Der die Knötchenzentren umgebende Lymphzellenmantel ist schmal und zeigt eine buchtenwärts gerichtete haubenartige Verdichtung, eine Anordnung, die sich in allen Schnitten in gleich charakteristischer Weise wiederholt. *Schwanen*, der diese bekannte eigenartige Verteilung in zahlreichen lymphatischen Organen untersucht hat, kommt zu der Ansicht, daß die Lymphzellen die Neigung haben, einem aus der Umgebung kommenden Reiz folgend, abzuwandern.

Das Epithel ist auf den Faltenhöhen regelrecht aufgebaut mit deutlicher Basalzellschicht. Im Epithel vereinzelt Kernzerfall und mehrere intercelluläre Spalträume, in denen Lymph- und auch Plasmazellen liegen. In den Buchten hingegen finden sich ganz erhebliche Epithelveränderungen, die in typischer Weise dem Zustand entsprechen, den *Dietrich* als pathologische Retikulierung bezeichnet hat. Das Epithel ist auf das Dichteste von Lymphocyten, denen einige Plasmazellen beigemischt sind, durchsetzt. Weite mit roten Blutzellen gefüllte Gefäße führen bis in das Epithel hinein.

An den Buchteneingängen ist die oberflächliche Epithellage stellenweise bläschenförmig abgehoben. In den Blasen Exsudat und Lymphocyten. In den Buchten selbst liegt zelliges Exsudat, in dem sich wenig fädiges Fibrin findet. Die zelligen Beimengungen setzen sich aus zerfallenden, verfetteten, abgeschilferten Epithel- und Lymphzellen zusammen. Diese zeigen vielgestaltige Kerne und täuschen auf den ersten Blick polymorphkernige Granulocyten vor. Durch die Oxydasereaktion aber konnten wir uns davon überzeugen, daß solche nur in ganz verschwindender Menge im Mandelparenchym vorhanden sind, sie fanden sich in den tieferen Gefäßen und vereinzelt im adenoiden Gewebe selbst. Ein großer Teil war eosinophil gekörnt. Ganz vereinzelt nur ließen sich im Grunde einzelner Buchten um Exsudatmassen gelegen mehrkernige Riesenzellen feststellen.

Die Untersuchung auf Spaltpilze ergab eine bunte Flora in den Exsudatmassen der Buchten, bemerkenswert sind kurze Streptokokkenketten und zarte Gramdiplokokken. Aber weder im Epithel noch im lymphatischen Gewebe konnten irgendwelche in- oder außerhalb von Zellen gelegene, sicher als Erreger irgendwelcher Art anzusprechende Gebilde beobachtet werden.

In den Gefäßen herrscht ganz entschieden das Auftreten der Lympho- und Monocyten unter den Leukocyten vor. Die Capillarendothelien sind geschwollen, in dem Protoplasma erkennt man bei Sudanfärbung feine sudanophile Einlagerungen. Im peritonsillären Gewebe finden sich Zellmantel im Blutgefäß aus mobilisierten adventitiellen Zellen und Lymphzellen, unten denen sich ganz vereinzelt auch Mastzellen finden.

Die wesentlichsten und zugleich am meisten in die Augen springenden Veränderungen sowohl dem Grade als auch der Art nach aber bieten die Sekundärknötchen (Keimzentren, Funktionszentren, Reaktionszentren).

Wucherungs- und Zerfallserscheinungen stehen im Vordergrunde des Geschehens. Das ganze Sekundärknötchen ist aufgelockert und besteht

zur Hauptsache aus großen Zellen mit zum Teil blassem, zum Teil mehr kompakterem Kern; der fein bestäubt aussehende, teilweise wabig erscheinende Zelleib ist plasmoidal verbunden. Bei der Malloryfärbung kommen in dem Reticulum blaue, nicht zusammenhängende intraprotoplasmatische Fibrillen zur Darstellung.

In den Maschen dieses Reticulums liegen Lymphzellen in mäßiger Menge, die zum Teil rückschrittliche Kernumwandlungen zeigen.

Ganz besonders hervorstechend sind Riesenzellbefunde in solcher Menge und von solcher Größe, wie wir sie bisher in den Gaumenmandeln

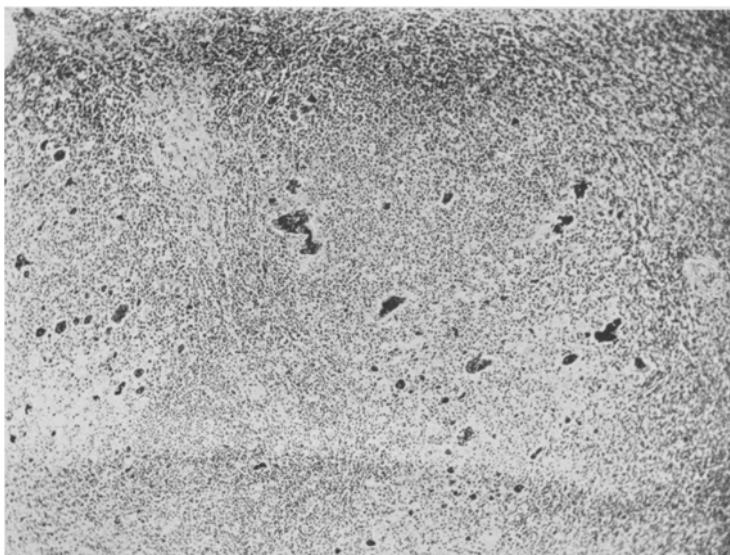


Abb. 1. Massenhafte Riesenzellen in den Tonsillen.

nicht gesehen haben (Abb. 1). Sie sind ein beständiger Befund in allen Sekundärknötchen und werden bis zu 50 Exemplaren und mehr angetroffen. Die Zahl der Kerne in einer Schnittebene übersteigt 100 (Abb. 2). Die Riesenzellen liegen immer in Intercellularräumen des Reticulums; diese Lagerung wird besonders dadurch deutlich, daß der Zelleib durch die Fixation geschrumpft ist und so einen deutlichen Spalt zwischen Reticulum- und Riesenzellen erkennen läßt. Die Kerne sind gleichmäßig rund, zeigen eine feine radiäre Netzstruktur und einen zentralen Innenkörper. Das Protoplasma ist angedeutet basophil, zum Teil fein gekörnt, zum Teil fein schaumig. Bei der Sudanfärbung finden sich nur ganz ausnahmsweise feine Körnchen.

Während man im allgemeinen annehmen kann, daß es sich um eine auf einen abnormen Reiz erfolgte überstürzte Kernteilung handelt, so

finden sich aber doch Bilder, die gleichzeitig auch an ein Zusammenfließen von Zellen denken lassen.

Das Schicksal dieser Riesenzellen ist nun in allen Funktionszentren zu verfolgen. Es kommt zu einer Pyknose und Chromatolyse der Kerne, die Chromatinmassen fließen zu einem bizarren, homogen blauschwarz gefärbten Gebilde zusammen, und zugleich schrumpft die ganze Zelle. Im weiteren Verlauf zerfällt die Zelle und mit ihr die Kernmasse und löst sich in kleine kugelige Gebilde auf, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sich um eine hellere Scheibe (Vakuole?) eine meist halbmondförmig

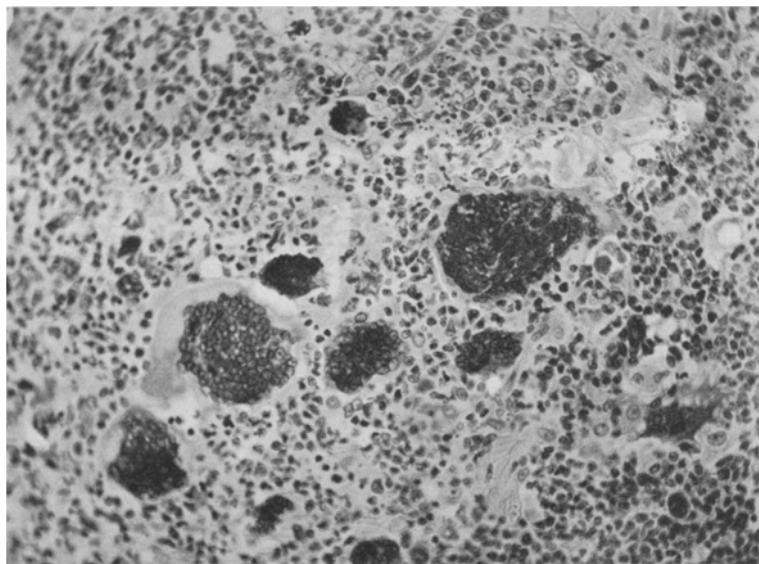


Abb. 2. Ausschnitt aus Abb. 1.

gestaltete Chromatinmasse legt. Diese Zerfallsprodukte geraten nun in den intercellulären Saftstrom, werden peripherwärts weggespült und nun von Phagocyten, die einerseits im plasmoidalen Verbande liegende reticulo-endotheliale Zellen, zum anderen aber auch freie in den Intercellularräumen gelegene Monocyten sind, begierig aufgenommen. In gleicher Weise werden auch die Trümmer der zerstörten Lymphzellen verarbeitet.

In dem Leib der phagocytierenden Zellen bilden sich Vakuolen und bei der Sudanfärbung erkennt man eine reichliche Fetttröpfchen-einlagerung.

In dem peripheren Lymphzellenmantel, der zum Teil eine deutlich konzentrische Schichtung und ein zusammenhängendes Fasernetz erkennen läßt, finden sich ebenso, wie auch im interfollikulären lymph-

tischen Gewebe vereinzelte typische Mitosen und auch Riesenzellbildungen, die hier völlig den Eindruck von zusammengeflossenen Lymphzellen machen.

Fassen wir unsere Befunde zusammen, so läßt sich sagen, daß es sich um eine akute katarrhalische Entzündung der vergrößerten Gaumenmandeln im Maserninkubationsstadium handelt mit Riesenzellbildungen und reaktiven Veränderungen der Sekundärknötchen.

Welche Bedeutung haben nun diese Riesenzellen in dem reaktiven Geschehen des Sekundärknötchens? Es würde den beabsichtigten Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wollte ich zu den herrschenden Ansichten über die Bedeutung der Sekundärknötchen Stellung nehmen. Vorerst kommt den beiden Hauptrichtungen, nämlich der der alten „Keimzentrentheorie Flemmings“ entgegengesetzten „Reaktionszentrentheorie“ (Helmann, Heiberg, Pol, Heilmann, Dietrich) und der vermittelnden Anschauung (Aschoff, Wätjen, Groll und Krampf, Rotter, Schwanen), daß zwar unter dem Einfluß krankhafter Reize die reaktiven Erscheinungen vorherrschen, unter physiologischen Bedingungen jedoch auch eine Lymphzellenbildung stattfindet, lediglich nur der Wert einer Annahme zu. Es bedarf immer noch der Bestätigung beider, um zur Theorie erhoben zu werden.

Es erscheint uns am wahrscheinlichsten, daß es sich um einen ungewöhnlichen Reaktionszustand der Mandeln handelt, der sich einmal äußert in der katarrhalischen Entzündung als Reaktion auf den exogenen mutmaßlichen Erreger und andererseits in der massenhaften Bildung eigenartiger Riesenzellen in den Knötchen als Reaktion auf höchstwahrscheinlich endogene Reize (Toxine).

Velleicht dürfen wir die eigenartige Riesenzellreaktion als eine allergische in dem Sinne v. Pirquets auffassen. Sie wäre dann charakterisiert, einmal durch einen Zerstörungsvorgang an dem lymphatischen Apparat, insbesondere den Sekundärknötchen und zweitens durch eine reaktive Wucherung und Riesenzellbildung retikulärer bzw. endothelialer Zellen sowie phagocytärer Vorgänge in gleichartigen Zellen.

Ich nehme an, daß es durch die Giftwirkung zunächst zu einer Reizung der Lymphocyten und Lymphoblasten kommt. Gleichzeitig tritt eine Vermehrung des Reticulums auf, sowie die oben beschriebene Riesenzellbildung. Diese Vorgänge dürften zweifellos in einem innigen Zusammenhang mit der Toxinneutralisierung und mit der Antikörperbildung zu bringen sein. Es scheint uns unseren bisherigen Kenntnissen über immunisatorische Vorgänge nicht zu widersprechen, wenn wir die Vorgänge in den Sekundärknötchen im vorliegenden Falle dahin deuten, daß die lymphzelligen Gebilde eine hervorragende Rolle bei der Bindung der Gifte bilden, und daß durch ihren Zerfall die nunmehr an Zelleiweißkörper (Nucleoproteide?) gekuppelten Toxine von den reticulo-endothelialen Zellen aufgenommen werden und sie zur Antikörperbildung reizen.

Es ist aus unseren Bildern nicht mit Sicherheit möglich, die Herkunft der Riesenzellen zu bestimmen, um so mehr als wir den Eindruck haben, daß zwei Gruppen von Riesenzellen zu unterscheiden sind — einmal solche, die aus verschmelzenden Lymphzellen hervorgehen, und andere, die wie wir glauben, auf mesenchymale Zellen indifferenter Art, vielleicht auch Reticulumzellen, zurückzuführen sind.

Inwieweit die beobachtete Riesenzellbildung eine allergische Reaktion des Organismus überhaupt oder in dem vorliegenden Falle eine individuelle gewesen ist, läßt sich nicht entscheiden, da Vergleichsfälle im Schrifttum fehlen. Der eigenartige Befund mag eben als Anregung für eine regelmäßige histologische Untersuchung der Gaumenmandeln in allen Masernsektionsfällen dienen.

Schrifttum.

- Alagna, G.*: Arch. f. Laryng. **25** (1911). — *Aschoff, L.*: Beiheft z. Med. Klin. **22** (1926). — *Dietrich, A.*: Rachen und Tonsillen. Handbuch d. spez. patholog. Anatomie und Histologie. **4** (1926). — *Flemming, W.*: Arch. mikrosk. Anat. **24** (1885). — *Groll u. Krampf, F.*: Zbl. Path. **31** (1920). — *Heiberg, A.*: Virchows Arch. **240** (1923); **253** (1924); Anat. Anz. **59** (1925); Zbl. Path. **36** (1925). — *Heilmann, P.*: Virchows Arch. **258** (1925). — *Hellman, T.*: Beitr. path. Anat. **68** (1921). — *Hellman, T. u. G. White*: Virchows Arch. **278** (1930). — *Nordmann*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Orsos, F.*: Beitr. path. Anat. **75** (1926). — *Pol*: Verh. dtsch. path. Ges. Göttingen 1923. — *Rotter, W.*: Virchows Arch. **265** (1927). — *Schlemmer, E.*: Mschr. Ohrenheilk. **1921**. — *Schwanen, H.*: Frankf. Z. Path. **37** (1929). — *Wätjen, J.*: Virchows Arch. **256** (1925).
-