

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. L. Jores].)

Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter.

Von

Hans-Ulrich Guizetti.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. April 1931.)

Nachdem *Aschoff* auf Grund der Ergebnisse experimenteller Arbeiten den Begriff des reticuloendothelialen Stoffwechselapparates aufgestellt hatte, erwiesen in zunehmendem Maße auch die Erfahrungen der menschlichen Pathologie die Einheitlichkeit dieses Zellsystems. So mannigfache Beobachtungen liegen bereits über Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems vor, daß der Wunsch nach einer schematischen Einteilung, wie sie namentlich von russischer Seite (*Derischanoff*, *Tschistowitsch*) schon unternommen worden ist, nur allzu begreiflich erscheint. Nach unserer Auffassung läßt sich aber nach den wenigen bisher genau untersuchten Fällen nichts Sicheres darüber aussagen, besonders da immer wieder die auffallend große Verschiedenheit des morphologischen Bildes Schwierigkeiten macht. Meist sind auch die Fälle ursächlich ganz unerforscht oder lassen nur Vermutungen aufkommen. Alle Einteilungen werden nur etwas Problematisches darstellen, solange in diesen Punkten keine Klarheit besteht. Um dieses zu erreichen, halten wir es für notwendig, daß Fälle, die Veränderungen des reticuloendothelialen Systems erkennen lassen, gesammelt werden. Vielleicht wird es dann möglich sein, das Ganze später unter einem viel einheitlicheren Gesichtspunkt zusammenzufassen.

Wir wollen daher und weil wir glauben in gewissen Punkten, besonders in bezug auf die Mannigfaltigkeit der Veränderungen des reticuloendothelialen Systems bei Kindern noch einiges Neue bringen zu können, einen Fall veröffentlichen, der im November 1930 im Institut zur Obduktion kam.

Klinischer Bericht (im Auszug).

Kind am 25. 10. 30 in die Universitätskinderklinik aufgenommen. Alter 3 Monate, 6 Tage. Gewicht 5810 g, Länge 60 cm.

Familienvorgeschichte. Vater unbekannt. Mutter gesund. Wa.R. — In der Familie keine Tuberkulose.

Rechtzeitige, normale Geburt. Am 8. Tage Aufnahme ins Säuglingsheim. Ernährung anfangs nur Muttermilch, später neben Muttermilch Kuhmilch und Schleim zu gleichen Teilen. Neigung zu Ausschlägen. Am 10. 10. 30 Erkrankung mit Husten, Schnupfen, Temperatur 38° C. Starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und mangelhafte Eßlust. 2mal heftiges Nasenbluten. Wegen täglicher Verschlechterung des Zustandes Aufnahme in die Kinderklinik.

Aufnahmebefund. Sehr elendes Kind. Pastöser Habitus. Hautturgor regelrecht. Haut und Schleimhaut sehr schlecht durchblutet. Am Rücken, Brust und Bauch ausgedehnte Schweißfrieseln. Am Stamm und unteren Gliedmaßen zahlreiche punktförmige Blutungen. Nase: Schleimhaut stark gerötet. Ohren: Das linke Ohr läuft stark. Starker Tragusdruckschmerz beiderseits. Ohrspiegelung: Im linken Gehörgang viel Eiter. Graues Trommelfell. Spiegellender Reflex. Rechtes Trommelfell hochrot. Mund: Auf der Zungenspitze und Wangenschleimhaut punktförmige Blutungen, sonst o. B. Brustkorb: Gut gewölbt. Beiderseits gleiche und gute Atemexkursionen. Angedeuteter Rosenkranz. Lunge: Schallverkürzung links oben, vorn und hinten, sonst Schall regelrecht. Auskultatorisch links oben, vorn und hinten verschärftes Atmen, sonst Bläschenatmen ohne Nebengeräusche. Bauch: Weich. Milz: Als derber Tumor mehrere Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Leber: Ebenfalls deutlich 2—3 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten. Weiterer Verlauf: 26. 10. angestrengte Atmung, Hustenreiz, Temperatur zwischen 38 und 39°.

Blutbild.

Oxy-Hgb. 10,2 g	Eosino: 1%
Ery: 3 Mill.	Mono: 9%
Leuko: 15 300	Mast: 0%
Jugend: 1%	Megalo: 2%
Stabkern: 9%	Normo: 2%
Segmentkern: 34%	Polykromasie: Poikilocytose,
Lympho: 46%	Mikrocyten, Makrocyten.

Harn. Eiweiß in geringen Spuren, Leukocyten und Erythrocyten plus.

Röntgenbefund.

Lungen. Einzelne grobe fragliche Schattenflecke im rechten Ober- und linken Unterfeld. Schädel und Oberschenkel o. B. Proximales Diaphysenende des rechten Humerus verdickt und im Lumen ziemlich gleichmäßig aufgehellte (Abb. 1). Rinde an dieser Stelle verschmälert. Keine Anzeichen für Rachitis.

27. 10. Ausbreitung der Hautblutungen auf Hände und Füße. Sichtlicher Verfall. Sehr schlechte Eßlust. Hohe Temperatur.

28. 10. Zustand noch schlechter. Ausgedehnte Hautblutungen. Dauernder Husten. Stöhnende beschleunigte Atmung. Blausucht. Lungen und Ohrbefund wie bei der Aufnahme. Temperatur um 38°.

29. 10. Hohe Temperatur bis 40°. Lungen: Schallverkürzung rechts und links oben. Darüber verschärftes Atmen. Ödem an beiden Unterschenkeln. Starke Blausucht.

30. 10. Plötzlicher Tod. Kurz vorher Auftreten starker Schwellungen an den Halsseiten, bei der Punktion Luft entleert. Puls bis zuletzt gut.

Klinische Diagnose. Otitis media beiderseits. Bronchopneumonie beiderseits. Sepsis? Ostitis fibrosa im rechten Humerus. Hautemphysem. Gasbrand?

Auszug aus dem Leichenfundbericht (nur die krankhaften Befunde mitgeteilt).

Sektion 4 Stunden nach dem Tode. 60 cm lange, 5700 g schwere weibliche Kindesleiche. Äußerer Befund entspricht dem im Leben. Über dem Abdomen zahlreiche Petechien. Naseneingang mit dicken blutigen Borken belegt. Innere Organe auffallend blaß. Im Halsbindegewebe zahlreiche kleine perlenartige Luftblasen. Die im Leben punktierte, freigelegte Vena jugularis o. B. Umgebung wenig blutig durchtränkt.

Brusthöhle. Im vorderen Mediastinum, im Herzbeutel, im Thymusbindegewebe und unter der Pleura visceralis der vorderen Lungenabschnitte erbsengroße, perlen-schnurartig aneinandergereihte Luftblasen. Vorderes Mediastinum ganz besonders stark daran beteiligt. In den Pleurahöhlen keine vermehrte Flüssigkeit. Seröse Häute überall glatt und spiegelnd, Lungen überall frei beweglich. Im Herzbeutel außer den Luftblasen punktförmige Blutungen.



Abb. 1. Röntgenbild der Cyste im Humerus.

Halsorgane. An der Zungenspitze und Wangenschleimhaut ausgedehnte punktförmige Blutungen. Keine Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Schleimhaut blaß und glatt.

Thymus. Gewicht 28 g, Thymus zweilappig. Die einzelnen Lappen verbreitert und verlängert überdecken mit ihrem oberen Pol noch den unteren Teil der Schilddrüse und reichen nach unten bis über die Mitte des Herzbeutels. Kompressionserscheinungen durch den Thymus nicht nachweisbar. Linker Lappen reicht noch etwas tiefer und ist hakenförmig nach hinten umgeschlagen. Im Kapselgewebe auch die beschriebenen Luftblasen. Farbe buntscheckig mit grauem Grundton. An der Oberfläche wie Schnittfläche ganz unregelmäßig-verstreut zahlreiche hell dunkelrote und gelblichweiße nicht scharf gegeneinander abgegrenzte Bezirke. Die weißlichgelben, etwas eingesunkenen Teile, hauptsächlich auf der Schnittfläche vorhanden. Oft scheinen die weißlichen Partien von einer roten Zone umgeben zu sein.

Schilddrüse. Klein, kolloidarm.

Herz. Auf der Vorderseite des Herzens einige linsengroße Blutungen. Sonst Herz o. B.

Gefäße. Aorta normal weit mit glatter Intima. An einigen Stellen oberhalb der Aortenklappen und der Abgangsstellen der Arteriae intercostales kleinste Lipoidflecke.

Lungen. Nur wenig zurückgesunken, Luftgehalt in allen Abschnitten fast aufgehoben. Konsistenz auffallend derb, Farbe graurot, Flüssigkeitsgehalt mäßig. Auf der Schnittfläche entsprechend den interlobulären Septen ein auffallend breites weißliches, an einigen Stellen noch besonders verdickt erscheinendes Netzwerk, zwischen dem feingekörnte etwas hervorragende, mehr graue Herde liegen, die durch das feine Netzwerk voneinander abgetrennt zu sein scheinen. In vielen Teilen die Körnelung etwas gröber, besonders in beiden Unterlappen. Bronchialschleimhaut blaß. Bronchiale und tracheale Lymphknoten bis etwa bohngroß, mäßig fest, weißlichgrau und homogen.

Bauchhöhle. Keine vermehrte Flüssigkeit. Serosa glatt und spiegelnd. Gekröse-lymphknoten bis etwa erbsengroß. Schnittfläche grau-weißlich homogen.

Milz. Stark vergrößert, nach unten fast bis zur Beckenschaukel und nach der Seite nicht ganz bis zur Medianlinie reichend 18:8:5. Gewicht 260 g. Konsistenz derb, Farbe tief braunrot, am oberen Pol eine 3 cm tiefe und 1 cm breite Furche mit abgerundeten Rändern. Oberfläche sonst glatt. Kapsel zart, nicht verdickt.

Schnittfläche: Lymphknötchen nicht erkennbar, Trabekel wenig deutlich. Pulpa fest, nicht abstreifbar. Am Hilus eine walnußgroße Nebenmilz.

Leber. Groß, überragt 3—4 Querfinger breit den Rippenbogen. Oberfläche glatt, Kapsel zart, Konsistenz teigig. Schnittfläche fast gleichmäßig gelblich, ohne deutliche Läppchenzeichnung. Am Messer matt glänzender Fettbelag.

Bauchspeicheldrüse. Größe regelrecht, derb, deutliche Läppchenzeichnung.

Nebennieren. Mark und Rinde deutlich voneinander abgegrenzt. Beide Teile schmal, Rinde lipoidarm.

Knochensystem. In den Röhren und Plattenknochen rotes Knochenmark. In den Epiphysen des rechten Femurs etwa erbsengroße Knochenkerne, Knorpelknochengrenze überall geradlinig, nicht verbreitert. Am proximalen Ende des rechten Humerus die Diaphyse leicht aufgetrieben und die Rinde verschmälert. Auf der Sägefläche normale Epiphysen und Knorpelknochengrenzen. Rotes Mark am proximalen Ende nur wenig; im oberen Teil der Diaphyse ein längsovaler 3 cm langer und 2 cm breiter Hohlraum mit gelblichgrünem, gallertflüssigem Inhalt und meist rauher (Knochenbälkchenreste) stellenweise auch von graugelblichem ziemlich weichen Gewebe ausgekleideter Wand.

Hirnsektion verboten.

Anatomische Diagnose. Ausgedehnte beiderseitige Bronchopneumonie. Hochgradiges interstitielles Emphysem der Lungen, des vorderen Mediastinums, des Halsbindegewebes, sowie des Herzbeutels. Zahlreiche Blutungen und Nekrosen in der Thymusdrüse. Ungewöhnlich großer Milztumor mit kleiner Nebenmilz. Mäßig starke Leberschwellung. Fettleber. Große Cyste im proximalen Teil der Diaphyse des rechten Humerus. Allgemeine Anämie.

Mikroskopischer Befund.

Thymus. Thymus deutlich lappig. Läppchen meist recht groß. Bindegewebe zwischen ihnen nicht vermehrt. Jeder einzelne Lappen aus mehreren kleineren Läppchen zusammengesetzt, deren Grenzen stellenweise vollständig dadurch verwischt, daß sowohl im Parenchym als auch im interlobulären Bindegewebe eine Wucherung von großen Zellen stattgefunden hat. An einigen Stellen im interlobulären Bindegewebe mehr oder weniger reichlich rote Blutzellen. Hier und da auch im interlobulären Bindegewebe eisenhaltiges Pigment. An vielen Läppchen die Kapsel vom Thymusgewebe scharf abgegrenzt, oft aber sehr viel weniger deutlich und zwar da, wo das angrenzende Bindegewebe ziemlich zellreich ist.

Mark und Rinde meist nicht genau unterscheidbar, besonders da nur an ganz wenigen Stellen lymphocytenhaltiges Gewebe vorhanden. In allen Läppchen dagegen große nekrotische Abschnitte und Blutungen. Die nekrotischen Bezirke oft so scharf abgegrenzt, daß sie den Eindruck erwecken, als ob sie in vorgebildeten Hohlräumen liegen.

An Stelle des normalen Thymusgewebes ist, abgesehen von den erwähnten Nekrosen und Blutungen, eine Durchsetzung von verschiedenen Arten von Zellen getreten. Hauptsächlich runde oder vieleckige Zellen mit großem Zelleib. Diese Zellen sind meist scharf begrenzt. Das Protoplasma färbt sich bei panoptischer Färbung vorwiegend basophil. Der Kern ist vielgestaltig, groß, chromatinarm. Oft sind die Zellen so reichlich und dicht, daß sie große Teile ganz einnehmen und mosaikartig ineinandergelagert erscheinen. Unter diesen Zellen treten herdwise einige etwas größere vielfach mitosenhaltige mit noch blasserem Zelleib und lockeren Kernen hervor, von denen sich alle Übergänge zu vielkernigen — bis zu 15 Kernen wurden gezählt — zum Teil Riesenzellen finden, die den Langhansschen Zellen ähneln. Oft aber kommen große Syncytien vor, die sich keinem besonderen Typus von Riesenzellen zurechnen lassen (Abb. 2). Die Riesenzellen finden sich im allgemeinen reichlich zwischen den anderen „großen Zellen“ verstreut. Zwischen den

großen Zellen spärliche Lymphzellen und einige wenige polymorphkernige Leukozyten. Verhältnismäßig zahlreiche Lymphzellen finden sich im Zwischenbindegewebe. Auch rote Blutzellen liegen oft in reichlicher Menge zwischen den großen Zellen verstreut. An vielen Stellen Kerntrümmer. Erythrocyten und Kerne sind häufig von den großen Zellen phagocytiert, besonders oft in der Nachbarschaft der Nekrosen und Blutungen, wo sich auch oft hämosiderinhaltige Zellen finden.

Hassalsche Körperchen nur ganz selten, in den meisten Schnitten nur 1–2. Durch die Lagerung ihrer Zellen und ihr färberisches Verhalten meist leicht von den großen einkernigen Zellen unterscheidbar.

Die schon erwähnten Nekroseherde können große Teile der Läppchen ganz einnehmen, aber nur selten gehen sie bis an die bindegewebige Kapsel heran. Soweit sie nicht scharf begrenzt sind, gehen sie ohne besonders hervortretenden Übergang

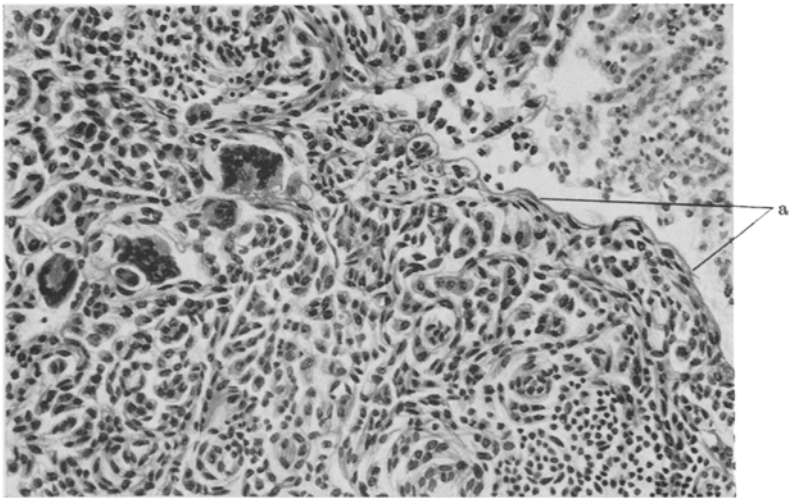


Abb. 2. Thymus. Zeichnung nach H.-E.-Präp. Mittlere Vergrößerung. a Scharfe Begrenzung der Nekrose durch Plattenepithelzellen. Gewucherte Zellen mit Riesenzellbildung.

in die Anhäufungen der großen Zellen hinein. Offenbar ist hier das gewucherte Zellgewebe nekrotisch geworden. In den Nekrosen rote Blutkörperchen und Kerntrümmer. In dem *van Gieson*-Präparat stellenweise auch Gefäßbindegewebe und Gefäße. In einigen Nekrosen spärliche Kalkmassen, teils freier Staub, teils als Kalkhaufen in größeren Rundzellen. In den abgekapselten Nekroseherden als Begrenzung langgestreckte Zelleiber mit schmalen, langen Kernen, so daß man sie bei H.-E.-Färbung zunächst für Bindegewebe hält; bei *van Gieson* fehlen Bindegewebsfasern ganz, vielmehr handelt es sich um dichtgelegene längliche Zellen, die vielleicht als Reste der *Hassalschen* Körperchen aufgefaßt werden können (Abb. 2). Wir werden später bei der Betrachtung des Gesamtbildes darauf noch näher eingehen.

Das faserige Reticulum weder vermehrt noch vermindert. Große und mittlere Arterien ohne wesentliche Veränderungen. In mehreren kleinen Arterien und Venen neben roten Blutkörperchen auch einige große denen im Thymusgewebe liegenden gleichende Zellen. Venen und Lymphgefäße oft nicht einwandfrei voneinander unterscheidbar. Wohl als Lymphgefäße anzuprehende Gefäße, enthalten neben Lymph- und roten Blutzellen auch wieder die großen Zellen.

Milz. Blutgehalt mäßig, aber verschieden reichlich. In den Flutkammern und Sinus rote Blutkörperchen etwa gleichmäßig verteilt. Hauptmasse des Milzgewebes besteht aus dem Pulpamaschenwerk. Sinus sind an Zahl verhältnismäßig

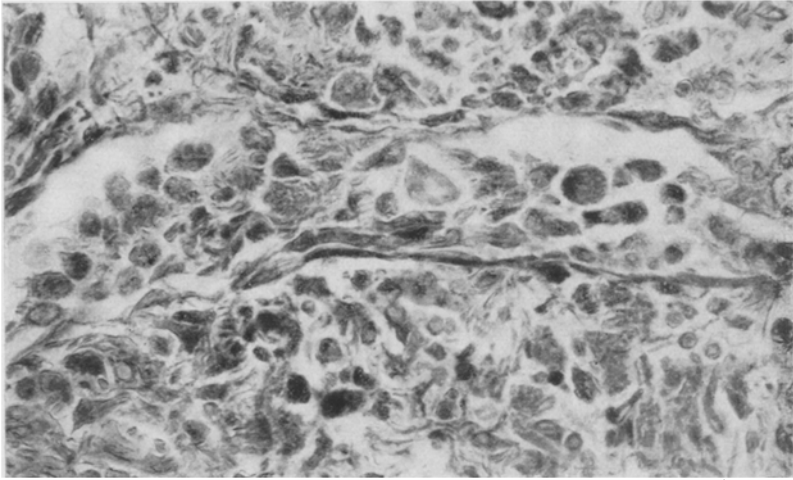


Abb. 3. Milz. Mallory-Präp. Starke Vergrößerung. Gewucherte und abgestoßene Endothelien in einem Milzsinus.

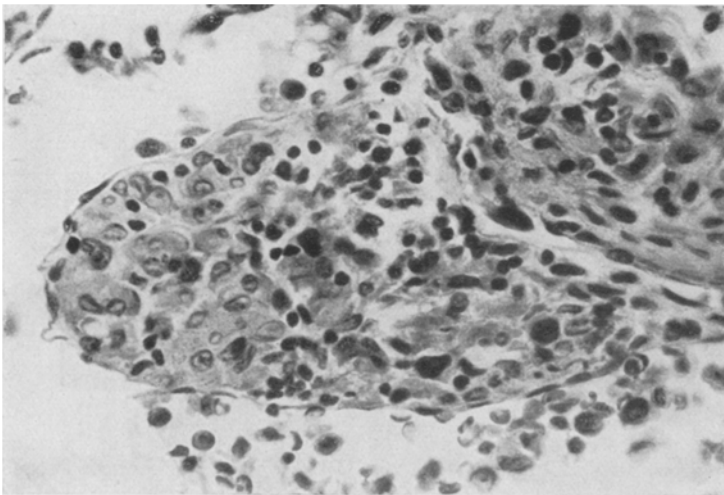


Abb. 4. Milz. H.-E.-Präp. Starke Vergrößerung. Hyperplasie großer Zellen in der Pulpa.

spärlich. Reticulumfasern mäßig reichlich. Sinusendothelien größtenteils flach. Teilweise hat sich aber das Protoplasma um die Kerne angehäuft und die Zellen ragen knopfartig, oft mit Fortsätzen versehen, weit in das Lumen hinein, wo sie auch abgerundet liegen (Abb. 3). Hauptinhalt sowohl der Sinus als auch der

Pulpamaschen besteht aus im wesentlichen gleichartigen Zellen, die in der Hauptsache den im Thymus beschriebenen großen Zellen entsprechen.

Auch hier die Zellen, wie in den anderen Organen, mosaikartig aneinander gelagert und somit oft ganze Gesichtsfelder ausfüllend (Abb. 3 u. 4). An diesen Stellen oft die Leiber der einzelnen Zellen nicht deutlich voneinander abgrenzbar, so daß man den Eindruck von Syncytien erhält. Jedoch nirgends Bilder einzelner Riesenzellen, wie im Thymus. Vereinzelt wurde Phagozytose von kleinen Zellen und roten Blutkörperchen beobachtet. Kernteilungsfiguren nur selten. Die Gitterfasern ziehen ohne besondere erkennbare Anordnung zwischen den Zellen hindurch.

An vielen Stellen liegen zwischen den großen Zellen rote Blutkörperchen und auch vereinzelt Lymphzellen. Polymorphkernige Leukocyten noch spärlicher. In dieser Verteilung liegen die Zellen sowohl in der Pulpa als auch in den Sinus. Nur ausnahmsweise in der Pulpa kleinste Nekrosen. Bei längerer Durchsicht sieht man ganz vereinzelt Megakaryocyten. Soweit die großen Venen in den Schnitten mit Blut gefüllt sind, enthalten sie zwischen roten Blutkörperchen ebenfalls reichlich die großen Zellen, mitunter beträchtlich mehr als jene. Trabekel schmal, o. B.

Die Lymphknötchen treten in den Schnitten ganz in den Hintergrund. Soweit sie spärlich gefunden werden, sind sie sehr klein. Sie bestehen dann fast ausschließlich aus Lymphzellen und dazwischen nur vereinzelter großen Zellen mit hellem Kern und meist nicht sehr großem Protoplasmaleib. Andere Knötchen sind fast ausschließlich aus diesen Zellen zusammengesetzt bis auf eine schmale lymphzellenhaltige Randzone. Eisenpigment reichlich am Rande der Trabekel und um die großen Gefäße der Milzpulpa.

Leber. Reichliche große Fetttropfen in fast allen Leberzellen ohne Bevorzugung irgendeines Läppchenabschnittes. Vollständige Fettleber.

Interlobuläres Bindegewebe nicht vermehrt, im großen und ganzen zellarm. Nur an wenigen Stellen Anhäufungen von Kernen, um die ein Protoplasma nicht erkennbar. Capillaren ziemlich weit und meist mit roten Blutkörperchen gefüllt. Oft auch kernhaltige Zellen in den Capillaren, teilweise Leuko- und Lymphocyten, dann aber auch der Capillarwand anhaftende *Kupffersche* Sternzellen, mit recht großen längsovalen Kernen. Von diesen langgestreckten Endothelzellen alle Grade der Ablösung und Abrundung von der Wand, bis zu großen runden oder vielgestaltigen, nicht selten mehrkernigen, vielfach rote und weiße Blutkörperchen enthaltenden Zellen. Soweit sie nichts aufgenommen, ähneln sie stark den Leberzellen und sind nur durch ihre Lagerung in den Capillaren rings umgeben von Gitterfasern, von ihnen unterscheidbar.

Häufig in den Läppchen, ohne Bevorzugung irgendwelcher Teile, meist rundliche, die Leberzellen ersetzende Herde, in denen nur ausnahmsweise zentrale Nekrosen sich finden. Diese Zellherde entsprechen bis in alle Einzelheiten denen der übrigen Organe. Riesenzellen finden sich nicht. Eisenpigment nur sehr wenig.

Lymphknoten. Die Befunde verschiedener Lymphknoten gleichen sich im wesentlichen. Normaler Aufbau aus einzelnen Läppchen gut erkennbar. Die einzelnen Teile haben eine zarte Kapsel, deren Balken, sowie die Bindegewebsbalken um den Hilus die gewöhnliche Anordnung und Breite zeigen. Lymphknoten sehr zellreich, Sekundärknötchen deutlich hervortretend. Zellgehalt in den einzelnen Teilen verschieden reichlich, oft überwiegen Lymphzellen, teilweise aber auch die schon in den anderen Organen beschriebenen „großen Zellen“. Auch in den Gebieten, wo die großen Zellen überwiegen, Lymphzellen zurücktreten, sind Rindenknötchen meist dadurch erkennbar, daß ihre Randzone in schmalerer oder breiterer Ausdehnung einen Ring von dichtliegenden Lymphzellen enthält. Außer in den Keimzentren der Sekundärfollikel verbreiten sich die großen Zellen auch durch das gesamte Mark, teils in Strängen, teils in großen Nestern angeordnet. Randsinus oft erweitert, ganz dicht angefüllt mit den großen Zellen. Kleinste Nekrosen im Rindengebiet äußerst selten, ebenso Blutungen. Riesenzellen und Pigment nirgends.

Gitterfasern in normaler Anordnung und Häufigkeit, reichlich zwischen den Zellen.

Lunge. Im Lungengewebe Alveolen vielfach nicht erkennbar. Das Bindegewebe um mittlere Bronchien und zum Teil auch um mittlere Gefäße sehr zellreich. Adventitielles Bindegewebe großer Venen und Arterien, ebenso Wände größerer Bronchien, die Knorpel und Drüsen erkennen lassen, frei von Zellen.

In den Alveolen mehr oder weniger reichlich Zellen, unter denen polymorph-kernige Leukocyten selten. Alveolarwände oft sehr dicht stehend mit geschlängelter Verlauf, so daß das Bild der Atelektase entsteht.

Capillaren meist mit roten Blutkörperchen gefüllt. Nicht selten in den Alveolarwänden reichlich runde, ziemlich große Zellen mit großem Kern, von denen sich

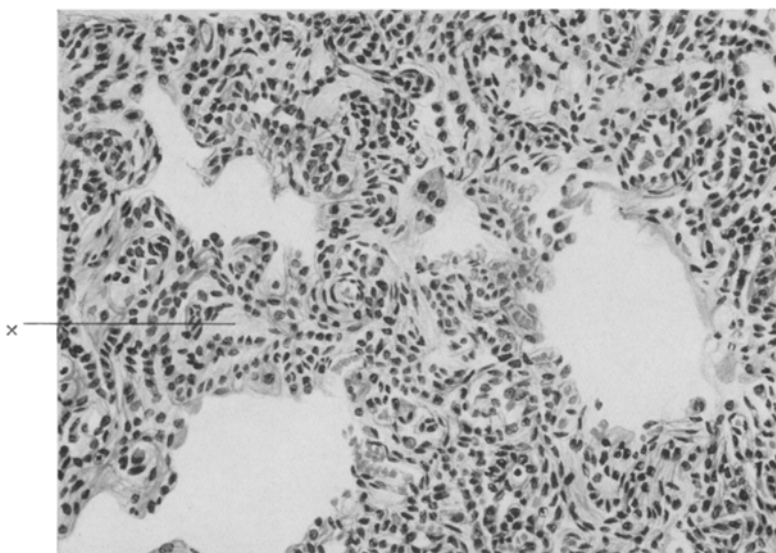


Abb. 5. Lunge. Zeichnung nach H.-E.-Präp. Mittlere Vergrößerung. Starke Wucherung großer Zellen im interalveolären Bindegewebe mit Verbreiterung desselben (x).

nicht mit Sicherheit sagen läßt, ob die Zellen in den Capillaren oder im Bindegewebe der Alveolarwände liegen. Manche Alveolarwände, und zwar besonders solche, die unmittelbar aus den respiratorischen Bronchiolen entspringen, stark verbreitert durch Einlagerung von großen Zellen. Bindegewebsfasern und Membranen durch Zelleinlagerungen weit aneinandergedrängt; nur dadurch, daß vereinzelt kollagene oder retikuläre Fasern zwischen den Zellen liegen, ist die Lage der Zellen im Bindegewebe sicherzustellen (Abb. 5).

Im Bindegewebe fast ausschließlich sehr große Zellen, die ganz denen in den anderen Organen gleichen. Die Zellen sind oft in Mosaiklagerung angeordnet. Die großen Zellen bilden auch das Gros der in den Alveolen liegenden Zellen. Daneben verschieden reichlich, aber niemals in den Vordergrund tretend, Zellen mit noch größerem Kern und weitläufigerem vakuolenhaltigem Protoplasmaleib. Lymphzellen und Leukocyten sehr wenig.

Ein solches Exsudat auch in kleinen Bronchien. Das Epithel der Bronchien, soweit es erhalten ist, o. B.

Wo in großen Gefäßen rote Blutkörperchen liegen, sind dazwischen nur vereinzelt weiße Blutzellen, meist Lymphzellen.

Elastische Fasern nicht besonders reichlich, aber ein Untergang nirgends erkennbar.

Knochensystem. Vom Knochen wurden Stücke aus der Cystenwand und beide Epiphysen des rechten Humerus, sein Knochenmark, wie auch ein Stück Knochenmark aus dem rechten Femur untersucht. Innere Begrenzung der Cyste sehr zellreich. Knochenbälkchen vollständig zerstört (Abb. 6). An manchen Stellen der Cystenwand deutlicher Faserreichtum mit spindeligen Zellen erkennbar. Oft in

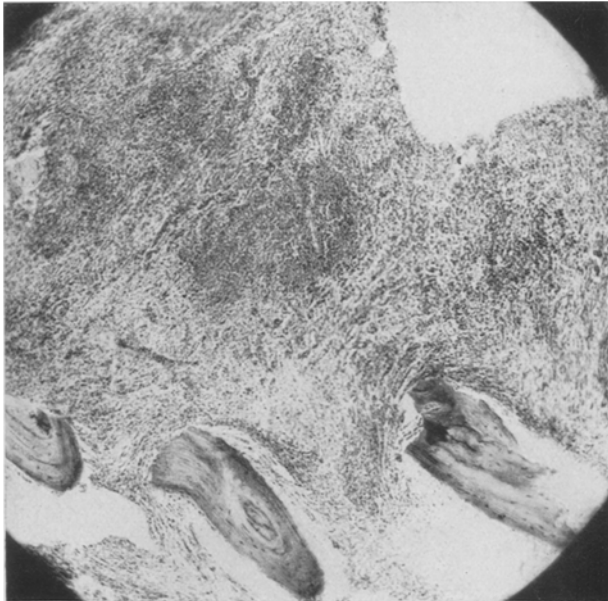


Abb. 6. Knochen. H.-E.-Präp. Mittlere Vergrößerung. Begrenzung der Cyste im rechten Oberarm. Zerstörung der Knochenbälkchen.

Gruppen in einem ganz feinen Netzwerk eingelagert, Massen von den typischen großen Zellen, die wir schon in den anderen Organen beschrieben haben. Die Zellen haben rote Blutkörperchen selten gespeichert, Hämosiderinpigment häufiger. Rundzellen, meist Lymphzellen, reichlich, polymorphkernige Leukocyten selten in der inneren Zone der Cyste. Man gewinnt bei dem ganzen Prozeß keineswegs den Eindruck, daß es sich hier um eine eitrige Einschmelzung handelt. Gefäße hier sehr spärlich. Blutbildendes Gewebe nirgends, nur liegen zahlreiche kernlose rote Blutkörperchen zwischen den Zellen. Riesenzellen hier und da, die nach Größe und Form Osteoclasten sind. An einigen Stellen hinter den Zellen, die die innerste Begrenzung der Cystenwand darstellen, also mehr der Epiphyse zu, eine schmale Zone auffallend faserreichen Gewebes. In weiterer Entfernung wieder normale Knochenbälkchen. Zwischen diesen fällt auf, daß in den Zellpartien, die zunächst als normales Markgewebe dem Alter des Kindes entsprechend imponieren, sich helle Herde, meist scharf begrenzt finden, die schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennbar sind. Die Herde bestehen im wesentlichen aus einem feinen Reticulum mit den großen Zellen, die im histologischen Bild als charakteristisch hervortreten.

Auch in dem zunächst normal erscheinenden Markgewebe im ganzen eine sehr lockere Fügung der Zellen. Zwischen Myeloblasten und Myelocyten, die hier an Zahl überwiegen, rote Blutkörperchen, Knochenmarksriesenzellen und auffallend viele eosinophile Leukocyten, die wir sonst in allen Organen vermißten. Epiphysenlinien regelrecht verknöchert.

Das Oberschenkelknochenmark ziemlich gleichartig verändert, nur sind die Zellen dichter gelagert und das Reticulum weniger deutlich. Im übrigen sind auch hier wieder die hellen als Nester von gewucherten Reticulumzellen aufgefaßte Herde zahlreich.

Nieren o. B.

Mikroskopische Zusammenfassung.

Wenn wir den mikroskopischen Befund kurz zusammenfassen, so ergibt sich folgendes:

In der Milz handelt es sich um eine fast gleichmäßige diffuse Wucherung großer Zellen. Die Zellen liegen in den Pulpamaschen in einem deutlichen Reticulum und sind wohl als Abkömmlinge desselben aufzufassen (Abb. 4). Auch die Sinus sind mit ihnen angefüllt, und man muß annehmen, daß sie zum Teil aus der Pulpa eingewandert sind. An manchen weniger gefüllten Sinus läßt sich aber auch eine Beteiligung der Sinusendothelzellen an der Wucherung erkennen (Abb. 3).

Die Leber bietet das Bild der totalen Verfettung. Die weiten Capillaren enthalten frei im Lumen reichlich die großen Zellen. Für eine Beteiligung der Endothelzellen an der Wucherung spricht die Ablösung der Zellen von der Capillarwand. Daneben liegen in den Acinis kleine Herde. Die Zellen der Herde sind die gleichen wie die in den Capillaren.

In den Lymphknoten hat ein wesentlicher Schwund des lymphatischen Gewebes mit Ersatz durch die großen hellen Zellen stattgefunden. Die Zellen liegen in den Sekundärknötchen, im Mark und in den Randsinus. Man muß bei der vollständigen Übereinstimmung mit den Zellen in der Milz auch hier annehmen, daß die Zellen Abkömmlinge des Reticulums sind.

Das Thymusparenchym ist größtenteils zugrunde gegangen. Hier stehen neben der diffusen Wucherung der Zellen ausgedehnte Nekrosen und Blutungen im Vordergrund. Die Nekrosen zeigen zum größten Teil eine scharfe Begrenzung. An solchen Stellen lassen sich als Begrenzung sehr flache in dünner Schicht liegende Plattenepithelzellen nachweisen (Abb. 2). Diese können nur zu *Hassalschen* Körperchen gehören. Die *Hassalschen* Körperchen sind also enorm vergrößert durch reichliche Einlagerung nekrotischer Zellen. Von diesen Nekrosen läßt sich nicht mehr sagen, aus was für Zellen sie hervorgegangen sind. Es besteht im ganzen eine weitgehende Ähnlichkeit mit *Duboisschen* Abscessen. Stellenweise ist aber die Nekrose über die *Hassalschen* Körperchen hinausgegangen, und hat dann auf das großzellige Gewebe übergegriffen. In diesem Organ finden sich allein Riesenzellen.

Wenn wir uns nun hier nach der Herkunft der Zellen fragen, so scheint es uns zunächst gar nicht so leicht zu sein, diese Frage zu beantworten.

Der Streit über die Umwandlung des Thymus dürfte wohl im Sinne der von *Hammar* aufgestellten Einwanderungs- und Infiltrationslehre und Auffassung als lymphoepitheliales Organ geklärt sein (*Schminke*). Stammen nun die großen Zellen hier im Thymus von dem epithelialen Reticulum ab? Da wir auch hier wieder eine auffallende Übereinstimmung mit den Zellen in Milz und Lymphknoten finden, halten wir uns für berechtigt, diese Frage zu verneinen. Hier haben wir sie von Zellen abgeleitet, die nach der *Aschoffs*chen Auffassung im engeren Sinne zum reticuloendothelialen System gerechnet werden. Der Thymus besitzt Zellen dieses Systems nicht. Es ist aber bekannt, daß auch gewisse Bindegewebszellen (Histiocyten) die Eigenschaften dieses Zellsystems besitzen können und so als ihm nahestehend gelten. Wir neigen somit mehr dazu, die Zellen in Anlehnung an die anderen Organe, so auch hier aus dem bindegewebigen Reticulum, was spärlich in der Thymusdrüse besonders um die Gefäße vorhanden ist, abzuleiten.

Auch in der Lunge ist es zur Ansammlung der großen Zellen gekommen. Wir finden sie reichlich in den Capillaren, dann aber auch extracapillär in den Alveolarwänden und in dem Bindegewebe um die Bronchien. Genau gleich aussehende Zellen sind auch in den Alveolen. Woher stammen nun hier die Zellen? In Anlehnung an den Thymus, wo wir die großen Zellen von Bindegewebszellen abgeleitet haben, suchen wir auch hier nach solchen, die diesen gleichen oder verwandt sind. Nach *Seemann* darf man einen Teil der Septumzellen als Histiocyten ansprechen und zwar die, die eine Vitalfärbung erkennen lassen. Wir möchten also annehmen, ohne dafür allerdings einen Beweis erbringen zu können, daß die Zellen im wesentlichen aus den Histiocyten in den Alveolarsepten hervorgegangen sind. Der histologische Befund spricht dafür, daß die Zellen zum Teil ortständig entstanden sind und dann liegt es nahe, an gleiche Zellelemente wie im Thymus zu denken. Für die Zellen in den Capillaren möchten wir annehmen, daß sie mit dem Blutstrom eingeschleppt sind, wie dieses ja häufig beobachtet wird, oder vielleicht auch aus dem Bindegewebe in die Capillaren gewandert sind. Welche Herkunft haben nun die Zellen in den Alveolen? Erfahrungsgemäß finden sich schon bei geringer Reizung in der Kinderlunge reichlich große Zellen. Die Erörterung über die Natur dieser Zellen ist noch nicht abgeschlossen, doch neigen die meisten Forscher dazu, sie als Alveolarepithelien anzusehen (*Seemann*). Nun liegen aber in unserem Fall die Zellen in den Alveolen ganz außerordentlich reichlich, wie man dies bei einfachen katarrhalischen Pneumonien wohl kaum findet. Deshalb möchten wir bei der weitgehenden Übereinstimmung der Zellen in den Alveolarwänden mit den in den Alveolen liegenden für unseren Fall annehmen, daß wenigstens teilweise die in den Bläschen liegenden Zellen aus den Alveolarwänden ausgewandert sind.

Im Knochenmark treten ebenfalls großzellige Wucherungen auf,

die in einem feinen faserigen Reticulum liegen, so daß ihre Abstammung von diesem sicher angenommen werden kann. Wie ist nun die Cyste im Humerus zu erklären? Die geweblichen Veränderungen stehen hier in einem gewissen Gegensatz zu den Veränderungen an anderen Stellen des Knochensystems und der übrigen Organe, denn wir sehen hier eine hochgradige Zerstörung der Knochenbälkchen und Entwicklung eines zellreichen Granulationsgewebes mit Faserbildungen, was wir anderweitig vermissen. Cystenbildung, wie sie angeboren im Knochen gelegentlich vorkommt, ist in unserem Falle auszuschließen. Ferner bestehen keine Anzeichen dafür, daß eine eiterige Osteomyelitis vorliegt, bzw. vorangegangen ist. Wie die Zerstörung der Knochenbälkchen vor sich gegangen ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß in allen untersuchten Knochen eine Wucherung retikulärer Zellen festgestellt wurde, gewinnt die Annahme große Wahrscheinlichkeit, daß die Zerstörung des Knochens im Oberarm durch einen örtlich gesteigerten Wucherungsvorgang hervorgerufen wurde.

Wenn wir nun an die Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes herangehen, glauben wir uns bezüglich differentialdiagnostischer Erörterungen kurz fassen zu können, da in den einschlägigen Arbeiten der letzten Zeit die in Frage kommenden Krankheitszustände in ihren Beziehungen zueinander mehrfach sehr eingehend besprochen worden sind, und wir Neues kaum zur Diskussion stellen können.

Zunächst wäre die Frage, ob eine Tuberkulose vorliegt, zu erörtern. Es fehlt in der Lunge jedes Zeichen für einen alten oder frischen Primärherd. Trotz eifrigen Suchens wurde im Mediastinum, im Mesenterium und in der Halsgegend keine käsige Lymphadenitis gefunden. Somit scheidet Tuberkulose schon fast mit Sicherheit aus. Die unseren Fall charakterisierende Zellwucherung zeigt keine Ähnlichkeit mit einem tuberkulösen Granulationsgewebe und entspricht nicht den Epitheloidzellen. Die wenigen Riesenzellen im Thymus, die den *Langhansschen* Zellen ähnlich sind, spielen für die Diagnose keine Rolle. Die gut erhaltenen Gefäße in den Zellanhäufungen sprechen ebenfalls dagegen. Alle Färbungen auf Tuberkelbacillen im Gewebe waren auch ergebnislos.

Als weitere spezifische Entzündung wäre die Lues in Betracht zu ziehen. Die Wa.R. bei der Mutter war negativ. Beim Kind wurde sie nicht angestellt. Spirochäten konnten im Levaditipräparat nicht nachgewiesen werden. Wenn überhaupt Lues in Frage käme, müßte es sich um eine angeborene gehandelt haben. Es wären dann aber sicherlich frühzeitig Anzeichen dafür aufgetreten. Das Kind war zunächst ganz gesund und die Krankheit begann erst am Anfang des 3. Monats ganz akut und führte innerhalb von 3 Wochen zum Tode. Die Organe zeigten sämtlich keine Entwicklungsstörungen oder sonstige Veränderungen, wie sie bei angeborener Lues bekannt sind.

Ferner wäre noch ein Wort über die Veränderungen im Thymus zu

sagen, die wir zum Teil morphologisch mit *Duboisschen* Abscessen verglichen haben. Die Pathogenese derselben ist noch nicht geklärt, auch ihre syphilitische Ätiologie bisher nicht sichergestellt. Da wir nun neben diesem Befund noch die hochgradige Zellwucherung im Thymus sehen, Veränderungen, die bisher noch nie bei Lues gefunden wurden, scheint uns das morphologische Bild keinen Anhalt für Syphilis zu bieten.

Mit der Lymphogranulomatose weist unser Fall in bezug auf die Lokalisation einige Ähnlichkeiten auf. Auch hier können Milz, Lymphknoten, Leber und Lungen im Vordergrund des pathologisch-anatomischen Befundes stehen. Der histologische Befund weicht aber von der Lymphogranulomatose ab. Wir finden in keinem Organ ein entzündliches Granulationsgewebe, das durch Auftreten von kleinen und großen Lymphzellen und durch Reichtum an eosinophilen Zellen ausgezeichnet ist, abgesehen von der Cystenwand im Humerus. Jedoch fehlen auch hier Riesenzellen vom *Sternbergschen* Typus. Bei uns handelt es sich ganz vorwiegend um eine diffuse Hyperplasie reticuloendothelialer Zellen in den einzelnen Organen, wodurch der normale Aufbau im allgemeinen nicht zerstört wird. Somit fehlt nahezu alles Typische für Lymphogranulomatose.

Wir kämen nun zu der Frage, handelt es sich in unserem Falle um eine Erkrankung der blutbildenden Organe im Sinne einer Leukämie oder Pseudoleukämie? Im Blutbild fand sich dafür nichts Beweisendes. Es bestand weder eine Vermehrung der Lymphzellen noch der myeloidischen Zellen. Die gewucherten Zellen weisen auch im histologischen Bild keine Anhaltspunkte auf, sie als Abkömmlinge weißer Blutzellen aufzufassen, im Gegenteil alles deutet darauf hin, die Zellen von Reticulumzellen abzuleiten.

Es wäre noch zu erörtern, ob es sich etwa um ein Myelom handelt. Außer der starken Beteiligung der hämatopoetischen Organe neben dem Knochen spricht aber ganz besonders dagegen, daß die großen Zellen nicht als Blutelemente angesprochen werden können.

Für Morbus Gaucher bietet der makroskopische Befund keine Anhaltspunkte, und histologisch zeigen die Zellen auffallende Unterschiede sowohl in der Färbung des Protoplasmas als auch in der Form und Größe der Kerne. Die Übereinstimmung des anatomischen Befundes bei allen bisher bekannten Fällen ist eine so vollständige, daß wir schon an Hand der wenigen erwähnten Abweichungen zur Ablehnung der Diagnose Morbus Gaucher kommen müssen. Auch die *Niemann-Picksche* Krankheit ist auszuschließen, da die Zellwucherungen frei von Fetteinlagerungen sind. Ebenso wenig kommt eine *Christian Schüllersche* Erkrankung in Frage.

Wie ist nun unser Fall zu beurteilen? Klinisch bestand etwa 3 Wochen ein schweres Krankheitsbild. Temperatur zeitweise bis 40°; Gesamtzahl der Leukocyten 15 000. Es findet sich Otitis media beiderseits. Im

Vordergrunde stehen später klinisch die katarrhalischen Erscheinungen. Zuletzt gleicht das Bild dem einer Sepsis.

Aus der Leichenmilz wurden Streptokokken ohne Hämolyisierungsvermögen gezüchtet. Ob es sich hier um eine primäre Infektion oder um eine Superinfektion handelt, läßt sich natürlich nicht mehr sagen, aber daß überhaupt ein Infekt vorliegt, möchten wir schon allein aus dem klinischen Verlauf als sicher annehmen.

Wir legen also dem ganzen Prozeß eine Infektion zu grunde. In der hochgradigen Wucherung des ganzen reticuloendothelialen Apparates sehen wir den Ausdruck einer reaktiven Wucherung. Wir möchten also unser Krankheitsbild als *infektiös bedingte reaktive reticuloendotheliale Hyperplasie* bezeichnen.

Die auffallende Mannigfaltigkeit und Hochgradigkeit der Reaktion ist es, was unserem Fall ein charakteristisches Gepräge gibt. Die eigenartigen Veränderungen im Thymus sind unseres Wissens in dieser Art noch nie beschrieben worden. Eine Beteiligung der Lunge ist in ähnlicher Form bisher nur in dem Falle von *Schultz*, *Wernbter* und *Puhl* gefunden worden.

Auf eine ausführliche Erörterung des Schrifttums verzichten wir und begnügen uns damit, nur diejenigen Fälle herauszugreifen, die zu dem unseren engere Beziehungen haben. Unserem Falle stehen nahe, sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch die Fälle von *Letterer*, *Krahn* und *Akiba*. Bei diesen handelt es sich auch um Kinder, bei denen eine Infektion als Ursache der reticuloendothelialen Hyperplasie sehr wahrscheinlich oder sogar sichergestellt ist (*Akiba*). Die Hochgradigkeit der Wucherung ist in den einzelnen Fällen verschieden. Im Falle *Letterer* handelt es sich um eine fast reine Hyperplasie der Reticulumzellen in den einzelnen Organen. Nur in der Leber sind auch die Endothelzellen beteiligt. Hier wurde wahrscheinlich auch der Thymus untersucht. Er war aber makroskopisch und auch mikroskopisch nicht mehr als solcher zu erkennen. Es fanden sich statt dessen große Nekroseherde und Blutungen. *Hassalsche* Körperchen waren nirgends zu entdecken. An einigen Stellen lagen große Zellen, die den gewucherten in den anderen Organen glichen. Dieser Befund erinnert im ganzen an den unseren, wenn auch wir in unserem Fall noch Reste, die das Organ als solches genau erkennen ließen, nachweisen konnten, ganz davon abgesehen, daß die makroskopische Identifizierung keine Schwierigkeiten machte. Über Lungenveränderungen wird in den genannten Fällen nichts vermerkt.

In dem Falle von *Akiba* ist die Reaktion des reticuloendothelialen Systems nicht so hochgradig, gemessen an dem Falle von *Letterer* und dem unseren. Hier sind in den Organen nur die Reticulumzellen beteiligt, die Endothelzellen und besonders die Sternzellen der Leber vollständig intakt.

Krahn stellt in seinem Fall neben hochgradiger Wucherung der Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten und Knochenmark die Beteiligung der Endothelien in diesen Organen sehr in den Vordergrund.

Ühlinger weist an Hand dieser Fälle darauf hin, daß diese Art der reticuloendothelialen Reaktion fast nur bei Kindern beobachtet wird, weil die Zellen noch umwandlungsfähiger sind und sich bedeutend leichter vermehren können.

Neben den genannten finden wir mit dem Falle von *Schultz, Wermbter* und *Puhl* viele wesentliche Übereinstimmungen im pathologisch-anatomischen Befunde, was wir durch unmittelbaren Vergleich der histologischen Präparate feststellen konnten. In der Milz stellt allerdings die knötchenförmige Wucherung der Reticulumzellen ohne Beteiligung der Sinusendothelien und die starke Neigung zur Nekrose einen Unterschied zu unserem Falle dar, der vielleicht nur graduell zu deuten ist. Die Veränderungen in der Leber und ganz besonders in der Lunge bieten viele Gleichheiten. Die verdickten Alveolarsepten, hervorgerufen durch die Wucherung der Zellen, die Masse der Zellen in den Alveolen, Gefäßen und um die Bronchien, bei starkem Zurücktreteten aller Entzündungszellen ist für beide Fälle charakteristisch. Auch die Knochenmarksveränderungen gleichen sich sehr. In dem Falle von *Schultz, Wermbter* und *Puhl* stehen Knochenveränderungen im Vordergrund des ganzen Prozesses. Hier ist es zur großzelligen Wucherung retikulärer Zellen mit spärlicher Bindegewebsentwicklung unter Zugrundegehen des blutbildenden Markes und Einschmelzung des Knochens gekommen. Alles Veränderungen, die auch wir mehr oder weniger in der Cyste im Humerus finden.

Zusammenfassung.

Bei einem Kind, welches nach dreiwöchigem Kranksein unter septischen Erscheinungen zugrunde ging, fand sich eine hochgradige Wucherung großer Zellen in Milz, Leber, Lymphknoten, Thymus, Lunge, Knochenmark und Knochen, die teils als Abkömmlinge der Reticulum- und Endothelzellen gedeutet, teils von Histiocyten bzw. Fibrocyten abgeleitet wurden. Als Ursache wird eine Infektion mit Streptokokken angenommen. Die Erkrankung wird aufgefaßt als eine infektiös bedingte reaktive Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems.

Schrifttum.

Akiba: Virchows Arch. **260** (1926). — *Aschoff*: Vortr. Path. **1925**. — *Derischonoff*: Frankf. Z. Path. **41** (1930). — *Epstein*: Virchows Arch. **253** (1924). — *Ewald*: Dtsch. Arch. klin. Med. **142** (1923). — *Goldschmidt-Isaak*: Dtsch. Arch. klin. Med. **138** (1922). — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie Bd. 1, 1. u. 2. Teil; Bd. 8. — *Krahn*: Dtsch. Arch. klin. Med. **152** (1926). — *Letterer*: Frankf. Z. Path. **30** (1924). — *Pentmann*: Frankf. Z. Path. **18** (1916). — *Sachs-Wohlwill*: Virchows Arch. **264** (1927). — *Schultz-Wermbter-Puhl*: Virchows Arch. **252** (1924). — *Seemann*: Histobiologie der Lungenalveole. Jena: Fischer 1931. — *Swirtschewskaja*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Tschistowisch-Bykowa*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Ühlinger*: Beitr. path. Anat. **83** (1930). — *Urgimow*: Zbl. Path. **42** (1928).