

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
[Direktor: Professor Dr. *Ceelen*].)

Die infektiös bedingte sog. Reticuloendotheliose im Lichte der Gewebsallergielehre.

Von

Dr. Alexander Symeonidis (Athen).

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. November 1935.)

Die Lehre von den Infektionskrankheiten hat in neuerer Zeit eine tiefgreifende Wandlung erfahren. Die bisher herrschende Theorie der „Spezifität“ der Infektionskrankheiten verliert allmählich ihre alte Starrheit. Für die Entstehung sowie die klinische und anatomische Äußerung der Krankheit wird nach der neuen Auffassung nicht nur dem krankmachenden Keime die einzige ursächliche Rolle zugesprochen, sondern ebenso der Reaktionsfähigkeit und Reaktionslage der Gewebe nach dem gegebenen Stand der immunbiologischen Verhältnisse des erkrankenden Organismus. Die gleiche Noxe kann nach dem Zustand und der Ansprechbarkeit des Organismus und seiner Gewebe ganz verschiedene Krankheitsformen hervorrufen. Während des Krankheitsgeschehens erfahren beide Gegner, der Mikro- und Makroorganismus Umwandlungen und Umstimmungen, die die morphologischen und klinischen Erscheinungen der Krankheit beträchtlich beeinflussen.

Die Erforschung der Gewebsreaktionen bei veränderten immunbiologischen Verhältnissen beim Tier und Menschen steht seit der Verknüpfung der Morphologie mit der Immunitäts- und Allergielehre im Mittelpunkt des medizinischen Interesses. Durch die Arbeiten von *Rössle* und seinen Schülern sowie von *Gerlach*, *Klinge*, *Fahr*, *Dietrich*, *Siegmund* u. a. ist eine Anzahl von charakteristischen histologischen Merkmalen, die die Gewebsveränderungen der „umgestimmten“, allergisch gewordenen Organismen kennzeichnen, bekannt geworden. Die Ergebnisse dieser experimentellen und histologischen Forschung sind sehr fruchtbar und von der größten Bedeutung für die Pathologie und die gesamte Medizin. Es sei nur an einige Krankheiten erinnert, die durch die Gewebsallergielehre zur Klarheit gebracht wurden: der Rheumatismus (*Klinge*), die sog. rheumatoiden Erkrankungen (*Rössle*), die Periarteriitis nodosa (*Gruber*), die Thrombangiitis obliterans (*Ceelen*, *Jäger*), Nierenleiden wie der Morbus Brigthii (*Fahr*), der Scharlach (*Fahr*, *Siegmund*) usw. Vor allem erlaubt die neue Lehre eine erhebliche Vertiefung unserer Kenntnisse im Wesen des Sepsis-Geschehens. Ein gutes Beispiel dafür ist

die Sepsis lenta (*Kuczynski* und *Wolf, Siegmund, Tschilikin*). Auffallend ist, daß für die infektiösen Erkrankungen, die mit Gewebsallergien einhergehen, vor allem der *Streptococcus* beschuldigt wird.

Die Befunde eines Falles, der klinisch und anatomisch als eine Krankheit sui generis auftrat und nach der histologischen Untersuchung in den Rahmen der infektiös bedingten sog. Reticuloendotheliosen gehört, haben mich veranlaßt, die Möglichkeit zu erörtern, ob es sich bei diesen Krankheitsformen um Reaktionen von „umgestimmten“ Organismen handelt, die mit allergischen Gewebsveränderungen einhergehen.

Bevor ich auf die Beschreibung meines Falles übergehe, möchte ich in Kürze auseinandersetzen, was man heute unter dem Namen „Reticuloendotheliose“ versteht. Der Name „Reticuloendotheliose“ oder kürzer „Reticulose“ hat sich im Laufe der letzten 10 Jahre allmählich in der Pathologie eingebürgert, nicht aber als Begriff einer einheitlichen Erkrankung, sondern als gemeinsame Bezeichnung von verschiedenen systemartigen Wucherungsprozessen des reticuloendothelialen Systems (R.E.S.). Diese Vereinigung von verschiedenartigen Krankheitsprozessen, über deren Wesen und Natur wir sehr wenig orientiert sind, führt zu einem Durcheinander, das dem der ehemaligen „Pseudoleukämie“ gleichzusetzen ist.

Bei der Reticuloendotheliose wird der systemartige Charakter der Proliferation der R.E.-Elemente in den Vordergrund gestellt und als eigenes Merkmal dieser Erkrankungen angesehen. Dieses ist auch der Grund, daß eine Anzahl von Untersuchern (*Goldschmid* und *Isaac, Letterer, Tschistowitsch* und *Bykowa* u. a.) ihr eine leukämische Natur zugeschrieben haben. Bekanntlich sind aber auch andere systematische Wucherungsprozesse des „aktiven Mesenchyms“, wie die Tuberkulose und Lymphogranulomatose in ihren „hämoblastotischen“ Formen, sowie auch der Typhus Systemerkrankungen des R.E.-Apparates in engerem Sinne. Auch diese Krankheiten sind Reticuloendotheliose und in diesem Sinne führt *Epstein* die Bezeichnung „Hystiocytomatosen“ ein. Heutzutage wird der Terminus Reticuloendotheliose in viel engerem Sinne gebraucht. Abgesehen von den sog. Speicherungsreticulosen, die unter dem Namen *Gaucher-, Niemann-Pick- und Schüller-Christian-*sche Krankheiten bereits gut definierte nosologische Einheiten bilden, kann man ruhig sagen, daß heute alles, was in den Rahmen der bekannten systemartigen spezifischen Proliferationen der R.E.-Elemente nicht paßt, als Reticuloendotheliose bezeichnet wird.

Bei der Durchsicht des Schrifttums fällt als erste Tatsache auf, daß die Reticuloendotheliosefälle meistens als leukämisch oder aleukämisch charakterisiert werden. Zweierlei Gründe geben den Anlaß dazu; erstens die trialistische Auffassung der Entstehung der weißen Blutzellen, die dem R.E.S. eine hämatopoetische Tätigkeit zuschreibt, und besonders

die von *Schilling* zuerst beschriebene dritte Leukämieform, die Monocytenleukämie. Diese noch nicht endgültig geklärte Streitfrage der Hämatologen über die Abstammung der Monocyten und das Vorhandensein einer dritten Leukämieform wird hier unerörtert bleiben. Tatsache ist, daß bei einer Anzahl von Fällen mit systemartiger Hyperplasie des R.E.S. ein leukämischer Blutbefund mit absoluter Vermehrung der Monocyten oder ihrer Vorstufen beobachtet wurde (*Ewald, Schwirtschewskaja, Bock und Wiede* u. a.). Diese Monocytenvermehrung im Blut, besonders, wenn sie nur eine relative ist, wie z. B. im Falle *Böhne* und *Huismans*, wird von anderer Seite (*Krahn*) nur als Monoctyose aufgefaßt und mit der Monocytenvermehrung bei Endocarditis lenta (*Schilling*), Typhus, Malaria verglichen. (Näheres über diese Frage in den Arbeiten von *Krahn, Böhne* und *Huismans* und *Bock und Wiede*.) Als zweiter wichtiger Grund für die Begründung der leukämischen Natur der Reticuloendotheliose, und zwar für diejenigen Fälle, bei denen eine Vermehrung der Monocyten im Blut ausbleibt (aleukämische Reticuloendotheliose), wurde der systemartige Charakter des Wucherungsprozesses der R.E.-Zellelemente angenommen. Die Tatsache, daß das R.E.S. vorwiegend in die Organe des hämatopoetischen Apparates eingebaut ist und die Folge von jedem Wucherungsprozeß dieses Systems eine Megalosplenie, Hepatomegalie und Lymphadenose ist, hat auch eine große Rolle dabei gespielt. Schon bei den allerersten Fällen von sog. Reticuloendotheliose neigte man dazu, diese mit den Systemerkrankungen des blutbildenden Apparates zu vergleichen. *Pentmann* (1916) bezeichnet die „Endothelhyperplasie“ seines Falles als „Systemerkrankung des blutbildenden Apparates“; *Goldschmid* und *Isaac* (1922) fassen ihren Fall, „eine systematisierte Endothelhyperplasie, die in naher Verwandtschaft zu den eigentlichen leukämischen Erkrankungen stand“, als „Gefäßwandzellen-Pseudoleukämie“ auf. *Letterer* (1924) hat als erster den Terminus „aleukämische Reticulose“ in das Schrifttum eingeführt. Mit diesem Namen bezeichnete er einen Fall von „systematischer Proliferation der Reticulumzellen“ mit Ausbleiben einer leukämischen Vermehrung der Monocyten im Blut. Es handelte sich um ein 6 Monate altes Kind, das im Verlauf einer akuten sepsisartigen Erkrankung starb.

Seitdem hat sich diese Bezeichnung im Schrifttum eingebürgert und trotz der Einwände nicht mehr beseitigen lassen. Es sei erwähnt, daß der Fall von *Letterer* und die Fälle von *Pentmann* und *Goldschmid* und *Isaac* grundverschiedene Krankheiten sind. Die beiden letzten sind chronische Erkrankungen, „reine“ Endotheliosen und werden heute zu den „dysplastischen“ Reticuloendotheliosen gerechnet. Der Fall *Letterers* war eine akute septische Krankheit, eine „infektiös-reaktive“ Reticuloendotheliose. In keinem von den drei Fällen wird eine leukämische Natur anerkannt. Das Systematische des Wucherungsprozesses wird heute nicht mehr als Beweis einer leukämischen Natur angenommen.

Vor kurzer Zeit noch war der Ausdruck „Systemerkrankungen“ gleichbedeutend mit Leukämie und ihren verwandten Erkrankungen. Die Zusammenfassung von gleichartigen Zellen und Geweben in einem System, dem R.E.S. (*Aschoff* und seine Schüler) hat uns die Erkennung des systematischen Charakters einer Anzahl von Erkrankungen, die nichts mit der Leukämie zu tun haben, ermöglicht. Die „hämoblastotischen“ Formen der Tuberkulose und Lymphogranulomatose, sowie des Typhus sind, wie schon ausgeführt, gute Beispiele von „Systemerkrankungen“ des „aktiven“ Mesenchyms. Die neue Auffassung über den Begriff „Systemerkrankung“ geht noch weiter. Nach *Rössle*, der das Mesenchym des Organismus als eine Art von weitgespanntem System betrachtet, ist auch der Rheumatismus eine Systemerkrankung des Mesenchyms.

Obwohl der Begriff „Reticuloendotheliose“ ein rein histologischer ist, sind die makro- und mikroskopischen Merkmale, die die Erkennung einer solchen Krankheit erlauben, mehr negativ als positiv. Die Diagnose wird meist per exclusionem gestellt, und zwar nach Ausschluß der bekannten Proliferationsaffektionen des R.E.S. und vor allen Dingen der Lymphogranulomatose. Von einem spezifischen, der Reticuloendotheliose eigenen histologischen Befund kann nicht die Rede sein. Das trifft selbstverständlich nicht die sog. Speicherungsreticulosen, die bereits als gut gekennzeichnete Erkrankungen erkannt sind.

Eine Übersicht im Bereich der Reticuloendotheliose ermöglicht sich nur auf Grund eines Schemas, da sie verschiedenen Fälle von Reticuloendotheliose in Gruppen eingliedert. Einteilungsversuche wurden schon von mehreren Seiten (*Epstein*, *Uehlinger*, *Ungar*) gemacht, die aber mißglückt sind, weil sie, wie *Böhme* und *Huisman*s sagen, „nur eine übersichtliche Zusammenfassung einer persönlichen Anschauung bieten, aber auf eine objektiv erwiesene Gültigkeit keinen Anspruch machen können“. Für einen schematischen Überblick dient uns am besten die Einteilung von *Uehlinger*. Diese gründet sich auf die histologischen und klinischen Merkmale der Fälle.

Er unterscheidet 4 Gruppen:

1. Die Speicherungsreticulosen,
2. die infektiös-reaktiven Reticulosen,
3. die hyperplastischen Reticulosen,
4. die dysplastischen Reticulosen.

Auf die Speicherungsreticulosen, die etwas in sich Geschlossenes darstellen, werde ich nicht weiter eingehen, obwohl es „Übergangsfälle“ zwischen diesen und den folgenden Reticuloendotheliosen gibt.

Bei den infektiös-reaktiven Reticuloendotheliosen handelt es sich um akut oder subakut verlaufende Krankheiten. Histologisch bestehen umschriebene oder diffuse, systematische Wucherungen der Reticuloendothelien, die, wie man annimmt, durch septische Infektionen hervor-

gerufen werden. Solche Fälle sind die von *Letterer*, *Akkiba*, *Krahn*, *Terplan*, *Lauritzen*, *Guizetti*, *Klostmayer*, *Roussy* und *Oberling*. Alle diese Fälle betrafen Kinder. Bei Erwachsenen wurde ein ähnlicher Fall von *Ugrumow* beschrieben und vielleicht gehört auch der Fall von *Sachs* und *Wohlwill* (I) hierher, obwohl diese dazu neigen, ihren Fall zu den „atypischen“ Lymphogranulomatosen zu rechnen.

Über die Zusammengehörigkeit der Fälle der obigen Gruppe besteht mehr oder weniger eine allgemeine Einigkeit. Über die Natur der Fälle der folgenden Gruppe gehen die Meinungen so auseinander, daß es sehr fraglich ist, ob man eine solche Gruppe zusammensetzen kann.

Nach *Uehlinger* sind die hyperplastischen Reticuloendotheliosen Vegetationsstörungen im Sinne *Kundrats*. Er beschreibt einen solchen Fall von spontaner, nicht entzündlicher, systematischer Hyperplasie der Reticulumzellen. Der Fall von *Tschistowitsch* und *Bykowa* ist nach *Uehlinger* seinem eigenen ähnlich. Dieser Fall wurde als „eine reine systemartige aleukämische Reticuloendotheliose (Reticulosis aleucaemica), die histologisch mit dem Morbus Gaucher in naher Beziehung steht“ beschrieben. *Uehlinger* aber gibt zu, daß „bei kritischer Prüfung dieser beiden Fälle, wo doch in der Vorgeschichte Infektionskrankheiten mitspielen, die Zuteilung zur Gruppe der spontanen hyperplastischen Reticuloendotheliosen nicht unbedingt sicher ist“. *Sternberg* ordnet in diese Gruppe auch die Fälle von *Sachs* und *Wohlwill* (II), *Feller* und *Risak*, *Wihmann*, *Terplan* und *Mittelbach* (Fälle 22 und 28), *Böhme* und *Huisman* ein. *Sachs* und *Wohlwill* bezeichnen ihren Fall als eine eigenartige Lymphogranulomatose. Der Fall *Wihmanns* hatte einen sehr chronischen Verlauf und ist histologisch dem Fall von *Tschistowitsch* und *Bykowa* ähnlich. Er schlägt für seinen und die ihm ähnlichen Fälle die Bezeichnung „Leukämie“ vor, weil „dieser Ausdruck wenigstens den Vorzug eines alten, bekannten Namens“ habe. *Terplan* und *Mittelbach* sehen in ihren oben erwähnten Fällen Systemerkrankungen besonderer Art, wahrscheinlich von spezifisch-entzündlicher Natur. *Böhme* und *Huisman* bezeichnen ihren Fall auf Grund einer relativen Vermehrung der Monocyten im Blut (auf 4200 Leukocyten, 27% Monocyten), der diffusen systematischen Wucherung des R.E.S. und des tödlichen Ausgangs der Erkrankung als „chronische leukämische Reticuloendotheliose“. In diese Gruppe ordnet *Parks* auch seinen ersten Fall, eine „idiopathische Reticuloendotheliose“ ein.

Histologisch zeigen alle diese Fälle große Ähnlichkeiten; diffuse und umschriebene Wucherung der R.E.-Elemente, manchmal mit einer gewissen Polymorphie und Riesenzellen. Nach *Sternberg* haben auch diese Fälle eine entzündliche Genese. Sie sind „chronische Entzündungsprozesse, welche wegen ihrem klinischen und anatomischen Verhalten zum größten Teil der Lymphogranulomatose nahestehen, aber auf Grund histologischer Besonderheiten von ihr getrennt werden müssen“.

Sternberg faßt beide Gruppen, die infektiös-reaktiven und die hyperplastischen Reticuloendotheliosen zusammen. Er meint, daß die meisten, wenn auch nicht alle Fälle akut oder chronisch verlaufende Entzündungsprozesse darstellen, die vorwiegend im lymphatischen Apparat lokalisiert sind und mit Bildung knötchenförmiger Granulome, diffuser Granulationsgewebsentwicklung oder ausgebreiteter Hyperplasie der Reticulumzellen einhergehen.

In die letzte Gruppe der sog. dysplastischen Reticuloendotheliosen werden diejenigen Fälle eingeordnet, die eher zu den echten Blastomen gehören. Eine scharfe Trennung zwischen diesen und den hyperplastischen Reticuloendotheliosen wird nicht gemacht. *Ungar* beschreibt einen Fall von hyperplastischer Reticuloendotheliose mit blastomatöser (sarkomatöser) Umwandlung der gewucherten Reticulumzellen im Humerus. In diesem Fall ist nach *Ungar* „der Übergang von einer einfachen Hyperplasie bis zu einer fortschreitenden Individualisierung und Autonomisierung zum Reticuloendotheliosarkom zu verfolgen“. Auch *Parks* sieht einen fließenden Übergang zwischen der hyperplastischen Form der Reticuloendotheliose (Parablastomatose) einerseits und den echten Blastomen (die „Reticuloendotheliosis sarcomatodes“) andererseits. Zu diesen letzten zählt er seinen dritten Fall. *Beneke* beschreibt eine Reticulosarkomatose, bei der überall die systematische Wucherung der Reticuloendothelien einen blastomatösen Charakter zeigten.

Aus dem oben Geschilderten geht hervor, daß entzündlich-reaktive Proliferationen, Granulomatosen, spontane Hyperplasien, blastomatöse und Speichervorgänge des R.E.-Apparates, die mehr oder weniger einen systematischen Charakter haben, unter dem gemeinsamen Begriff der Reticuloendotheliose zusammengefaßt werden. Schon aus diesem Grund allein ist eine Ablehnung und ein Mißtrauen gegen diese Bezeichnung, das von verschiedener Seite geäußert wurde (*Lubarsch, Hittmair, Sternberg, Letterer, Terplan* u. a.) vollkommen berechtigt. Nach *Letterer* darf dieser Ausdruck „nur dann Verwendung finden, wenn es sich um einen systematisierten Neubildungsprozeß von Reticulumzellen handelt, bei dem diese Zellen nicht zur Bildung paraplastischer Substanz, also Fasern fortschreiten“. *Sternberg* lehnt grundsätzlich die Bezeichnung Reticuloendotheliose ab und beschränkt den Bereich dieses Ausdruckes auf die Reticuloendotheliosen, die einen Entzündungsprozeß darstellen, also die Gruppen der infektiös-reaktiven und hyperplastischen Reticuloendotheliose. Uns beschäftigen hier gerade diese infektiös bedingten Reticuloendotheliosen, weil mein Fall in ihren Rahmen fällt.

Es fragt sich nun, was sind diese entzündlichen Reticuloendotheliosen, die meistens eigenartige Granulomatosen des hämatopoetischen und lymphatischen Apparates darstellen? Handelt es sich um neue, bis jetzt unbekannte Granulomatosen, also um eine oder mehrere neue spezifische Erkrankungen? Oder, wenn das letztere nicht der Fall ist (da

öfters bei solchen Fällen der Streptococcus als die pathogene Ursache der Krankheit nachgewiesen wurde), warum antwortet der Organismus und seine Gewebe bei diesen Fällen auf Einflüsse von gewöhnlichen Eitererregern durch Reaktionen von besonderer Art?

Diese ganze Frage liegt im Brennpunkt der neueren Forschungen über die Mannigfaltigkeit der Abwehrerscheinungen des Organismus auf Allgemeininfektionen, nach seinen immunbiologischen Verhältnissen und den Stand der Reaktionsfähigkeit und Reaktionslage seiner Gewebe. Der weiter unten beschriebene Fall soll in dieser Richtung als Beitrag zur Klärung dieser Fragen dienen.

Klinischer Befund.

Auszug aus der Krankengeschichte, für deren Überlassung ich Herrn Professor Dr. P. Martini (Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Bonn) danke.

T. H., ♂, 63 Jahre alt. *Vorgeschichte*: Keine Kinderkrankheiten. September 1918 hatte der Mann auf dem Rückweg aus Mazedonien 4 Malariaanfalle. Seitdem hatte er nichts mehr damit zu tun. 1919 beiderseitige Leistenoperation in Siegen. 1925 Prostataektomie. 1933 August-September waren sämtliche Drüsen geschwollen. Er lag damals nicht zu Bett, hatte kein Fieber, keine sonstigen Beschwerden. Er bekam damals etwas zum Einnehmen, worauf in 3—4 Wochen die Drüsenschwellungen verschwunden waren. (Weitere ausführliche ärztliche Angaben darüber konnten wir leider nicht erhalten.) Am 22. 12. 34 verspürte er ein Frösteln im ganzen Körper. Er hatte 38,9° T. Fast 8 Tage erbrach er alles, was er zu sich nahm. Die Temperatur sank in 2—3 Tagen wieder auf die normalen Werte. Aber er klagte über starkes Durstgefühl, Müdigkeit; Appetit sehr gering. Er konnte auch nur schlecht schlafen. Eigentliche Schmerzen hat er nicht gehabt, außer bei der Palpation des Leibes. Er spürte nur ein Druckgefühl im Leib. Gelb ist er nie gewesen. Er glaubt, an Gewicht abgenommen zu haben; gewogen hat er sich nicht.

Jetzige Beschwerden. Im Augenblick klagt er über stärkeres Durstgefühl und über Schwäche, weiter über ein Druckgefühl im Leib, besonders links in Nabelhöhe.

Allgemeinzustand. Mittelgroßer Patient in stark reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand. Befund im folgenden gekürzt. *Halstonsillen* o. B. Keine Struma, keine Drüsenschwellungen.

Leib. Etwas gespannt, aufgetrieben. In der l. Bauchseite bis unterhalb des Nabels ein scharfrandiger Tumor tastbar, der wahrscheinlich eine Milzvergrößerung darstellt. *Leber*: Scharfrandig, hart, gut tastbar, 1 Querfinger vergrößert. *Milz*: Ragt als scharfrandiger, verhärteter Tumor bis in Nabelhöhe. *Nieren* o. B.

Bewegungsapparat. In allen Gelenken aktiv und passiv frei beweglich.

Bakteriologische Blutuntersuchung (19. 1. 35) auf Typhus- oder Paratyphusbacillen war negativ. Typhus- und Bang-Agglutination negativ.

Blutbefund (15. 1. 35). Hgb. 68%. Erythro. 3,9 Mill. Leuko. 6000. Jugendl. 3%. Stab. 8%. Segm. 43%. Lymph. 41%. Mono. 5%. 22. 1. 35: Hgb. 70%. Erythro. 4 Mill. Leuko. 12400. Jugendl. 32%. Stab. 10%. Myelog. 13%. Segm. 15%. Lymph. 20%. Mono. 10%.

Klinische Diagnose. Angenommen wurde vor allem eine allgemeine Infektion kryptogenetischer Herkunft. Andererseits liegt eine Erkrankung des hämatopoetischen Apparates im Bereich der Möglichkeit, obwohl die geringe absolute Zahl der Leukocyten auffallen muß. Dafür spricht Milz- und Leberschwellung nebst Ausstrich mit Auftreten vorwiegend jugendlicher Formen der myeloischen, aber auch der lymphatischen Reihe.

Anatomischer Befund.

Sektion (Nr. 42/35). (Befund gekürzt.) *Äußere Besichtigung.* Mittelgroße, männliche Leiche. Schlechter Ernährungszustand. Blaßgelbliche Hautfarbe. Fast geschwundene Fettpolster. Geringe Muskulatur.

Innere Besichtigung. *Schädelhöhle* bietet nicht Bes. *Brust- und Bauchhöhle:* Bauchfell überall glatt und spiegelnd. Die Leber überragt den Rippenbogen um Handbreite. Die Milz steht mit ihrem unteren Rand in Nabelhöhe. Das Herz ist sehr schlaff und hat Leichenfaustgröße; aus ihm entleert sich beim Einschnneiden reichlich dunkelflüssiges Blut. Lungenschlagader frei. *Lungen:* Die linke Lunge läßt sich nur schwer aus ihren Verwachsungen lösen; ihre Oberfläche ist mit derben, bindegewebigen Fetzen bedeckt. Beim Einschnneiden fließt reichlich schäumende Flüssigkeit ab. Die Unterlappen enthalten zahlreiche bis erbsengroße Knötchen, die von dunkelroter Farbe sind und beim Einschnneiden etwas gelblichen Eiter entleeren. Die Lymphknoten am Lungeneingang sind haselnußgroß, weich, schiefergrau. Die Äste der Arteria pulmonalis sind frei, in der Wand bis linsengroße, gelblichweiße Einlagerungen. Die Luftröhrenäste sind dunkelrot verfärbt und mit zähem Schleim bedeckt. *Halsorgane:* Die Zungenschleimhaut ist rötlichgrau, deutliche Wärzchenbildung. Die Gaumenmandeln sind bohnen groß, wenig zerklüftet und entleeren beim Einschnneiden wenig gelbliche Pfröpfe. *Rachen- und Speiseröhrenschleimhaut* blau-rötlich und im unteren Teil abgeschilfert. *Luftröhrenschleimhaut* im unteren Abschnitt sehr stark gerötet und mit einem glasigen Schleim bedeckt. An der Zweiteilung gut taubeneigroße, weiche Lymphknoten, die auf dem Durchschnitt teils schwarz, teils dunkelrot gefärbt sind. *Herz:* Schlaff, beide Kammern erweitert. Wanddicke links 0,8 cm, rechts 0,2 cm. Herzinnenhaut glatt. Klappen zart. Kranzgefäße frei, mit vereinzelt gelblichen, derben Einlagerungen. *Aorta* gut elastisch, genügend weit. Die Innenhaut weist zahlreiche gelblichweiße, derbe, beertartig erhabene Einlagerungen auf, die größtenteils um die Abgänge der Intercostalararterien gelagert sind. *Milz:* 1300 g. Kapsel prall gespannt. Oberfläche ist glatt. An der Oberfläche sind mehrere vorspringende, weißliche bis gelbliche, fünfmarkstückgroße Herde, die auf dem Durchschnitt von keilförmiger Gestalt, gelber Farbe und trockener, fester Beschaffenheit sind. Die Milzpulpa ist weich, abstreifbar, dunkelrot. *Nebennieren:* Guter Lipoidgehalt der Rinde, dunkelbraunes Mark. *Nieren:* je 170 g. Kapsel gut abziehbar. Grobe Lappung der braunroten Oberfläche. *Leber:* 2650 g. In der Oberfläche 3 tiefe Längsfurchen. Auf dem Schnitt sieht man um stecknadelkopfgroße, braune Pünktchen ein grauweißes Gewebe. Mäßiger Blutgehalt. Gallenwege frei. *Magen:* An seinem Eingang sitzt in der Schleimhaut ein haselnußgroßer, mäßig derber Knoten, über dem die Schleimhaut verschieblich ist, und der auf dem Schnitt derb und grauweiß ist. An der kleinen Krümmung sitzt ein linsengroßes, gelblichweißes Knötchen von der gleichen Beschaffenheit; ein ähnliches im oberen Teil des Duodenums. *Dünn- und Dickdarm* enthalten zahlreiche vorspringende Lymphknötchen. *Lymphknoten:* Die perigastrischen, peripankreatischen und periportal Lymphknoten sind bis taubeneigroß geschwollen, von graurötlicher Farbe und markiger Beschaffenheit. Die periaortalen Lymphknoten bis erbsengroß, von braunrötlicher Farbe und mäßiger Konsistenz. Die Hals-, Axillar- und Leistenlymphknoten sind fast kaum vergrößert, von fester Konsistenz, auf dem Schnitt von grauweißlicher Farbe und fibröser Beschaffenheit. *Knochenmark:* Graurote Färbung des Knochenmarkes des Femurs. *Bauch-aorta* zeigt zahlreiche bis zehnpfennigstückgroße, beertartig erhabene, derbe Einlagerungen. Lymphknoten zu beiden Seiten der Wirbelsäule und neben dem Pankreas sind walnußgroß geschwollen und von weicher Beschaffenheit.

Durch kulturelle Untersuchung von Material aus den perigastrischen Lymphknoten wurden hämolysierende Streptokokken nachgewiesen.

Mikroskopischer Befund.

Milz. Schon bei schwacher Vergrößerung fällt eine völlige Zerstörung der normalen Struktur auf. Die *Malpighischen* Körperchen sind fast vollkommen geschwunden, und nur in weiten Abständen findet man Reste oder lockere lymphocytäre Häufchen um die Follikelarterien. Auch die Struktur der roten Pulpa zeigt sehr starke Abweichungen von der normalen Beschaffenheit. Die Milzsinus an den mehr oder weniger gut erhaltenen Stellen sind durch große Zellen fast vollkommen obliteriert. Meistens aber wird die Struktur der Pulpa durch diffuse

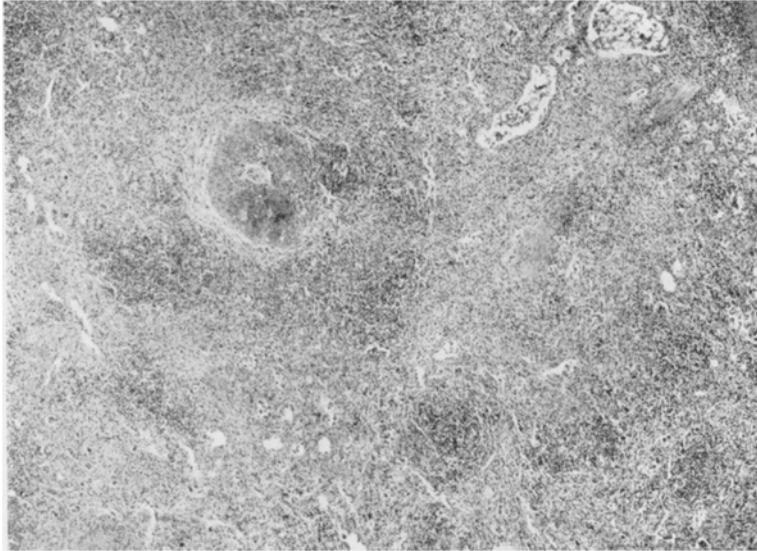


Abb. 1. Milzübersicht mit fibrinoiden Knötchen und umschriebenen granulomartigen Reticulumzellanhäufungen.

Wucherung der retikulären Elemente und ausgedehnte frische Blutungen vollkommen vernichtet. Die Trabekel sind stark verschmälert und liegen in großen Abständen auseinander. Das Herrschende zwischen allen diesen Veränderungen sind knötchenartige Zellanhäufungen, die durchschnittlich die Größe eines kleinen, bis doppeltgroßen Lymphknötchens haben. An mehreren Stellen haben diese Zellanhäufungen einen mehr diffusen Charakter, im allgemeinen aber machen sie schon bei schwacher Vergrößerung den Eindruck von kleinen und größeren Granulomen. Diese Bildungen sind in sämtlichen Bestandteilen der Milz zu finden; sie liegen zerstreut in der Pulpa. Meistens aber befinden sie sich in der Nähe von Blutgefäßen, und zwar um die Follikelarterien an Stelle der Lymphknötchen oder in ihrer unmittelbaren Nähe. Außer diesen Granulomen, die durch ihren Zellreichtum ausgezeichnet sind, sind auch Knötchen zu finden, die in ihrer Größe und Lage den beschriebenen Granulomen entsprechen, bei denen aber fast vollkommen die zelligen Bestandteile fehlen. Sie bilden sich aus einer homogenen, filzigen oder netzartigen, mit Eosin gefärbten Masse und machen den Eindruck von Nekrosen. Oft besteht nur ein Teil eines Granuloms aus dieser strukturlosen Masse, und meistens nehmen die Granulome ihren Ausgang vom Rand dieser nekroseähnlichen Gebilde (Abb. 1).

Bei der stärkeren Vergrößerung sieht man, daß die knötchenförmigen Zellanhäufungen aus dicht beieinander liegenden Zellelementen bestehen, teils mittelgroßen oder großen Zellen mit bläschenförmigem Kern und reichlichem hellen Protoplasma. Dieses ist wabig oder vakuolisiert und enthält manchmal rote Blutkörperchen oder Trümmer derselben. Manche von diesen Zellen haben einen großen Umfang, so daß sie als kleine Riesenzellen erscheinen, die meist einen großen Kern enthalten. Sie sind aber nicht mit den *Sternbergschen* Riesenzellen zu vergleichen. Auch findet man mittelgroße, dunkler gefärbte Zellen mit chromatinreichem Kern. Sie sind meistens rundlich oder länglich, zum Teil etwas eingekerbt

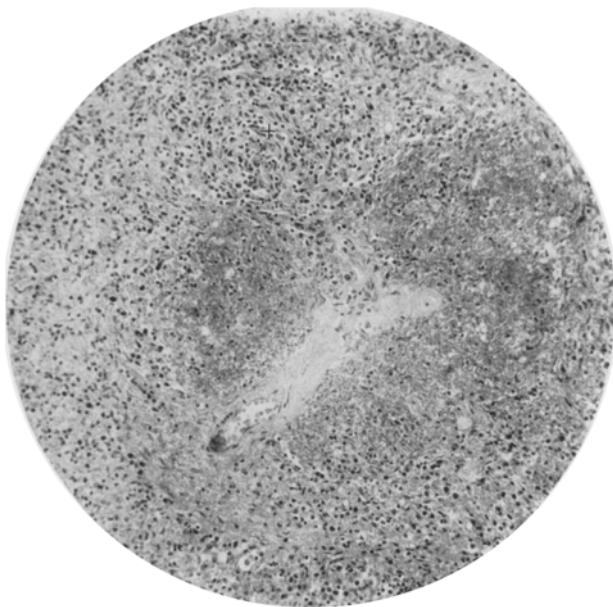


Abb. 2. Primäres fibrinoides Netzknotchen um eine hyalinisierte Arteriole mit beginnendem Wachstum eines jungen Granuloms (+).

oder auch langgezogen, hantel- und keulenförmig. Das Protoplasma ist nicht so reichlich wie bei den größeren, hellen Zellen und mehr basophil. Man sieht deutlich, daß alle diese Zellelemente verschiedene Entwicklungsstufen einer und derselben Zellart, und zwar Reticulumzellen sind. Die Kernteilungsfiguren sind nicht selten. Zerstreut zwischen diesen Zellen liegen Lymphocyten, die bei manchen Knötchen, besonders bei denen, die an der Stelle früherer Lymphknötchen liegen, reichlicher sind. Man hat den Eindruck, daß sie Reste von den durch die gewucherten retikulären Elemente zugrundegegangenen Lymphocyten sind. Hier und da sind auch Fibrocyten zu sehen, die manchmal hofartig um die Knötchen angeordnet sind.

Bei der *Tibor-Pap*-Versilberungsmethode und der *Azan*-Färbung sieht man zwischen den dichtliegenden Zellen Reticulumfasern. Überall haben die Granulome, wie auch die diffusen Zellwucherungsstellen mehr oder weniger dieselbe Struktur. Mehrere dieser Granulome neigen zur Nekrobiose. Die Zellen zeigen Degenerationsveränderungen bis zu regelrechter Nekrose. Diese nekrobiotischen Granulome sind von den oben erwähnten nekroseähnlichen Netzherden zu unterscheiden. Letztere bieten ein besonderes Interesse. Sie haben meistens die Größe der Granulome und bilden sich aus einem Netzwerk von homogenen, angequollenen Maschen,

die verschiedene Dichte haben (Abb. 2). Das ganze Gebilde nimmt bei Hämalaun-Eosin einen rosarötlichen Ton an. In diesen Knötchen sind sehr wenig zellige Elemente zu finden. Diese sind langgezogene, abgeplattete Zellen, die zwischen den homogenen Maschen des Netzwerkes liegen. In der Nähe von Blutungen finden sich zwischen den Maschen mehrere gut erhaltene Blutkörperchen. — Diese Knötchen werde ich mit Rössle als „*primäre fibrinoide Netzknoten*“ bezeichnen. Sie lassen sich am besten mit der Azan- und der Fibrinfärbung darstellen. Für das Studium ihrer Entwicklung ist die *Azan-Mallory*-Färbung besonders wertvoll. Darauf werde ich

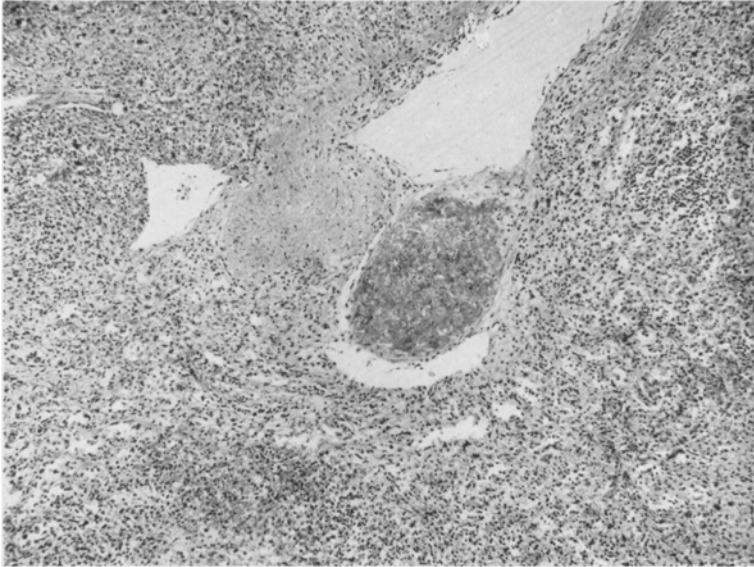


Abb. 3. Venenpolypbildung einer Milzvene durch fibrinoide Veränderung des subendothelialen Bindegewebes der Intima. Die Oberfläche des Polyps wird durch die Endothelschicht überzogen.

bei der Epikrise dieses Falles ausführlich zu sprechen kommen. Um diese Netzknoten bildet sich manchmal eine Art von Organisation aus Bindegewebszellen. Meistens wachsen am Rand dieser Gebilde ein oder mehrere Granulome auf (Abb. 2). Das Granulom in Abb. 2 befindet sich im beginnenden Stadium seiner Entwicklung. Hier hat man den Eindruck, daß die Arteriolenendothelien sich mit an dieser Zellwucherung beteiligen.

Die gewucherten Endothelien im Inneren der Milzsinus sind groß, rund oder polygonal, mit reichlich hellem Protoplasma und einem runden oder ovalen, bläschenförmigen Kern. Manche dieser Zellen sind sehr groß und enthalten zwei oder drei Kerne. Sie zeigen auch eine mäßige Erythrocytrophagocytose. Die Pulpa ist fast überall durch die gewucherten Pulpazellen, die vermehrten Reticulumfasern und die Blutungen verwischt. Die Milztrabekel sind größtenteils von den Zellelementen überwuchert.

Die Wandungen der Milzvenen zeigen kleinzellige Infiltrationen, die bis unmittelbar zur Intima vordringen. An mehreren Stellen treten sogar knospenartige Endothelwucherungen ins Lumen vor. Interessant ist der Befund einer Milzvene: eine Art Venenpolyp. Das Knötchen bildet sich aus fibrinoiden

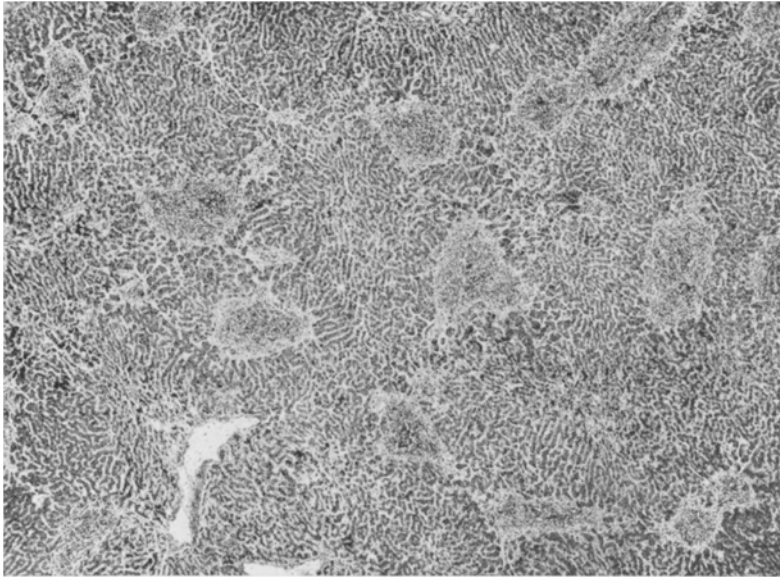


Abb. 4. Leberübersicht mit periportalen Zellinfiltrationen und Granulombildungen.

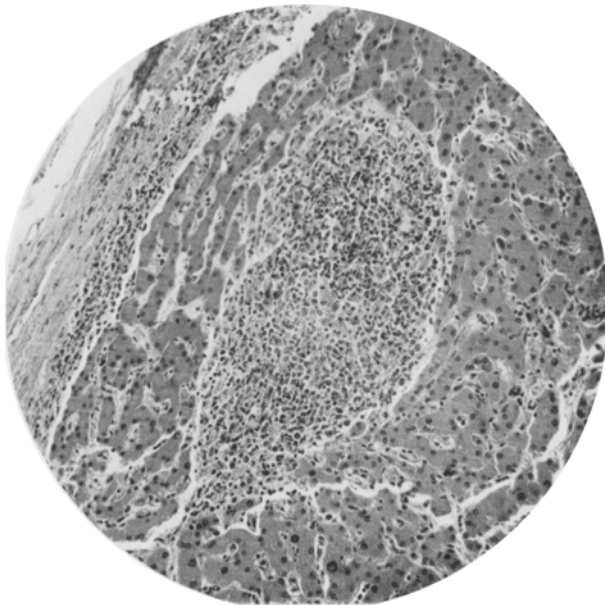


Abb. 5. Ein subkapsuläres, histiocytäres Lebergranulom.

Massen, die im subendothelialen Bindegewebe sitzen. An der dem Lumen zugekehrten Seite ist das Knötchen von der Endothelschicht überzogen (Abb. 3).

Die großen arteriellen Äste bleiben meist unverändert. Die kleineren Äste zeigen peri- und endarteriitische Veränderungen, die an manchen Stellen zu völliger Obliteration des Gefäßes führen. Die Infarktbildungen stehen im Zusammenhang mit diesen Gefäßen. Auch die Arteriolen sind verändert, und zwar die Follikelarterien. Sie zeigen eine Verquellung und Absplitterung der Gefäßwände, wie auch Auflagerungen von hyalinen Massen unter dem Endothel. Nicht selten trifft man eine vollkommene Hyalinisierung. Hier und da sieht man auch Nekrosen der Gefäßwand. Die veränderten Arteriolen sind fast immer in der Nähe der fibrinoiden

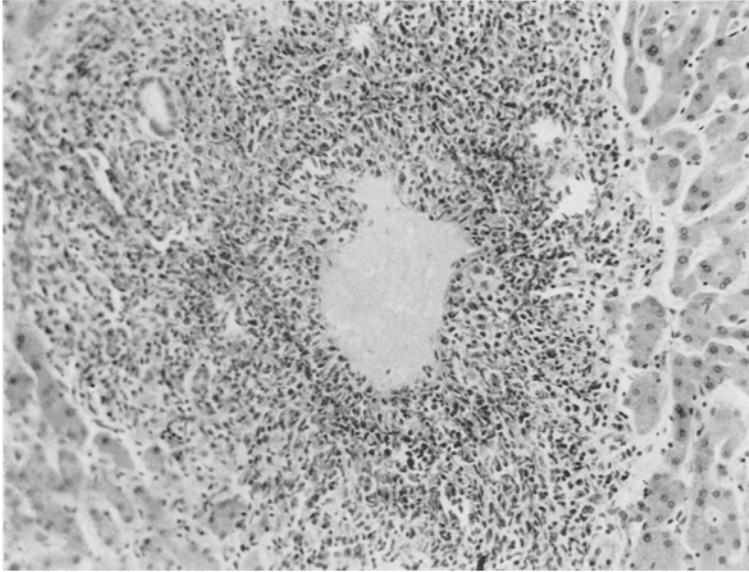


Abb. 6. Diffuse und knötchenförmige Wucherung des Intimaendothels einer Vena portae mit perivaskulären, histiocytären Infiltrationen.

Knötchen zu finden. Selten findet man vollkommen vernarbte Knötchen mit vernarbten Arteriolen.

Die Oxydasereaktion war — abgesehen von den Leukocytenansammlungen um die Infarktstellen — negativ. Geringe Mengen von Eisenpigment ließen sich mit der Eisenreaktion in den subkapsulären Abschnitten nachweisen.

Leber. In sämtlichen Leberabschnitten sind zahlreiche Zellherde von verschiedener Größe und Form verstreut (Abb. 4). Diese Zellanhäufungen lokalisieren sich hauptsächlich im periportalten Bindegewebe. Die Zellinfiltrationen sind dicht und bilden sich aus denselben retikulären Elementen wie bei den Milzgranulomen (Abb. 5). Die Blutgefäße und die Gallengänge werden von den gewucherten Zellen umschlossen. Die Äste der Vena portae sind in ihren sämtlichen Wandschichten infiltriert. Bei diesem Wucherungsprozeß der retikulären und bindegewebigen Elemente beteiligt sich auch das Endothel der Venen, so daß sehr charakteristische Bilder von Peri- und Endophlebitis zum Vorschein kommen (Abb. 6).

Schöne Granulombildungen findet man am Rand der Leberläppchen und an den Venae hepatici. Hier kann man die Entwicklung der Granulome aus einer kleinen Anhäufung von wenigen gewucherten Reticulumzellen sehen. Auch die Wandungen der Venae hepatici sind durch Granulome infiltriert. Bei manchen Venen

sieht man eine eigenartige Auflockerung der Media durch jüngere Granulome und Zellinfiltrationen, die ihren Ausgang von der Vasa vasorum nehmen. Die Endothelzellen der Venenintima sind an dieser Proliferation deutlich beteiligt. Durch umschriebene Vermehrung und Proliferation der Endothelien bilden sich kleine zellreiche Warzen, die ins Venenlumen vorspringen (Abb. 7). Einige Endothelien lösen sich ab und liegen frei im Lumen.

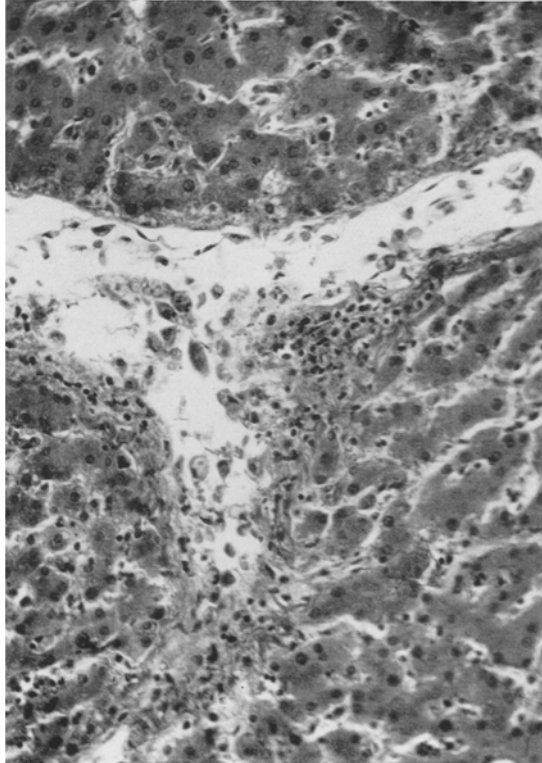


Abb. 7. Intimagranulom einer Vena interlobularis mit Lösung der gewucherten Endothelien.

Die *Kupfferschen* Sternzellen sind mäßig gewuchert. Stellenweise sind sie sehr hypertrophisch. Ihr Protoplasma ist vakuolisiert und enthält phagocytierte Erythrocyten und Leukocyten.

Bei der *Azan*-Färbung und der Versilberung kommt in den Granulomherden und in den periportal Zelinfiltraten ein reticulumreiches Substrat zum Vorschein. Die Reticulumfasern stehen in Verbindung mit den verdickten Gitterfasern der Leber. In den älteren Infiltrationsstellen nimmt das faserige Gerüst zu. Es zeigt sich eine beginnende Vernarbung.

Das Leberparenchym ist in den zentralen Abschnitten der Läppchen verfettet. In den Leberzellen findet sich ziemlich reichliches Eisenpigment.

Lymphknoten. Die Lymphknoten, die sämtlich von demselben Krankheitsprozeß angegriffen sind, lassen sich makro- und mikroskopisch in drei Gruppen

einteilen, die den drei Stadien der Entwicklung des Prozesses entsprechen. In die erste Gruppe gehören die periaortalen Lymphknoten, bei denen mikroskopisch zuerst eine starke Hyperämie auffällt. Der normale Aufbau ist im ganzen ziemlich gut erhalten. Im einzelnen aber zeigen sämtliche Bestandteile erhebliche Veränderungen. Die Sinus sind erweitert und ihre Wandzellen stark gewuchert, wie bei dem Lymphsinuskatarrh. In diesem Fall sind aber die gewucherten Sinusendothelien stärker hypertrophisch. Zwischen ihnen liegen ausgewanderte Erythrocyten. Hier und da findet man phagocytierte Erythrocyten im Protoplasma der Endothelien.

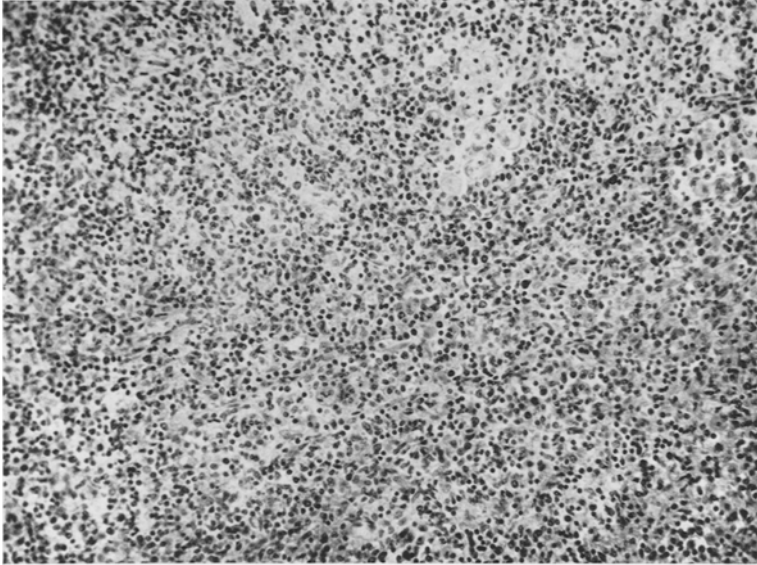


Abb. 8. Diffuse Proliferation von Reticuloendothelien eines peripankreatischen Lymphknoten.

Die Lymphknötchen sind mehr oder weniger gut erhalten, während die Reticulumzellen stark gewuchert sind. Das lymphatische Gewebe zeigt eine beginnende Hypoplasie.

Zu der zweiten Gruppe gehören die mediastinalen, die peripankreatischen und perigastrischen Lymphknoten, die makroskopisch stark gequollen waren. Hier erreicht der Prozeß seinen Höhepunkt. Die normale Struktur des Lymphknotens ist vollkommen verwischt. Statt Rindenknötchen, Marksträngen und Sinus sieht man eine diffuse Wucherung von Zellen, die auch auf die Kapsel übergreift. Im Vordergrund des Prozesses stehen die hypertrophischen Sinusendothelien und Reticulumzellen (Abb. 8). Sie liegen mit den jüngeren Formen, die schon in der Milz beschrieben wurden, gedrängt durcheinander. Bei den letzteren sind oft Teilungsfiguren zu sehen. Hier und da trifft man stark hypertrophische Reticulumzellen mit zwei oder drei Kernen. Zerstreut zwischen diesen gewucherten Zellen liegen Reste des lymphatischen Gewebes und wenige Leukocyten. Zwischen den Zellelementen läuft ein feinfaseriges, weitmaschiges Reticulum. Bei mehreren Lymphknoten ordnen sich die gewucherten reticuloendothelialen Zellen zu granulomartigen Knötchen an (Abb. 9). Hier ist auch die fibrinoide Schädigung des Reticulums zu sehen mit Netzknotchenbildung.

Zu der dritten Gruppe gehören die peripheren, und zwar die axillaren und Leistenlymphknoten. Mikroskopisch findet man hier nur Evolutionsveränderungen. Größtenteils hat sich das lymphatische Gewebe zu einer hyalinisierten Narbe umgewandelt. Zwischen den kollagenen Fasern dieses Narbengewebes liegen verdrängte und atrophische Lymphknoten. An manchen Stellen findet man knötchenförmige Bildungen, die aus spärlichen Fibrocyten und kollagenen Fasern bestehen und den Eindruck von vernarbten Granulomen machen.

Knochenmark. Es wurden Stücke aus dem Knochenmark des Femurs und der

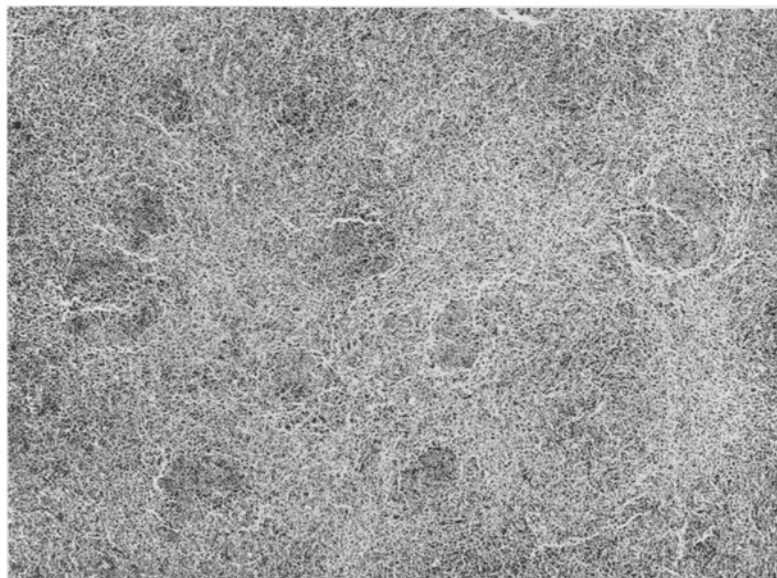


Abb. 9. Lymphknotenübersicht. Mehrere Granulome.

Wirbelkörper untersucht. Sämtliche Bestandteile des Knochenmarkes sind gewuchert. Man findet eine ziemlich starke Hämatopoese, und zwar eine Erythropoese. Von den Zellen der myeloischen Reihe sind fast nur unreife Formen zu finden. Vermehrt sind auch die Megakaryocyten. Im Vordergrund aber steht die Wucherung der retikulären Elemente. Sie ist eine diffuse oder umschriebene, mit Bildung von Granulomen, ähnlich der in den anderen Organen bereits beschriebenen. Um die kleinen Knochenmarksarterien findet man eine hofartige Ansammlung von Histioeyten.

Interessant sind die Bildungen von *fibrinoiden Herdchen* (Abb. 10), die meistens am Rand des Wucherungsprozesses zu sehen sind. Sie bestehen aus feinen, homogenen, filzigen und scholligen Massen, die eine konzentrische Anordnung haben und sich mit Eosin färben. Bei der Fibrinfärbung kommt ein feinmaschiges Fibringerüst zum Vorschein. Diese Herdchen haben den Umfang einer Knochenmarkfettkugel. Zwischen den Fäden dieser homogenen Massen liegen sehr wenige langgestreckte Kerne. Die Herdchenbildung beginnt mit einer Art von Schwellung der Reticulumfasern, die die Fettzellen im Knochenmark umspinnen. Gleichzeitig kommen wenige spindelige Zellen zum Vorschein. Durch die weitere Anlagerung von ähnlichen homogenen Massen formt sich das ganze Gebilde. Eine Homogeni-

sierung der filzigen Massen führt zu einer Art von Koagulationsnekrose, wenn nicht vorher eine Hyalinisierung dieser Massen eingetreten ist.

Mehrere Schnitte von der Milz, der Leber, den Lymphknoten und dem Knochenmark wurden nach verschiedenen Methoden für die Darstellung von Mikroorganismen gefärbt; es wurden aber keine Bakterien nachgewiesen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der übrigen Organe wurde außer einer lockeren perivaskulären Infiltration aus großen lymphocytenähnlichen Zellen in

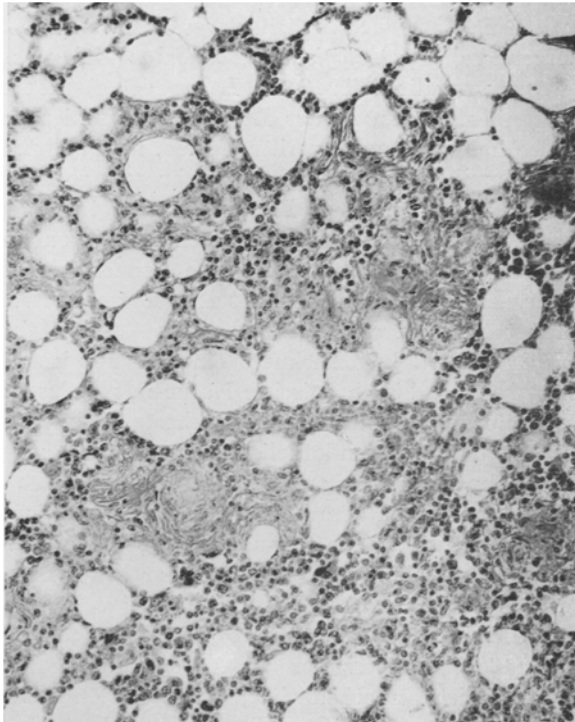


Abb. 10. Fibrinoide Herdchen des Knochenmarks.

einem Nierenpräparat nichts anderes Erwähnenswertes gefunden. Die Bronchopneumonie hatte keinen eigenartigen Charakter. Der Nierentumor war eine hypernephroide Geschwulst, der Magenpolyp ein Fibrom.

Die Tonsillen konnten leider nicht eingehend mikroskopisch untersucht werden.

Zusammengefaßt handelt es sich um einen 63jährigen Mann, dessen Krankengeschichte ziemlich unklar ist. Vor 17 Jahren Malaria, vor 10 Jahren Prostataektomie. 15 Monate vor seinem Tode bekam er eine Schwellung sämtlicher Lymphknoten ohne irgendwelche Beschwerden. Nach 4 Wochen ging die Schwellung wieder zurück. Über 1 Jahr später kam er wegen Erhöhung der Temperatur, Müdigkeit und allgemeinen Schwächezuständen ins Krankenhaus. Dort wurde ein hochgradiger Milz- und Lebertumor gefunden. Daneben bestand mäßiges, ziemlich

kontinuierliches Fieber. Blutbild: Erythrocyten 4 Millionen, Hämoglobin 70%. Die absolute Zahl der Leukocyten variierte zwischen 6000 und 12 000, mit einer Linksverschiebung und einer relativen Monocytose (10%). 7 Tage nach der Krankenhausaufnahme starb der Patient unter den Erscheinungen einer prämortalen Bronchopneumonie.

Klinisch wurde eine allgemeine Infektion kryptogenetischer Herkunft angenommen. Dabei wurde eine Erkrankung des hämatopoetischen Apparates in den Bereich der Möglichkeit gezogen.

Im Vordergrund des *pathologisch-anatomischen Befundes* stand eine Spleno- und Hepatomegalie (Milz 1300 g, Leber 2650 g) mit massenhaften knötchenförmigen Infiltraten in der Leber und anämischen Infarkten der Milz. Starke Schwellung der peritrachealen, peripankreatischen und perigastrischen Lymphknoten. Mäßige bis sehr geringe Schwellung der retroperitonealen, axillaren und Leistenlymphknoten; fibröse Umwandlung der letzteren. Graurotes Knochenmark. Bronchopneumonie in beiden Unterlappen der Lungen. Eitrige Bronchitis. Magenpolyp. Walnußgroße, hypernephroide Geschwulst der rechten Niere. Kavernom der Leber. Prostatahypertrophie.

Das *histologische Bild* kennzeichnete einen hyperplastisch-entzündlichen Prozeß subakuter bis chronischer Natur mit diffusen oder knötchenförmigen Zellproliferationen aus gewucherten, fixen Mesenchymzellen, hauptsächlich Reticuloendothelien. Diese Granulome in der Milz und in den Lymphknoten neigen zur Nekrobiose. Außerdem sind in der Milz, den Lymphknoten und dem Knochenmark eigenartige „fibrinoide Netzknotchen“ vorhanden. Die Granulome befinden sich meistens in engem Zusammenhang mit den Blutgefäßen der befallenen Organe (in der Wand oder in ihrer unmittelbaren Nähe) des hämatopoetischen Apparates. An diesem Zellwucherungsprozeß sind auch die Endothelien größerer Blutgefäße (besonders der Venen) der Milz und Leber mitbeteiligt. Es bilden sich Endothelintimagranulome. Zu erwähnen ist die Bildung von „Venenpolypen“ in der Milz. Die peripheren Lymphknoten zeigen eine diffuse oder knötchenförmige Vernarbung. Eine Neigung des Prozesses zur Vernarbung sieht man in ganz beginnenden Stadien auch in der Milz und der Leber.

Schon während der Sektion dieses Falles hatte man den Eindruck einer Erkrankung *sui generis*. Man konnte — makroskopisch wenigstens — nicht mit Sicherheit den Fall in irgendeine der bekannten systemartigen Affektionen des hämatopoetischen Apparates einordnen. Deshalb wurde er mit dem allgemeinen Ausdruck „Hämoblastose“ bezeichnet. Die mikroskopische Untersuchung hat die Eigenartigkeit des Falles bestätigt. Dieser entzündliche Proliferationsprozeß, vorwiegend der R.E.-Elemente des hämatopoetischen Apparates, der eine eigenartige Granulomatose darstellt, paßt nicht in den Rahmen der bekannten Granulomatosen. Die Lymphogranulomatose, die vielleicht mikroskopisch zu diesem

Prozeß am nächsten steht, ist mit voller Sicherheit auszuschließen. Der ganze Aufbau dieses Falles ist von dem der Lymphogranulomatose grundverschieden. Es fehlen das charakteristische Granulationsgewebe der Lymphogranulomatose und besonders die *Sternbergschen* Riesenzellen sowie die eosinophilen Zellen. Eine gewisse Polymorphie der gewucherten Zellelemente meines Falles ist keineswegs mit der Polymorphie der Lymphogranulomatose zu vergleichen. Hier fehlen die ausgedehnten, unregelmäßigen Nekrosen. Die nekrobiotischen Granulome dieses Falles sind mehr mit den Typhomen zu vergleichen. Eigenartig in diesem Fall sind die fibrinoiden Knötchen der Milz, des Knochenmarkes und der Lymphknoten.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit der Lymphogranulomatose besteht in der Neigung zur bindegewebigen Umwandlung des Granulationsgewebes, die aber hier nicht so ausgesprochen ist. Auch die Vernarbung der peripheren Lymphknoten hat nicht den Charakter der Narbenbildung wie bei der Lymphogranulomatose, bei der die Zellinfiltration und die Granulationsbildung weitergeht. Hier ist der Prozeß in den vernarbten Lymphknoten zu vollkommenen Stillstand gekommen. Auf den Mangel einer starken Infiltrationsneigung des Granulationsgewebes ist in meinem Fall das Ausbleiben eines Zusammenwachsens und Verbackens der geschwollenen Lymphknoten zurückzuführen. Aus der Ähnlichkeit, die zwischen den histologischen Bildern mancher Lymphknoten und den sog. beginnenden Stadien der Lymphogranulomatose besteht, kann man keineswegs irgendeinen Rückschluß machen; erstens, weil im Anfang jeder Granulomatose eine uncharakteristische Wucherung der Reticuloendothelien der Lymphknoten besteht und zweitens, weil an anderen Stellen meines Falles, wo der Prozeß zu voller Entwicklung kommt und sogar vernarbt, er keinesfalls den Charakter der Lymphogranulomatose annimmt.

Was die Möglichkeit anbetrifft, diesen Fall den sog. „atypischen“ Lymphogranulomatosen zuzurechnen, möchte ich auf die Arbeit *Sternbergs* über diese Frage verweisen und seine Worte wiederholen „... daß der Name Lymphogranulomatose nicht für jedes beliebige, im lymphatischen Apparat lokalisierte, sondern nur für ein ganz bestimmtes, durch den histologischen Befund charakterisiertes Granulationsgewebe Anwendung finden darf und daß sich eben auf Grund des histologischen Befundes verschiedene, oft über kleinere oder größere Abschnitte des lymphatischen Apparates ausgebreitete, chronische Entzündungsprozesse („Granulomatosen“) unterscheiden lassen.“ Anders ist der Fall, wenn wir den Begriff Lymphogranulomatose, wie *Abrikossoff* meint, als einen Sammelbegriff annehmen, der nach Ätiologie und Wesen ganz verschiedene Systemerkrankungen des lymphatischen Gewebes umfaßt. Danach aber fällt die Lymphogranulomatose in den Sammeltopf der Reticuloendotheliosen.

So lange die Lymphogranulomatose ein rein histologischer Begriff ist (*Lubarsch*), muß man sich meines Erachtens fest an die spezifischen und charakteristischen histologischen Merkmale dieses Prozesses halten. Damit ist man auch nicht gezwungen, für eine Spezifität des Erregers bei der Lymphogranulomatose einzutreten. Die für die Lymphogranulomatose charakteristischen Gewebsveränderungen sind als eine bestimmte Art von Gewebsreaktion aufzufassen, gleich, ob diese auf einen spezifischen oder unspezifischen Erreger zurückzuführen ist.

Mit der Frage der sog. atypischen Lymphogranulomatose haben sich vor kurzer Zeit auch *Skworzoff* und *Ussanowa* befaßt. Sie beschreiben drei Fälle von mikroskopisch typischen Lymphogranulomaten mit atypischen Bildern in manchen Organen. Sie meinen, „wenn derartige (atypische) Reaktionen unter gewissen Bedingungen in einzelnen Organen oder in einer besonderen Gruppe von Organen möglich ist, so liegt kein Grund vor, dieselbe Möglichkeit auch für andere ergriffene Teile des Organismus in Abrede zu stellen“. Es fragt sich nun, würden die genannten Autoren bei ihren Fällen wieder die Diagnose Lymphogranulomatose stellen (gleich ob sie sie als „atypische“ oder anders nennen wollen) wenn sie nirgendwo das typische *Paltauf-Sternbergsche* Granulom gefunden hätten? Wenn ja, dann müssen wir annehmen, daß die atypischen Reaktionen, die sie in ihren Fällen beschreiben, spezifisch und charakteristisch für die Lymphogranulomatose sind, denn sonst hätten sie kein anderes Kriterium, auf dem sie ihre Diagnose aufbauen könnten. Aber außer dem *Paltauf-Sternbergschen* Granulom sind mir wenigstens keine anderen Gewebsreaktionen bekannt, die die allgemeine Anerkennung gefunden haben, daß auch sie für die Lymphogranulomatose charakteristisch sind. Das typische Granulom bleibt immerhin das Maßgebende für die Diagnose. Will man die Fälle, wie die von *Skworzoff* und *Ussanowa*, bei denen neben dem typischen Lymphogranulom auch atypische Bilder gefunden wurden, als „atypische“ Lymphogranulomatose bezeichnen, dann muß man diesen Ausdruck nur auf diese Fälle beschränken. Für diejenigen aber und besonders für Biopsien, bei denen das typische Granulationsgewebe überhaupt fehlt, dabei aber eine Vermutung auf Lymphogranulomatose besteht, ist es meines Erachtens richtiger, von „vermutlichen“ Lymphogranulomaten oder von Alterationen, die der Lymphogranulomatose „ähnlich“ oder „verwandt“ sind, zu sprechen. So würde man sich einerseits vor den Gefahren schützen, bei Biopsien eine falsche Diagnose zu stellen und der echten Lymphogranulomatose artfremde Prozesse zuzuschreiben, und andererseits wird durch das Vermeiden des Ausdruckes „atypisch“ der Forschung auf diesem Gebiet freier Lauf gelassen, die Mannigfaltigkeit der Gewebsreaktionen bei den Infektionskrankungen besser studieren zu können.

Daraufhin möchte ich aber betonen, daß es sich bei meinem Fall weder um eine typische noch „atypische“ Lymphogranulomatose handelt.

Die Granulome haben an manchen Stellen (Milz, Lymphknoten), wie ausgeführt, eine gewisse Ähnlichkeit mit den Typhomen. Selbstverständlich hat dieser Fall — sowohl klinisch wie auch anatomisch — überhaupt nichts mit dem Typhus zu tun. Interessant ist aber, daß in mancher Hinsicht einige Veränderungen den typhösen naheliegen, wie z. B. die Intimagranulome und die fibrinoiden Herdchen des Knochenmarkes, obwohl die letzteren beim Typhus mehr den Charakter von sekundären nekrotisierenden Typhomen haben.

Der systemartige Charakter dieses infektiös-reaktiven Wucherungsprozesses des „engeren“ R.E.S. ordnet den Fall zwischen die sog. Reticuloendotheliosen. Vor einer „reinen“ Reticuloendotheliose im Sinne *Letterers* kann hier nicht die Rede sein, weil sich nicht nur paraplastische Substanzen des reticulären Gewebes bilden, sondern sich auch das Bindegewebe und das Endothel der größeren Blutgefäße an diesem Krankheitsprozeß beteiligen. *Der Fall fällt in die Gruppe der infektiös bedingten entzündlichen Reticuloendotheliosen, wie sie Sternberg zusammenfaßt.*

Ich werde darauf verzichten, diesen Fall mit einzelnen in diese Gruppe gehörenden zu vergleichen. Alles ist hier sehr verschwommen. Die Deutung der einzelnen Fälle ist verschieden, und die Aufmerksamkeit der Beschreiber wird meistens so stark von der Hyperplasie des R.E.S. gefesselt, daß ein Zusammenbringen der wirklich zusammengehörigen Fälle zu schwierig ist. Ähnlichkeiten mit meinem Fall weist der Fall 22 von *Terplan* und *Mittelbach* auf. Wenn wir den *Streptococcus* als den tatsächlichen Erreger dieser Krankheit annehmen, dann stimmt dieser Fall auch ätiologisch mit mehreren der sog. infektiös-reaktiven Reticuloendotheliose überein.

Nachdem wir orientiert sind, wo dieser Fall ungefähr hingehört, möchte ich zu der Hauptfrage dieser Arbeit übergehen, nämlich möglichst das Wesen, die Pathogenese und die tiefere Deutung dieses infektiös-reaktiven Geschehens auf Grund meiner histologischen Befunde zu klären.

Eine Reihe dieser Befunde hat mich dazu geführt, die Frage zu erörtern, ob nicht in diesem Fall eine „Umstimmung“ des Organismus, eine anatomisch erweisbare Änderung der Reaktionsfähigkeit der Gewebe besteht.

Die experimentelle Forschung der Gewebsallergie und der Morphologie der immunisatorischen Vorgänge (*Rössle* und seine Schüler, *Gerlach*, *Klinge*, *Dietrich*, *Siegmund* u. a.), wie auch die histologische Erforschung mehrerer allergischer Erkrankungen beim Menschen haben eine Reihe von Gewebsveränderungen zur Kenntnis gebracht, die charakteristisch für „umgestimmte“ Organismen mit veränderter (besonders gesteigerter) Reaktionsfähigkeit ihrer Gewebe sind.

In der Milz und den Lymphknoten wurden wiederholt bei einwandfrei allergischen Krankheiten eigenartige nekroseähnliche Netzknotchen beschrieben, die mit den ähnlichen Bildungen meines Falles übereinstimmen.

Klinge erwähnt bei Rheumatismusfällen in der Milz und den Lymphknoten „fibrinoide Quellungen des Follikelreticulums . . . , die an Nekrose erinnern und ihr wohl gleichkommen können.“ Ähnliche Veränderungen wurden in der Milz bei Sepsis lenta beschrieben (*Tschilikin*). *Meyer-Dörken* beschreibt bei einem Fall von Sepsis mit allergischer Reaktion und hyperergisch-entzündlichen Bindegewebsalterationen in Form einer Periarteritis nodosa ähnliche eigenartige feinfädig-wolkige Herde in der Milz und in den Lymphknoten. Besonders auffallend ist die Ähnlichkeit zwischen den fibrinoiden Netzknotchen eines Falles *Rössles* von „rheumatischer, periarteriitischer Granulomatose“ und denjenigen meines Falles.

Dieser Fall *Rössles* machte makroskopisch den Eindruck einer Miliartuberkulose. Die mikroskopische Untersuchung ergab den Nachweis, daß es sich um eine weitverbreitete Arteriitis bzw. Periarteriitis handelte mit rheumatischen Granulomen, Nekrosen in der Gefäßwand, fibrinoider Verquellung der Intima und anderen für die „hyperergische Entzündung“ charakteristischen Veränderungen. In der Milz fanden sich außer den tuberkelartigen Herden mit eigenartigen Nekrosen um die Follikelarterien rundliche Ansammlungen eines feinknorrigen, bei Eosinfärbung rötlichen Netzwerkes ohne Zellen, die *Rössle* als *primäre fibrinoide Netzknotchen*¹ bezeichnet. Diese Knotchen standen in Zusammenhang mit den Follikelarterien oder saßen frei in der Pulpa.

Auch bei der experimentellen Gewebsallergie hat man ähnliche Veränderungen erzeugt. *Klinge* fand bei Durchspülung isolierter Milzen sensibilisierter Kaninchen mit spezifischem Serum Veränderungen des Follikelreticulums, nämlich eine Quellung und Nekrobiose. Er führt diese Veränderungen auf die Berührung der sensibilisierten Gewebe mit dem Antigen zurück. Der Gang der Gewebsallergie spielte sich bei diesen Experimenten in bestimmten Teilen des R.E.S. ab und äußerte sich durch Alterationen des reticulären Gewebes.

Die Definition *Rössles* „primäre fibrinoide Netzknotchen“ sowie die Beschreibung *Klinges* dieser Gebilde als Quellungen des Follikelreticulums sprechen dafür, daß beide das wahre und tiefere Wesen dieses Vorganges erfaßt haben. Jedoch fehlt eine eingehende Untersuchung und Beschreibung dieser fibrinoiden Schädigung des Reticulums. Der vorliegende Fall hat mir erlaubt, diese Veränderung des Reticulums in verschiedenen Organen (Milz, Lymphknoten, Knochenmark) und mit verschiedenen Färbungsmethoden ihren Entstehungs- und Entwicklungsgang gut zu verfolgen und zu studieren. Besonders belehrende Präparate erhielt ich mit der *Azan-Mallory*-Färbungsmethode.

Die Reticulumfasern zeigen bei der *Azan*-Färbung meistens in der Umgebung kleinerer Arterien, und zwar der Follikelarteriolen, eine färberrische Umwandlung. Kleine Abschnitte dieser Fasern färben sich statt

¹ *Rössle*: Virchows Arch. 288, 812, Abb. 20.

blau rot, ohne irgendwelche Veränderung ihrer Form und ihres Verlaufes zu zeigen, während sich die Fasern in ihrem weiteren Verlauf, wie normalerweise, blau färben. Durch diese Umwandlung von mehreren sich durchflechtenden Reticulumfasern bildet sich ein kleines, feinmaschiges, rotes

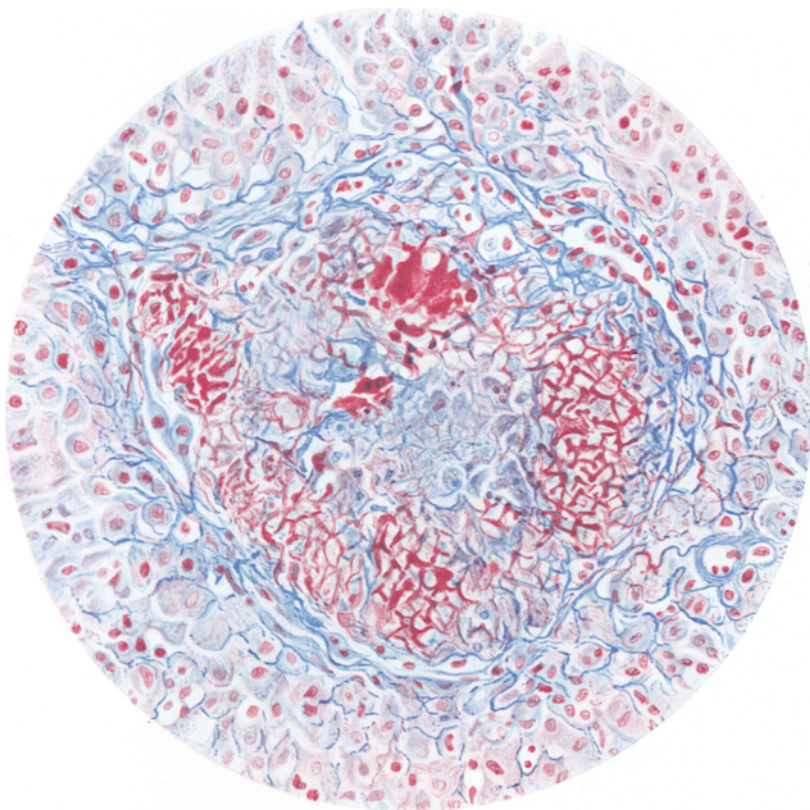


Abb. 11. Primäres fibrinoides Netzknötchen der Milz (*Azan-Mallory-Färbung*). Am Rande des Knötchens besonders rechts unten um das kleine Gefäß beginnende färbetische (fibrinoide) rote Umwandlung der feinen blau gefärbten Reticulumfasern. Das Knötchen bildet sich aus fibrinoid geschädigten, gequollenen Reticulumfasern (rote Maschen und Klumpen des Netzwerkes), zwischen denen die unveränderten Fasern sich blau färben. (Näheres im Text.)

Netzbündelchen. Der Vergleich dieser Präparate mit für Fibrin gefärbten Schnitten zeigt, daß diese Umwandlung der Fasern eine fibrinoide ist. Die Fibrinfärbung ist schon bei den beginnenden Stadien der Umwandlung positiv. Allmählich ergreift die fibrinoide Umwandlung größere Abschnitte der geschädigten Fasern, und gleichzeitig beginnt eine Quellung derselben. Durch Zunahme der Verquellung und Lokalisierung des Schadens kommt das fibrinoide Netzknötchen zu einer charakteristischen Form, nämlich eines breitmaschigen Netzes mit bei Hämalaun-Eosin

rosa-rötlich, bei van Gieson gelb und Azan leuchtend rot gefärbten Maschen (Abb. 11). Die Fibrinfärbung ist immer positiv, nicht aber in der ganzen Breite der gequollenen Fasern, sondern nur in einem Teil derselben. Die Silberimprägnation bleibt in diesem Stadium der vollen Entwicklung der fibrinoiden Schädigung der Fasern negativ. Bei den versilberten Präparaten sieht das Knötchen wie eine graubraune, verschwommene Masse aus. Die im Knötchen intakt gebliebenen Fasern lassen sich gut imprägnieren. Dasselbe gilt auch für die *Azan*-Präparate, bei denen die ungeschädigten Fasern oder Faserteile leuchtend blau zwischen den roten Maschen zum Vorschein kommen. Die fibrinoide Schädigung des Reticulums hört meistens am „Hof“ der Follikel auf. An diesen Stellen gehen die lymphocytären Elemente größtenteils zugrunde. Von den spärlichen Reticulumzellen sieht man nur zusammengeschrumpfte, abgeplattete, langgestreckte Kerne, die am Rand oder zwischen den gequollenen Fasern liegen und von ihnen verdeckt werden.

Das weitere Schicksal des Netzknötchens ist eine Homogenisierung und Umwandlung in eine Art von Koagulationsnekrose, oder die fibrinoiden Maschen gehen direkt in Hyalinisierung und Vernarbung über. Im letzteren Fall ballen sich die geschädigten Fasern zu Klumpen zusammen, die sich bei Azan blau und nach van Gieson rot färben. Bei Hämalaun-Eosin bleiben diese Klumpen ungefärbt und sehen wie homogene, glasige, hellgelbliche Massen aus. Vollkommen vernarbte Knötchen habe ich in meinen Präparaten selten gefunden.

Die obige Schilderung der fibrinoiden Umwandlung des Reticulums mit der Knötchenbildung zeigt klar, warum die Bezeichnung *Rössles* für die Gebilde „primäre fibrinoide Netzknötchen“ vorzüglich ist. Besonderen Wert lege ich auf das Wort „primär“, das einerseits das Primäre der Reticulumschädigung ausdrückt und andererseits eine scharfe Trennung zwischen diesen und anderen nekrotischen Herden macht. Diese nekrotischen Herde, die beim ersten Anblick und bei den gewöhnlichen Färbungsmethoden den primären Netzknötchen ähneln, sind zur Nekrobiose geschrittene Granulome.

Obwohl beide Gebilde, das fibrinoide Knötchen und das Granulom morphologische Erscheinungen ein und desselben Prozesses sind und meistens denselben Ausgang (Nekrobiose und Vernarbung) zeigen, besteht zwischen beiden ein sehr wesentlicher Unterschied. Sie unterscheiden sich nach der Art bzw. nach dem Grad der Gewebsreaktion auf die schädlich wirkende Ursache, die wieder von dem Grad der Gewebssensibilisierung abhängt. Die primäre fibrinoide Schädigung des Reticulums stelle ich mir als eine Art von starkem „Gewebschock“ vor, der auf die Stärke der Gewebsempfindlichkeit und die Natur des Allergens zurückzuführen ist. Die Granulombildung ist etwas „milder“, und ihre Lokalisation am Rande der Netzknötchen spricht dafür. Damit kommen wir zu der Frage: Ist das primäre fibrinoide Netzknötchen der fibrinoiden Schädigung des

kollagenen Bindegewebes beim Rheumatismus, nämlich dem „rheumatischen Frühinfiltrat“ gleichzusetzen?

Das rheumatische Frühinfiltrat, dessen Aufdeckung und genaueste Beschreibung wir *Klinge* verdanken, ist eine Entartung der mesenchymalen Grundsubstanz, die mit Aufquellung und chemischer Änderung dieser Substanz einhergeht. Mikroskopisch erscheinen diese Umwandlungen der Bindegewebssubstanz als stark lichtbrechende, wachsartige Massen, die sich teils als Fibrin färben, also eine fibrinoide Degeneration des Bindegewebes im Sinne *Neumanns*. In diesem Bindegewebsabschnitt sind die Fibrillen erhalten und lassen sich mit Silber imprägnieren. In späteren Stadien bildet sich durch Wucherung der früher zusammengeschrumpften Bindegewebszellen aus diesen fibrinoiden Herden das bekannte typische Rheumatismusgranulom.

Im Grunde genommen sind meines Erachtens das rheumatische Frühinfiltrat und das primäre fibrinoide Netzknotchen dieselbe allergische Gewebsveränderung. Die Unterschiede, die zwischen beiden bestehen, sind nicht auf Verschiedenheit des Prozesses, sondern der Gewebsart, in der sich das allergische Geschehen abspielt, zurückzuführen. Das Reticulum entspricht dem Bauschema des fetalen Mesenchyms. Das Fasernetz des retikulären Gewebes ist „indifferenter“ Natur (*Hueck*). Das kollagene Bindegewebe entspricht einer mehr differenzierten Form des Mesenchymsyncytiums. Das Wesentliche ist, daß in beiden Fällen die protoplasmatische Grundsubstanz dieselben chemisch-physikalischen Änderungen erfährt, die mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden als eine Quellung und fibrinoide Degeneration erscheint.

Eine fibrinoide Degeneration des Bindegewebes ist meist der Ausdruck einer überaus starken und konzentrierten bakteriellen Schädigung des Gewebes (*Borst*). Bei bestehender Gewebsallergie findet man dieselben Veränderungen, ohne daß im Schnitt, sowie meist durch die Kultur pathogene Keime nachgewiesen werden. In meinem Fall wurden in den Schnitten, und zwar auch an den Degenerationsstellen keine Keime gefunden. Außerdem sprechen der klinische Verlauf und das anatomische Bild der Krankheit gegen eine hohe Virulenz des Erregers, der kulturell nachgewiesen wurde. Ich fasse also die primären fibrinoiden Netzknotchen meines Falles, wie auch diejenigen der erwähnten allergischen Erkrankungen als Gewebsveränderungen auf, die auf Grund einer veränderten Reaktion des retikulären Gewebes zustandegekommen sind¹.

Denselben Prozeß stellen auch die fibrinoiden Herde der Lymphknoten und des Knochenmarkes dar. Der Unterschied, der in der Form

¹ Durch die Liebenswürdigkeit von Professor *C. Sternberg* habe ich die Gelegenheit gehabt, ein paar Präparate des Falles von *Akkiba* zu untersuchen. In der Milz bestanden ausgedehnte Nekrosen, in denen zahlreiche Streptokokken gefunden wurden. Diese Nekrosen haben überhaupt nichts mit den fibrinoiden Netzknotchen zu tun. Sie waren regelrechte ausgedehnte Gewebsnekrosen.

zwischen den Netzknotchen der Milz und den fibrinoiden Herdchen des Knochenmarkes besteht, ist auf topographische Verschiedenheiten der Einordnung des reticulären Gewebes in diesen Organen zurückzuführen.

Eine Umwandlung einer solchen fibrinoiden Reticulumschädigung in eine Granulome habe ich in meinen Präparaten nicht gesehen. Die Granulome wuchern meist vom Rand eines Netzknotchens aus, oder liegen vollkommen unabhängig von diesen im Organgewebe. Die Granulombildungen meines Falles sind nicht mit denjenigen des Rheumatismus zu identifizieren. Beim letzteren wuchern die Bindegewebszellen knotchenförmig, und zwar an der Stelle eines Frühinfiltrates mit Riesenzellbildungen, ähnlich den Fremdkörperriesenzellen. Kurzgesagt, das rheumatische Granulom stellt eine hyperergisch-entzündliche Reaktion des Bindegewebes eines sensibilisierten Organismus dar. In meinem Fall handelt es sich um eine entzündlich reaktive Zellwucherung des „engeren“ R.E.-Apparates. Die Granulome bilden sich aus gewucherten Reticuloendothelien und ihren Vorstufen. Der Prozeß verbreitet sich nicht im ganzen Mesenchym des Organismus, sondern spielt sich nur im „engeren“ aktiven Mesenchym ab. Auf diese wichtigen Merkmale werde ich weiter unten zurückkommen.

Wichtig ist, daß bei einer solchen subakut bis chronischen allgemeinen Streptokokkeninfektion der R.E.-Apparate mit einer ungewöhnlich starken Proliferation und gesteigerter phagocytärer (Erythrocytrophagie) Tätigkeit reagiert. Solche hochgesteigerten, proliferativen und funktionellen Vorgänge im R.E.S. kommen bei hochimmunisierten bzw. allergisch gewordenen Organismen vor.

Die Morphologie der immunisatorischen Vorgänge wurde in der neueren Zeit eingehend experimentell mit lebenden oder unbelebten Antigenen studiert. Trotz der verschiedenen Ergebnisse und ihrer Deutung stimmen die Befunde in der Tatsache fast immer dahin überein, daß bei den vorbehandelten Tieren das R.E.S. mit einer starken Hyperplasie, Hypertrophie und Proliferation der R.E.-Elemente, wie auch mit einer Steigerung der phagocytären Tätigkeit der Reticuloendothelien antwortet. In solchem Ausmaße kommen diese Merkmale bei nicht vorbehandelten Tieren nicht vor. Auf Einzelheiten dieser hochinteressanten Frage der Morphologie der Immunitäts- und Allergielehre kann hier nicht eingegangen werden. Des Interesses halber möchte ich erwähnen, daß diese lebhaft, proliferative und funktionssteigernde Aktivierung der R.E.-Zellelemente, die nach *Epstein* und der allgemeinen Meinung in ursächlicher Beziehung zu der Antikörperbildung steht, von *Ehrlich* anders gedeutet wird. Dieser kommt auf Grund seiner Experimente, und zwar durch Vergleich der mesenchymalen Reaktionen der mit abgetöteten Staphylokokken immunisierten Kaninchen mit dem Agglutinin-titer im Blut zu dem Schluß, daß die wuchernden Zellen des

R.E.-Apparates *nicht als Antikörperbildner* gedeutet werden können, sondern als Ausdruck einer *pathologischen Abwehrleistung* aufzufassen sind.

Es ist vor allem das Verdienst *Siegmunds*, daß die Morphologie der immunisatorisch-allergischen Vorgänge in Parallele mit dem Verhalten der Reticuloendothelien und Gefäßendothelien bei menschlichen Allgemeininfektionen gestellt wurde. Dieser Vergleich hat ihm gezeigt, daß bei menschlichen Erkrankungen Typen aufgestellt werden können, welche den Ausdruck einer charakteristischen Reaktionsweise des Mesenchyms, und zwar des „aktiven“, somit der Gefäßendothelien in Beziehung zur Immunitätslage des Organismus zeigen. Vor allem hat *Siegmund* in seine Lehre die chronische Sepsis beim Menschen, und zwar die Sepsis lenta einbezogen, die auch von *Kuczynski* und *Wolf* in dieser Hinsicht studiert wurde. Bei dieser Erkrankung sind die histologischen Befunde im hämatopoetischen und Gefäßapparate schöne Beispiele für die „umgestimmten“ Gewebsreaktionen, besonders des uns interessierenden R.E.-Apparates und der Blutgefäße.

Mein Fall, eine Streptokokkenallgemeininfektion, läßt sich vom Standpunkt der Reaktionsweise seitens des R.E.S. in Parallele mit der experimentellen Streptokokkeninfektion bei immunisierten Tieren (*Siegmund*, *Louros* u. a.) stellen. Die lebhafte proliferative und funktionssteigernde Aktivierung des „aktiven“ Mesenchyms, besonders hier des „engeren“, ist in diesem Fall noch ein Ausdruck der anatomisch nachweisbaren Änderung (Steigerung) der Reaktionsfähigkeit des Organismus. Die Ähnlichkeit in der Art der R.E.-Reaktion dieser Streptokokkeninfektion mit „spezifischen“ Erkrankungen, wie dem Typhus und der Lymphogranulomatose, wie schon angeführt, hebt die Wichtigkeit der Rolle der Körperversassung im vorliegenden Krankheitsgeschehen hervor.

Eine besondere Besprechung verdienen die Gefäßveränderungen dieses Falles, zunächst der Milzarteriolen. Die Arteriolenwände zeigen eine Verquellung und Absplitterung, wie auch Auflagerung von hyalinen Massen unter dem Endothel. An manchen Stellen findet sich eine vollkommene Hyalinisierung und Vernarbung der Arteriolen. Auch regelrechte Nekrosen der Gefäßwand sind zu sehen. Die veränderten Arteriolen sind fast ausschließlich in der Nähe oder in der Mitte eines fibrinoiden Netzknotchens zu finden. Diese Gefäßveränderungen sind nicht etwa als eine zufällig mit der Hauptkrankheit zu gleicher Zeit bestehende, sog. Arteriolsklerose aufzufassen, sondern müssen als ein wichtiges Merkmal von Gefäßschädigung des besprochenen Krankheitsprozesses gedeutet werden. Dafür spricht erstens der enge Zusammenhang der Arteriolenveränderungen, und zwar der Follikelarteriolen mit den fibrinoid geschädigten Milzreticulumherden, zweitens die Lokalisation der Schädigung fast ausschließlich in den Milzarteriolen und drittens die Stärke der Schädigung (Nekrose!), die bei der Arteriolsklerose gewöhnlich nicht

vorkommt. Diesen Milzarterienveränderungen wird eine besondere Stelle im histologischen „Systemkomplex“ der Gewebsallergien zugeschrieben (*Rössle, Klinge*). Darüber hinaus verweise ich auf die Arbeiten von *Fahr* über die Nierengefäßveränderungen.

Die Adventitiazellinfiltrationen, wie auch die Gefäßwandgranulome, die ihren Ausgang von den gewucherten Adventitiahistiocyten nehmen, sind dem Wucherungsprozeß sämtlicher R.E.-Elemente des blutbildenden Apparates gleichzusetzen. Übrigens sind solche perivaskulären histiocytären Infiltrate ein konstanter Befund bei sensibilisierten Tieren mit gesteigerter Gewebsreaktion (*Siegmund, Louros, Epstein*). Von größter Bedeutung sind die Intimaveränderungen dieses Falles, die sich am besten an den Lebervenen studieren lassen. Sie bestehen hauptsächlich in einer Wucherung des Endothels, die bald einen diffusen, bald einen umschriebenen Charakter hat. In letzterem Fall bilden sich kleine Intimagranulome durch Endothelproliferation. Die gewucherten Endothelien befinden sich in lockerem Zusammenhang, und mehrere davon liegen frei im Lumen (Abb. 7). Ob hier ein intravitale Vorgang oder eine Art von *Desmolyse* im Sinne *Rössles* vorliegt, bleibt dahingestellt. In einem Fall von Endophlebitis hepatica allergischer Natur schreibt *Rössle*, daß die Bildung der Intimaendothelgranulome mit einer Ablösung der Endothelschicht beginnt und sich eine Vermehrung der Zellen, wie in einer Gewebekultur, anschließt. Ob in meinem Fall die Intimagranulombildungen auf dieselbe Art und Weise zustande gekommen sind, konnte ich nicht feststellen. Bei anderen Gefäßen, und zwar bei Ästen der Vena portae bleibt der vielzeilige Besatz der gewucherten Endothelien in festem und engem Zusammenhang (Abb. 6).

Eine andere Art von Intimaknötchenbildung ist der „Venenpolyp“, wie ihn die Abb. 3 in einer Milzvene darstellt. Diese knötchenförmige Buckelbildung der Intima, die aus einer polypenförmigen Unterpolsterung des Endothels mit einer eosinrot gefärbten Masse besteht, ist mit einem ähnlichen Befund *Rössles* in einer Lebervene zu vergleichen¹. Diese Bildungen entstehen nach *Rössle* durch fibrinoide Veränderung des subendothelialen Bindegewebes der Intima. *Rössle* tritt mit Nachdruck für den allergisch-hyperergisch-entzündlichen Charakter der oben erwähnten Gefäßveränderungen ein, was mein Fall nur bestätigen kann.

Im Laufe der letzten Jahre wurde über die sog. Intimagranulome experimentell viel gearbeitet und diskutiert. *Siegmund* hat zuerst unsere Aufmerksamkeit auf Gefäßveränderungen besonderer Art gelenkt, die „auf bestimmten Infektionsverhältnissen mit abgestufter Giftwirkung beruhen“. Er hat bei seinen Arbeiten durch wiederholte Colibacillenbespritzungen Intimagranulome an den Milz- und besonders den Lebervenen von Kaninchen erhalten. Die *Siegmundschen* Intimagranulome sind „Endothelwucherungen, die einfacher Schwellung der Endothelien mit starkem Ödem des subendothelialen Gewebes über lokale Endotheldesquamation

¹ *Rössle*: Virchows Arch. 288, 796, Abb. 8.

mit kleinen Endotheldefekten und Fibrinthromben hinführend zu größeren, intimalen Zellproliferationen, wandständigen Monocytenpolstern und endothelüberkleideten Fibrinknötchen“. *Siegmund* verweist auf entsprechende Vorkommnisse bei menschlichen Allgemeininfektionen, bei denen bald diffus, bald herdförmig Intimaendothelwucherungen vorkommen, die nicht selten zerfallen und sich in Fibrinknötchen umwandeln. *Klinge* hat ähnliche Gefäßveränderungen bei seinen bekannten Experimenten über die Gewebsallergie erzielt.

Diese Intimagranulome, die als Ausdruck von Gewebssensibilisation und als besonderes Merkmal der Morphologie der Immunitätsreaktionen gelten, haben seitens der *Aschoffs*chen Schule eine scharfe Kritik gefunden. *Aschoff* selbst hat neuerdings das Wort ergriffen. Auf Grund der Arbeiten seiner Schüler *Kusama* und *Ewald* lehnt er eine Aktivierung der gewöhnlichen Gefäßendothelien, wie sie *Domagk*, *Oeller*, *Siegmund* und *Hammerschmid* vorbringen, ab. Nach ihm sind die *Siegmunds*chen Intimagranulome nichts anderes als kleine organisierte Thromben.

Diese Streitfrage betrifft mehr die Ergebnisse von experimentellen Arbeiten. Für uns hier ist das Wichtige, daß eine Anzahl von allergischen und spezifischen Krankheiten beim Menschen (Tuberkulose, Typhus, Lymphogranulomatose, Rheumatismus und rheumatoide Erkrankungen, Sepsis lenta usw.) mit solchen Endothelintimagranulomen einhergehen. Der vorliegende Fall, eine allgemeine Infektion höchstwahrscheinlich von Streptokokken mit mehreren Merkmalen von Gewebsallergie und starker Aktivierung des R.E.S. zeigt auch dieselben Intimaendothelproliferationen, wie die der oben genannten Erkrankungen.

Die menschliche Pathologie lehrt uns, daß beide, d. h. Intimaendothelwucherungen und allgemeine Gefäßthrombosierung mit Organisation sogar in Form von eigenartigen Erkrankungen vorkommen können. Die Endothelaktivierung dieses Falles ist ein gutes Beispiel für das erstere. Ein Beispiel für das letztere ist ein Fall von subakuter Sepsis mit ausgedehnten rückfälligen Thrombosen des größten Teils der Körpervenen und folgender Organisation mit Rekanalisation, der von Professor *Catsaras* und *Verfasser* beschrieben wurde.

Die bis jetzt besprochenen histologischen Befunde dieses Falles betrafen die aktiven Reaktionserscheinungen dieses Prozesses. Die Involution tritt mit der Vernarbung der pathologischen Gewebsbildungen ein. Die fibrinoide Reticulumdegeneration geht direkt in Vernarbung und Hyalinisierung über. Dasselbe Schicksal haben die Zellwucherungsherde. Bei diesen beginnt die Vernarbung durch Kollagenisierung des gewucherten Reticulums. In den befallenen inneren blutbereitenden Organen fanden sich nur solche beginnenden Vernarbungen. Vollkommen und regelrecht vernarbte Schädigungen waren nur in den peripheren Lymphknoten zu sehen. Diese vernarbten Lymphknoten verdienen besonders unsere Aufmerksamkeit. Mit ihren diffusen und knötchenartigen Formen zeigen sie, daß sie abgelaufene Zellwucherungsprozesse, gleich denen in den inneren Organen, sind.

Dieser Befund steht in vollem Einklang mit den Angaben des Kranken, daß er 15 Monate vor dem Tode eine Schwellung seiner Lymphknoten

(selbstverständlich der peripheren) bemerkt hat, die nach 4 Wochen zurückgegangen ist. Das Alter des Narbengewebes, das in sämtlichen befallenen Lymphknoten dasselbe ist, entspricht der Zeit, die nach dem Rückgang der Lymphknotenschwellung abgelaufen ist. *Die jetzt gefundenen Narben ohne Reaktionsmerkmale sind die Reste des damaligen abgelaufenen Wucherungsprozesses der Lymphknoten.* Diese Feststellung ist von größter Wichtigkeit. Es wird damit anatomisch bewiesen, daß diese Krankheit stufenweise verlaufen ist. Dieses spricht für eine wiederholte Anschwemmung der krankmachenden Ursache im Organismus, die die Veränderung der Gewebsreaktionsfähigkeit hervorgerufen hat.

Es fragt sich nun, ist tatsächlich der gezüchtete hämolytische Streptococcus der Erreger dieser Erkrankung? Nach der alten Auffassung der Spezifität der Infektionskrankheiten könnte eine solche Frage kaum erörtert werden. Ein gewöhnlicher Eitererreger, wie der Streptococcus, konnte nicht für eine solche sui generis Krankheit, die auf eine „Spezifität“ deutet, in Betracht gezogen werden. Unsere heutigen Kenntnisse haben nicht mehr die Starrheit der alten Lehre. Gerade der Streptococcus wird für eine Anzahl allergischer Erkrankungen mit solchen „spezifisch“ morphologischen Merkmalen beschuldigt (Rössle, Fahr u. a.). Auch experimentell wurde dasselbe mehrmals bestätigt (Kuczynski und Wolf, Dietrich, Siegmund, Swiff u. a.). Die Wandelbarkeit der Reaktionsart des Makroorganismus und der Wechsel in der Beschaffenheit des Mikroorganismus während des Krankheitsgeschehens kommt am deutlichsten bei den wiederholten Streptokokkeninfektionen (Streptococcus viridans!) zum Vorschein. Die Deutung des Rheumatismus, einer nach der früheren Auffassung κατ' ἐξοχήν spezifischen Krankheit („Rheumatismus infectiosus specificus“ Gräff), als Hyperergiephänomen gegenüber einem Streptokokkeninfekt zeigt uns die Rolle dieses Erregers für die allergischen Krankheiten.

Die oben aufgeführten Tatsachen erlauben mit der höchsten Wahrscheinlichkeit den gezüchteten Streptococcus als den Erreger der vorliegenden Krankheit anzunehmen. Außerdem muß man berücksichtigen, daß bei mehreren Fällen von sog. infektiös-reaktiver Reticuloendotheliose der Streptococcus als der pathogene Keim nachgewiesen wurde.

Es fragt sich nun, wie und warum ein Eitererreger, der Streptococcus, eine solche eigenartige Reaktion hervorgerufen hat. Diesen Prozeß kann man nicht auf eine gesteigerte Virulenz des Erregers zurückführen. Gegen eine starke Bakterienanschwemmung im Körper und Gewebe spricht das Fehlen derselben in den histologischen Schnitten. Auch eine starke Giftwirkung von Toxinen ist auszuschließen. Sowohl der klinische Verlauf, wie auch der anatomische Befund sprechen gegen einen schweren septischen Zustand, bei dem die Infektionskeime die Oberhand gewonnen haben. Gerade das Umgekehrte ist anzunehmen, daß hier eine Abschwächung der Virulenz des Erregers vorliegt. Eine solche Veränderung

des Mikroorganismus läßt sich durch die stufenweise eingetretene Erkrankung und der daraufhin erfolgten „Umstimmung“ des Organismus erklären. Der in der Kultur gewonnene hämolytische Streptococcus wurde leider in seinen Eigenschaften nicht weiter untersucht, so daß wir in bakteriologischer Hinsicht nur Vermutungen äußern können. Schlechthin gilt die Körperversfassung als Hauptfaktor für die klinische und morphologische Äußerung dieses Falles. Vielleicht ist der Streptococcus in diesem Fall nicht die einzige pathogene Ursache. Jedenfalls *liegt hier eine anatomisch nachweisbare Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus vor, die wahrscheinlich durch abgestuften Eintritt des Schadens hervorgerufen wurde. Die Änderung der Reaktionsfähigkeit ist eine gesteigerte Gewebsreaktion, also eine Hyperergie.*

Ein wichtiger Punkt dieses Falles, nämlich, welches ist die Eintrittsporte dieser Allgemeininfektion, bleibt leider ungeklärt. Darüber hätte uns vielleicht eine ausführliche mikroskopische Untersuchung der Tonsillen und des Rachenringes aufklären können, die aber leider nicht vorgenommen wurde.

Bevor ich weiter in gebührender Weise auf die Stellung dieser allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion im hyperergischen Geschehen und ihre Verhältnisse zu anderen hyperergischen Gewebsallergien eingehe, möchte ich eine Frage erörtern, die sich nach dem oben Geschilderten von selbst stellt. Ist die allergische Gewebsreaktion dieses Falles auf einen anaphylaktischen Prozeß oder auf einen immunisatorischen Vorgang zurückzuführen?

Nach Doerr und Rössle gibt es keinen Widerspruch zwischen Anaphylaxie und Immunität. Beide sind Allergieformen, und beide gehören zur Hyperergie. Sie sind Leistungssteigerungen des allergisch gewordenen Organismus. Nach Rössle (auf dessen Arbeiten ich verweise) gehört „die hyperergische Form der Allergie zu den Formen menschlicher (und tierischer) Anpassung, welche den Keim zur Krankheit in sich tragen durch die Erhöhung der Reizbarkeit; Immunität ist nur als eine Form derselben mit relativem Schutz der Gesundheit anzusehen.“ Mein Fall ist nach dem Gesagten eine Hyperergie. Ob die „hyperergische“, lebhafte, proliferative und funktionssteigernde Aktivierung des R.E.S. dabei den morphologischen Ausdruck einer Immunisierung darstellt, ist schwer zu beantworten. Die schon erwähnte, sehr beachtenswerte Meinung Ehrichs, daß die Wucherung der R.E.-Elemente bei solchen immunisatorischen Experimenten nur der Ausdruck einer pathologischen Abwehrreaktion ist, und die fibrinoiden Schädigungen des Reticulums dieses Falles, die ich als eine Art von anaphylaktischen „Gewebschock“ auffasse, führen mehr zu der Annahme, daß diese verstärkte Gewebsreaktion den Zweck hat, das Antigen zu verhaften und zu lokalisieren, wie bei den lokalen Anaphylaxien (Rössle, Gerlach, Klinge).

Daran schließt sich noch eine interessante Frage, die leider mit Sicherheit nicht beantwortet werden kann: Ist die Gewebsallergie des vorliegenden Falles eine spezifische, d. h. ist die anatomisch erweisbare Änderung der Reaktionsfähigkeit auf die wiederholte Einwirkung ein und desselben Antigens, hier des *Streptococcus*, zurückzuführen? Oder beruht die vom *Streptococcus* ausgelöste hyperergische Reaktion auf einer Sensibilisierung, die durch andersartige Antigene erworben wurde? Im letzteren Fall würde es sich um eine *Parallergie* (*Moro* und *Keller*) handeln. Da ich keinen Anhaltspunkt habe, eine der beiden Möglichkeiten zu beweisen, werde ich den Prozeß als *Pathergie* im Sinne *Rössles* bezeichnen. Der Begriff „*Pathergie*“ als Bezeichnung der Gesamtheit krankhafter Erscheinungen, welche durch veränderte Reaktionsweise des Organismus hervorgerufen sind, ist gerade für solche Fälle treffend.

Damit kehren wir zu der Hauptfrage zurück, nämlich wo diese hyperergische „*Pathergie*“ im gewebshyperergischen Geschehen einzuordnen ist.

Die aus dem normergischen Zustand heraus erworbenen Reaktionsweisen nennt *Rössle* bekanntlich Anergie (*Hypergie*) und *Hyperergie*. Von den *Hypo-* und *Anergien*, d. h. Unterempfindlichkeiten und Reaktionslosigkeiten, wissen wir sehr wenig. Am besten wurden die Überempfindlichkeiten, und zwar die uns interessierenden Gewebshyperergien, studiert. Fast alles, was man heute als allergische Gewebsreaktionen bezeichnet, sind *Hyperergien*. Als Modell der Gewebshyperergie gilt das *Arthussche* Phänomen, das eine verstärkte stürmische Entzündung darstellt, die von *Rössle* „hyperergische Entzündung“ genannt wurde. *Rössle* und seine Schüler, *Gerlach* und *Klinge* haben weiter experimentell und histologisch über die das ganze Mesenchym des Körpers ergreifende, hyperergische Entzündung, die mit charakteristischen herdförmigen Veränderungen des Bindegewebes und Blutgefäßapparates einhergeht, sorgfältig studiert. *Klinge* zeigte später, daß die wesentlichen und eigentümlichen Merkmale der experimentellen hyperergischen Entzündung mit denjenigen des rheumatischen Gewebsschadens übereinstimmen, so daß man heutzutage mit dem Ausdruck hyperergische Entzündung meistens die Bindegewebs- und Blutgefäßveränderungen, wie sie beim Rheumatismus (in weitestem Sinne) erscheinen, versteht.

Auch in meinem Fall handelt es sich, wie ich glaube, um eine hyperergische Gewebsreaktion, die aber nicht in den Rahmen der rheumatoiden Erkrankungen gehört und sich von ihnen grundsätzlich durch die Hauptlokalisation des allergischen Gewebsschadens unterscheidet. Die hyperergische Reaktion spielt sich hier fast ausschließlich im engeren „aktiven“ Mesenchym ab. Das weitere Überschreiten des Schadens auf den Gefäßapparat betrifft nur die Blutgefäße der hämatopoetischen Organe, und die Reaktion beschränkt sich auf das Intimaendothel mit geringer und beginnender Beteiligung des Intimabindegewebes (Fibrinoidgefäßpolypen!).

Freilich reagiert bei den rheumatischen Erkrankungen der R.E.-Apparat auch in derselben Art und Weise, nur quantitativ weniger als in meinem Fall. Diese Reaktion jedoch bildet einen sehr unwesentlichen Teil des rheumatischen histologischen „Systemkomplexes“. Im vorliegenden Fall wird die Form der Krankheit als nosologische Einheit, sowohl klinisch wie auch anatomisch, durch die hyperergische Reaktion des „aktiven“ Mesenchyms und der Blutgefäße des hämatopoetischen Apparates bedingt. Der Prozeß hat sich nicht weiter auf den Bindegewebs-Blutgefäßapparat des Körpers verbreitet.

Wo diese Art der Gewebshyperergie im Allergiegeschehen einzuordnen ist, lehrt uns das Experiment, und zwar am schönsten die folgende Darstellung Rössles über die Entwicklung und Verbreitung des allergisch-hyperergischen Vorganges im sensibilisierten Organismus.

„Der sensibilisierte Organismus versucht, durch hintereinandergestellte Sicherungen von eigenartig verstärkten Gewebsreaktionen das antigene Gift zu lokalisieren, zu verhaften und zu isolieren. Erstens kommt der Kurzschluß des Arthus-Phänomens an der Berührungsstelle des Allergens mit dem entzündungsbereiten Mesenchym; *wenn trotz der Sperrung durch die Mechanismen der hyperergischen Entzündung Allergen in den Kreislauf flutet, schaltet sich die Sicherung von Milz, Leber und des übrigen ‚engeren‘ Uferschutzapparates ein; gerät Allergen noch weiter in den Kreislauf, so wandelt sich die physiologische Anergie der übrigen Endothelien in Hyperergie, und wir bekommen durch Verhaftung des lebenden oder toten Giftes an die Intima die verschiedenen Gefäßwandgranulome.* Schlägt endlich durch Versagen der hyperergischen Zündung der Gefäßwand diese letzte Sicherung durch, so dringt das Allergen in die Gewebe und erzeugt, je nach seiner Art und der Form der Überempfindlichkeit verschiedenartige Organentzündung. Manchmal dürfte der Weg vom Blut ins Gewebe durch die Capillaren auch kürzer sein.“

Diese etwas schematische Darstellung des Vorganges der Gewebshyperergie im Organismus wurde auf Grund des Experimentes beim Tier zusammengestellt. Man kann selbstverständlich diesen Vorgang nicht ohne weiteres auf die menschlichen Erkrankungen übertragen. Außer den verschiedenen Momenten, die bei einer menschlichen Krankheit dazukommen und den ganzen Vorgang viel komplizierter machen, ist das Antigen hier ein lebender, vermehrungsfähiger Mikroorganismus, dessen Eigenschaften sich im Verlaufe des infektiös-septischen Geschehens ändern können. Infolgedessen kann der allergische Prozeß bei solchen Fällen viel mannigfaltiger sein. Trotzdem zeigt die oben geschilderte Darstellung des Gewebshyperergievorganges in ihrer Schärfe und Einfachheit, wo der von mir beschriebene hyperergische Prozeß einzuordnen ist, nämlich *in das Stadium der Einschaltung der „organisierten“ Abwehrgewebe (Rössle) und zugleich noch einen Schritt weiter,*

in die Phase der beginnenden Mitbeteiligung der Blutgefäße mit Umwandlung der physiologischen Anergie ihrer Endothelien in Hyperergie.

Kurz gesagt handelt es sich bei diesem Fall um eine infektiöse Erkrankung, die durch den Streptococcus hervorgerufen wird und mit einer hyperergischen Reaktion des „engeren aktiven“ Mesenchyms und der Blutgefäße (besonders ihrer Intima) des hämatopoetischen Apparates einhergeht und in Form von einer sog. infektiös-reaktiven Reticuloendotheliose erscheint.

Die Frage, warum sich bei dieser Allgemeininfektion der hyperergische Prozeß nur in den Organen und Geweben von höchster Entzündungsbereitschaft lokalisiert hat, kann nicht befriedigend beantwortet werden, solange wir nicht auf alle Einzelheiten in der Mannigfaltigkeit des septischen Geschehens (im weitesten Sinne), besonders, was den Anteil des Makroorganismus betrifft, eingedrungen sind. Auf diesem Gebiet haben *Siegmund* und *Klinge* unsere Kenntnisse sehr gefördert; immerhin bleibt noch vieles zu erforschen.

Die gebührende Stellung dieses Falles und seinesgleichen im septischen Geschehen liegt mitten in der Reihe der Zwischenstufen, die nach *Klinges* Auffassung die zwei Extreme, die septisch-eitrig-nekrotisierende Entzündung einerseits und den rheumatischen Schaden andererseits verbindet. *Daraufhin verdient diese Art von Gewebsreaktion, die in Form einer Gruppe eigenartiger Erkrankungen erscheint, eine besondere Stellung in dem Schema der septischen Erkrankungen auf Grund ihrer anatomischen Befunde* (z. B. die sehr instruktive Einteilung von *Klinge*, Tabelle 9 seiner Rheumatismus-Monographie). Der gemeinsame Name dieser Gruppe kann die vorläufig Bezeichnung „infektiös-reaktive Reticuloendotheliose“ bleiben.

Dadurch kehren wir zu der Frage der infektiös bedingten Reticuloendotheliosen zurück. Die Meinungsverschiedenheiten, die über die Natur dieser Fälle besteht, geht auch auf ihre Pathogenese zurück. Sie werden im allgemeinen als eine *starke und ungewöhnliche* Reaktion des R.E.S. auf einen septischen Infekt angesehen. Die akuten Fälle (*Akkiba*, *Krahn*, *Terplan* usw.) werden in Parallele mit der akuten Leukämie im Sinne *Sternbergs* gestellt. *Terplan* und *Mittelbach* sehen ihre Fälle (22 und 28) als eine Sonderart von spezifischen Erkrankungen an. Nach *Uehlinger* sind „alle diese Zellwucherungen cellular-retikulär-endotheliale Abwehrreaktionen gegen schwere Infekte ... Es sind ungewöhnliche Gewebsreaktionen auf eine schwere allgemeine Schädigung“, die er auf eine *besondere konstitutionelle Eigenart* des R.E.S. zurückführt. Meine Befunde zeigen, daß man für die Erklärung der ungewöhnlichen und starken Gewebsreaktion bei manchen Fällen von infektiösen Reticuloendotheliosen keine hypothetische Eigenart braucht, sondern diese Gewebsreaktionsart ist höchstwahrscheinlich auf die Tatsache einer

erworbenen Gewebsallergie zurückzuführen. Interessant ist, daß *Uehlinger* diese Reticuloendotheliosen in Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen bringt. Er schreibt: „Von diesen Fällen gibt es fließende Übergänge zu den Endothelknötchen bei Sepsis lenta, Typhus und zu den Endothelzellablösungen im Blut bei ulceröser Endokarditis.“ Freilich steht die starke oder geringe Vermehrung der Monocyten im Blut, wie in meinem Fall, im Zusammenhang mit dem Wucherungsprozeß der R.E.-Elemente, was klinische Beobachtung (z. B. Sepsis lenta, *Schilling*) und Experiment (*Siegmund*, *Louros*) wiederholt gezeigt haben. Diese Monocytosen sind meistens als nebensächliche Symptome aufzufassen. Auf die Frage, ob die leukämischen Blutbilder bei ähnlichen Fällen von Reticuloendotheliose als eine starke Monocytose aufgefaßt werden müssen, werde ich hier nicht eingehen.

Sternberg ist bei der Erklärung der Pathogenese der infektiösen Reticuloendotheliosen einen Schritt weiter gegangen und hat die Möglichkeit erörtert, ob hier eine *allergische Reaktion* vorliegt, wenn auch von grundverschiedenem Standpunkt wie in dieser Arbeit. Er stellt die Alterationen der entzündlichen Reticuloendotheliosen gleich denen der spezifischen Granulome (Tuberkulose, Syphilis, Lepra usw.). Dann zieht er auf Grund des Vergleiches sämtlicher infektiöser Granulome mit den Fremdkörpergranulomen den Rückschluß, daß die ersteren wie die letzteren entstehen, nämlich durch Wirkung der pathogenen Keime als Fremdkörper infolge ihrer Virulenzabschwächung. Diese soll durch die „Umstimmung“ des Organismus zustandekommen. Nach *Sternberg* „besteht die Allergie nicht darin, daß die Gewebe des Körpers bei chronischem Verlauf einer Infektionskrankheit (aus unbekannten Gründen) eine andere Reaktionsweise erwerben, sondern vielmehr darin, daß der Körper nach Erwerbung eines gewissen Immunitätsgrades die giftigen Substanzen mancher pathogener Bakterien so weit abzuschwächen vermag, daß diese Keime im wesentlichen als Fremdkörper besonderer Art auf die Umgebung einwirken.“ Er meint, daß der besondere Charakter jeder Granulomatose auf der Spezifität des Erregers beruht. Auch die Reticuloendotheliose sollen in dieser Art und Weise, wie sämtliche Granulomatosen, zustandekommen.

Eine weitere Besprechung der Einstellung *Sternbergs* über den Vorgang der Granulombildung und der Gewebsallergie liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Was die Reticuloendotheliosefrage anbetrifft, stimmen meine Befunde und ihre Deutung mit der Auffassung *Sternbergs* nicht überein. Wenn es sich bei den Reticuloendotheliosefällen um eine Allergie handelt, dann besteht sie in einer erworbenen, geänderten Reaktionsweise der Gewebe. Daß der Erreger auch Veränderungen erfährt, wurde schon ausgeführt. Für die Entstehung aber dieser Krankheitsform, gleichgültig ob sie auf eine angeborene Eigenart der Gewebsreaktion (*Uehlinger*), oder eine erworbene Gewebsallergie zurückgeführt wird,

so schwankt das Pendel doch immer viel mehr nach der Seite der Reaktionsweise der Gewebe und der Körperverfassung, als nach der Seite des Erregers.

Meine Absicht ist keineswegs, an Hand einer Einzelbeobachtung allgemeine Schlüsse zu ziehen, besonders in einem Gebiet wie das der Reticuloendotheliose, bei dem ein solches Durcheinander herrscht. Aus diesem und anderen oben angeführten Gründen werde ich darauf verzichten, Fälle der Literatur auszusuchen und sie mit meinem Fall zu vergleichen oder zu indentifizieren. Ich glaube, daß die Befunde meines Falles und ihrer Deutung eine Erklärung der *ungewöhnlichen* und *starken* Gewebsreaktion bei diesen Fällen, die als solche im allgemeinen anerkannt ist, während ihre Pathogenese ungeklärt bleibt, erlauben.

Es ist möglich, daß ein Teil dieser „*ungewöhnlichen*“ Gewebsreaktionen auf einen septischen, meist Streptokokkeninfekt durch eine angeborene Eigenart, besonders bei Kindern, bedingt wird. Dafür aber haben wir keinen Beweis.

Auf Grund meiner Befunde möchte ich die Aufmerksamkeit der Forscher auch auf die Möglichkeit einer erworbenen „Umstimmung“ des Organismus und besonders auf die Gefäß- und Reticulumveränderungen bei solchen Fällen hinweisen. Diese letzteren werden wenig beachtet, weil die Aufmerksamkeit der Untersucher von dem Wucherungsprozeß der R.E.-Bestandteile gefesselt wird.

Der unbestrittene entzündlich-infektiöse Charakter meines Falles bestätigt noch einmal die infektiös-reaktive Natur solcher Fälle. Wird auch die allergisch-hyperergische Natur der Gewebsreaktion, die diesen allgemeinen (meistens Streptokokken-) Infektionen den eigenartigen Charakter verleiht, auch bei anderen ähnlichen Fällen bestätigt, dann löst sich für einen Teil der sog. Reticuloendotheliosen die Frage ihrer Pathogenese und bildet sich eine gut definierte Krankheitsgruppe.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von einer eigenartigen infektiösen, höchstwahrscheinlich durch den Streptococcus hervorgerufenen Erkrankung beschrieben, die in den Rahmen der sog. infektiös-reaktiven Reticuloendotheliosen gehört.

Auf Grund des Vergleiches der histologischen Befunde dieses Falles und ähnlichen der experimentellen und menschlichen Gewebsallergie wird die Möglichkeit einer hyperergischen Reaktion des „engeren aktiven“ Mesenchyms (Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark) und der Blutgefäße des hämatopoetischen Apparates erörtert.

Der „histologische Systemkomplex“ dieses Prozesses besteht in einer lebhaften, proliferativen und funktionssteigernden (Erythrocytophagie)

Aktivierung der R.E.-Zellelemente mit Auftreten histiocytärer Granulombildung, eigenartigen fibrinoiden Netzknotchen, Milzarteriolenveränderungen, Gefäßwandgranulomen, Aktivierung des Intimaendothels der Blutgefäße mit Intimagranulombildung und fibrinoiden Veränderungen des subendothelialen Bindegewebes (Venenpolypen) und Vernarbung der Gewebsalterationen.

Es wird besonders die fibrinoide Schädigung des Reticulums, auf der die Bildung von „primären fibrinoiden Netzknotchen“ beruht, studiert. Sie wird in Parallele mit dem allergischen, fibrinoiden Schaden des kollagenen Bindegewebes (Frühinfiltrat des Rheumatismus) gestellt.

Als Grund für die „Umstimmung“ des Organismus wird der klinisch und anatomisch nachgewiesene, stufenweise Ablauf der Krankheit angenommen.

Der Gewebshyperergie (Pathergie) dieser Allgemeininfektion wird eine besondere Stellung im allergisch-hyperergischen Geschehen zugeschrieben. Die Lokalisation dieses Prozesses, die dem Fall einen eigenen Charakter verleiht, entspricht im Entwicklungs- und Ausbreitungsvorgang im Organismus dem Stadium der Einschaltung der „organisierten“ Abwehrgewebe und der beginnenden Verbreitung in dem Blutgefäßapparat. Aus diesem Grund wird eine scharfe Trennung zwischen dem hyperergischen Krankheitsprozeß dieses Falles und den rheumatischen und rheumatoïden Erkrankungen gemacht.

Diese Art von Gewebsreaktion und Erkrankungslokalisierung bei der allgemeinen Streptokokkeninfektion wird als ein besonderer Typ des mannigfaltigen Sepsisgeschehens angesehen, der in Form einer eigenartigen nosologischen Einheit erscheint.

Diese Ergebnisse dienen zur Lösung der Frage der Pathogenese der infektiös bedingten sog. Reticuloendotheliosen, die im allgemeinen als ungewöhnliche und starke Gewebsreaktionen auf septische Infekte aufgefaßt werden. Wahrscheinlich ist ein Teil davon, wie der vorliegende Fall, in die Reihe der allergischen Gewebsreaktionen einzufügen.

Schrifttum.

- Abrikossoff*: Virchows Arch. **275** (1930). — *Aschoff*: Klin. Wschr. **1935**. — *Bencke*: Virchows Arch. **286** (1932). — *Bock u. Wiede*: Virchows Arch. **276** (1930). — *Böhne u. Huismans*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Borst*: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, N. F. **31**, 1. — *Catsaras u. Symeonidis*: Virchows Arch. **286** (1932). — *Ceelen*: Arch. klin. Chir. **173** (1932). — *Dietrich*: Münch. med. Wschr. **1922**. — *Z. exper. Med.* **50** (1926). — *Domagk*: Virchows Arch. **253** (1924). — *Verh. dtsh. path. Ges.* **1925**. — *Epstein*: Med. Klin. **1925**. — *Virchows Arch.* **273** (1929). — *Ehrlich*: Beitr. path. Anat. **93** (1934). — *Ewald, D.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **142** (1923). — *Ewald, W.*: Beitr. path. Anat. **83** (1930). — *Fahr*: Virchows Arch. **232**

(1921). — Beitr. path. Anat. **85** (1930). — Klin. Wschr. **1931**. — Libman Anniversary Volumes, International Press New York 1932. — *Feller u. Risak*: Fol. haemat. (Lpz.) **43** (1931). — *Gerlach*: Virchows Arch. **247** (1923). — *Krkh.forsch.* **6** (1928). — *Goldschmid u. Isaac*: Dtsch. Arch. klin. Med. **138** (1922). — *Gruber*: Zbl. Herzkrkh. **1926**. — *Guizetti*: Virchows Arch. **282** (1931). — *Hammerschmidt*: Z. Immun.forsch. **54** (1928). — *Hittmair*: Fol. haemat. (Lpz.) **37—39** (1928—1930). — *Hueck*: Beitr. path. Anat. **66** (1920). — *Jäger*: Virchows Arch. **284** (1932). — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933) (Literatur!). — *Klostmayer*: Beitr. path. Anat. **93** (1934). — *Krahn*: Dtsch. Arch. klin. Med. **152** (1926). — *Kuczynski u. Wolff*: Klin. Wschr. **1920**. — *Kusama*: Beitr. path. Anat. **55** (1913). — *Lauritzen*: Virchows Arch. **279** (1931). — *Letterer*: Frankf. Z. Path. **30** (1924). — Über eine xanthöse Lymphogranulomatose. Jena: Gustav Fischer 1934. — *Louros u. Scheyer*: Die Bedeutung des R.E.S. für das Streptokokkensepsisproblem. Leipzig: Georg Thieme 1928. — *Lubarsch*: *Henke-Lubarschs Handbuch*, Bd. 1. — Zbl. Path. Sonderband zu **33** (1923). — *Meyer-Dörken*: Virchows Arch. **292** (1934). — *Neumann*: Virchows Arch. **144** (1896). — *Oeller*: Dtsch. med. Wschr. **1923**. — *Krkh.forsch.* **1** (1925). — *Parks*: Beitr. path. Anat. **94** (1935). — *Pentmann*: Frankf. Z. Path. **18** (1916). — *Reschad u. Schilling*: Münch. med. Wschr. **1913**. — *Rössle*: Verh. dtsh. path. Ges. **1914 u. 1924**. — Wien. klin. Wschr. **1932**. — Virchows Arch. **288** (1933). — Klin. Wschr. **1933**. — *Roussy u. Oberling*: Ref. Zbl. Path. **62** (1935). — *Sachs u. Wohlwill*: Virchows Arch. **264** (1927). — *Schilling*: Z. klin. Med. **88** (1919). — *Schwirtschewskaja*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Siegmund*: Verh. dtsh. path. Ges. **1923, 1925, 1931**. — Münch. med. Wschr. **1923 u. 1925**. — Klin. Wschr. **1922**. — *Skworzoff u. Ussanova*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Sternberg*: Beitr. path. Anat. **87** (1931). — Wien. klin. Wschr. **1933**. — *Terplan*: Verh. dtsh. path. Ges. **1929 u. 1930**. — *Terplan u. Mittelbach*: Virchows Arch. **271** (1929). — *Tschilikin*: *Krkh.forsch.* **8** (1930). — *Tschistowitsch u. Bykowa*: Virchows Arch. **267** (1928). — *Ugriumow*: Zbl. Path. **42** (1928). — *Uehlinger*: Beitr. path. Anat. **83** (1930). — *Ungar*: Beitr. path. Anat. **91** (1933). — *Wihmann*: Virchows Arch. **282** (1931).
