

Über die Eintrittspforte, den histologischen Entwicklungsgang und die Häufigkeitszunahme der malignen Granulomatose.

Von

Prof. Dr. Stanislaw Ciechanowski,

Direktor des pathol.-anatomischen Institutes der Universität Kraków (Polen).

(Eingegangen am 2. August 1938.)

In den Jahren 1922—1936 wurden in dem von mir geleiteten Institut 47 Granulomatosefälle seziert und 55 Fälle bioptisch untersucht. Die vor 1922 und im Jahre 1937 vorgekommenen Fälle mitgerechnet umfaßt mein Untersuchungsmaterial 65 sezierte und 90 bioptisch untersuchte, insgesamt ungefähr 155 Fälle. Die an diesem ziemlich reichen Material gemachten Beobachtungen erscheinen mir zur Klärung einiger noch schwiebender Fragen verwertbar.

Auf Grund meines Materials stimme ich mit der stark überwiegenden Mehrzahl der anderen Untersucher darin überein, daß die maligne Granulomatose in Anbetracht ihres klinischen und pathologisch-anatomischen Bildes den Infektionsprozessen angereicht werden muß. Die Bemühungen, die Bedeutung des Tuberkulosebacillus bei dieser Krankheit zu beweisen, erscheinen ziemlich aussichtslos und ich stimme *Bezançon* bei, daß die ätiologische Bedeutung des Tuberkulosebacillus in der Granulomatose erst dann angenommen werden könnte, wenn es gelänge, experimentell, durch Einimpfung einer reinen Tb-Kultur klassische Granulomatose (zuerst an der Impfstelle) zu erzeugen. Sonst nehme ich von einer Befprechung der oft erörterten Frage über die Art und die Spezifität des Granulomatoseerregers an dieser Stelle Abstand.

Unter den Forschern, welche die Granulomatose für eine Infektionskrankheit halten, nimmt nur die Minderzahl eine präzise Stellung bezüglich der Eintrittspforte ein. Solange die Granulomatose als eine ausschließlich das lymphatische Gewebe betreffende Systemerkrankung galt, glaubte man bekanntlich, daß außerhalb der Lymphdrüsen, in der vermeintlichen Eintrittspforte, keine morphologischen Primärveränderungen vorkommen. Man vermutete, daß sich die Eintrittspforte in der Mundhöhle oder im Pharynx bei der zuerst in den Submaxillar- und Halslymphdrüsen erscheinenden Granulomatose befindet (*Fränkel, Paltauf jun.*), bei der scheinbaren primären Granulomatose der Mesenteriallymphdrüsen in der Darmschleimhaut zu suchen sei (*Josselin de Jong, Térplun und Mittelbach, Eberstadt, Siegmund*) und im Bereiche der Atmungswege (*Fränkel*) oder in den Lungen (*Held, Versé, Moolten*) bei scheinbarer primärer Granulomatose der Bronchial- und Mediastinallymphdrüsen

vorhanden sei, endlich im Bereiche der weiblichen Genitalorgane (*Fränkel*) und in der Haut (*Kren*) liegen könnte.

Diese Vermutungen fanden eine Bestärkung erst in den Fällen, in denen ein echter Primärkomplex analog dem tuberkulösen Primärkomplex, dessen erstes Glied in der Eintrittspforte, dessen zweites in der regionären Lymphdrüse entsteht, festgestellt wurde. Derartige Granulomatosefälle werden jedoch noch immer von manchen Forschern in Frage gestellt, da z. B. die Darmgranulomatose bei gleichzeitigen Veränderungen der Mesenteriallymphdrüsen (während die anderen Organe frei sind) als sekundärer, von den Lymphdrüsen auf die Darmwand übergreifender Prozeß aufgefaßt wird, insbesondere, falls die Lymphdrüsenveränderungen über diejenigen des Darmes *räumlich* überwiegen und deshalb früher entstanden zu sein scheinen. Als endgültiger Beweis für das Vorkommen von primären Granulomatoseveränderungen in der Eintrittspforte werden deshalb solche Sektionsfälle verlangt, in denen entweder die Veränderungen ausschließlich die Eintrittspforte betreffen, d. h. sogar die regionären Lymphdrüsen frei lassen, oder in denen die Veränderungen in der Eintrittspforte über die Lymphdrüsenveränderungen räumlich deutlich überwiegen. Das räumliche Überwiegen des ersten Gliedes des Primärkomplexes über das zweite Glied, d. h. über die Lymphdrüsenveränderungen, wird freilich bei der Tuberkulose heutzutage nicht mehr bei Bestimmung der Eintrittspforte verlangt. Es liegt kein triftiger Grund vor, bei der Granulomatose eine ähnliche Auffassung auszuschließen. Da ein räumliches Überwiegen des zweiten, später entstandenen, d. h. des Lymphdrüsengliedes, über das primäre, öfters ganz kleine, von dem Lungenhilus weit im Bereiche eines kleinen Bronchus liegende Lungenglied des Primärkomplexes in der Tuberkulose keineswegs zu Ausnahmen gehört, so wäre jedenfalls angezeigt, bei der Granulomatose der Bronchial- und Mediastinaldrüsen die Lungen ebenso aufs genaueste zu untersuchen, wie dies manchmal bei der Tuberkulose unbedingt gemacht werden muß, um das kleine Lungenglied des Primärkomplexes entdecken zu können. Übrigens, solange angenommen wird, daß der Tb-Bacillus die Schleimhaut durchdringen kann ohne in derselben greifbare morphologische Veränderungen zu hinterlassen, die er erst in den regionären Lymph-, z. B. Bronchial- oder Mesenterialdrüsen hervorruft, wäre ähnliches auch bezüglich der Granulomatose nicht von der Hand zu weisen.

Von *Terplan* wurde schon im Jahre 1922 ein Fall von „primärer“ Lungengranulomatose veröffentlicht, der jedoch von ihm später (1929) vorsichtiger nur als „isolierte“ Lungengranulomatose bezeichnet wurde. Dagegen hat z. B. *Sachs* im Jahre 1935 seinen Fall entschieden für primäre Lungengranulomatose gehalten und ihn auch so benannt.

Die scheinbar primären granulomatösen Veränderungen der Submaxillar- und Halslymphdrüsen erscheinen in einem anderen Licht,

seitdem *Gräff* granulomatöse Veränderungen des Epipharynx und der Nasennebenhöhlen beschrieben hat. Er erachtet es als unumstößliche Tatsache, daß die Granulomatose immer mit einem Primärkomplex beginnt. Für die obengenannten Drüsengruppen dürfte übrigens die Pforte und das erste Glied des Primärkomplexes bei einer genauen Untersuchung auch in der Mundhöhle, in den Tonsillen¹ oder im Pharynx zu finden sein.

Wenn auch die *klinisch* scheinbar primäre Granulomatose der Achseldrüsen bezüglich der Eintrittspforte rätselhaft erscheint, so muß doch in solchen Fällen die Frage aufgeworfen werden, ob es sich tatsächlich um eine isolierte Granulomatose jener Drüsengruppen handelt und ob dies am Seziertische bestätigt wurde. Denn ich habe in meinem Sektionsmaterial die Achsel- bzw. Inginaldrüsen nur bei Granulomatose der inneren Lymphdrüsen oder bei generalisierter Granulomatose verändert vorgefunden, bin aber einer isolierten Granulomatose jener Lymphknoten niemals begegnet. Es kann übrigens eine eventuelle Eintrittspforte in den Urogenitalorganen bzw. in der Haut nicht von der Hand gewiesen werden, insbesondere in Anbetracht der Fälle von isolierter Hautgranulomatose (*Hüvelhorn*, nach *Sternberg*) und von isolierter einseitiger Mammagranulomatose (*Kückens*, *Risak-Kreibig*). Von *Aschoff* wird jüngst (Handbuch 1936) das sichere Vorkommen der Eintrittspforte der Granulomatose in den weiblichen Genitalorganen und in der Haut angenommen. Will man die Analogien mit der Tuberkulose unberücksichtigt lassen und bezüglich der Eintrittspforte der Granulomatose sichere Schlüsse ziehen, dann bleibt nur der eine Weg übrig, nämlich die noch ziemlich spärliche Zahl der Fälle von lokal auf die von sonstigen Infektionskrankheiten her bekannten Pforten beschränkter Granulomatose, durch Veröffentlichung von neuen Beobachtungen zu ergänzen. Die bisherigen diesbezüglichen Beobachtungen betreffen fast ausschließlich die Magen- und Darmgranulomatose. Bis zum Jahre 1928 wurden von *Frl. Coronini* nur 14 Fälle im Schrifttum vorgefunden; unter diesen 14 Fällen müssen jedoch 9, durch Leichensektion nicht kontrollierte Operationsfälle ausgeschieden werden, und nur die übrigen 5 Fälle ist *Coronini* geneigt, als sichere Granulomatosefälle anzuerkennen. Die Fälle werden von *Coronini* übrigens nicht als „primäre“ sondern vorsichtshalber als „isolierte“ Granulomatose bezeichnet. Einer ähnlichen vorsichtigen Bezeichnung bedient sich *Sternberg* sogar in seiner letzten Arbeit (vom Jahre 1936), in der er von „örtlich beschränkter“ Granulomatose spricht und den Namen „sogenannte“ isolierte primäre“ Darm- bzw. Magengranulomatose nur

¹ *Nachtrag bei der Korrektur.* Unlängst hat *Bingold* (Deutsch. Arch. klin. Med. 182. H. 3. 1938) vier Fälle von primärer Tonsillengranulomatose veröffentlicht, die mit einer Angina begannen. Er gibt an, daß einige tonsillektomierte Fälle über 3 Jahre rezidivfrei geblieben sind und fordert, daß man extirpierte Tonsillen möglichst häufig auf Granulomatose untersucht.

in Parenthese anführt, obwohl die Zahl der sicher primären seit 1928 veröffentlichten Fälle zugenommen hat und *Sternberg* selbst den Zusammenstellungen von *Coronini*, *Vasiliu*, *Dudits*, *Josselin de Jong*, *Omodei Zorini*, spätere Fälle von *Popper*, *Weber*, *Bode*, *Nowicki*, ja sogar seinen eigenen, von *Baumgartner* publizierten Fall, hinzufügt. Von meinem Schüler *Laszczka* wurde bis zum Jahre 1932 die Zahl von 32 sicher primären Magen- bzw. Darmgranulomatosfällen im Schrifttum festgestellt, dazu kommen noch die späteren Fälle von *Bincer* und *Penecke*, *Sarhage*, *Supino*, *Mittelbach*, *Fullon* und *Busser*, *Heilmann*, *Sussig*, *Paltauf* jun. (2 Fälle), *Stojakowski* (Fall Nr. 2), vielleicht auch die (4 Fälle) von *Pape*, *Werthemann*, *Efskind* (2 Fälle).

Insgesamt sind jedoch bis heute kaum mehr als etwa 50 Fälle primärer Magen- bzw. Darmgranulomatose bekannt.

Aus dem Grunde fühle ich mich veranlaßt vier selbstbeobachtete Fälle anzuführen:

I. Im Jahre 1929 stand eine 63jährige Hausbedienstete, die über ein Gefühl von Schwere und über Bauchschmerzen sowie häufiges Urinieren klagte, in der chirurgischen Abteilung des St. Lazarus-Staatskrankenhauses in Krakau in Behandlung. Objektiv wurde damals in der Umbilicalgegend durch die Bauchdecken ein harter unbeweglicher Tumor festgestellt, und auf Grund der Ergebnisse der beiderseitigen Pyelographie eine Hufeisenniere angenommen. Da aber sonst (bei Cystoskopie und Funktionsprüfungen der Nieren) keine Veränderungen im Harnapparate festgestellt werden konnten, wurde die Kranke aus dem Spital entlassen. Im Jahre 1931 meldete sich die Kranke wegen starker, auch 5mal binnen 24 Stunden auftretender, von Nahrungsaufnahme und Tageszeit unabhängiger Bauchschmerzen, eines häufigen Meteorismus nach dem Essen, anhaltender Obstipation und häufigen Urinierens abermals zur Spitalbehandlung in der Abteilung I A des Spitals. Objektiv: Abmagerung, Leber zwei Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens palpabel; drei Fingerbreiten unterhalb des rechten Rippenbogens war ein harter, schmerzhafter, bei Bauchdeckenspannung verschwindender Tumor fühlbar, der die Größe einer Kinder hand hatte. Periphere Lymphdrüsen nicht vergrößert. Im Harnsediment zahlreiche Leukocyten, einige Erythrocyten, einzelne Blasen- und Nierenbeckeneipithelien; nach einer Woche ging die Zahl der Leuko- und Erythrocyten zurück. Im Blute Wa.R. und Meinicke negativ, 4 410 000 Erythrocyten, 80% Hb, Index 0,9; ein Leukocytenbild wurde nicht bestimmt. Im sauren, spärlichen, in nüchterneu Zustand herausgeheberten Mageninhalt Kongo-R und Uffelmann negativ. Eine halbe Stunde nach dem Probefrühstück pumpte man etwa 100 Kubikzentimeter eines sauer reagierenden Inhalts mit unverdaulichen Semmelstücken heraus; Kongo O, Uffelmann O. L.: O. C.: 5, A: 20, zahlreiche Amylumkörner und Detritus. Röntgenologisch: Magen ziemlich stark heruntergerückt, hypotonisch, normal gefüllt, Peristaltik überall sichtbar, in der Pylorusgegend verst rkt, Bulbus o. B.; der palpable Tumor lag hinter dem Magen. 6 Stunden später waren im Magen Überreste des Kontrastbreis enthalten, sonst werden sie im Dünndarm und im Blinddarm vorgefunden, nach 24 und 30 Stunden war der Dickdarm bis zum Sigmoiden gefüllt, nach 48 Stunden befand sich der Inhalt auch in der Ampulla recti. Der Dickdarm wurde durch ein Baryumklystier normal ausgefüllt. Während des 10tägigen Spitalsaufenthaltes fiel das Körpergewicht von 42 100 auf 41,500 kg. Andauernd subfebriler Zustand bis 37,6° C, der am 9. Tage bis 38,6° C anstieg, Puls etwa 112. Die Diagnose schwankte zwischen einer Magen- und einer Dünndarmgeschwulst. Am 10. Tage starb die Kranke plötzlich.

Die Leichenöffnung wurde in unserem Institute 18 Stunden nach dem Tode ausgeführt (Prot.-Nr. 135/1931). Es wurden starke Abmagerung, Lungenemphysem und leichte Anthrakose, mäßige Anthrakose der bronchio-mediastinalen Lymphknoten, Arteriosklerose, mäßige Herzhypertrophie mit Erweiterung, wandständiger Thrombus im Spitzenteil der linken Herzkammer, seniler Schwund der Organe, Hufeisenniere mit einigen kleinen Harnsteinen im Nierenbecken, mehrere Uterusmyome, knotiger Kolloidkropf festgestellt.

Die erste Leerdarmschlinge stand mit der vorderen Bauchwand durch eine ziemlich dicke, starke fibrose Verwachsung in Verbindung, sonst Peritoneum o. B. Im Magen Gastromalazie, sonst keine Veränderungen. Im Zwölffingerdarm befanden sich knapp über der Papille, in der Schleimhaut, zwei fisolengroße unebene Knötchen, auf dem gegenüberliegenden Wandabschnitt war ein flacher, rundlicher ($4 \times 3,5$ cm), blaßgrauer, mäßig harter Knoten mit pilzartig herabhängenden Rändern, und unebener, gleichsam quer gefalteter Oberfläche sichtbar, auf der einige pfefferkorngroße, seichte Geschwürchen mit unebenen Rändern festgestellt wurden.

Im absteigenden Zwölffingerdarmast ist ein beinahe ringförmiges 3—4 cm breites, aus vier ähnlichen, nur undeutlich voneinander abgegrenzten Knoten zusammengesetztes Infiltrat sichtbar; in den auf ihm vorhandenen Geschwürchen ist der Grund mit graugrünlichem nekrotischem Schorf bedeckt. Dann läßt der Prozeß einen ungefähr 4 cm langen Darmabschnitt frei, um im aufsteigenden Duodenumast wieder einen etwa 4 cm breiten, gegen das Lumen zu stark vorspringenden und dasselbe verengernden Ring zu bilden. Dieses ringförmige Infiltrat zerfällt an zwei Stellen tiefer und an einigen anderen nur oberflächlich geschwürig; die Ränder der tieferen Geschwüre sind teils unterminiert, teils dick, wallartig, ihr Grund uneben, mit reichlichem graugrünlichem nekrotischem Brei bedeckt. Ungefähr an der Grenze des Zwölffinger- und des Leerdarms kommt wieder ein, den schon beschriebenen ähnlichen querovalem (4×3 cm) Knoten vor, dem noch einige kleinere, bald fast ringförmige, bald querovale, bald rundliche, flachere Knoten im etwa 30 cm langen Leerdarmabschnitt folgen, wobei die kleineren Knoten in der Submucosa der Darmfalten zu liegen scheinen. Bis zur Subserosa dringt keines der Infiltrate. Mit dem freien Auge beobachtet scheint die zwischen den Infiltraten unversehrte Schleimhaut des Zwölffinger- und Leerdarms, sowie der restliche Dünnd- und Dickdarm vollständig unverändert zu sein.

Unter den *Mesenteriallymphknoten* sind nur zwei, dem ringförmigen Infiltrat des Endabschnittes des Zwölffingerdarms entsprechende Knoten verändert. Ein in der Nähe des Darms liegender Lymphknoten von Haselnussgröße ist am Durchschnitt zur Hälfte graurötlich, feucht, zur Hälfte weißgelblich, trocken. Ein zweiter, entfernter vom Darm liegender Lymphknoten erreicht Fisolengröße, seine Schnittfläche ist feucht, von graurötlicher Farbe. Sonstige Mesenteriallymphknoten sowie retroperitoneale Knoten und das Gewebe der Gekröse sind unverändert.

Die Milz weist ein Gewicht von 170 auf, Gestalt und Konsistenz sind normal, die Kapsel normal dünn; mit freiem Auge wurden am Durchschnitt *keine* granulomatose-verdächtigen Stellen beobachtet; ihre Pulpa ist dunkelrot, resistent, Milzfollikel sind nicht vergrößert, Trabekel deutlich.

Ich muß gleichzeitig hervorheben, daß sonst nirgends, insbesondere in keiner Gruppe der peripheren und inneren Lymphknoten, Granulomatoseveränderungen vorhanden waren.

Mikroskopisch wurde in den Knoten des Zwölffinger- und Leerdarms ein bis zur Muskelhaut, stellenweise bis zur äußeren Schichte derselben reichendes, die Schleimhaut und die Submucosa zerstörendes Infiltrat festgestellt, das hauptsächlich aus eosinophilen Leukozyten, mit Beimengung von Lymphocyten, Neutrophilen, spärlichen Fibroblasten und Plasmazellen sowie wenigen Sternbergschen

Zellen zusammengesetzt war. Abgesehen von oberflächlichen Nekrosen auf dem Grunde der Geschwürchen befanden sich im Bereich des Infiltrats keine Nekroseherde. In dem Lymphknoten von Haselnußgröße, der in der Nähe des Zwölffingerdarms lag, fand man mikroskopisch einen (schon bei der Sektion mit unbewaffnetem Auge festgestellten) scharf begrenzten, teilweise von einem Leukocytenwall und Bindegewebsstreifen umgebenen Nekroseherd, in dessen peripheren Teilen die Nekrose stärker fortgeschritten war, so daß von der Gewebestruktur kaum etwas sichtbar war, in dessen Zentrum dagegen ein Gemisch von den verschiedensten, teils gut erhaltenen, teils degenerierenden und absterbenden Zellen (Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphocyten, größere blaßgefärbte wohl von den Reticuloendothelien abstammende Elemente, neutrophile, jedoch vor allem sehr zahlreiche eosinophile Leukocyten) unterschieden werden konnte.

Außerhalb des Nekroseherdes war in dieser Lymphdrüse teilweise die normale Struktur noch erhalten, teilweise wurde sie aber durch eingelagerte Eosinophile, die jedoch an Zahl die Lymphocyten nicht übertrafen und durch einige etwas größere, einkernige, blaßgefärbte Zellen verändert, die reticuloendothelialer Herkunft waren. In dem zur Fisoliengröße vergrößerten Lymphknoten, der vom Zwölffingerdarm entfernt lag, konnte nur unbedeutende Eosinophilie bei vollständig erhaltenen Lymphdrüsentruktur festgestellt werden. Sonstige Lymphknoten, die verschiedenen Körpergegenden entnommen wurden, sowie auch die Milz, mikroskopisch ohne Veränderungen. In den Lebercapillaren wurden dagegen hier und da jene Bilder angetroffen, die zuerst von *Coronini* beschrieben wurden und die für die Entstehung der *Sternbergschen* Zellen aus Endothelien sprechen.

Infolge Raummangels muß ich von einer ausführlichen Beschreibung dieses Falles, insbesondere der mikroskopischen Bilder, Abstand nehmen. Eine genaue Darstellung dieses Falles in polnischer Sprache habe ich übrigens dem Instituts-Assistenten, Herrn Dr. *Laszczka*, überlassen.

II. Der andere, eine 50 Jahre alte Bäuerin betreffende Fall, wurde noch im Jahre 1908 beobachtet. In der chirurgischen Abteilung des St. Lazarus-Spitals in Krakau wurde ein Magentumor diagnostiziert und eine Probelaپarotomie vorgenommen, bei welcher ein inoperabler Tumor festgestellt wurde. Die Kranke starb nach der Operation an beidseitiger Pleuropneumonie.

Dem Sektionsprotokoll (Nr. 769/1908) entnehme ich nur die Abschnitte, die für den Fall von Bedeutung sind. Knochen, Gelenke, Muskulatur, periphere Gefäße und Lymphdrüsen ohne Veränderungen, ebenso der Schädel und dessen Inhalt. Pleura beiderseits mit Fibrinbelägen bedeckt, matt, mit zahlreichen Petechien überstreut. Der Unterteil des Oberlappens und die obere Hälfte des Unterlappens der rechten Lunge vollständig luftleer, am Durchschnitt von graurötlicher Farbe, feingranuliert, brüchig; die Schnittfläche mit graurötlicher, luftloser, trüber, dicklicher Flüssigkeit bedeckt. Im linken Lungenunterlappen zahlreiche disseminierte Entzündungsherde derselben Art. Sonstige Lungenteile lufthaltig, von normaler Konsistenz, roter, schwarz besprengelter Farbe, ödematos. Bronchialschleimhaut mit trübem Schleim bedeckt, hyperämisch, geschwollen. Bronchial- und Mediastinallymphdrüsen leicht vergrößert, gut abgrenzbar, vollständig anthrakotisch. Obere Luftwege, Mundhöhle, Pharynx, Tonsillen, Thyreoidea, Speiseröhre, Zirkulationsapparat o. B. Peritoneum nur in der unmittelbaren Nachbarschaft der Laparotomiewunde matt, mit Fibrinbelägen bedeckt, sonst unverändert. *Milz klein, von normaler Konsistenz und Kapsel, am Durchschnitt von gewöhnlicher Zeichnung, anämisch.* Magen sehr groß, bei Betastung sind darin einige große Tumoren fühlbar. Nach Öffnung des Magens wird festgestellt, daß die *Magenwände fast überall stark verdickt und von weißen gleichmäßig weichen Gewebemassen infiltriert* sind, die stellenweise die Schleimhaut freilassend, in die tiefen Wandschichten dringen, stellenweise jedoch durch die Schleimhaut hindurch *ins Mageninnere hinein*

wuchern und dadurch große, in das Lumen vorspringende, hie und da exulcerierte Knoten bilden. Infolgedessen ist der Pförtner und der präpylorische Abschnitt ziemlich stark verengt. Die Leber war von normaler Größe, Gestalt und Konsistenz mit dünner, glatter, glänzender Kapsel überzogen, am Durchschnitt von deutlicher, normaler Zeichnung und Farbe, mäßig bluthaltig. Bauchspeicheldrüse, Gedärme, Harn- und Genitalorgane o. B. Die Lymphdrüsen in der Bauchhöhle nicht vergrößert, unverändert.

Vom Obduzenten wurde bei der Sektion Magensarkom angenommen und die damals vorgenommene mikroskopische Untersuchung schien diese Diagnose zu bestätigen, weil die Zusammensetzung des Tumorgewebes aus außerordentlich viel-gestaltigen Zellen von ungleichmäßiger Größe dem Bau eines variozellulären Sarkoms ähnelte. Erst bei der neuerdings vor einigen Monaten vorgenommenen Nachkontrolle der aufbewahrten mikroskopischen Präparate erwies sich der Fall als maligne Granulomatose mit vollentwickeltem Bilde. Von einer detaillierten Beschreibung des mikroskopischen Bildes kann an dieser Stelle abgesehen werden, weil dieses Bild dem bekannten klassischen Bilde eines Gemisches von verschiedenartigsten Zellen mit gleichsam eingesprengten Sternbergschen Elementen vollkommen entsprach.

Die Entzündungsherde der Lunge wichen mikroskopisch von den gewöhnlichen Bildern einer fibrinösen Pneumonie gar nicht ab und wiesen keine granulomatösen Veränderungen auf, auf die jüngst Braitenberg aufmerksam gemacht hat. Milz und Leber mikroskopisch o. B.

III. Ein 33 Jahre alter Händler, welcher vor 15 Jahren Abdominaltyphus durchgemacht hatte, meldete sich Anfang Mai 1933 auf der chirurgischen Abteilung des Staatlichen St. Lazarus-Spitals und klagte über Diarrhöe und Blähungen, die seit 3 Jahren in einem Abstand von einigen Monaten immer wieder auftraten und jedesmal einige Tage dauerten. Im Spital wurde eine leichte Dämpfung in der Gegend der linken Lungenspitze, in derselben und in der Lungenhilusgegend kleinblasige Rasselgeräusche, über der Herzspitze und der Tricuspidalklappe starkes präzystolisches und schwächer angedeutetes systolisches Geräusch, über der Lungenschlagader akzentuierter II. Ton festgestellt. Leichte Bauchblähung und „defense musculaire“, jedoch keine abnormalen Widerstände, Perkussionsschall normal. Körpertemperatur 37,2° C. Der Zustand besserte sich nach einem Glycerinklystier und der Kranke verließ das Spital am folgenden Tage, meldete sich jedoch nach 2 Wochen wieder, da er in der Nacht von heftigen Bauchschmerzen erfaßt worden war. Diesmal stellte man eine gleichmäßige Vorwölbung des ganzen Bauches fest, die Gegend der rechten Darmbeinschaufel beim Betasten leicht schmerhaft, jedoch weiter in dieser Gegend noch irgendwo anders Widerstände, Leber, Milz und Nieren nicht tastbar. Während der Spitalsbehandlung Körpertemperatur normal; nach 3 Tagen Appendektomie des retrocecal inmitten von Verwachsungen liegenden Processus, wobei auch ein hartes in den Verwachsungen gefundenes etwa erbsengroßes Knötchen mit entfernt wurde, das sich bei der mikroskopischen Untersuchung als strukturlose, fibrös eingekapselte Kalkmasse erwies. Am folgenden Tag Fieber bis 39,4 mit bronchitischen Symptomen, die jedoch in kurzer Zeit zurückgingen, so daß der Operierte Anfang Juni als geheilt entlassen wurde.

Am 19. Oktober 1933 kam er wieder ins Spital, diesmal auf die interne Abteilung I B. Dort gab er an, daß er im Juli zuerst Fußödeme bemerkt habe, die, nachdem er bald bettlägerig geworden, nicht nur nicht verschwanden, sondern sich sogar vergrößerten. Seit einem Monat Bauchschwellung und anhaltende Diarrhöen, seit einer Woche Schwellung der linken Oberextremität, allgemeine Schwäche, der Kranke kann sich nicht mehr im Bette aufrichten und klagt über Appetitlosigkeit. Objektiv wird starke Abmagerung (52 kg), Anämie, allgemeine Ödeme, Lungenemphysem, Bronchialkatarrh festgestellt. Körpertemperatur normal. Herzöne

dumpf. Puls 106 schwach, weich, Blutdruck max. 90, min. 60. Leberrand eine Fingerbreite unterhalb des Rippenbogens, beim Betasten schmerhaft, Milz schmerhaft, perkutorisch nicht vergrößert, Nieren schmerhaft. Peripherie Lymphdrüsen nicht tastbar. Blutbild: Erythrocy. 4 600 000, weiße Blutzellen 10 200. Hb 85%, Index 0,92, Neutroph. 44%, Stabkern. 16%, Lymphocyt. 32%, Monocyt. 8%. Blutschloride 0,6 mg-%, Eiweiß des Serums 3,82%, Alkalireserve 37,1 ccm CO_2 in 100 ccm Serum. Harn sauer. Spez.-Gew. 1029, Sediment und chemisch o. B. Am 21. Oktober stirbt der Kranke.

Das Ergebnis der Leichenöffnung (Prot.-Nr. 841/1933) fasse ich, abgesehen von Veränderungen des Dünndarms und einiger Mesenteriallymphknoten, die eine ausführlichere Beschreibung erheischen --- ganz kurz zusammen: Laparotomienarbe, Appendektomienarbe, konfluierende katarrhalische Entzündung im oberen Abschnitt des linken unteren Lungenlappens und beginnende Entzündung im rechten Unterlappen, einige bandartige Pleuraverwachsungen rechts unten, frische verruköse Mitralklappenentzündung, ein ganz kleiner frischer anämischer Infarkt in der rechten Niere, einige flache Verwachsungen der unteren Diaphragmafläche mit der oberen Leberfläche, allgemeiner Hydrops (Anasarka in der Knöchelgegend und in den Rückenteilen, je 100 ccm Transsudat in beiden Pleurahöhlen und etwa 500 ccm in der Bauchhöhle), starke allgemeine Anämie.

Magen o. B. Die Wand der obersten, dem Zwölffingerdarm folgenden *Leerdarmschlinge* ist in einer Länge von 5 cm *rundherum* gleichmäßig *leicht verdickt*, das Lumen dieser Schlinge ist dementsprechend leicht verengt, die Schleimhautfalten abgeflacht, die Schichten der Wand am Durchschnitt undeutlich *infolge des granulomatösen Infiltrats*, das jedoch in die Subserosa kaum einzudringen scheint.

In einer der obersten *Krummsturmschlingen* ist die Wand in einer Länge von etwa 12 cm *ringförmig verdickt*, steif. Diese Verdickung beginnt oben undeutlich, um dann langsam anzuwachsen und nach unten zu wieder langsam abzuklingen, in der Mitte bildet sie jedoch in einer Länge von 2—2,5 cm einen stark gegen den Lumen hin vorspringenden wallartigen ungleichmäßigen Ring, dessen Dicke stellenweise 1,5 cm überschreitet. Das Darmlumen ist durch diesen ringförmigen Vorsprung an dieser Stelle stark verengt. Oberhalb dieses Ringes sind die Schleimhautfalten bis an die obere Grenze der Wandverdickung vollkommen glatt, unterhalb des Ringes bis an die untere Grenze ist die Wandverdickung teilweise abgeflacht, wobei die Schleimhaut oberhalb des Ringes und im Bereich des desselben rauh, unterhalb des Ringes glatt und glänzend ist. Die Schleimhautfarbe unterscheidet sich im Bereich der ganzen Verdickung wenig von der Farbe der benachbarten normalen Schleimhaut, die hier überall blutarm ist und im Bereich der Wandverdickung einen nur ganz leichten Stich ins rötlichgraue hat. Am Gipfelteil des wallartigen, ringförmigen Vorsprungs befinden sich zwei nebeneinander liegende rundliche, mit nekrotischem grauem Brei bedeckte, ziemlich flache Geschwüre mit zerfetzten Rändern; ein Geschwür besitzt etwa 7 mm Durchmesser. Die Wandschichten können am Durchschnitt nicht unterschieden werden, da sie in einem gleichmäßigen Infiltrat von grauweißer Farbe mit einem Stich ins rosarote übergehen. Die Serosa wird durch das Infiltrat nirgends durchbrochen. Von der Darmwand her dringt das Infiltrat auf einer kleinen Strecke undeutlich ins fettreiche Mesenterium, wobei die Grenze zwischen dem weißen Infiltrat und dem gelblich-weißen Fettgewebe wegen des schwachen Farbenunterschiedes mit dem freien Auge schwer auseinanderzuhalten ist. Das ins Mesenterium eindringende Infiltrat steht jedoch mit den veränderten Mesenteriallymphdrüsen, die zunächst den veränderten Darmabschnitte liegen, in keiner unmittelbaren Verbindung und es wird von denselben durch infiltratfreies Fettgewebe abgegrenzt. Jene, dem Darmansatz des Mesenteriums zunächst liegenden *Lymphdrüsen* erreichen Haselnussgröße (20 × 15 mm), wobei sie die Mesenteriumserosa halbkugelig vorwölben. Am Durchschnitt

des Mesenteriums stoßen 2—3 Lymphdrüsen stellenweise ganz eng aneinander, wodurch größere, auch 40×15 mm messende, mit der Längsachse parallel zum Mesenterialansatz liegende Knoten entstehen. Die Drüsenkapseln lassen sich jedoch dabei gut unterscheiden und grenzen überall die Lymphdrüsen gegeneinander und gegen das sie umgebende Fettgewebe deutlich ab. Die weiter vom Darmansatz des Mesenteriums gegen dessen Radix zu liegenden Lymphdrüsen, die dem veränderten Darmabschnitt entsprechen, sind ebenfalls, jedoch nicht so stark vergrößert, da sie immer kleiner werden, je weiter sie vom Darm entfernt sind, um endlich in den entlegensten Drüsen zu verschwinden. Sämtliche vergrößerte Lymphdrüsen sind ziemlich weich, am Durchschnitt grauweißlich mit einem Stich ins rosarote, gleichmäßig, ohne nekrotische Herde, vom umgebenden Fettgewebe deutlich durch eine feine Kapsel abgegrenzt.

Die Därme, das Mesenterium und die anderen Mesenterial- und Retroperitoneal-lymphdrüsen o. B. Insbesondere ist die Schleimhaut oberhalb und unterhalb der beiden veränderten Darmabschnitte bis auf die Blutaraut vollständig normal und weder in den *Peyerschen* Haufen (die im untersten Krummddarm leicht schiefefärbig und eher abgeflacht sind), noch in den Solitärfollikeln ist mit freiem Auge ein Infiltrat zu sehen. Dasselbe ist nur auf die beiden Darmabschnitte beschränkt, die es kontinuierlich einnimmt, ohne in der Nähe oder irgendwo im Darm isolierte kleine Knöten zu bilden.

Die Milz (Gewicht 90 g) besitzt eine dünne, glatte Kapsel, die Milzpulpa ist von roter Farbe, die Milzfollikel klein, Trabekel fein. Mit freiem Auge sind keine Zeichen der Lymphogranulomatose zu sehen. Die Leber ebenfalls o. B. (Gewicht 1350 g).

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung kann ganz kurz zusammengefaßt werden. In den Darmfiltraten nehmen stellenweise neutrophile und eosinophile Leukozyten über die Lymphocyten, Plasmazellen und Fibroblasten stark überhand. *Sternbergsche* Zellen sind nicht vorhanden; an anderen Stellen begegnet man den klassischen vollentwickelten Granulomatosebildern. In den Lymphdrüsen fand ich nur die für Granulomatose nicht charakteristischen Bilder von Sinuskatarrh und einfacher Hyperplasie, die als Anfangsstadien der Granulomatose beschrieben werden. Abgesehen von der oberflächlichen Nekrose im Bereich der Geschwüre, waren aber auch in den tieferen Teilen der Darmfiltrate und in den Lymphdrüsen, welche in der Nähe des Darmes lagen, Nekroseherde vorhanden; sie befanden sich im Darmfiltrate, sowohl an den Stellen mit überwiegenden klassischen Granulomatoseveränderungen, als auch an denjenigen, wo in den Infiltraten der exsudative Charakter in die Augen sprang. Mit einem Wort, hier trat Nekrose an solchen Stellen auf, an denen es noch nicht zur vollen Entwicklung des klassischen histologischen Bildes der Granulomatose gekommen war, und es waren gleichzeitig vorwiegend exsudative neben vorwiegend proliferativen Veränderungen vorhanden.

IV. Diesen, eine 25 Jahre alte Bauernfrau betreffenden Fall (Prot.-Nr. 857/1936) fasse ich ganz kurz zusammen, weil hier kein schlagender Beweis vorlag, daß die Darmveränderungen primärer Natur waren, wie in den vorigen Fällen. Neben der Granulomatose wurden in diesem Fall nur ein Gesichtslupus, parenchymatöse bzw. fettige Degeneration des Herzmuskels, der Nieren und der Leber, allgemeine Blutarmut und Abmagerung festgestellt.

Im Magen fand man mehrere, ziemlich harte, walnußgroße, gegen das Mageninnere hervorragende, aber nicht ulcerierte Granulomatoseknoten, die am Durchschnitt gleichmäßig rötlichgrau waren, in die Muskelhaut infiltrierten, die Serosa jedoch nicht berührten. Die in der Nähe des Pfortners liegenden Lymphdrüsen erreichten Haselnussgröße, am Durchschnitt waren sie grauweißlich, erweichend. Eine ungefähr 20 cm lange Strecke der Krummddarmwand war durch

ein rötlichgraues, granulomatöses Infiltrat verdickt, das an einer Stelle zerfiel, wodurch ein mehr als linsengroßes, die Darmwand perforierendes Geschwür entstand. An dieser Stelle war der Krummdarm mit den benachbarten Darmschlingen durch Fibrinbeläge zusammengeklebt. Sonst waren die Gedärme und das Peritoneum unverändert. Die Mesenterial- und Retroperitoneallymphdrüsen hatten Hasel- und Walnußgröße, sie waren am Durchschnitt weißlichgrau, stellenweise erweicht. Von anderen Lymphdrüsengruppen hatten die linken supra- und infraclavikulären, wie auch einige mediastinalen Drüsen Haselnußgröße, sie waren granulomatös verändert, die Bronchialdrüsen waren nur anthrakotisch; sonstige Lymphdrüsen und Milz o. B. In sämtlichen granulomatös veränderten Organen, d. h. im Magen, Darm und in den obengenannten Lymphdrüsen wurde mikroskopisch ein vollentwickeltes Granulomatosebild festgestellt; im Magen trat beginnende Fibrose zutage.

V. Diesen 4 Fällen einer primären Magen- bzw. Darmgranulomatose schließe ich noch einen Fall an, der (Nr. 834/1935) eine 54 Jahre alte Lehrerin betrifft und der insofern interessant ist, weil hier möglicherweise primäre Mundhöhlen- und Pharynxgranulomatose vorlag. Es wurde nämlich folgendes festgestellt: In der Schleimhaut der Alveolarfortsätze groschengroße gangränöse Geschwüre, am rechten Zungenrand ein gangränöses markgroßes Geschwür, ein ebensolches in dem rechten Sinus piriformis, das durch eine Fistel mit einem groschengroßen Larynxgeschwür in Verbindung steht. Die rechtsseitigen Submaxillär- und Halslymphdrüsen mäßig vergrößert, am Durchschnitt gleichmäßig rötlichweiß, weich. Inmitten der einen akuten Tumor darstellenden Milz ein walnußgroßer, ziemlich resisterter rötlicher Knoten. Die mikroskopische Untersuchung der Submaxillär- und Halslymphdrüsen sowie des Milzknotens stellte klassische Granulomatosebilder fest, bezüglich der Mundhöhlen-, Zungen- und Pharynxgeschwüre gab sie dagegen keine eindeutigen Ergebnisse, weil infolge stark fortgeschrittenener Gangrän die Gewebestruktur vollständig verwischt war. — Außer der Granulomatose wurden in diesem Fall allgemeine Fettsucht, Verfettung des Herzmuskels und der Leber, Dilatation des Herzens besonders der rechten Hälfte, Herzlipomatose, eitrige Bronchitis und Bronchiolitis sowie Lungenödem festgestellt.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich auf Grund meiner obigen und ähnlicher Beobachtungen zu dem Schluß gelange, daß das Vorkommen von granulomatösen primären Veränderungen in der Magendarmmeintrittspforte endgültig bewiesen und dadurch der granulomatöse Primärkomplex, analog dem tuberkulösen, sichergestellt ist. Den Fällen I und III kommt meines Erachtens jedoch noch eine andere wichtige Bedeutung zu, nämlich diejenige, daß sie zur Revision der herkömmlichen Anschauungen über die Reihenfolge der histologischen Granulomatosestadien verwertbar zu sein scheinen. In diesen beiden Fällen liegen die zweifellos älteren, länger dauernden Veränderungen der Darmwand neben jüngeren Lymphdrüsenveränderungen vor. Die im Schrifttum geschilderte Reihenfolge der histologischen granulomatösen Veränderungen scheint gewissermaßen künstlich konstruiert zu sein. Sie wurde nicht unmittelbar beobachtet, da es bisher nicht gelungen ist, Granulomatose experimentell zu überimpfen und auf diese Weise ihren Entwicklungsgang Schritt für Schritt zu verfolgen, und weil derlei Fälle, wie meine beiden obengenannten, oder ähnliche, zur Zeit der Diskussion über die Granulomatosestadien noch nicht zur Verfügung standen. Als man aber später ähnliche Fälle

kennen lernte und der Annahme einer echt primären Darmgranulomatose zuzuneigen begann, trachtete man unter dem Banne der herrschenden Anschauungen, eher die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen der anerkannten Stadienfolge anzupassen, als an diesem Dogma zu rütteln.

In der Stadienfrage muß zunächst vorweggenommen werden, daß die Granulomatose heutzutage beinahe allgemein als ein chronischer, entzündlich-*proliferativer* Prozeß aufgefaßt wird. Diese Auffassung ist jedoch insofern nicht ganz richtig, als in derselben die *exsudativentzündliche* Komponente der Granulomatose entweder zu leicht gewertet oder überhaupt vollkommen vernachlässigt wird. Die Bedeutung jener exsudativen Komponente habe ich im Jahre 1937 in einer polnischen Arbeit nachdrücklich hervorgehoben und jüngst hat auch *Braitenberg* (1938) auf Exsudationserscheinungen in der Granulomatose hingewiesen. Sie wurden jedoch schon im Jahre 1904 von *Benda*, noch vor der endgültigen Anerkennung und Benennung der *Pallauf-Sternbergschen* Krankheit, meisterhaft geschildert: *Benda* sagt nämlich, daß die Veränderungen zuerst „einen *exquisit entzündlichen* Charakter“ mit *reichlichen Leukocyten*, *Lymphocyten* und *Plasmazellen*, „besonders aber“ mit „dem gelegentlich erkennbaren *Fibringehalt*“ tragen. Im weiteren Verlauf überwiegen zwar die *Lymphocyten*, doch auch dann „der *Reichtum an polynukleären*, häufig *eosinophilen Leukocyten* charakterisiert die entzündliche Neubildung“. *Bendas* Beschreibung wurde mit der Zeit teilweise vergessen und dadurch wurde der Begriff der Granulomatose zu einem einigermaßen starren Schema eines ausschließlich oder beinahe ausschließlich *proliferativen* Prozesses eingeengt, ja — von manchen Verfassern (wie z. B. *Dudits*, *Manai*, *Montanari*, *Roff-Carballo*, *Stahr*, *Medlar*, *McHeffey*, *Peterson*, *Neprjachin*, *Introzzi*, *Wiede*, sogar zuletzt [1937] von *Hueck*) der entzündliche Charakter der Granulomatose als fraglich hingestellt oder gar von der Hand gewiesen. Die Quelle dieser abweichenden Anschauungen dürfte in dem Umstand liegen, daß das histologische Granulomatosebild sich bekanntlich äußerst wechselvoll gestaltet. Die exsudativentzündliche Komponente dieser Bilder wurde jedoch von den besten Granulomatosekennern deutlich dargestellt und auch von *Sternberg* in seiner letzten diesbezüglichen Arbeit berücksichtigt. Diese Komponente unterscheidet sich gar nicht von derjenigen jeder exsudativen Entzündung. Die an der Exsudation teilnehmenden *Granulocyten* bilden gelegentlich, besonders in den *Lymphdrüsen*, derart deutliche Herde, daß man den Eindruck von kleinen mikroskopischen *Absceßchen* inmitten des granulomatösen Gewebes davonträgt. Ja, obzwar allgemein angenommen wird, daß es in der Granulomatose niemals bis zur eitrigen Einschmelzung kommt, so wird diese Annahme durch die von *Sternberg* angeführten Fälle von *Traut*, *Linser*, *Mascher* und *Sterz* doch entkräftet, in welchen eine echte Vereiterung der granulomatösen Halslymphdrüsen mit Durchbruch nach außen, und durch die Fälle von *Calvert* und *Sanguinetti*, in welchen eine

Vereiterung der retroperitonealen Lymphdrüsen vorkam. Hier müßten noch ein Fall von *Benda* aus dem Jahre 1926 und 3 Fälle von *Huguenin-Delarue-Barbet* aus dem Jahre 1937 zugezählt werden.

In einer *rein* granulomatösen Vereiterung dürfte man vielleicht eine Erklärung für die manchmal in der Lungengranulomatose entstehenden Lungenkavernen suchen, die von *Dvorak*, *Lichtenstein*, *Weber*, zuletzt von *Stephani* (1937) beschrieben und in der Monographie von *Versé* (s. 320) zusammengestellt wurden. Dieser Prozeß dürfte auch die Verschwärungen der granulomatösen Magen- und Darminfiltrate hervorrufen, die manchmal zu Blutungen (*Paltlauf* jun., *Baumgartner*, *Sarhage*, *Siegmund*, *Feller*), manchmal sogar zum Durchbruch in die Peritonealhöhle führen (*Malschew*, *Norwicki*, *Oglobina*, *Pape's* 3. Fall, *Stephani*), oder der Grund für die Verschwärung der Hautinfiltrate sein, die von *Seneal* und *Caro* beschrieben wurde. Eine hinzutretende bronchogene bzw. enterogene u. ä. Infektion, oder etwaige Folgen der Röntgenstrahlen, welche *Sternberg* (1936, S. 19) zu beschuldigen geneigt ist, scheint kaum eine bessere Erklärung für diese Fälle zu sein.

In gewissen Granulomatosefällen treten demnach die exsudativen Prozesse deutlich zutage, im allgemeinen fehlen sie fast nie, obwohl sie manchmal nur angedeutet sind. Hier kommt mir ein Vergleich der Lymphogranulomatose mit der Tuberkulose in den Sinn, in der ebenfalls die breiteste Veränderungsskala, angefangen von rein exsudativen, durch verschiedene Mischformen hindurch bis zu rein proliferativen Formen vorkommt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gliedern dieser ganzen Formenkette sind in der Tuberkulose kaum, oder wenigstens nicht immer, ein Ausdruck der verschiedenen *Stadien* dieses Prozesses. Die vielfältigen Tuberkuloseformen können unter Umständen ebenfalls verschiedene, durch das gegenseitige Verhältnis der Bacillenvirulenz und der Reaktionslage des Organismus oder des betroffenen Organs bzw. Gewebes bedingte *Arten* oder *Typen* der Veränderungen darstellen, deren mannigfaltige Bilder doch öfters in ein und demselben Organismus, ja, in ein und demselben Organ, bzw. Organteil nebeneinander *gleichzeitig* auftreten. Es liegt kein Grund für die Annahme vor, daß ähnliche Verhältnisse in der Granulomatose nicht vorkommen.

Es wird meistens von drei Grundstadien der (Lymphdrüsen-)Granulomatose gesprochen. In dem ersten (Anfangs-)Stadium kommt es zu einer nichtcharakteristischen Proliferation oder zu einer nichtcharakteristischen akuten, bzw. subakuten Entzündung (und in den Lymphdrüsen zum Sinuskatarrh) bzw. gleichzeitig zur Entzündung und Proliferation. Dann folgt das zweite (Acme-)Stadium mit dem charakteristischen Gemisch von verschiedenen Zellen und den *Sternbergschen* Riesenzellen. Im dritten (End-)Stadium endet der Prozeß, den herrschenden Anschauungen zufolge, *entweder* in Nekrose *oder* in Fibrose, zu der sich öfters Hyalinisierung hinzugesellt. Von manchen Verfassern werden vier

Stadien unterschieden, wobei das Anfangsstadium (wie z. B. von *Benda*) oder das Endstadium (wie z. B. von *Nowicki*) noch gehälf tet wird, oder es werden sogar fünf Stadien (z. B. von *Opoczynski*) angenommen.

Als Endausgang des granulomatösen Prozesses müssen Nekrose und Fibrose mit Sicherheit angenommen werden, mit der Ergänzung jedoch, daß gelegentlich beide gleichzeitig nebeneinander zustande kommen können und daß ausnahmsweise Granulomatose in Vereiterung ihren Endausgang nehmen kann. Es kann auch nicht gelegnet werden, daß die Reihenfolge der Veränderungen *meistens* dem obenbenannten Schema entspricht. In den Lymphdrüsen werden jedoch öfters *nebeneinander* Felder von nichtcharakteristischer Proliferation, von klassischer voll entwickelter Granulomatose, von Nekrose und Fibrose in ein und derselben Drüse angetroffen. Nekrose im Blütestadium der Granulomatose wird u. a. auch von *Chodkowski* (S. 25) erwähnt, und zwar in diesen Fällen, in denen die Röntgentherapie nicht angewandt worden war. Meine Fälle beweisen, daß die Nekrose, *bevor* noch der granulomatöse Prozeß sein Blütestadium erreicht hat, inmitten einer deutlich exsudativen Veränderung auftreten kann und daß in Analogie mit den vielfältigen-Tuberkuloseformen überwiegend exsudative neben überwiegend proliferativen Veränderungen vorkommen können. Gelegentlich wird in den Lymphdrüsen Nekrose der bereits fibrös veränderten Teile angetroffen, oder es sind in fibrös veränderten Drüsen Herde gleichsam eingemauert, deren Zusammensetzung dem Anfangsstadium der Granulomatose entspricht, woraus zu schließen wäre, daß Fibrose eintreten kann, ohne daß das volle, klassische Granulomatosebild, bzw. *bevor* es erreicht wird.

Wenn also die allgemein bisher angenommene Reihenfolge der histologischen Bilder der Granulomatose auch *meistens* zu Recht bestehen mag, so muß nichtsdestoweniger die Tatsache berücksichtigt werden, daß diese Reihenfolge nicht immer regelmäßig ist und daß die verschiedenen histologischen Bilder *manchmal* nicht die verschiedenen *Stadien*, sondern verschiedene *Arten* oder *Typen* des Prozesses darstellen.

Wenn wir nun annehmen, daß die Granulomatose eine Infektionskrankheit ist, so steht damit in unmittelbarem Zusammenhang die Frage, inwiefern eine Infektionsgefahr durch Übertragung auf gesunde Menschen besteht, ob sie nun unmittelbar, oder durch einen Zwischenwirt oder unbeliebte Gegenstände erfolgt; außerdem wirft sich eine andere Frage von größter praktischer Tragweite auf, nämlich die, ob die *Granulomatosehäufigkeit nicht zunimmt* und ob es mit der Zeit nicht zu einer epidemischen Verbreitung dieser Krankheit kommen kann? Ich glaube nicht zu irren, daß sich in den letzten Jahren Granulomatosefälle in dem Sezier- und Biopsiematerial mehren. Derselben Meinung ist z. B. auch *Brandt*, doch verfügte er nur über eine 7jährige Erfahrung und ein sehr spärliches Material (14 Sektionen, 20 Biopsien). Dagegen hat *Lubarsch* an einem viel reichlicheren Material einen Zuwachs von 4% während der Periode

von 1911—1914 auf 10,1% in der folgenden vierjährigen Periode, *Barron* unter 7293 Sektionen einen Zuwachs von 3,2% auf 8%¹, *Bohnenkamp* (nach *Zechnalls* Untersuchungen) unter den 1919—1935 beobachteten klinischen Fällen einen Zuwachs um $\frac{1}{3}$ seit dem Jahre 1931 festgestellt. Demgegenüber wird von anderen Forschern behauptet, daß sich die Granulomatose kaum vermehrt (z. B. von *Parade* und *Paschke* in den Jahren 1924—1934).

Von *Chodkowski* wird zutreffend hervorgehoben, daß die Granulomatosezunahme auch nur eine scheinbare sein kann, infolge der jetzt allgemein angewandten bioptischen Untersuchungen, sowie auch dank der modernen sozialen Fürsorge, derzufolge die Kranken häufiger den Spitäler überwiesen werden, in welchen aller Art diagnostische Hilfsmittel zu Gebote stehen.

Die Beurteilung des etwaigen Granulomatosezuwachses stößt deshalb auf große Schwierigkeiten, denn, soweit mir bekannt, besteht noch in keinem Weltstaat die Anmeldepflicht bei Granulomatose, weshalb auch keine genaueren diesbezüglichen statistischen Zahlen vorliegen. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß die Granulomatose relativ selten auftritt, weshalb nur diese Schlüsse Bedeutung haben könnten, die auf einem sehr reichen, längere Zeitperioden umfassenden statistischen Material fußen würden.

Dieser Schwierigkeiten wohl bewußt stelle ich mit Vorbehalt die Ergebnisse der Nachfrage zusammen, die ich an den Prosekturen der 5 polnischen Universitätsstädte durchgeführt habe¹. Diese Statistik stammt aus sämtlichen pathologisch-anatomischen Instituten der 5 Universitäten und aus 7 Prosekturen und Laboratorien in Warschau. Sie umfaßt insgesamt 15 Jahre, wobei ich wegen der relativen Seltenheit der Granulomatose und der in manchen Jahren stark schwankenden Zahl der Fälle nur die Gesamtzahlen von 3 je 5 Jahre umfassenden Perioden: 1922—1926, 1927—1931 und 1932—1936 zusammenstelle, mit dem Vorbehalt, daß infolge der in diesen Jahren stetig wachsenden Zahl der Sektionen und der Biopsien nur den Prozentzahlen eine gewisse Bedeutung beigelegt werden kann.

Die Prozentzahlen der nachstehenden Tabelle scheinen zugunsten einer Zunahme der Granulomatose in Polen in den letzten 15 Jahren zu sprechen. Trotz des ziemlich stattlichen Materials können noch nicht entscheidende Schlüsse daraus gezogen werden, erstens deswegen, weil die Statistik aus den Jahren 1922—1926 unvollständig ist und zweitens deshalb, weil die Zahlenunterschiede in den einzelnen Perioden ziemlich

¹ Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank diesen Kollegen auszusprechen, die mir ihre Statistiken zur Verfügung stellten, nämlich den Herren Professoren: *Paszkiewicz* (Warszawa), *Nowicki* (Lwów), *Opoczynski* (Wilno), den Prosektoren *Dr. Siedlecka*, *Dr. Dabrowska*, *H. Chodkowski*, *Pruszczyński*, *Laskowski*, *Pląskier* (Warszawa), *Stojalowski* (Poznań), *Sumorok* (Wilno).

klein sind und in einer vorübergehenden Steigerung der Granulomatose oder in einem Zufall ihre Quelle haben könnten. Unter Vorbehalt des obigen ist jedoch diese Statistik ein ausreichender Grund dafür, um die Anmeldepflicht bei Granulomatoseerkrankungen und bei verdächtigen Fällen einzuführen, wobei in jedem der Fälle eine genaue Anamnese anzuschließen wäre, die zur Entdeckung der Infektionsquelle beitragen könnte.

Tabelle 1. Häufigkeit der Granulomatosefälle.

Perioden je 5 Jahre	Sektionsmaterial			Biopsien		
	ins- gesamt	Granulo- matose	Promille	insgesamt	Granulo- matose	Promille
1922—1926	15046	44	2,92	15228	89	5,84
1927—1931	21732	69	3,18	28586	189	6,61
1932—1936	22926	91	3,96	33688	274	7,98
Zusammen 15 Jahre (Szpital Przemienienia)	59704	204	3,41	82502	522	6,69
	—	—	—	(7631)	(21)	—
				(90133)	(573)	6,35

Zusammenfassung.

1. Es werden 4 neue Granulomatosefälle mit unzweifelhaften isolierten primären Veränderungen in der Magendarneintrittspforte beschrieben.
2. Auf Grund der histologischen Untersuchungen wie auch der vom Verfasser beobachteten 65 sezierten und 90 bioptisch untersuchten Fälle wird auf die Bedeutung der *exsudativ-entzündlichen* Komponente des Granulomatoseprozesses hingewiesen.
3. Die Untersuchungen des Verfassers scheinen dafür zu sprechen, daß die vielgestaltigen histologischen Granulomatosebilder nicht immer einzelne *Stadien* des Prozesses darstellen, daß sie vielmehr manchmal der Ausdruck von verschiedenen *Arten* oder *Typen* von Veränderungen sind, die von dem Krankheitsstadium unabhängig gleichzeitig oder von dem allgemein angenommenen Schema der zeitlichen Aufeinanderfolge abweichend auftreten.
4. In obiger Hinsicht ähnelt die Granulomatose den tuberkulösen Prozessen.
5. Dem vollentwickelten klassischen histologischen Bild der Granulomatose gebührt nur die Bedeutung einer *relativen* Spezifität in dem Sinne, wie der histologische Tuberkel nur eine beschränkte für die Tuberkulose spezifische Bedeutung besitzt. Beide sind nur insofern als spezifisch anzusehen, als sie in den betreffenden Prozessen *am häufigsten* vorkommen. Ein gelegentliches Vorkommen von denselben histologischen Bildern, wie sie bei der Granulomatose in ihrem Blütestadium entstehen, kann vielleicht auch in anderen exsudativ-proliferativen Infektionsprozessen zutage treten. Anderseits kann es auch bei echter (ätiologisch und klinisch spezifischer) Granulomatose an klassischen histologischen Bildern mangeln.

6. Die auf Grund eines Materials, das uns von polnischen Prosekturen zur Verfügung gestellt wurde (beinahe 60 000 Sektionen und 90 000 Biopsien), zusammengestellte Granulomatosestatistik (204 Sektionsfälle, 573 Biopsien), scheint für einen Zuwachs der Granulomatosehäufigkeit (in den letzten 15 Jahren von 2,92 auf 3,41%, bzw. von 5,84 auf 7,08%) zu sprechen. Obwohl diese Statistik nur mit Vorbehalt verwertet werden kann, so wäre es doch angezeigt, eine Anmeldepflicht bei Granulomatosefällen mit anschließenden epidemiologischen Nachforschungen zu fordern.

Schrifttum.

Bezüglich des älteren Granulomatose-Schrifttums bis zum Jahre 1935 verweise ich auf *Henke-Lubarsch*' Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, Berlin: Julius Springer Bd. I/1, 1926, *Sternberg-Fränel*; Bd. I/2, 1927, *Askanazy-Lubarsch*; Bd. III/3, 1931, *Versé*; Bd. IV/2, 1925, *Konjetzny*; Bd. IV/3, 1929, *Siegmund*; Bd. V/1, 1930, *Gruber*; Bd. VII/2, 1933, *Schultz*; Bd. IX/2, 1934, *Beitzke* und bezüglich der neueren Literatur bis zum Jahre 1935 auf *Sternberg*'s Monographie in *Lubarsch-Osterlag*: *Erg. Path.* 30. Die nach 1935 veröffentlichten, jedoch von *Sternberg* nicht erwähnten Arbeiten habe ich in meiner polnischen Arbeit im Jahre 1937 (Zeitschrift „Gružlica“) zusammengestellt. Polnische Granulomatosearbeiten sind in *Chodkowskis* polnischer Arbeit (Lekarz Wojskowy 1936, Nr 3, 4, 5) angeführt.

Im unter stehenden Verzeichnis gebe ich nur die von mir in der vorstehenden Arbeit angeführten neueren Publikationen an.

- Aschoff*: Handbuch der pathologischen Anatomie, 8. Aufl., Bd. 1, S. 518 (1936). — *Barron*: Arch. Path. a. Labor. Med. 2, 659 (1926). Ref. Zbl. Path. 39, 453 (1927). — *Baumgartner*: Virchows Arch. 290, 97 (1933). — *Benda*: Verh. dtsh. path. Ges. 7. Tagg Berlin 1904, 123. — Verh. dtsh. path. Ges. 21. Tagg Freiburg i. B. 1926. — *Bezançon*, *Weismann-Netter*, *Oumannsky* i *Delarue*. Presse méd. 1932 II, 963. — *Bincer* u. *Peneke*: Polska Gaz. lek. 1934, No 37, 674. — *Bohnenkamp*: Klin. Wschr. 1936 II, 1025. — *Brautenberg*: Virchows Arch. 302, 63 (1928). — *Brandt*: Virchows Arch. 272 (1929). — *Frankf. Z. Path.* 46, 508 (1934). — *Calvert* u. *Sanguinetti*: Brit. med.-chir. J. 52 (1933). — *Chiadro*: Ann. d'Anat. path. 12, 305 (1935). — *Coronini*: Beitr. path. Anat. 80, 404 (1928). — *De Josselin de Jong*: Frankf. Z. Path. 31, 54 (1925). — *Dudits*: Beitr. path. Anat. 92, 59 (1933). — *Z. Krebsforsch.* 40, 229 (1934). — *Ejskind*: Acta. chir. scand. (Stockh.) 80, 317 (1938). Ref. Zbl. Path. 70, 176 (1938). — *Feller*: Wien. klin. Wschr. 1933 I, 1903. — *Zbl. Path.* 48, 237 (1930); 50, 124 (1931); 58, 268 (1933). — *Feller* u. *Risak*: Fol. haemat. (Lpz.) 43, 377 (1931). — *Fullon* u. *Busser*: Ann. d'Anat. path. 9, 649 (1932). — *Gräff*: Klin. Wschr. 1935 I, 325. — *Dtsch. med. Wschr.* 1935 II, 450. — Beitr. path. Anat. 95, 497 (1935). — *Heilmann*: Frankf. Z. Path. 40, 151 (1930). — *Held*: Fortschr. Röntgenstr. 41, 193 (1930). Ref. Zbl. Path. 1931. — *Hövelborn*: Arch. f. Dermat. 166, 136 (1932). — *Hueck*: Klin. Wschr. 1936 II, 1337. — *Huguenin-Delarue-Barbet*: Ann. d'Anat. path. 14, 843 (1937). — *Introzzi*: Riv. Pat. e Clin. Tbc. 2 (1933) nach *Sternberg*. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9—10. Aufl., Bd. 2. — *Kreibig*: Zbl. Path. 54, 109 (1932). — *Kren*: Arch. f. Dermat. 125, 561 (1919); 130, 549 (1921). — *Kückens*: Beitr. path. Anat. 80, 135 (1928). — *Laszczka*: Nowiny Lekarskie. Nr 10. 1934. — *Lichtenstein*: Virchows Arch. 202, 222 (1910). — *Z. Tbk.* 64, 429 (1932). — *Linser*: Arch. f. Dermat. 149, 349 (1925). — *McHeffey* u. *Peterson*: J. amer. med. Assoc. 102, 521 (1934). Ref. Zbl. Path. 60, 234 (1935). — *Malyschew*: Zbl. Path. 53, 301 (1932). — *Manai*: Arch. ital. Anat. 3, 1 (1932).

Ref. Zbl. Path. 55, 112 (1932). — *Mascher*: Acta med. scand. (Stockh.) 70, 1 (1929). — *Medlar*: Amer. J. Path. 7, Nr 5 (1931). Ref. Zbl. Path. 53, 442 (1923). — *Medlar u. Sasano*: Amer. J. Path. 7, Nr 5 (1931). Ref. Zbl. Path. 53, 442 (1923). — *Mittelbach*: Zbl. Path. 55, 49 (1923). — *Mittelbach-Schmidt u. Stolz*: Frankf. Z. Path. 50, 365 (1937). — *Montanari*: Clin. med. ital. 60, No 2 (1929) nach *Sternberg*. — *Moolten*: Amer. J. Lanc. 21, 251, nach *Sternberg*. — *Neprjachin*: Frankf. Z. Path. 36, 316 (1928). — *Nowicki*: Polska Gaz. lek. 1925, Nr 41; 1930, No 39. — Polskie Arch. Med. wewn. 2 (1925). — Virchows Arch. 279, 32 (1931). — Anatomia patologiczna ogólna. Lwów, S. 159—161, 390. 1929. — Szczegółowa. Kraków 1935/36. — *Oglöbina*: Acta chir. scand. (Stockh.) 64, 527 (1929). Ref. Zbl. Path. 51, 295 (1931). — *Omodei-Zorini*: Haematologica (Palermo) 7, 385 (1926). Ref. Zbl. Path. 40, 112 (1927). — *Opoczyński*: Polskie Arch. Med. wewn. 2 (1925). — Pamiętnik Wileńskiego Tow. Lek. 2 (1926). — Pamiętnik XIV Zjazdu Lek. i Przyr. Pol. w Poznaniu 2, 46 (1933). — *Paltlauf jun.*: Wien. klin. Wschr. 1929 I. — Verein. path. Anat. Wiens. Zbl. Path. 54, 109 (1932). — *Pape*: Med. Klin. 1936 II, 1912. — *Parade u. Paschke*: Med. Klin. 1934 II, 1053. — *Plonskier*: Pamiętnik XIV Zjazdu Lek. i Przyr. Pol. 2 (1935). — *Popper*: Med. Klin. 1933 II, 1644. — *Risak*: Zbl. Chir. 1929, 403. — Verein. path. Anat. Wiens. Zbl. Path. 64, 317 (1935). — *Rof-Carballo*: Fol. haemat. (Lpz.) 45, 273 (1931). — *Sachs*: Med. Klin. 1935 I, 271. — *Sarhage*: Inaug.-Diss. Göttingen 1932. — *Senechal u. Caro*: Arch. of Dermat. 35, 78 (1937). Ref. Presse méd. 92. — *Stahr*: Dtsch. med. Wschr. 1925 II, 51. — *Sternberg*: Ver. path. Anat. Wiens. Zbl. Path. 53, 136 (1931). — Beitr. path. Anat. 87, 267 (1931). — *Sternberg*: Lubarsch-Ostertags Erg. Path. 30 (1936). — *Stojalowski*: Virchows Arch. 302, 176 (1938). — *Supino*: Pathologia (Genova) 26, 196 (1934). — *Sussig*: Dtsch. Z. Chir. 226, 344 (1930). — *Stephani*: Virchows Arch. 300, 495 (1937). — *Terplan*: Virchows Arch. 237, 241 (1922). — Verh. dtsch. path. Ges. 24. Tagg Wien 65 (1929). Zbl. Tbk.forsch. 39, 561 (1933). — *Terplan u. Mittelbach*: Virchows Arch. 271, 759 (1929). — *Trant*: J. amer. med. Assoc. 1927, Nr 18. Ref. Zbl. Path. 42, 155 (1928). — *Vasilin*: Sang 3, 257 (1929). — Ann. d'Anat. path. 8, Nr 7, 815 (1931). — *Weber, H.*: Beitr. path. Anat. 84, 1 (1930). — *Weber, P.*: Med. Press. and Circ. 169, 347 (1924). Ref. Zbl. Path. 37, 270 (1926). — *Werthemann*: Med. Ges. Basel, 4. Nov. 1937. — Med. Klinik 9, 321 (1938). — *Zechnall*: Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 38 (1936).