

(Aus dem Pathologischen Institut des Landeskrankenhauses Braunschweig.)

Mikroskopische Gewebsveränderungen im Prodromalstadium der Masern.

Von

W. H. Schultze,

Braunschweig.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Januar 1943.)

Unsere Kenntnisse über die Gewebsveränderungen im Prodromalstadium der Masern werden immer vollständiger. Zu den unabhängig von *Whartin* und *Finkeldey* erhobenen Befunden massenhafter charakteristischer Riesenzellen in dem lymphatischen Gewebe der Mandeln kamen die identischen Riesenzellenbefunde in der Umgebung der Lymphknoten des Wurmfortsatzes, wie sie von *Finkeldey*, *Herzberg*, *Davidsohn-Mora*, *W. Fischer*, *W. H. Schultze* und *Wegelin* im Vorläuferstadium der Masern beschrieben wurden. *Wegelin* konnte in einem seiner Fälle auch noch die mesenterialen Lymphknoten untersuchen und hier den gleichen Befund erheben. Diese an operiertem Material erhobenen Zufallsbeobachtungen ermöglichten es in mehreren Fällen, den Ausbruch des Masernexanthemes mit Sicherheit vorauszusagen.

Aber alle diese Feststellungen waren nur Beobachtungen an einzelnen Organen und sagten nichts aus über die Ausdehnung der Veränderungen im gesamten lymphatischen System oder in anderen Organen. Ja, es war nicht einmal sicher, ob Mandeln und Wurmfortsatz gleichzeitig erkrankt waren. Eine Erweiterung unserer Kenntnisse brachten 3 Veröffentlichungen von *Hathaway*, *Graeff* und *Masugi* und *Minami*. In diesen 3 Beobachtungen konnten im Prodromalstadium der Masern oder in den ersten Tagen nach Ausbruch des Exanthems verstorbene Kinder ziemlich vollständig untersucht werden.

Hathaway's Beobachtung betraf einen 2½-jährigen Knaben, der an einer eitrigen Bauchfellentzündung nach einer perforativen Appendicitis gestorben war. Das Kind war 14 Tage vor seinem Tode mit Fieber, ein anderes Kind der Familie 8 Tage darauf an Masern erkrankt. In diesem Falle war der Wurmfortsatz und die mesenterialen Lymphknoten frei. Die Tonsillen, Halslymphknoten und Lungen wurden leider nicht untersucht. Dagegen fanden sich in der Milz — es ist dies die erste Beobachtung nach dieser Richtung hin — ferner in den peribronchialen, retroperitonealen und peripankreatischen Lymphknoten viele charakteristische Riesenzellen. Sie lagen nicht in den Lymphknoten selbst, sondern in der Umgebung des lymphatischen Gewebes, enthielten bis zu 50 Kerne und werden von den retikuloendothelialen Zellen der Sinus abgeleitet.

Im 2. Falle — *Graeffs* —, welcher ein 4 Jahre altes Mädchen betrifft, ein Spättoad nach Diphtherie, und zwar am 43. Tage, das wahrscheinlich 15 Tage vor seinem Tode mit Masern infiziert war, fanden sich ausgedehnte Veränderungen im lymphatischen Gewebe des Epipharynx, der Rachen- und Gaumenmandeln, der Lymphknoten des Zungengrundes, der retropharyngealen und cervicalen Lymphknoten. Der Wurmfortsatz und die Milz waren frei. Die Lungen sind offenbar nicht untersucht, jedenfalls werden sie nicht erwähnt.

Und schließlich im 3. Falle — von *Masugi* und *Minami* —, einem 9monatigem Kinde, das am 4. Tage nach Ausbruch des Exanthems gestorben war, waren Mandeln und Halslymphknoten, Wurmfortsatz und Gekröselymphknoten sowie die Milz

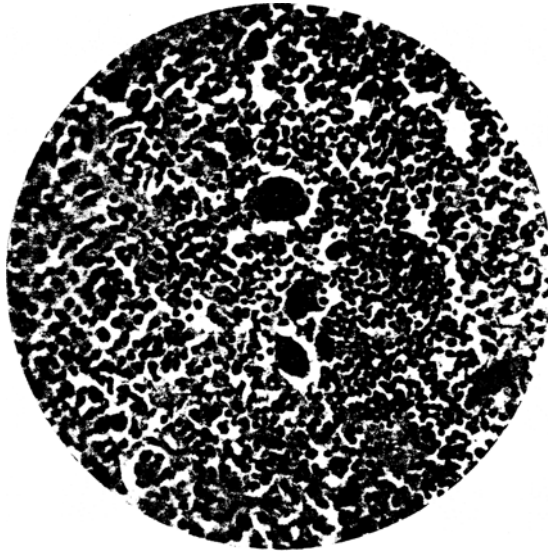


Abb. 1. Masernriesenzellen am Rande eines Lymphknötchens der Milz.

völlig frei. Hochgradige Veränderungen zeigten sich aber in den Lungen, und zwar Riesenzellen zweierlei Art. Einmal, wie in den früheren Beobachtungen, Riesenzellen in den kleineren Bronchiallymphknoten und den allerfeinsten Lymphknoten um die kleineren Bronchien. Und dann vom Bronchialepithel der kleinen und allerkleinsten Bronchien ausgehende syncytiale Riesenzellen. Wie aus den schönen Abbildungen der Verfasser hervorgeht, entstehen diese Riesenzellen durch Verschmelzung und Wucherung des Bronchialepithels, lösen sich ab und finden sich frei in der Lichtung der kleinsten Bronchien und in den Buchten der größeren Bronchien. Daneben fanden sich Riesenzellen auch in den Schleimdrüsen der Luftröhre und der Bronchien und vereinzelt auch in der Sublingualis.

Diese bisher beobachteten Veränderungen werden durch 2 eigene Beobachtungen bestätigt und ergänzt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz eines an eitriger Meningitis nach Otitis media verstorbenen 5 Jahre alten Knaben fanden sich in der Umgebung der Lymphknötchen viele so charakteristische mehrkernige Riesenzellen (Abb. 1), daß ich im Hinblick auf die mir

bekannten Befunde am Wurmfortsatz sofort die Diagnose: „Prodromalstadium der Masern“ stellte. Ein Blick in die Krankengeschichte ergab, daß 3 Tage vor dem Tode des Kindes auf der Station Masern ausgebrochen waren, und dieses Kind, da es besonders gefährdet schien, mit Homoseran behandelt worden war. Die weitere Untersuchung der Organe ergab ganz ausgedehnte typische Veränderungen in dem Lymphgewebe des Rachens, der Rachentonsille, beider Gaumentonsillen und der cervicalen und bronchialen Lymphknoten. Aber auch andere Organe waren verändert.

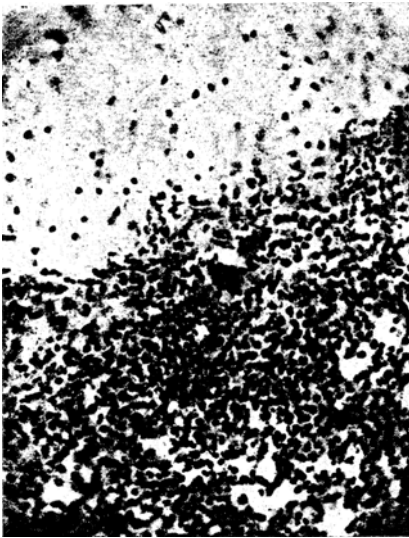


Abb. 2. Masernriesenzelle im Subarachnoidalraume neben eitriger Meningitis.

Typische Riesenzellen fanden sich in der Thymusdrüse, einzelne Riesenzellen neben dem eitrigen Exsudat in den Subarachnoidalräumen des Gehirns um kleine Blutgefäße herum (Abb. 2), ferner auch in der Leber, und zwar in kleinen Granulomen des periportalen Gewebes, die sich teilweise knötchenförmig in die Pfortaderäste vorwölben (Abb. 3). Ganz großartige Befunde ergaben sich in den Lungen, die ganz den Untersuchungen von *Masugi* und *Minami* entsprachen. Dabei möchte ich besonders betonen, daß die Lungen im übrigen unverändert waren, jedenfalls keine Lungenentzündung bestand. Am schwersten verändert waren die mittleren Bronchien. Hier fanden sich zahlreiche, durch ihre in-

tensiv gefärbten Kerne auffallende Riesenzellen im Epithel, teilweise in Abstoßung begriffen, teilweise frei in der Lichtung (Abb. 4). Es fand sich überhaupt kein Bronchus, in dem diese Veränderungen nicht wenigstens in geringem Maße vorhanden waren. Ähnliche Riesenzellen fanden sich auch in den Schleimdrüsen der kleineren Bronchien (Abb. 5), in den größeren Bronchien sind es mehr die Buchten, in denen das Epithel in Riesenzellen umgewandelt ist, oder Riesenzellen in der Lichtung liegen, während daneben hier auch noch wohlerhaltene Epithelstrecken vorkommen. In der Lufttröhre fanden sich solche Veränderungen nicht, wohl aber enthielten auch hier einzelne Schleimdrüsen derartige Riesenzellen. Bei der starken Abstoßung des veränderten Bronchialepithels ist es nicht ausgeschlossen, daß solche Riesenzellen im Auswurf erscheinen. Man müßte in einschlägigen Fällen darauf achten. — Diese epithelialen Riesenzellen unterscheiden sich teilweise stark von denen in den lymphatischen

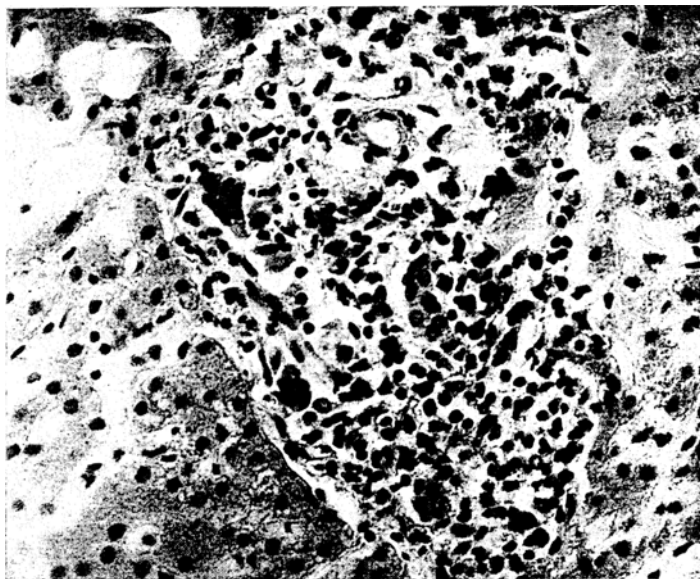


Abb. 3. Kleines Granulom in der Leber mit Masernriesenzellen.



Abb. 4. Zahlreiche epitheliale Riesenzellen im und auf dem Bronchialepithel, teilweise in Ablösung und auch frei in der Lichtung.

Organen, ihre Kerne sind intensiver gefärbt, vielfach zu klumpigen Riesenkernen zusammengefloßen. Teilweise enthalten sie noch Reste des Flimmerepithelbesatzes und verraten so ihre Abstammung vom Bronchialepithel (Abb. 6). Auch Riesenzellen mit pyknotischen Kernen finden



Abb. 5. Epitheliale Riesenzellen in der Schleimdrüse eines Bronchus.

sich in den Tonsillen und Lymphknoten und sind als im Untergang begriffen aufzufassen.

Gegenüber diesen aus dem Bronchialepithel bzw. Schleimdrüsenepithel hervorgegangenen syncytialen Riesenzellen finden sich vereinzelte

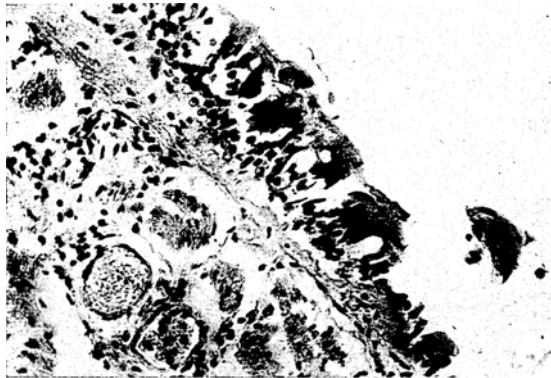


Abb. 6. Bildung von Riesenzellen aus dem Bronchialepithel, eine Riesenzelle frei in der Lichtung.

Riesenzellen auch in den Alveolen, die wohl nur vom Alveolarepithel abgeleitet werden können. Es sind also in meinem Falle die gleichen Veränderungen zu finden, wie sie *Hecht* bei seinen Kinderpneumonien vorfand und als sog. Riesenzellenpneumonien beschrieben hat. In der Arbeit von *Hecht* aus dem Jahre 1910 sind diese beiden Befunde: Riesenzellen

in den Alveolen und solche im Bronchialepithel, schon genau beschrieben worden. Nur waren erstere viel häufiger und mit pneumonischen Veränderungen kombiniert. Bei den *Hechtschen* Fällen ist damals nicht überall die Diagnose „Masern“ gestellt worden, aber da *Hecht* seine Untersuchungen an Kindern vornahm, die während einer Masernepidemie starben, kann man jetzt wohl rückschauend mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich bei allen seinen Fällen, wo sich Riesenzellen fanden, um Kinder gehandelt hat, die entweder im Prodromalstadium der Masern oder in den ersten Tagen nach Ausbruch des Ausschlages zur Untersuchung kamen. Es ist auch höchst bemerkenswert, daß 2 Fälle von *Feyrter* — die Arbeit stammt aus dem Jahre 1925, also vor der Entdeckung der spezifischen Masernriesenzellen —, in denen ähnliche Befunde wie bei *Hecht* erhoben wurden, einmal Alveolarriesenzellen, einmal in der Lichtung der Bronchien „abgefallene Epithelien mit oft abenteuerlichen Kernformen“, Kinder betrafen, die im Prodromalstadium der Masern gestorben waren.

Dieser von mir beobachtete Fall 1 ist der erste, in dem die Masernriesenzellen in so starker Verbreitung gleichzeitig in den Mandeln, dem lymphatischen Gewebe des Rachens und der Halslymphknoten, den Speicheldrüsen, Milz, Thymus, Leber, Gehirn und in den Lungen aufgefunden wurden. Leider konnte der Wurmfortsatz, die mesenterialen Lymphknoten und das Knochenmark nicht untersucht werden, da, als die Masernriesenzellen in der Milz aufgefunden wurden, diese Organe nicht mehr zur Verfügung standen. Hier klafft also eine Lücke.

Auch bei meiner zweiten Beobachtung waren Wurmfortsatz und Knochenmark nicht mehr vorhanden, als die Masernveränderungen mikroskopisch aufgefunden wurden. Es handelt sich um ein 4jähriges Mädchen H. L., das 4 Wochen nach Bestehen einer schweren Diphtherie, die eine Tracheotomie nötig machte, erneut mit hohem Fieber, Erbrechen, Apathie und Blässe erkrankte und nach 3 Tagen starb. Die Tracheotomiewunde war abgeheilt. Da Masern auf der Station eingeschleppt waren, war mit einer Maserninfektion zu rechnen. Der pathologisch-anatomische Befund war wenig eindrucksvoll. Es fand sich: Angina follicularis, Tracheitis, Bronchitis, Milzschwellung und leichte Nephrose.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich einzelne typische Masernriesenzellen in den Mandeln, sehr reichlich in den cervicalen und bronchialen Lymphknoten und wiederum in der Milz. In der Milz lagen sie in großer Menge nach außen von den Lymphknötchen mit zahlreichen Kernen bis zu 12 an der Zahl und mehr. Die Lungen zeigten keine Entzündung, das Bronchialepithel war unverändert, die Hiluslymphknoten waren aber von Riesenzellen förmlich vollgepropt, einzelne von ihnen auch zu größeren syncytialen Bildungen konfluiert. Sehr bemerkenswert waren auch die vielen Riesenzellen in der Thymusdrüse,

sie lagen hauptsächlich in den Rindenpartien und zeigten viele dunkle pyknotische Kerne.

Wie ist die Entstehung der Riesenzellen aufzufassen? Ich schließe mich der Ansicht derjenigen an, die die Riesenzellen als das spezifische Reaktionsprodukt auf das Masernvirus betrachten. Es spricht vieles dafür, daß die Einschlüsse, die *Masugi* und *Minami* in den Riesenzellen gefunden haben — ich selbst habe solche mit Sicherheit nicht gesehen — tatsächlich eine besondere Form des Virus selbst sind. Durch Züchtung des Masernvirus finden wir, daß das Virus nur bis zum 3.—4. Tage nach Exanthemausbruch im Blute des Masernkranken kreist. Nach diesem Zeitpunkt sind auch die Riesenzellen in den Organen der Masernkranken, soweit die bisherigen Beobachtungen schließen lassen, verschwunden. — Auch *Eik* erwähnt in seiner Arbeit über Masernpneumonie keine Riesenzellenbefunde. Bei der Züchtung des Masernvirus im Hühnerei haben *Heinzmann* und *Wenckebach* auf der Chorio-Allantois spezifische papilläre Epithelwucherungen bis zur 7. Passage beobachtet. So ist man, glaube ich, heute schon berechtigt zu sagen: Da, wo eine Masernriesenzelle ist, ist auch Masernvirus hingekommen.

Unsere Beobachtungen sind meiner Meinung nach noch nicht ausreichend, ein sicheres Urteil über Eintrittspforte und Ausbreitungsweise des Virus auf Grund der Gewebsveränderungen abzugeben. Ob in allen Fällen die Eintrittspforte im Lymphgewebe des Rachens zu suchen ist, und man von dem Epipharynx im Sinne von *Graeff* als von einem Primärfekt der Masern sprechen kann, ist ebensowenig sicher begründet wie die Anschauung von *Masugi* und *Minami*, daß die Lungen immer erst zu einem späteren Zeitpunkt, also nach der Erkrankung der Mandeln und des Wurmfortsatzes, vom Virus ergriffen werden. Gegen letztere Anschauung sprechen die Befunde meines ersten Falles, in dem Mandeln und Lungen gleichzeitig verändert sind. Es könnte bei den Masern doch sehr wohl so liegen, daß das Virus nicht nur am Rachen, sondern im Bereich des gesamten Respirationssystems eindringt und an der Eintrittsstelle auch Veränderungen setzt, der Primärfekt bzw. Primärkomplex, sozusagen also viel ausgedehnter ist, und dann von hier aus das Blut und die übrigen Organe mit dem Virus überschwemmt werden. Man könnte sich auch sehr wohl vorstellen, daß einmal die Tonsille, ein anderes Mal der Wurmfortsatz, ein drittes Mal die Lungen als Primärfekt in Frage kommen, und in selteneren Fällen alle diese Organe gleichzeitig Eintrittspforten und Vermehrungsstätten des Virus werden und somit auch zu gleicher Zeit die spezifischen Gewebsveränderungen zeigen. Die am Bronchialepithel gefundenen Veränderungen könnte man auch im Sinne einer Aufnahme und Eliminierung des Virus durch die Riesenzellen deuten. Das starke Befallensein der Milz in meinen beiden Fällen spricht dafür, daß das Virus sehr rasch ins Blut gelangt und somit schon früh in der Milz abgefangen wird.

Bei meinen beiden Beobachtungen, und das gilt auch für andere Fälle im Schrifttum, z. B. den Fall von *Graeff*, handelt es sich um Kinder, die schon durch vorausgegangene Infektionen (Meningitis, Diphtherie) schwer geschädigt waren. Die Ausbreitung der Veränderungen in so vielen Organen kann mithin durch eine verminderte Abwehrkraft erklärt werden. Es ist sehr wohl möglich, daß bei vorher gesunden Kindern die Maserninfektion mehr lokal abläuft und spezifische Veränderungen nur in den Tonsillen und im Wurmfortsatz vorkommen, während Milz und Lungen frei bleiben.

Weitere Beobachtungen sind zur Klärung aller dieser Fragen noch unbedingt notwendig.

Zusammenfassung.

Bei 2 Kindern, die im Prodromalstadium der Masern gestorben waren, fanden sich die spezifischen Masernriesenzellen weit verbreitet im Körper, im ersten Fall in Tonsillen, Halslymphknoten, Thymus, Lungen, Hiluslymphknoten, Milz, Leber, Meningen, im zweiten Falle in Tonsillen, Halslymphknoten, Thymus, Hiluslymphknoten und Milz. Neu ist ihr Vorkommen in Thymus, Leber und Meningen, in der Milz sind sie bisher nur einmal beschrieben. In den Lungen sind epitheliale, aus dem Bronchialepithel hervorgegangene syncytiale Riesenzellen von denen der Alveolen und der „Riesenzellenpneumonien“ zu unterscheiden. Die Frage des „Primärinfektes“ der Masern ist noch nicht geklärt, ebensowenig die Ausdehnung der spezifischen Masernveränderungen bei vorher nicht geschädigten Kindern.

Literatur.

Eik: Beitr. path. Anat. 105 (1940). — *Feyrter*: Virchows Arch. 255 (1925). — *Finkeldey*: Virchows Arch. 281 (1931); 284 (1932). — *Fischer, W.*: Beitr. path. Anat. 91 (1933). — *Graeff*: Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1357. — *Hathaway*: Arch. of Path. 19 (1935). — *Hecht*: Beitr. path. Anat. 48 (1910). — *Heinzmann*: Berl. klin. Wschr. 1937 I. — *Masugi u. Minami*: Beitr. path. Anat. 101 (1938). — *Schultze, W. H.*: Münch. med. Wschr. 1933 I, 576. — *Wenckebach*: Behringwerke-Mitt. 1938, H. 9.

Die übrige Literatur bei *Masugi* und *Minami*.
