

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Darmstadt
(Leiter: Prof. Dr. med. WERNER SCHOPPER).

Das eosinophile Granuloreticulom.

Von

GÜNTHER PLIESS.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. August 1951.)

Seit 1940 wird besonders in der angloamerikanischen Literatur und in letzter Zeit auch häufiger im deutschsprachigen Schrifttum über das meist nach JAFFÉ und LICHTENSTEIN als „eosinophiles Granulom der Knochen“ bezeichnete Krankheitsbild berichtet. Mehrfache Probeexcisionen und die über Monate laufende Kontrolle eines eigenen Falles bis zur völligen Abheilung gestatten, erneut zu diesem Krankheitsbild Stellung zu nehmen.

Die klinische Symptomatik.

In Kürze ist herauszuheben: 1. das meist jugendliche Alter der Erkrankten ($\frac{2}{3}$ der Fälle in den ersten beiden Dezennien), 2. das Auftreten von rasch progredienten solitären oder multiplen, röntgenologisch nachweisbaren osteolytischen Knochenherden, vor allem im Schädel (nicht selten mit Zerstörung der Knochencompacta) mit entsprechenden Lokalsymptomen (Schmerzen und Funktionsstörungen), 3. ungestörtes Allgemeinbefinden, mitunter leichtes Fieber, 4. in Ausnahmefällen Mitbeteiligung anderer Organe, 5. uncharakteristisches Blutbild, manchmal leichte Leukocytose, mitunter mäßige Eosinophilie, beim Aufschießen der Herde erhöhter Blutealiumspiegel, 6. Spontanheilung bzw. gute Heilungstendenz nach operativer Ausräumung oder Röntgenbestrahlung der Herde, 7. Rezidivneigung bzw. schubweiser Verlauf.

Die eigene Beobachtung.

Im eigenen Falle¹ erkrankte ein 5jähriges Mädchen im Sommer 1950 mit den Symptomen einer *Spondylitis des 5. Lendenwirbels*. Eine Tuberkulose konnte jedoch durch den negativen Ausfall sämtlicher Tuberkulinproben ausgeschlossen werden. Auch sprach das Röntgenbild (Abb. 1) weder für eine *Caries tuberculosa* noch für eine *Osteomyelitis*, sondern für einen *Wirbeltumor*. Bald traten *am Schädel Beulenbildungen* auf, in deren Bereich röntgenologisch *Knochendefekte* nachweisbar waren (Abb. 2). Gleichzeitig vergrößerten sich die *occipitalen* und *retroauriculären Lymphknoten*. Zur Klärung des Krankheitsbildes wurden eine Probeexcision aus einem schon in Rückbildung begriffenen Scheitelbeinherd sowie die Exstirpation eines Lymphknotens vorgenommen. Histologisch ergab sich der Befund eines sog.

¹ Für die liebenswürdige Überlassung der klinischen Befunde danken wir Herrn Prof. Dr. med. LOESCHKE, Darmstadt.

„eosinophilen Granuloms der Knochen“. Ein bald darauf neu aufschießender Herd im vorderen rechten Scheitelbein wurde operativ angegangen: Nach Durchtrennung des fibrösen verdickten Periostes fand sich ein im Durchmesser etwa 0,5 cm großer Defekt der Tabula externa, aus dem weiches grauweißliches bis graurötliches Gewebe pilzartig herausgewuchert war, von einem dünnen glatten Häutchen überzogen. Nach Abtragung stieß man auf eine etwa erbsengroße, von dem gleichen Gewebe ausgefüllte, relativ scharf umgrenzte Knochenhöhle, in deren Tiefe die Tabula interna sichtbar wurde. — Während sich die ersten Scheitelbeinherde schon kurze



Abb. 1.

Abb. 1. Weitgehende Zerstörung mit Abflachung des 5. Lendenwirbelkörpers (16. 9. 50).
Die 12. Rippe ist nicht angelegt.

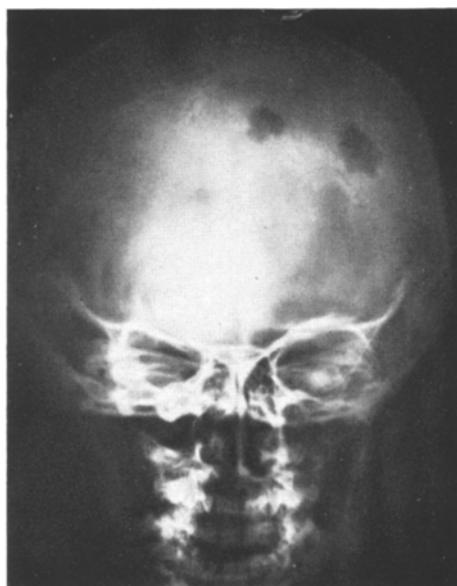


Abb. 2.

Abb. 2. Zwei Knochenherde im rechten Scheitelbein (12. 10. 50).

Zeit nach ihrem Auftreten mit röntgenologisch restierenden Knochendefekten zurückgebildet hatten, erfolgte im Bereich des eben beschriebenen Herdes schon 14 Tage post operationem ein Rezidiv, das ebenfalls entfernt wurde. — In der Folgezeit traten nacheinander oder gleichzeitig weitere Knochenherde auf (im Schädel, 4. Brustwirbel und in der rechten 4. Rippe), die sich innerhalb von 8 bis 10 Tagen heranbildeten, einige Tage in voller Entwicklung blieben, doch bald klinisch und röntgenologisch Rückbildungerscheinungen zeigten, so daß z. B. an den Schädelherden etwa 3 Wochen nach Auftreten der Beulenbildungen die Ränder der Knochendefekte fühlbar waren. Der 11. und letzte Herd (der 8. im Schädel) wurde im Dezember 1950 beobachtet. — Die *Behandlung der Herde* bestand neben operativem Vorgehen in Röntgenbestrahlungen. Einige Herde bildeten sich aber spontan zurück. Bisher ist das Kind rezidivfrei. Klinische und Röntgenkontrolle im April 1951 zeigten weitgehende Rückbildung der Knochendefekte und Recalifizierung des zusammengesinterten 5. Lendenwirbels mit weitgehender Wiederherstellung der Bewegungsfunktionen.

Die Morphologie der Knochenherde.

In Anlehnung an die Monographie von HADDERS fassen WALTHARD und ZUPPINGER folgende Charakteristica zusammen: 1. Ein reticulierendes Grundgewebe mit runden oder ovalen Zellen, zum Teil mit Ausläufern. Die Kerne sind groß, oft bläschenförmig, rundlich oder nicht selten nierenförmig. 2. Eosinophile Leukozyten diffus verstreut oder in herdförmiger Anordnung bis zu Mikroabscessen. 3. Mehrkernige Riesenzellen mit 2—30 Kernen, lose im Protoplasma angeordnet, oft mit Phagocytose. 4. Makrophagen, mit Kerntrümmern, eosinophilen Leukozyten und Hämosiderin beladen. 5. Mäßig viele Lymphocyten, Plasmazellen und neutrophile Leukozyten. 6. Kleine Nekroseherde. 7. Blutungsherde. 8. Blutgefäße in wechselnder Menge. Capillaren und Übergangsgefäße. Gefäße nicht selten dickwandig, diffus von eosinophilen Leukozyten infiltriert. 9. Knochenzerstörung, sogar mit Sequesterbildungen. Periostale Knochenneubildung mit osteogener Reaktion mit zahlreichen Osteoclasten. 10. CHARCOT-LEYDENsche Krystalle, namentlich in Nekroseherden. 11. Hier und da Schaumzellen, vorwiegend Pseudoxanthomzellen mit Neutralfett, selten mit Cholesterinestern. 12. Übergang des Granulationsgewebes in Bindegewebe im Sinne einer spontanen Abheilung.

Diese geweblichen Charakteristica ordnen sich in bestimmter Weise zueinander, so daß *im geweblichen Gesamtablauf verschiedene Stadien* zur Beobachtung kommen: ein proliferatives, granulomatöses und ein fibröses oder Heilungsstadium.

Im eigenen Falle hatten wir Gelegenheit, Herde verschiedenen Alters zu untersuchen:

1. Der aus dem vorderen rechten Scheitelbein ausgeräumte Herd ergab folgendes Bild: Überwiegen typischer reticulärer Proliferationen mit weiten Maschenräumen, darin stellenweise geronnene Ödemflüssigkeit und hier und da Fibrinfärbung ergebende Massen (Abb. 3). Zwischen den ein- und mehrkernigen Reticulumzellen, die zum Teil Kernteilungsfiguren zeigen, nur spärliche eosinophile und selten neutrophile Leukozyten und Lymphocyten. Die Gefäße in diesen Abschnitten sind meist sinusartige Capillaren. Nach der Basis zu findet sich ein Übergang in Granulationsgewebe mit Umwandlung der Reticulumzellen zu Fibroplasten oder Übergängen zu vielkernigen Riesenzellen des oben beschriebenen Typus. Dazwischen in herdförmiger oder verstreuter Anordnung reichlich bis massenhaft eosinophile Leukozyten, weniger neutrophile Leukozyten und einige Lymphocyten. An Stelle des reticulären präkollagenen Fasernetzes feine und breitere kollagene Fibrillenbündel. Hier und da kleine Blutungen und Nekroseherde, umgeben von größeren ein- und mehrkernigen Makrophagen, die mit isotropen Fettsubstanzen beladen sind. Daneben auch amorphe Kalkherde und kleine Knochensequester.

Es handelt sich somit um ein proliferatives Stadium mit beginnendem Übergang in das granulomatöse Stadium.

2. Der letzte, insgesamt der 11. Herd und der 8. im Schädel zeigt histologisch in einigen Abschnitten noch typisch reticulären Bau. Nach dem Periost hin nimmt aber die Zahl der eosinophilen und auch der neutrophilen Leukozyten zu mit Kollagenisierung der präkollagenen Fasern bis zum Übergang in ein rundzellig und von eosinophilen Leukozyten infiltriertes Narbengewebe. Hier und da auch Nekroseherde, Riesenzellen und Kalkablagerungen.

Es liegt somit auch hier ein Übergang des Proliferations- in das granulomatöse Stadium vor.

3. Die Rezidivwucherungen des oben unter 1. beschriebenen Herdes ergeben ein etwas anderes Bild: Weite Gebiete sind nekrotisch, von Blutungen durchsetzt, stellenweise noch angedeutet der reticuläre Bautyp dieser Gewebsabschnitte erkennbar. Die erhaltenen Gewebspartien zeigen granulomatösen Aufbau mit Zurücktreten der reticulären Proliferationen. Riesenzellen nur in geringer Zahl vorhanden.

Es handelt sich um ein granulomatöses Stadium.

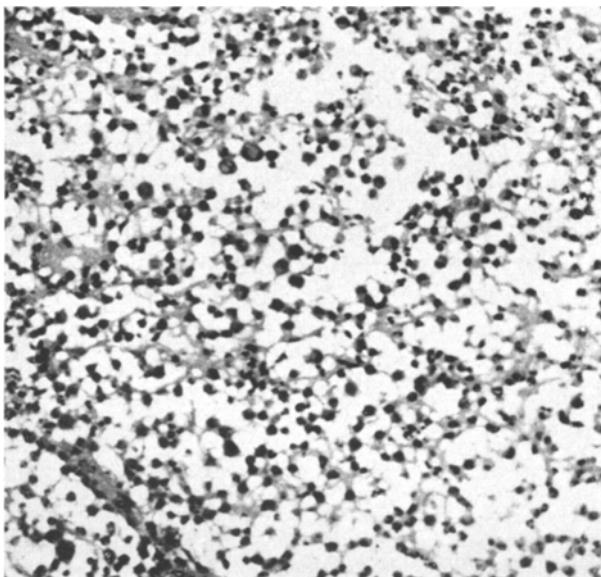


Abb. 3. H.-E. 225fache Vergrößerung. Reticulumzellige Proliferationen aus einem Knochenherd des rechten Scheitelbeines.

4. Die allererste kleine Probeexcision (aus einem klinisch bereits in Rückbildung begriffenen Scheitelbeinherd) zeigt noch deutlicher die beiden Entwicklungsrichtungen des proliferativen Stadiums: nekrotischen Untergang der reticulären Proliferationen oder Übergang in ein faserbildendes, vernarbendes Granulationsgewebe, so daß hier histologisch ein Übergang des granulomatösen in das fibrös abheilende Stadium vorliegt.

Das Verhalten dieser Gewebsneubildung zum umgebenden Knochengewebe ließ sich im eigenen Falle nicht beurteilen, da bewußt auf eine nicht indizierte Mitentfernung des angrenzenden Knochengewebes verzichtet wurde.

Außer den genannten 3 Stadien wollen ENGELBRETH-HOLM und Mitarbeiter und THANNHAUSER sowie GREEN und FARBER zwischen dem granulomatösen und dem vernarbenden Stadium ein *xanthomatöses Stadium* einschalten, in dem die geweblichen Veränderungen weitgehend mit dem Bild der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit übereinstimmen sollen.

Doch ist zu betonen, daß die „Schaumzellen“ beim sog. eosinophilen Granulom meist Neutralfett und nur ganz selten und in geringer Menge anisotrope Fett-

substanzen (FARBER, GREEN und FARBER, JAFFÉ und LICHTENSTEIN, ENGELBRETH-HOLM, TEILUM und CHRISTENSEN) enthalten. Im eigenen Falle konnten außer mit isotropen Fettsubstanzen beladenen Makrophagen keine Speicherzellen mit anisotropen Lipoiden festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit JAFFÉ und LICHTENSTEIN, WALTHARD und ZUPPINGER, ŠKORPIL, PINKUS, COPPS, CUSTER und EPSTEIN möchten wir die Existenz eines „xanthomatösen Stadiums“ verneinen.

In allen 4 untersuchten Knochenherden fanden wir in unterschiedlicher Menge auch extracelluläre Ablagerungen spindeliger Eiweißkrystalle, die sich bei der Fibrinfärbung darstellen, nach MASSON-GOLDNER hellrot färben und als Charcot-Leyden-Krystalle aufzufassen sind (BECK, ŠKORPIL, HADDERS).

Formale Genese und Dignität der Knochenherde.

Bei der Frage nach der allgemein-pathologischen Wertigkeit dieser Knochenherde sind zu berücksichtigen: Das Ausgangsgewebe, der gewebliche Gesamtlauf mit Spontanheilung und die Beziehungen zu morphologisch ähnlichen geweblichen Veränderungen.

Grundgewebe ist das Reticulum des Knochenmarkes in Verbindung mit den Adventitialzellen, das zu wuchern beginnt und das histologische Bild des Proliferationsstadiums bestimmt. Die einförmige Wucherung der Reticulumzellen mit Kernteilungsfiguren und das destruktive und rasche Wachstum haben an das Vorliegen einer echten *Geschwulst* denken lassen.

BENEKE und STIEDA sprachen von einem „Sarcoma myeloides gigantocellulare“, der Erstbeschreiber des Krankheitsbildes FINZI (Italien, 1929), dachte an ein Myelom mit Überwiegen der eosinophilen Zellen. Diese Ansicht vertritt auch v. ALBERTINI.

BECK ließ die Frage offen, ob es sich bei dem „gutartigen Knochenmarksreticulom mit Eosinophilie“ um eine echte Geschwulst oder um ein Granulom handle.

Auf der anderen Seite steht die Ansicht, daß ein „*entzündlicher Prozeß*“ vorliegt.

SCHAIRER sprach von einer „Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion“, amerikanische Autoren von einem „Granulom“ unter Beifügung wenig charakteristischer Ausdrücke wie „solitär“ (OTANI und EHRLICH), „solitär-eosinophil“ (BASS), „destruktiv“ (GREEN und FARBER), „eosinophil-xanthös“ (PARKINSON). Durchgesetzt hat sich die Bezeichnung als „eosinophiles Granulom der Knochen“ nach JAFFÉ und LICHTENSTEIN. Diese Benennung ist aber unzureichend: eine Eosinophilie im Granulationsgewebe wird so häufig beobachtet, daß in dieser Bezeichnung allein kein prägnantes Charakteristicum gesehen werden kann. Außerdem bleibt bei dieser Ausdrucksweise der gewebliche Gesamtverlauf, insbesondere das Ausgangsgewebe unberücksichtigt (vgl. ŠKORPIL).

Auf Grund des Ausgangsgewebes und des geweblichen Gesamtverlaufes handelt es sich bei diesen in den Markräumen der Knochen entstehenden Proliferationsherden um eine *Hyperplasie des Knochenmarkreticulums* mit allen strukturellen und funktionellen Eigenschaften des

reticulumzelligen Gewebes (*Reticulose*), bei der sich aber bald die prospektiven Differenzierungspotenzen und -tendenzen der Reticulumzellen zu sog. Fibroplasten bzw. Fibrocyten bemerkbar machen, so daß im Verein mit der Kollagenisierung der zunächst flüssigen, dann feinfädig argyrophilen Zwischensubstanz (vgl. RATZENHOFER) und den Zellinfiltraten aus vorwiegend gelapptkernigen und mononukleären eosinophilen Leukocyten das Bild des sog. Granulationsgewebes entsteht.

Eine morphologische Bezeichnung muß somit beide Phasen dieser Gewebsneubildung erfassen: das „*Reticulom*“ (BECK) und das „*Granulom*“ (der amerikanischen Autoren). Aus gleichem Grunde gebraucht ŠKORPIL die Bezeichnung „*histiocyto-eosinophiles Granulom*“ oder „*histiocytäres Granulom mit Eosinophilie*“. PINKUS, COPPS, CUSTER und EPSTEIN sprechen mit Recht von einem „*Reticulogranuloma*“. Da es aber — bei den Geschwülsten z. B. — gebräuchlich ist, den sekundären morphologischen Prozeß zuerst, das Grundgewebe zuletzt zu nennen, haben wir vorgeschlagen, diese Knochenherde morphologisch als „*eosinophiles Granuloreticulom*“ bzw. einen mehr generalisierten Prozeß als „*eosinophile Granuloreticulose*“ zu bezeichnen. Mit dieser Benennung fügt sich das Gewebsbild der Knochenherde in die große Gruppe der *Reticulosen*.

Die nosologischen Beziehungen des eosinophilen Granuloreticuloms der Knochen.

A. Die Beziehungen zu anderen Reticulosen, insbesondere zur HANSCHÜLLER-CHRISTIANSchen und zur LETTERER-SIWESchen Erkrankung.

Nachdem schon vorher FLORI und PARENTI, GLANZMANN, WALLGREN, MALLORY, CHIARI, MERRITT und PAIGE Beziehungen zwischen LETTERER-SIWE- und HANSCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit angenommen hatten, fügte erstmals FARBER auch das eosinophile Granuloreticulom in diesen Zusammenhang. Man bemühte sich in der Folgezeit, nicht nur *gewebliche*, sondern auch *klinisch-symptomatische* und damit *nosologische Verbindungen und Übergangsformen zwischen diesen 3 Krankheitsbildern* herauszustellen. Diese Auffassung geht soweit, die LETTERER-SIWESche Krankheit als akute und schwerste, die HANSCHÜLLERsche als mittelschwere und das eosinophile Granuloreticulom als mildeste Verlaufsform derselben Grundkrankheit anzusehen (FARBER, GREEN und FARBER, JAFFÉ und LICHTENSTEIN, HADDIERS, KRÜGER, PRICKMAN und PUGH, PIERANGELI, GOODHILL, AHLSTRÖM und WELIN), deren Varianten möglicherweise durch die verschiedenen Altersstufen der Patienten bedingt würden. PARKINSON will alle 3 „Varianten“ unter der Bezeichnung „*eosinophil-xanthöses Granulom*“ zusammenfassen, und ENGELBRETH-HOLM und Mitarbeiter bewerten das eosinophile Granuloreticulom der Knochen als „*monosymptomatische Form der Lipoidgranulomatose*“.

Vom *morphologischen Standpunkt* her kommt dieser Auffassung einige Berechtigung zu. Denn bei allen 3 Krankheitsprozessen handelt es sich um primär reticulumzellige Proliferationen. Doch schon im geweblichen Gesamtablauf ergeben sich Unterschiede: bei der LETTERER-SIWESchen Krankheit kommt es nicht oder nur selten zur „*Ausreifung*“ in Granulationsgewebe, bei der HANSCHÜLLERschen Krankheit ist in den späteren Stadien der granulomatöse Charakter gleichfalls nicht sehr deutlich.

während beim eosinophilen Granuloreticulom schon während der Proliferationsphase die „Differenzierungs“tendenz des reticulumzelligen Grundgewebes zu granulomatösen Formen offenbar wird und bald das morphologische Bild beherrscht (granulomatöses Stadium). Hinzukommen als weitere Unterschiede die Zeichen der lokalen intracellulären Lipoidstoffwechselstörung in den Herden der HANDSchen Krankheit im Gegensatz zu den Hinweisen auf eine lokale Störung des Eiweißstoffwechsels (Eosinophilie und Krystalle) in den eosinophil-granuloreticulären Knochenherden.

Neben diesen morphologischen Abweichungen ergeben sich auch im *klinischen Bild* Unterschiede in der Symptomatik, im Verlauf und in den Therapiemöglichkeiten. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß ein eosinophiles Granuloreticulom bei entsprechendem Sitz das zur HANDSchen Krankheit gehörige Symptom eines Diabetes insipidus hervorrufen kann (DILL, SCHUHKNECHT und PERLMAN).

Wir können somit nur feststellen, daß diese 3 Prozesse der LETTERER-SIWESCHEN, der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit und des eosinophilen Granuloreticuloms der Knochen morphologisch zu den Reticulosen (in der Begriffsfassung nach FRESEN) gehören und daß sich insbesondere das eosinophile Granuloreticulom in die Reihe der „primär nichtsystematisierten Reticulosen“ einordnet.

Durch diese *morphologische Klassifizierung* wird aber für die *nosologische Klärung* und besonders für die klinisch-diagnostischen und therapeutischen Erfordernisse nicht das Geringste gewonnen. Mit demselben Recht könnte auf Grund gewisser morphologischer Übereinstimmungen auch die HODGKINSche Krankheit in nosologische Beziehung zum eosinophilen Granuloreticulom der Knochen gebracht werden. Doch auch hier ergeben sich andererseits gewebliche Unterschiede (Fehlen der Sternberg-Reed-Zellen und stärkere Gewebeeosinophilie beim eosinophilen Granuloreticulom) und klinische Abweichungen, die eine deutliche Abgrenzung der HODGKINSchen Krankheit erlauben und erforderlich machen. *Der Umstand, daß infolge der ungeklärten Genese eine ätiologische Diagnostik und Klassifizierung des eosinophilen Granuloreticuloms noch nicht möglich ist und daher die Probeexcision das entscheidende Wort hat, darf nicht dazu verleiten, klinisch differente Krankheitsbilder lediglich auf Grund gewisser, vom Ausgangsgewebe bestimmter morphologischer Übereinstimmungen in nosologischen Zusammenhang zu bringen.*

In *nosologischer* Hinsicht sollte man versuchen, eine diagnostisch und therapeutisch verwertbare möglichst scharfe *Trennung* dieser 3 diskutierten Reticuloseformen durchzuführen.

B. Die nosologischen Beziehungen des eosinophilen Granuloreticuloms der Knochen zu visceralen „eosinophilen Granulomen“.

Die von JAFFÉ und LICHTENSTEIN geprägte Bezeichnung „eosinophiles Granulom der Knochen“ verleitet dazu, engere nosologische Beziehungen zu anders lokalisierten „eosinophilen Granulomen“ anzunehmen.

a) Ein solcher Zusammenhang besteht nicht bei dem von AIMES und CAZAL als „eosinophiles Granulom der Milz“ veröffentlichten Fall, bei dem es sich nach der Beschreibung wohl um eine chronische splenomegale Splenitis mit reichlicher Gewebeeosinophilie gehandelt hat.

b) Näher einzugehen ist auf die „*eosinophilen Granulome des Magens*“ (HAMPERL, FEYRTER). Nach VANEK ergeben sich bei diesen Fällen folgende nosologische Charakteristica:

1. Klinisch: Magenbeschwerden und -schmerzen, bei präpylorischem Sitz Stenosesymprome.

2. Röntgenologisch: „*polypöser Tumor*“.

3. Pathologisch-anatomisch: in der Submucosa des Magens entwickelte Knoten aus graugelblichem Gewebe mit folgender Morphologie: a) ein Grundgewebe aus Fibroplasten und Fibrocyten mit kollagener Faserbildung, b) dazwischen Lymphocyten in unregelmäßiger oder in rudimentär-follikulärer Anordnung, c) zahlreiche verstreut gelagerte eosinophile Leukocyten, d) reichlich Arteriolen und Capillaren, e) mit Endothel ausgekleidete Hohlräume, teils leer, teils mit eosinophiler homogener oder schaumiger Substanz angefüllt, darin einige Lymphocyten, zu deuten als erweiterte Lymphräume, f) in älteren weitgehend fibrös umgewandelten Herden können Ähnlichkeiten mit Fibromen entstehen, so daß VANEK annimmt, daß manche „*Magenfibrome*“ ursprünglich in die Gruppe der submukösen Magengranulome hineingehören.

4. Ätiologie: unbekannt.

VANEK macht auf einige morphologische Besonderheiten aufmerksam: das Grundgewebe wird nicht von Reticulumzellen sondern von Fibroplasten gebildet und die eosinophilen Leukocyten liegen nicht wie beim eosinophilen Granuloreticulom in häufigen dichten Herden sondern gleichmäßig über das Granulationsgewebe verstreut.

VANEK lehnt ausdrücklich ab, die Granulome des Magens mit dem eosinophilen Granuloreticulom der Knochen morphologisch oder sogar nosologisch zu identifizieren. Deshalb wählt er auch die — seiner Meinung nach Mißverständnissen vorbeugende — Bezeichnung „*gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration*“. Es handelt sich hierbei nach dem Sitz, der Symptomatik, dem Verlauf, der Therapie und der Morphologie um ein eigenes Krankheitsbild, das sich leicht vom nosologischen Syndrom des eosinophilen Granuloreticuloms der Knochen unterscheiden läßt und abgegrenzt bleiben sollte.

*C. Die nosologischen Beziehungen des eosinophilen Granuloreticuloms der Knochen zum „*eosinophilen Granulom der Haut*“.*

Besonders im amerikanischen Schrifttum werden „*eosinophile Granulome der Haut*“ beschrieben, eine Begriffsprägung, deren Notwendigkeit nicht einzusehen ist.

1. Der Aspekt der Hautveränderungen variiert stark.

2. Morphologie: keine Einheitlichkeit mit Ausnahme einer extremen Eosinophilie des Granulationsgewebes.

3. Ätiologie: unbekannt oder als Folge von Insektenstichen (Allen) oder bei Trichophythie (LEWIS und CORMIA).

WEIDMAN teilt die bis zum Jahre 1947 veröffentlichten Fälle von „*eosinophilem Granulom der Haut*“ nach den offenbar vorliegenden Grundkrankheiten ein in:

a) Idiopathische (leukotische, z. B. Reticuloendotheliosis mit Eosinophilie: Hodgkin, Mykosis fungoides, Lymphosarkom, aleukämische Reticuloendotheliose);

b) symptomatische (entzündliche, einschließlich granulomatöse Infektionen, z. B. Erythema multiforme perstans, Erythema elevatum diutinum, unspezifisches Beinulcus).

Mit Recht stellt WEIDMAN fest: *das „eosinophile Granulom der Haut“ ist nur ein histologisches Syndrom mit extremer Gewebeeosinophilie — mehr nicht!* Eine Identifizierung in morphologischer oder gar nosologischer Hinsicht mit dem eosinophilen Granuloreticulom der Knochen ist nicht möglich.

Die Mitbeteiligung anderer Organe beim eosinophilen Granuloreticulom der Knochen.

a) Aus der Gruppe der eosinophilen Granulome der Haut sind einige Fälle herauszuheben, die für eine *echte Mitbeteiligung der Haut* beim eosinophilen Granuloreticulom sprechen.

1. Bei dem Fall von CURTIS und CAWLEY zeigten erythematöse Papeln der Haut und Mundschleimhaut histologisch typischen reticulären Grundcharakter; gleichzeitig bestanden osteolytische Knochenherde in der 2. rechten Rippe, im linken Hüftbein und im rechten Mastoid. Eine histologische Untersuchung der Knochenherde wurde nicht vorgenommen. Trotzdem ist MONTGOMERY überzeugt, daß es sich um eosinophile Granuloreticulome der Knochen unter Mitbeteiligung der Haut gehandelt hat.

2. Eindeutiger ist der Fall von PINKUS, COPPS, CUSTER und EPSTEIN, bei dem ein eosinophiles Granuloreticulom der Knochen mit einer papillären Dermatitis, besonders der Bauchhaut, und Ulcerationen am Gaumen und an den Labien einherging. Histologisch ergab eine Excision der Bauchhaut: im Papillar- und Subpapillarkörper reticulumzellige Proliferationen, meist um Blutgefäße und Lymphspalten gelegen mit Zerstörung der elastischen und kollagenen Fasern. Im Corium einige Eosinophile und Mastzellen. Kein abnormer Lipoidgehalt, keine Doppelbrechung. Auch bei späterer Excision keine Schaumzellen.

3. Im Fall C von HADDERS, RUDING und VERVAT handelt es sich um einen 3jährigen Knaben, bei dem bald nach der Geburt Hauteruptionen auftraten, die bestehenblieben. Später kam ein Knochenherd im rechten Stirnbein hinzu. Histologisch imponierten Haut- und Knochenveränderungen als „eosinophiles Granulom“.

4. Etwas fraglich erscheint uns der Fall I von ŠKORPIL mit „geschwulstartigen Auswüchsen“ in beiden Leistengegenden ohne Knochenveränderungen. Histologisch bestand das Gewebe aus sarkomatigen histiocytär-reticulären Wucherungen mit reichlich eosinophilen Leukocyten.

b) In einigen Fällen ergaben sich *röntgenologische Lungenveränderungen*:

Mäßige Fibrose im linken Lungenunterlappen, Verdichtung im rechten Unterfeld mit kombiniertem Pneumothorax und Pneumoperitoneum (ACKERMAN); Infiltrate beider Oberlappen (KRÜGER, PRICKMAN und PUGH); ausgedehnte Fibrose mit kleineren cystischen Erweiterungen (Honigwabenlunge) (PARKINSON); Honigwabenlunge (HADDERS, RUDING und VERVAT); feinknotige Infiltration der Oberfelder (WEINSTEIN, FRANCIS und SPROKIN); linksseitiges infraclavikuläres pflaumengroßes weiches rundliches Infiltrat mit Spontanrückbildung nach 2 Monaten bei negativer Moro-Reaktion (WALTHARD und ZUPPINGER).

c) ŠKORPIL beschreibt einen Fall (4) mit einem „histiocyto-eosinophilen Granulom“ der Mandibula, bei dem durch Obduktion auch im *Infundibulum* und *Tuber cinereum* Granulationsherde und in der *Leber* vielgestaltige, etwas narbenartig die Umgebung retrahierende, von außen ziemlich an Gummata erinnernde Herde, aufgedeckt wurden, die an die Gallengänge gebunden waren und zum Teil Gallenkonkremente enthielten. Histologisch lag ein „dünnes, ödematoses Granulationsgewebe“ vor mit zahlreichen Histiocyten in zum Teil tuberkelähnlicher Anordnung. In dem Granulationsgewebe fanden sich auch CHARCOT-LEYDENSCHE Krystalle.

d) Auch die *regionären Lymphknoten* können Veränderungen zeigen: reichlich eosinophile Leukocyten im Randsinus (SCHAFFER, Fall 2). In einem Fall von WALT-

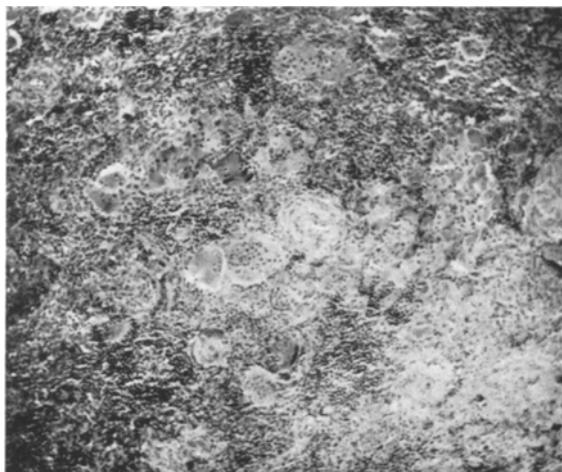


Abb. 4. H.-E. 90fache Vergrößerung. Occipitaler Lymphknoten: Sinus centralis cavernosus mit vielkernigen Riesenzellen. Granulomatöser Umbau des lymphatischen Gewebes.

HARD und ZUPPINGER ergab die histologische Untersuchung eines geschwollenen *regionären Lymphknotens* „denselben histologischen Befund wie im Knochen“, zunächst (v. ALBERTINI) als „erythroblastisches Myelom“ gedeutet, mit Rückbildung nach intensiver Röntgenbestrahlung. ŠKORPIL beobachtete im Fall 6 mit einem Herd im Scheitelbein nach Beginn der Röntgenbestrahlung Anschwellung eines Suboccipital- und Cervicallymphknotens mit spontaner Rückbildung. Er nimmt eine banale, wahrscheinlich resorptionsbedingte Lymphadenitis ohne engeren Zusammenhang mit dem Gewebsbild des Knochenherdes an.

Im eigenen Falle wurde ein gleichzeitig mit der ersten Probeexcision entfernter bohnengroßer *occipitaler Lymphknoten* in Paraffin eingebettet und den gebräuchlichen Färbungen unterworfen.

Histologisch. Das Lymphknotengewebe ist weitgehend umgebaut. Die Randsinus und der Sinus cavernosus centralis sind erweitert mit Schwellung und Vermehrung der Sinusreticulumzellen, die alle Übergänge zu zahlreich vorhandenen Riesenzellen aufweisen. In dem blassen Plasmaleib 5—20 Kerne in lockerer Verteilung, meist mit Bevorzugung der zentralen Zellabschnitte. Einige dieser Zellen zeigen Phagocytose von Leuko- und Lymphocyten, andere enthalten Hämosiderinkörnchen (Abb. 4). Daneben finden sich auch gestreckte Riesenzellen mit größeren vielgestaltigen, chromatinreichen Kernen im dunkel gefärbten Plasma. Zwischen

diesen Zellformen in den Sinus reichlich gelapptkernige eosinophile Leukocyten und Lymphocyten. Das lymphatische Gewebe zeigt nur hier und da noch Reste kleiner Randfollikel. Großenteils ist es in ein chronisches Granulationsgewebe umgewandelt, das aus jungen Fibroplasten mit eingelagerten eosinophilen Leukocyten, Lymphocyten, histiocytären Elementen und vielkernigen Riesenzellen aufgebaut ist. Dazwischen mehr oder weniger reichliche kollagene Faserentwicklung mit stellenweisem Übergang in hyalinschwielige Narbenbildung. Die Lymphknotenkapsel ist hochgradig hyalin-fibrös verdickt. In der Kapsel, aber auch in den granulomatös umgewandelten Bezirken im Lymphknoten finden sich zahlreiche größere Hohlräumbildungen, die nur zum Teil eine Endothelauskleidung aufweisen. In der Umgebung Riesenzellen mit Hämosiderinablagerungen und frische Blutungen.

Zur Ätiologie des eosinophilen Granuloreticuloms.

A. Aus dem Schrifttum.

Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist bisher unbekannt. In einigen Fällen (BENEKE und STIEDA, BECK, SCHAIRER, OTANI und EHRLICH, GREEN und FARBER, PIERANGELI, STELTZNER u. a.) wird in der Anamnese ein *stumpfes Trauma* angegeben, eine traumatische Genese der Knochenherde aber überwiegend abgelehnt (vgl. BECK).

Schon JAFFÉ und LICHENSTEIN dachten bei ihrer ersten Veröffentlichung an eine *infektöse Genese*. Für diese Auffassung ist in Anlehnung an WALTHARD und ZUPPINGER sowie ŠKORPIL und SCHAIRER anzuführen:

1. Das Krankheitsbild ist erst Ende des 3. Dezenniums dieses Jahrhunderts aufgetaucht. Es muß wohl früher extrem selten gewesen sein, da auf Grund des charakteristischen Befundes nicht anzunehmen ist, daß es übersehen wurde.
2. Im histologischen Bild können die Gewebsnekrosen und die herdförmigen Ansammlungen der eosinophilen Leukocyten zu „trockenen“ Mikroabscessen auf die Wirksamkeit eines exogenen Agens hinweisen.
3. Die viscerale Manifestation mit röntgenologisch nachweisbaren Lungen-„infiltraten“ können für eine Durchwanderung des Lungenkreislaufs durch ein infektiöses Agens sprechen. JAFFÉ und LICHENSTEIN bemerken, daß in einem ihrer Fälle die Krankheit mit einer Attacke mäßigen aber allgemeinen Bauchschmerzes einherging. Sie knüpfen daran die Frage, ob hier möglicherweise der Gastrointestinaltrakt die Eintrittspforte darstellte.
4. Der mitunter schubweise Verlauf spricht ebenfalls für ein infektiöses Geschehen.

Bakteriologische Untersuchungen, Bakterienfärbungen von Schnittpräparaten, Übertragungsversuche von Gewebsmaterial auf Mäuse, Ratten und Meerschweinchen auf verschiedenen Wegen einschließlich intracerebraler und intratesticulärer Inoculation sowie Virusfiltratübertragungsversuche fielen ständig negativ aus, ebenso Stuhluntersuchungen auf Wurmeier. Lediglich in einem Fall von WALTHARD und ZUPPINGER fanden sich Trichocephaluseier im Stuhl.

B. Eigene Untersuchungen.

Im eigenen Falle versuchten wir ein exogenes Agens durch verschiedene Untersuchungsmethoden zu erfassen.

1. Mehrfache Stuhluntersuchungen auf Wurmeier und -larven (Verfahren: direkte, Kochsalz- und Telemann-Methode sowie Ausschlüpfverfahren) waren erfolglos.

Tabelle 1.

Art der Vorbehandlung der weißen Mäuse	Versuchsnummer	Götötet nach Tagen	Hyperplasie der Darmfollikel	Milzschwellung	Interstitielle Lungenn infiltrate	Zusammengesetzt aus			Hyperplasie der parabronchialen Lymphfollikel	Bemerkungen
						Leukozyten	Lymphozyten	Histiocytentis eosinophil		
zu 3. d: intraperitoneale Injektion von Gewebsbrei in Tyrodelösung	M 2	5	+	+						
	M 3	11	++	++						
	M 4	18	++	++						
	M 5	25	++	+						
zu 4.: intraperitoneale Injektion von Gewebsbrei in Tyrodelösung	M 13	4	+	+	∅				+	
	M 18	6	+	++	++				+	
	M 19	6	++	++	++				∅	
zu 4.: intraveneöse Injektion von Gewebsbrei	M 12	6	∅	++	+				∅	
									+	
zu 5. c: intraperitoneale Serum-injektion	M 16	2	++	++	++	+	+	++	∅	
	M 21	4	∅	++	++	+	+	∅	++	
	M 22	13	∅	++	++	+	+	∅	∅	
	M 23	14	+	+	+	+	+	∅	∅	
zu 5.) c: subcutane Serum-injektion	M 14	2	∅	+	++			+	∅	
	M 15	2	∅	+	++			∅	∅	
	M 20	4	∅	+	++			+	+	

2. Bakterienfärbungen der Schnittpräparate mit der Weigert-Methode fielen bei den 3 unvorbehandelten Herden negativ aus. Lediglich bei der Rezidivexcision des 14 Tage vorher operativ angegangenen Herdes fanden sich im Schnitt spärliche Kokken in Kettenform als Zeichen einer Sekundärinfektion durch die Operation.

3. Die 2. Herdexcision wurde steril entnommen, teils histologisch verarbeitet, teils folgenden Untersuchungen unterworfen:

a) Bakteriologisch: direkt und kulturell steril.

b) Kultur auf Pilze: steril.

c) Inokulation von kubischen Gewebsstückchen (Seitenlänge 2 mm) in die vordere Augenkammer zweier Meerschweinchen: langsame Auflösung des Gewebes mit völliger Rückbildung nach 3 Wochen ohne wesentliche entzündliche Reaktion der Augen.

d) Durch Zerkleinerung des Gewebes wurde eine Aufschwemmung in Tyrodelösung hergestellt und weißen Mäusen intraperitoneal injiziert (Tabelle 1).

4. Der 11. und zugleich letzte Herd wurde gleichfalls zum Teil histologisch untersucht, zum anderen Teil als Gewebsaufschwemmung weißen Mäusen intraperitoneal und einmal intravenös injiziert (Tabelle 1).

5. Während des Aufschießens des letzten Knochenherdes wurde Venenblut entnommen:

a) Untersuchung von Citratblut im Dunkelfeld und

b) von „Dicken-Tropfen“-Präparaten mit der Färbung nach FÜLLEBORN (Mikrofilarienfärbung): kein Anhalt für Parasiten.

c) Nativblut wurde 48 Std im Brutschrank bei 37° C aufbewahrt und das spontane Absetzen des Blutkuchens abgewartet. Das Serum wurde in Mengen von je 0,2 cm³ weißen Mäusen intraperitoneal oder unter die Rückenhaut injiziert (Tabelle 1).

Besondere Befunde nach Seruminjektion.

Maus 22 (13 Tage post i.p. inj.) Spontaner Tod: ausgedehnte Nekroseherde der Leber mit peripherer leukocytärer und von Kerntrümmern durchsetzter Randzone, Karyorhexis und -lyse der umgebenden Leberzellen, hochgradige rote Stase der periportalen Gefäße. In den Lungen starke Hyperämie und ausgedehnte frische intraalveolare Blutungen.

Maus 21 (4 Tage post i.p. inj.): In Serienschnitten zeigt ein parabronchiales Lungengefäß hyaline Umwandlung der Wandstrukturen mit Zerreißung und Ablösung der kapselartigen Wandung. Im Lumen mehrere eigentümliche zellartige Gebilde mit vacuolisiertem Plasma und kleinen kompakten Kernen. Keine Doppelbrechung (Abb. 5 und 6).

Maus 14 (2 Tage post s.c. inj.): Vergrößerung und Vermehrung histiocytärer Elemente in der Cutis und Subcutis, durchzogen von einem feinen kollagenen Fasernetz. Kleine Nekrosen der histiocytär-retikulären Proliferationen.

Maus 20 (4 Tage post s.c. inj.): Cutis ohne pathologischen Befund. Im lockeren Subcutangewebe in 2 Serienschnitten schmale längliche oder spindelförmig ausgeweitete, zum Teil Dreiecksformen zeigende Gebilde (Abb. 7). Sie besitzen eine mit Eosin angefärbte, etwa 5–6 μ breite Außenhülle, die stellenweise eine Schichtung und Doppelbrechung erkennen läßt. Quer zur Achse ist die Hülle geriffelt, so daß der Außenrand eine feine Zahnelung aufweist. Der Inhalt ist zum Teil ausgefallen. Doch lassen sich im Innern der einzelnen Hüllen 2–5 Quer- und Schrägschnitte organischer Gebilde nachweisen, die schlauch-, sack- oder wurstförmig geformt sind (Abb. 8). Sie färben sich mit HE blaurot und enthalten tiefdunkelblaue kleinste kernartige Körnchen in reichlicher Zahl (etwa 20–100). In Serienschnitten zeigt eine parabronchiale Lungenarterie diffus-wolkige, fast farblose Verquellung der Wandstrukturen. Auch im Lumen wolkige amorphe,

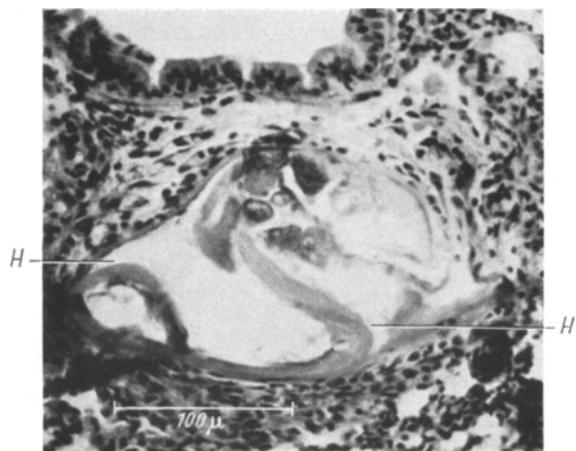


Abb. 5. H.-E. 260fache Vergrößerung. Mäuseleunge (M 21): Intravasculär gelegenes Parasitengebilde. Die Hülle ist aufgerissen und abgelöst (H).

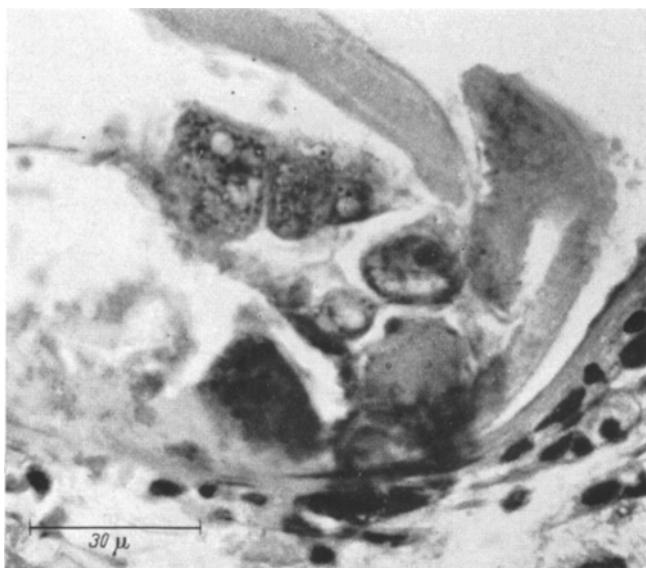


Abb. 6. H.-E. 840fache Vergrößerung. Dasselbe Parasitengebilde wie in Abb. 5.

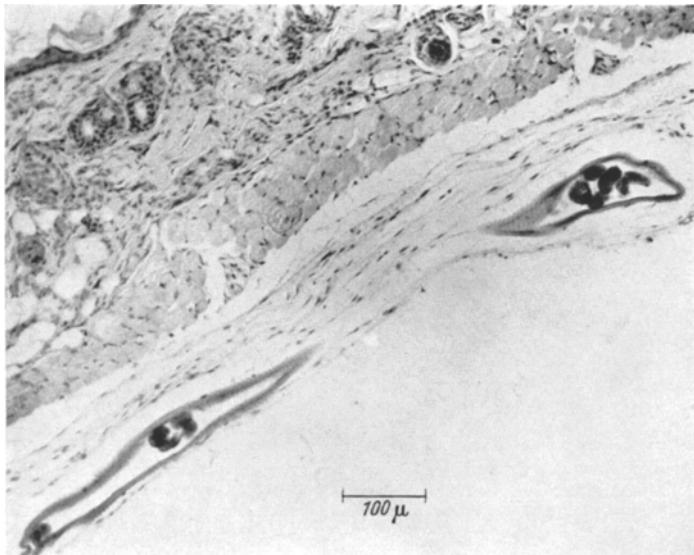


Abb. 7. H.-E. 125fache Vergrößerung. Mäusehaut (M 20) mit Parasitengebilden in der Subcutis.



Abb. 8. H.-E. 700fache Vergrößerung. Stärkere Vergrößerung von Abb. 7.

fast farblose Massen, darin eingeschlossen mehrere rundliche zellartige Gebilde mit großem blassen Plasmaleib und mit rundlichem rotblau gefärbten kernartigen Körperchen von halber Erythrocytengröße. Ein dicht danebenliegender *Lungengefäßquerschnitt* lässt eine Hyalinisierung der äußeren Gefäßwandschichten, ödematöse Auflockerung der Intima und Untergang der Endothelkerne erkennen,

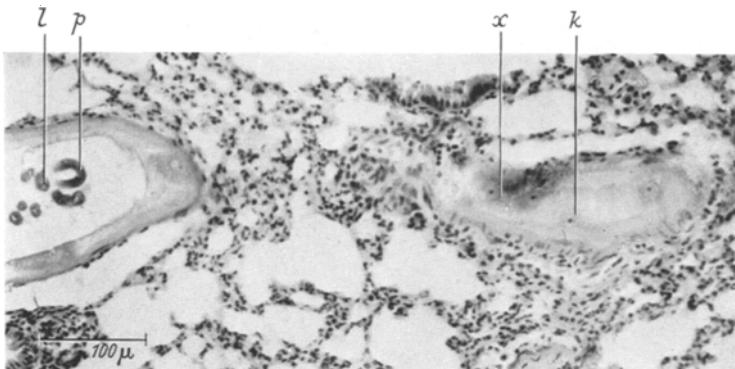


Abb. 9. H.-E. 162fache Vergrößerung. Mäuseleunge (M 20): Intravasculäre Parasitengebilde (p) mit Lumenbildung (l), homogenisierter Lungenarterienast, darin rundliche zellartige Gebilde mit kleinen rotblauen kernartigen Einschlüssen (k), zum Teil in der Arterienwand gelegen (x).

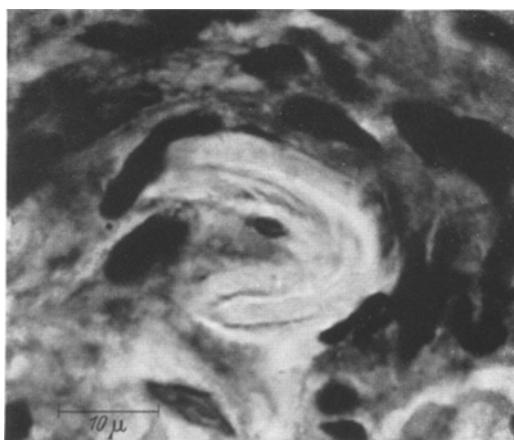


Abb. 10. H.-E. 1500fache Vergrößerung. Doppelbrechendes Gebilde in Granulationsgewebe aus einem Knochenherd.

stellenweise auch eben angedeutete Doppelbrechung der kapselartig umgewandelten Gefäßwand (Abb. 9). Im Lumen finden sich sack- und schlauchförmige Quer- und Schrägschnitte organischer Gebilde, die denen in der Subcutis weitgehend gleichen. Doch lassen die Querschnitte hier ein feines, zentral gelegenes Lumen erkennen.

6. In den *Schnittpräparaten der Knochenherde* und des *occipitalen Lymphknotens* fanden wir *Ablagerungen von Fremdkörpermaterial*, die uns auf die Möglichkeit einer exogenen Ätiologie aufmerksam machten und zur Durchführung der oben beschriebenen Tierversuche veranlaßten.

a) Ablagerungen doppelbrechender, zum Teil schlauchartiger oder stark gefalteter, knitteriger Gebilde (Abb. 10—12), in den Knochenherden farblos. Im

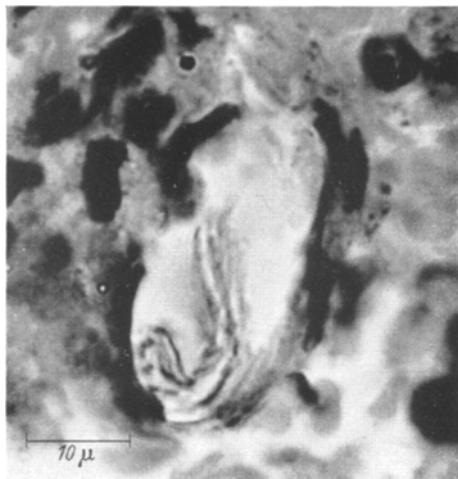


Abb. 11. H.-E. 1500fache Vergrößerung. Doppelbrechendes farbloses Gebilde in einem kleinen Gefäße aus einem Knochenherd.

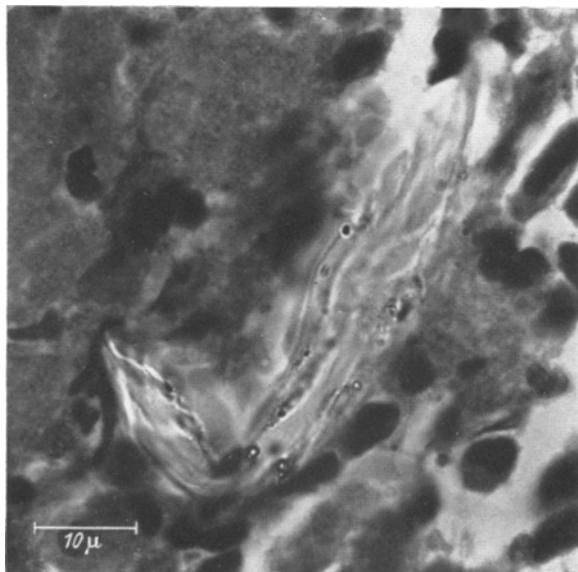


Abb. 12. H.-E. 1500fache Vergrößerung. Doppelbrechendes farbloses Gebilde in Granulationsgewebe aus einem Knochenherd.

Lymphknoten und im schwielig umgewandelten perilymphatischen Gewebe sind diese Gebilde zum Teil aufgerollt oder mit den Enden zusammengebogen und lassen sich teilweise mit der Fibrinfärbung darstellen, verhalten sich aber bei der

van-Gieson- und der Azanfärbung farblos oder lassen eine leicht gelbliche Eigenfarbe erkennen.

b) In Stufen- und teils Serienschnitten des occipitalen Lymphknotens sind korrespondierende große Hohlraumbildungen nachzuweisen mit Verdrängungserscheinungen am umgebenden lymphatischen Gewebe, das hier von mehrkernigen Riesenzellen durchsetzt ist. Es handelt sich dabei weder um Artefakte noch um vorgebildete Hohlräume des lymphatischen Gewebes. Der Inhalt ist aber beim Paraffinschneiden ausgefallen, so daß die Annahme einer Ablagerung körperfremder Substanzen in diesen Hohlräumen nicht bewiesen werden kann.

c) Nur einmal in zahlreichen Schnitten der Knochenherde konnten wir den in Abb. 13 wiedergegebenen Befund erheben.

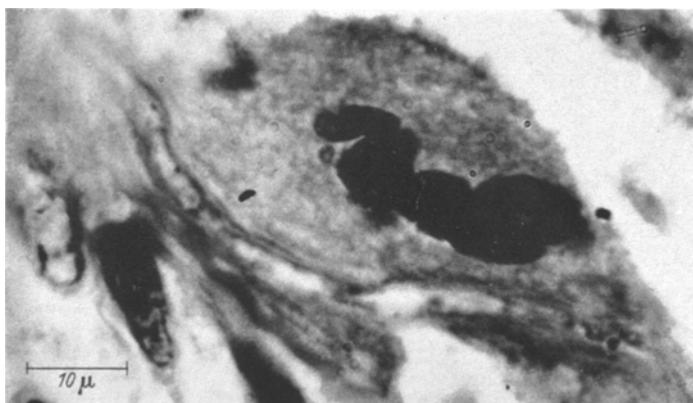


Abb. 13. H.-E. 1500fache Vergrößerung. Fremdkörperriesenzelle um ein doppeltkonturiertes doppelbrechendes langgestrecktes Gebilde aus einem Knochenherd.

Stellungnahme zur Ätiologie und Pathogenese des eosinophilen Granuloreticuloms auf Grund der eigenen Untersuchungsergebnisse.

I. Bewertung der eigenen Tierversuche.

Den in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnissen der Tierversuche ist zu entnehmen, daß nach Übertragung von Gewebsaufschwemmung oder Blutserum des Kindes bei weißen Mäusen verschiedenartige Websreaktionen auftraten. Man wird hierbei aber *unspezifische Reizwirkungen* und *Spontaninfekte* der Mäuse berücksichtigen müssen.

II. Zur Ätiologie.

Die „*Fremdkörper*“befunde in den Knochenherd- und Lymphknotenschnitten erwecken den Verdacht auf eine *exogene Ursache*. Im *Mäuseversuch* konnten an der Injektionsstelle bei subcutaner Injektion und in Lungengefäßen nach subcutaner und intraperitonealer Injektion von Blutserum des Kindes *organische Gebilde* nachgewiesen werden (Abb. 5 bis 9), die wir für *Zooparasiten* halten und bei denen zunächst an

Spontanparasiten weißer Mäuse zu denken ist. Eine genaue *Klassifizierung* konnte auch von zoologischer Seite allein aus den Schnittpräparaten nicht durchgeführt werden. Doch wird man wohl annehmen dürfen, daß *Entwicklungsstadien einer Helminthenart* vorliegen.

Histochemische Untersuchungen der Parasitenhüllen waren nicht möglich, da wir diese Befunde an Serienschnitten der Haut insgesamt nur 4mal, in den Lungen nur je 1mal erheben konnten. So muß offenbleiben, ob es sich um eine von den Parasiten selber gebildete Substanz handelt, wofür die Strukturen dieser Gebilde in der Subcutis sprechen -- oder ob auch das Körpergewebe der Mäuse an der Kapselbildung beteiligt ist, wie dies bei den Befunden an den Lungengefäßen wahrscheinlich ist.

Spontanparasiten dieser Morphologie mit Ansiedlung in der Subcutis und den Lungengefäßen haben wir aber bei Durchsicht der Literatur über Spontanerkrankungen weißer Mäuse nicht angegeben gefunden. Es besteht somit auch die andere Möglichkeit, daß die *Entwicklungsformen der bei den Mäusen gefundenen Zooparasiten im übertragenen Blutserum des Kindes enthalten* waren. Für diese Annahme wäre weiter anzuführen:

Beim Vorliegen von Spontanparasiten würde ein derart geringer Befall etwas ungewöhnlich und der Umstand seltsam sein, daß wir die Zooparasiten gerade im Bereich der subcutanen Injektionsstelle vorfanden.

Bei den doppelbrechenden Gebilden in den Knochenherden und im occipitalen Lymphknoten des Kindes könnte es sich um abgebaute ähnliche Parasitenkapseln handeln, deren zooparasitärer Inhalt abgestorben war und aufgelöst wurde (Abb. 10 bis 12).

Den absoluten Beweis durch direkten Nachweis des Erregers im kindlichen Blute konnten wir nicht erbringen.

Doch ist dies kein Gegeneinwand, da die Entwicklungsformen der Parasiten im strömenden Blute des Kindes in so geringer Anzahl vorhanden gewesen sein können, daß sie bei der direkten Untersuchung der wenigen Bluttropfen nicht erfaßt wurden. Weitere ausgedehnte direkte Blutuntersuchungen mußten erfolglos bleiben, weil das Krankheitsbild inzwischen abgeheilt war.

Subjektiv halten wir es für möglich, daß wir im eigenen Falle mit den in Abb. 5—13 wiedergegebenen (und analogen, nicht abgebildeten) Befunden verschiedene Entwicklungsformen des Krankheitserregers erfaßten, bei dem es sich wohl um eine Helminthenart handelt.

III. Zur Pathogenese.

Unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer zooparasitären *Ätiologie* ergibt sich die Frage, ob die Ergebnisse der Tierversuche (Tabelle 1) und insbesondere das Gewebsbild der Knochenherde sowie der klinische Gesamtverlauf der Erkrankung des Kindes überhaupt mit der Annahme einer *Helmintheninfektion* vereinbar sind.

Nach FIEBIGER bestehen folgende Möglichkeiten im *Verhalten von Zooparasiten zum Körpergewebe*: 1. reaktionsloses Verweilen im Gewebe, 2. Auslösung einer Fremdkörperreaktion, 3. Kapselbildung, a) durch den Parasiten, b) durch das Körpergewebe, 4. fermentative Auflösung der Parasiten (durch Leukocyten),

5. Eitererzeugung durch die Parasiten oder durch 6. Sekundärinfektion mit Eitererregern, die von den Parasiten mitgeschleppt werden. Hinzukommt eine *hyperplastische Wirkung* auf das Körpergewebe, besonders bei den Strongyliden: PETIT und GERMAIN sprechen dem *Strongylus axei* die Erzeugung von Adenomen der Magenschleimhaut zu; Rundwurmlarven aus der Familie der Strongyliden verursachen die aus hyperplastischen und „verkäsenden“ Lymphfollikeln bestehenden „Nematodenknöpfchen“ der Wiederkäuer und des Schweins. Ähnliches gilt für die Larven von *Scelerostomum vulgare* bei Equiden (JOEST). ESSBACH beobachtete bei einer Strongyloidose des Schimpansen eine starke Mobilisation der Histiozyten des RES in den Sinus der Lymphknoten sowie eine Hyperplasie fixer adventitieller Zellen in den Lungensepten und führt diese Vorgänge, wie auch die Entstehung eines Teiles der Riesenzellen in den Lymphsinus, auf die Wirkung löslicher toxischer Substanzen der Helminthen zurück.

Die *Ergebnisse der Tierversuche* stehen somit in keinem Widerspruch zu der Annahme einer Helmintheninfektion. Unter Anwendung auf die *morphologischen Vorgänge in den Knochenherden* des Kindes kann gesagt werden: Die fast ausschließlich das Reticulumgewebe des Knochenmarkes und hier wiederum besonders das für seine Reaktionsbereitschaft bekannte Gewebe jugendlicher Individuen betreffende hyperplastische Reaktion sowie die Eosinophilie der Knochenherde und die Nekrose- und Blutungsherde sind durchaus mit einer durch Zooparasiten, möglicherweise Helminthenformen, ausgelösten Pathogenese des Krankheitsbildes vereinbar.

WALTHARD und ZUPPINGER geben als *Einwirkungsmöglichkeiten fraglicher Erreger auf das Knochenmarkreticulum* an: a) örtliche Erregerwirkung, b) Toxinwirkung, c) Einwirkung im Sinne einer allergischen Reaktion nach vorheriger Sensibilisierung. Kurz sei auf die Möglichkeit verwiesen, daß der Umschlag des primär hyperplastisch-proliferativen in das sekundäre granulierende Stadium der Knochenherde durch eine währenddessen abgelaufene Weiterentwicklung der ins Knochenmark eingeschwemmten Parasitenformen bedingt sein könnte, in der Weise, daß mit Ausreifung (oder Absterben?) der Zooparasiten die hyperplastische Wirkung verlorenginge und eine Fremdkörperwirkung in den Vordergrund tritt.

Im *klinischen Bilde* würden sich die fakultativen, röntgenologisch in einigen Fällen nachgewiesenen Lungen „Infiltrate“ und die Miterkrankung regionärer Lymphknoten mit einer hämatogenen bzw. lymphogenen Ausbreitung der Erreger erklären lassen. Auch die Nichtmitbeteiligung anderer Organe ist mit einer Helmintheninfektion durchaus vereinbar.

Zusammenfassend ist zu sagen: Im eigenen Falle halten wir *ätiologisch* eine *zooparasitäre Infektion* mit hämato- und lymphogener Ausbreitung für möglich. In *formalgenetischer Hinsicht* liegt eine *reaktive Hyperplasie des Knochenmarkreticulums (Reticulose)* vor unter Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten mit sekundärem Übergang in Granulationsgewebe.

Wir glauben, mit unseren Befunden die Möglichkeit einer *zooparasitären Ätiologie* des Krankheitsbildes zur Diskussion stellen zu dürfen.

Zur *Klärung* dieser Frage schlagen wir neben den bisher erfolglosen tierexperimentellen Übertragungsversuchen von Gewebsmaterial ausgedehnte Blutuntersuchungen zur Zeit frisch aufschließender Knochenherde vor. Wir empfehlen:

1. (Mikrofilarien-) Färbung von „dicken Tropfen“ nach FÜLLEBORN, 2. Dunkelfelduntersuchung, 3. Durchmusterung von Blutserum im hohlgeschliffenen Objektträger (unter anderem nach verschiedener Vorbehandlung: im eigenen Falle nach 48 Std Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° C), 4. systematische Blut- bzw. Serumübertragungsversuche auf Versuchstiere (weiße Mäuse).

Eine Entscheidung über die Ätiologie des Krankheitsbildes ist aber auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse weder im eigenen Falle noch verallgemeinernd möglich, ganz abgesehen von der Frage, ob überhaupt eine einheitliche Ätiologie vorliegt.

Es ist zu bedenken, daß bei der beschränkten Zahl qualitativ verschiedener morphologischer Reaktionsformen verschiedenartige Ursachen gleichwertige oder ähnliche gewebliche Veränderungen auszulösen vermögen.

In formalgenetischer Hinsicht dürfte aber allen Fällen der gleiche Vorgang zugrunde liegen: eine reaktive, durch exogene Ursachen ausgelöste Granuloreticulose des Knochenmarkreticulums.

Die nosologische Stellung des eosinophilen Granuloreticulom.

Es handelt sich um ein klinisch und anatomisch festumrissenes Krankheitsbild. Die *nosologische Einordnung* hängt davon ab, welchen Kriterien der Vorrang gegeben wird.

1. *Auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen* der Knochenherde gehört die Erkrankung zu der morphologisch definierten *Gruppe der primär nicht systematisierten Reticulosen* in der Einteilung nach FRESEN. Den gewöhnlichen Gesamtverlauf dürfte der Ausdruck „eosinophiles Granuloreticulom“ bzw. „eosinophile Granuloreticulose der Knochen“ am besten charakterisieren.

2. *Vom ätiologischen Standpunkt aus ist eine Einordnung* des Krankheitsbildes noch *nicht möglich*. Die Vermutung, daß es sich um eine *Infektionskrankheit* handelt, hat viel für sich. Doch ist die Möglichkeit einer polygenetischen Ätiologie zu berücksichtigen.

3. *Unter klinischen Gesichtspunkten* ordnen sich einige Symptome zu einem *Syndrom*. Es muß der Klinik überlassen bleiben, welche Benennung dafür gewählt wird.

Am einfachsten und nosologisch nichts vorausnehmend ist wohl die Bezeichnung nach Eigennamen. Das vorliegende Krankheitsbild stützt sich im wesentlichen auf die erste Beschreibung durch FINZI (1929) und die eingehende Bearbeitung durch JAFFÉ und LICHTENSTEIN (1940 und 1944).

Die Ausdrücke „eosinophiles Granulom“ — bzw. besser „eosinophiles Granuloreticulom der Knochen“ — sind nicht geeignet, ein klinisches Syndrom umfassend auszudrücken und besitzen nur Geltung als Bezeichnung für das morphologische Substrat der bei diesem Syndrom im Vordergrund stehenden Knochenveränderungen.

Die bisher bevorzugte Zuordnung — hauptsächlich nach anatomischen Gesichtspunkten — zu den Syndromen der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSCHEN und der

LETTERER-SIWESchen Krankheit wird weder den Unterschieden im geweblichen Ablauf noch vor allem der unterschiedlichen klinischen Syndromatik gerecht.

Die Einordnung des Krankheitsbildes in die Nosologie ist somit noch Aufgabe zukünftiger Untersuchungen, die vor allem die Frage einer exogenen Ätiologie zu klären haben.

Zusammenfassung.

Es werden die klinische Symptomatologie, Morphologie, formale Genese und Bewertung der Knochenherde eines Krankheitsbildes besprochen, das erstmals von FINZI (1929) beschrieben wurde und bisher nach JAFFÉ und LICHTENSTEIN die Benennung „eosinophiles Granulom der Knochen“ trägt.

Bei den Knochenveränderungen handelt es sich morphologisch auf Grund des Ausgangsgewebes und des geweblichen Gesamtlaufes um eine Hyperplasie des Knochenmarkreticulums (Reticulose) mit sekundärem Übergang in Granulationsgewebe.

Dieser Prozeß sollte besser als „eosinophiles Granuloreticulom“ bzw. „eosinophile Granuloreticulose“ bezeichnet werden unter Zuordnung zu den primär nichtsystematisierten Reticulosen in der Einteilung nach FRESEN.

Die morphologischen Knochenveränderungen lassen sich gegen andersartige „eosinophile Granulome“ der Haut und des Magens abgrenzen.

Ein besonderer Befund ergab sich in einem eigenen Falle durch die in ihrem morphologischen Substrat außergewöhnliche Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten.

Nach den histologischen Befunden an den Knochenherd- und Lymphknotenschnitten sowie nach den tierexperimentellen Ergebnissen liegt im eigenen Falle möglicherweise eine zooparasitäre Ätiologie (durch Helminthenformen) vor.

Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild um ein klinisch und anatomisch fest umrissenes Syndrom wahrscheinlich infektiöser, möglicherweise polygenetischer exogener Ätiologie, dessen nosologische Einordnung noch nicht möglich ist und zukünftigen Untersuchungen in ätiologischer Hinsicht vorbehalten bleiben muß.

Literatur.

- ACKERMAN, A. J.: Amer. J. Roentgenol. **58**, 733 (1947). — AHLSTRÖM, C. G., u. S. WEHLIN: Acta radiol. (Stockh.) **24**, 67 (1943). — AIMES, A., et P. CAZAL: Sang **18**, 308 (1947). — ALBERTINI, V.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **11**, 275 (1948). — ALLEN, A. C.: Amer. J. Path. **24**, 367 (1948). — BASS, M. H.: Amer. J. Dis. Childr. **61**, 1254 (1941). — BECK: Virchows Arch. **311**, 569 (1944). — BENEKE u. STIEDA: Arch. klin. Chir. **159**, 361 (1930). — CURTIS, A. C., and E. P. CAWLEY: Arch. of Dermat. **55**, 810 (1947). — DILL, J. L.: Ann. Otol. **57**, 531 (1948). — ENGELBRETH-

- HOLM, J., G. TEILUM and E. CHRISTENSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **118**, 292 (1944). — ESSBACH, H.: Beitr. path. Anat. **110**, 319 (1949). — FARBER, S.: Amer. J. Path. **17**, 625 (1941). — FEYRTER: Verh. Dtsch. Ges. für Path. Hannover 1951 (Diskussion). — FIEBIGER, J.: Die tierischen Parasiten der Haus- und Nutztiere. Berlin und Leipzig 1912. — FINZI, O.: Minerva med. **9**, 239 (1929). — FLORIE PARENTI: Riv. Clin. pediatr. **35**, 193 (1937). — FRESEN, O.: Habil-Schr. Düsseldorf 1945. — GLANZMANN, E.: Ann. Paediatr. **155**, 1 (1940). — GOODHILL, V.: The Laryngoscope **1950**, No 1, 60. — GREEN, W. T., and S. FARBER: J. Bone Surg. **26**, 499 (1942). — HADDERS, H. N.: Acad. thesis, Groningen 1948. — HADDERS, H. N., R. RUDING and D. VERVAT: Arch. chir. neerl. **2**, 355 (1950). — HAMPERL: Verh. Dtsch. Ges. für Path. Hannover 1951 (Diskussion). — JAFFÉ, H. L., and L. LICHTENSTEIN: Arch. of Path. **37**, 99 (1944). — JAFFÉ, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin 1931. — JOEST: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. I. Berlin 1919. — KRÜGER, G. O., L. E. PRICKMAN and D. G. PUGH: Oral Surg., Med. a. Path. **2**, 777 (1949). LEWIS, G. M., and F. E. CORMIA: Arch. of Dermat. **55**, 176 (1947). — LICHTENSTEIN, L., and H. L. JAFFÉ: Amer. J. Path. **16**, 595 (1940). — MALLORY, T. B.: New England J. Med. **227**, 955 (1942). — MERRITT and PAIGE: Amer. J. Dis. Childr. **46**, 1368 (1933). — MONTGOMERY: Arch. of Dermat. **55**, 193 (1947). — OTANI, S., and J. C. EHRLICH: Amer. J. Path. **16**, 479 (1940). — PARKINSON, TH.: Brit. med. J. **1949**, No 4614, 1029. — PETIT u. GERMAIN: Zit. nach JOEST. — PIERANGELLI, C. E.: Otol. ecc. ital. **18**, 12 (1949). — PINKUS, H., L. A. COPPS, ST. CUSTER and ST. EPSTEIN: Amer. J. Dis. Childr. **77**, 503 (1949). — RATZENHOFER: Verh. Dtsch. Ges. für Path., Hannover 1951. — SCHAIRER, E.: Zbl. Path. **71**, 113 (1938/39). — Dtsch. Z. Chir. **258**, 637 (1944). — SCHUHKNECHT, H. F., and H. B. PERLMAN: Ann. of Otol. **57**, 643 (1948). — ŠKORPIL, F.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **9**, 233 (1946). — STELTZNER, FR.: Zbl. Chir. **1950**, 846. — THANNHAUSER, S. J.: J. Amer. med. Assoc. **134**, 1437 (1947). — VANEK, J.: Amer. J. Path. **25**, 397 (1949). — WALLGREN, A.: Amer. J. Dis. Childr. **60**, 471 (1940). — WALTHARD, B., u. A. ZUPPINGER: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 618. — WEIDMAN, F. D.: Arch. of Dermat. **55**, 155 (1947). — WEINSTEIN, A., H. C. FRANCIS and B. F. SPROKIN: Arch. int. Med. **79**, 176 (1947).

Dr. med. GÜNTHER PLIES, Darmstadt,
Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten.