

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut des Stadtkrankenhauses St. Georg,
Leipzig (Leiter: Dr. H. Eck).

Zur Pathologie der Mononucleosis infectiosa.

Von

WOLFGANG WERNER.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Juli 1954.)

Die Kenntnis der pathologischen Anatomie der Mononucleosis infectiosa (M.i.) ist noch nicht sehr alt. Sie leitete nach HOUCX etwa seit 1940 die vierte und jüngste Periode in der Geschichte der M.i. ein, nachdem bis 1920 35 Jahre lang die der einfachen klinischen Beschreibung, bis 1932 die des spezifisch veränderten Blutbildes und danach die der serologischen Erforschung vorangegangen waren. Die Feststellung des morphologischen Bildes der Erkrankung stützt sich vor allem auf die biopsische histologische Untersuchung von Lymphknoten, Milz, Tonsillen, Appendix, äußerer Haut, aspiriertem Lebergewebe und Knochenmark. Vollständige Obduktionsbefunde liegen bei der Seltenheit eines letalen Krankheitsverlaufes nur in einer geringen Zahl vor und sind bisher fast ausschließlich im nordischen und angloamerikanischen Schrifttum bekannt geworden. Nach Aussonderung der bis 1932 veröffentlichten 14 Beobachtungen, die mit LEHDENDORFF und SCHWARZ klinisch und anatomisch ebenso wie neuerdings der Fall von SILVERSIDES und RICHARDSON als M.i. nicht genügend gesichert erscheinen, konnten wir bisher 31 Todesfälle mit 23mal durchgeföhrter Sektion zusammenstellen. In Deutschland teilte als erster STOBBE 1952 das ausführliche Sektionsergebnis eines Falles von M.i. aus unserem Institut mit. Inzwischen verfügen wir über eine weitere einschlägige Beobachtung.

K.-Nr. 567/54¹. 17jähriger Industriekaufmann. Früher immer gesund. Akute Erkrankung mit Angina, Mattigkeit und Fieber bis 39,5°. Wegen anhaltender Temperaturen bei im weiteren Verlauf kaum noch beeinträchtigtem Allgemeinbefinden am 11. Krankheitstag Krankenhauseinweisung als Scharlachverdacht. Bei Aufnahmehuntersuchung in den Nachtstunden Befund einer mit erheblicher Hyperplasie beider Tonsillen verbundenen Angina katarrhalis, Schwellung einzelner cervicaler und nuchaler Lymphknoten und Vergrößerung der Milz; kein schwerer Krankheitseindruck bei subjektivem Wohlbefinden. Wenige Stunden später plötzliches Hochfahren aus ruhigem Schlaf unter den Zeichen schwerer Atemnot, die nach kurzer Zeit mit den Symptomen des Erstickens zum Tode führte. Keine eingehendere klinische und hämatologische Untersuchung möglich.

¹ Die Überlassung der Krankengeschichte verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Prof. Dr. med. KELLER, Chefarzt des Stadtkrankenhauses St. Georg, Leipzig.

Klinische Diagnose: Fragliche tiefssitzende Trachealdiphtherie.

Pathologisch-anatomischer Befund (S.-Nr. 130/54; 24 Std p. m.): Starke Hyperplasie beider Tonsillen (etwa je taubeneigroß), erhebliche Hyperplasie auch der übrigen Abschnitte des lymphatischen Rachenrings; mäßige Vergrößerung mehrerer peripherer (nuchal, cervical, supraclavicular) und zahlreicher viszeraler (paratracheal, bifurkal, paraaortal, perigastrisch, peripankreatisch und mesenterial) Lymphknoten bis zu Bohnen- und Haselnussgröße; zerfließlich-weicher Milztumor (Gewicht 730 g); Vergrößerung der Leber bei gleichzeitiger trüber Schwellung und mäßigen allgemeinen Parenchymverfettung (Gewicht 1955 g); braun-rotes Wirbel- und Sternalmark, keine wesentliche Vermehrung des zellhaltigen roten Markes in den langen Röhrenknochen. Hochgradiges Ödem an der Epiglottis, den aryepiglottischen Falten und der Kehlkopffinnenwand bis hinab zu den falschen Stimmbändern; akutes allgemeines Emphysem und mäßiges Ödem beider Lungen; flüssiges Blut, sehr starke Blutfülle der inneren Organe, mäßige Hyperämie und Ödem des Hirns und seiner H äute.

Bakteriologische Untersuchungen. *Tonsillen:* hämolyzierende Streptokokken und hämolyzierendes Coli. Diphtherie kult. negativ. *Kehlkopf:* grampositive Diplokokken, von hämolyzierendem Coli überwuchert. Diphtherie kult. negativ. *Paratrachealer Lymphknoten:* steril. *Milz:* kult. Coli.

Serologische Untersuchung. *Blut.* Paul-Bunnel-Reaktion 1:32.

Histologische Untersuchungen. *Lymphknoten.* Untersuchung mehrerer Lymphknoten aus verschiedenen Regionen mit grundsätzlich gleichem Befund. Normale Struktur weitgehend verwischt; erkennbare Sinus weit, mit Zellen (Reticulumzellen, verschieden reife Lymphocyten und lymphoide Zellen) dicht angefüllt. Diffuse zellige Hyperplasie in Rinde und Mark unter vorwiegender Beteiligung kleiner und mittelreifer Lymphocyten, weniger lymphoider und monocytoider reticulärer Zellen. Lymphocyten der hyperplastischen Zonen meist größer und in ihrer Größe unterschiedlicher als die in einzelnen erhaltenen Follikeln anzu treffenden. Zahlreiche reife Eosinophile. Kapsel und Trabekel herdförmig und diffus rundzellig infiltriert, in letzteren insbesondere periadventitiell um Arterien und subendothelial in Venen. Gitterfasernetz regelmäßig und von gewohnter Dichte.

Tonsillen. Lymphatisches Gewebe in gleicher Weise und gleichem Ausmaß umgestaltet wie in den Lymphknoten; darüber hinaus in noch abgrenzbaren Follikeln deutliche sog. Reaktionszentren, teilweise mit Nekrose einzelner Zellen. Epithel erhalten.

Milz. Zahlreiche sehr kräftige und zelldichte Follikel, vielfach mit Ausbildung sog. Reaktionszentren; auch innerhalb des lymphocytären Anteils der Follikel vermehrt große lymphoide Zellen. Pulpa außerordentlich blutreich. Diffuse und in größerer Dichte herdförmige Zellvermehrung in der Pulpa, teils in Form kleiner und mittelgroßer Lymphocyten, teils als große lymphoide und monocytoide Elemente. Wenige reife Neutrophile, darunter relativ zahlreiche Eosinophile. Gitterfasernetz regelmäßig und eher etwas erweitert. Zellige Infiltration von gleicher Zusammensetzung wie in der Pulpa vielfach innerhalb der dadurch häufig kaum noch als solche sichtbaren Trabekel, meist periadventitiell um Trabekelarterien und subendothelial in Venen. Kapsel nur ganz geringfügig zellig infiltriert.

Wirbemark (Serienschnitte). Mäßig hyperplastisches Markgewebe mit relativ wenigen Fettvacuolen. Ziernlich dichtes Zellmark: kräftig ausgebildete weiße Reihe, vorwiegend myelocytär, darunter reichlich Eosinophile. Rote Zellen in gewohnter Quantität und Zusammensetzung. Locker diffus verstreut und in kleinen Gruppen zusammengelagert kleine und mittelgroße lymphatische und große lymphoide Zellen; aus den gleichen Elementen zusammengesetzte einzelne granulomartige dichtzellige runde Herde miliarer und übermiliarer Größenordnung; gelegentlich

eine Mitose. Vereinzelte Gewebsmastzellen und plasmocytäre Reticulumzellen. Megacaryocyten etwas reichlicher als normal. Gitterfasernetz regelrecht.

Leber. Normale Läppchenstruktur. Mäßige allgemeine zentrale feintropfige Verfettung von Leberzellen. Keine Parenchymnekrosen. In den Periportalfeldern mäßig ausgedehnte, aber sehr dichte zellige Infiltration (etwa zu gleichen Teilen kleine und mittelgroße Lymphocyten und mäßig viele große atypische lymphoide Zellen); seltener derartige Zellinfiltrate in kleinen Herden auch an anderen Stellen des GLISSONSchen Gerüstes; Kapsel dagegen frei. Läppchenkapillaren erweitert, stark blutgefüllt, daneben in wechselndem Ausmaß, stellenweise aber recht erheblich vermehrter Gehalt an kernhaltigen Zellen (Lymphocyten und Lymphoidzellen in Zusammensetzung des peripheren Blutes); Sternzellen teilweise geschwollen. Gitterfasernetz auch in den interlobulären Dreiecken nicht auffallend dichter als normalerweise.

Die histologische Untersuchung fast aller *übrigen Organe* einschließlich des Gehirns ergab vereinzelte kleine interstitielle herdförmige mononukleäre Infiltrate nur noch in Magenschleimhaut und Hoden. Ein einzelner perivasculärer Lymphocythenherd fand sich im Herzmuskel in einem der angefertigten Serienschnitte. Das lymphoide Gewebe in der Zona intermedia der Hypophyse zeigte eine starke Hyperplasie.

Postmortale hämatologische Ausstrichuntersuchungen. *Myelogramm* (Rippenmark 1 Std p. m.) (s. Abb. 1):

Proerythroblasten	1,5	Reife Eosinophile	0,5
Makroblasten	0,5	Monocyten	1,0
Polychrome Normoblasten	1,0	Reticulumzellen	2,5
Orthochrome Normoblasten	7,0	Lymphoidzellen	7,5
Promyelocyten	5,0	Mittelreife Lymphocyten	4,5
Myelocyten	29,0	Reife Lymphocyten	7,0
Metamyelocyten	2,0	Nacktkernige Zellen	8,5
Stabkernige Neutrophile	4,0	Plasmazellen	3,0
Segmentkernige Neutrophile	4,0	Mitosefiguren	0,5
Jugendliche Eosinophile	5,0	Kernschatten	6,0

Pheripheres Blut (1 Std p. m.) (s. Abb. 2):

Metamyelocyten	1	Lymphoidzellen	19
Segmentkernige Neutrophile	29	Zellschatten	13
Lymphocyten	38		

Lymphknoten. Massenhaft mittelgroße, wenige große lymphatische Zellen. Wenige Reticulumzellen.

Milz. Vorwiegend relativ große lymphatische oder lymphoide Zellen. Wenige Segmentkernige und Myelocyten. Wenige Reticulumzellen.

Die Zusammenschauf klinischer, hämatologischer und anatomisch-histologischer Befunde ließ uns bei dem 17 Jahre alten kräftigen Jungen die Diagnose M.i. stellen, die am 11. Krankheitstag durch akutes Auftreten eines Glottisödems zum Tode führte.

Es mag im folgenden versucht sein, unter jeweiliger Vorweisung der eigenen Befunde mit Hilfe und Ergänzung der im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen (s. Tabelle 1) zusammenfassend ein möglichst vollständiges pathologisches Bild der M.i. zu geben.

Die bekanntgewordenen *Todesursachen bei M.i.* sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Milzruptur, aufsteigende Lähmung bei Meningoencephalomyelitis im Sinne des Landry-Guillain-Barré-Syndroms,

Glottisödem, massive Nasopharyngealblutung, Myokarditis, Nieren- und Leberinsuffizienz, Spontanpneumothorax und als Folgen sekundärer Komplikationen Pneumonie und Sepsis nach Entwicklung örtlicher Eiterungen. Nicht immer führte die Milzruptur zum Tode; es wird über

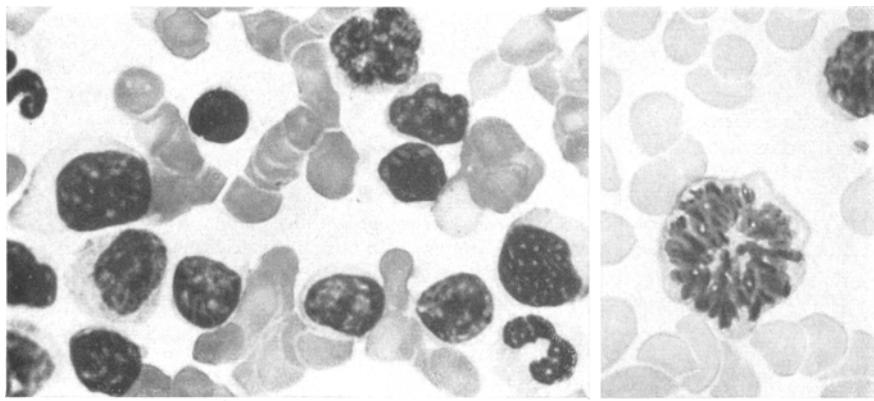


Abb. 1 a u. b. Postmortaler Knochenmarkausstrich (1 Std p. m.). a Neben myeloischen Elementen ein Lymphocyt und mehrere Lymphoidzellen. b Mitose.

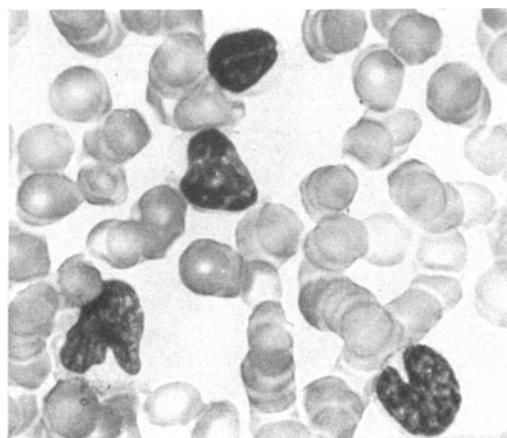


Abb. 2. Lymphoidzellen im peripheren Blut. (Ausstrich 1 Std p. m.)

12 weitere Fälle berichtet, bei denen der rechtzeitige chirurgische Eingriff einen letalen Ausgang verhindern konnte (FRIESLEBEN, ATLEE, KING, DARLEY u. a., DAVIS u. a., MILNE, VAUGHAN u. a., SMITH and CUSTER, SULLIVAN und WASSERMAN, BELTON).

Der *makroskopische Befund* ist durch meist generalisierte Lymphknotenvergrößerungen, Schwellung und Ödem des lymphatischen Rachenringes, Milz- und Lebervergrößerung gekennzeichnet. Die Lymphknoten

werden bis taubeneigroß, die Milz erreicht Gewichte bis 970 g (Literaturwerte: 150—970 g; Durchschnittsgewicht 550 g), die Leber solche bis 2740 g (Literaturwerte: 1280—2740 g; Durchschnittsgewicht 2055 g). Die Konsistenz der Lymphknoten ist weich-elastisch, ihre Schnittfläche feucht, homogen bis fein granuliert, grau oder graurot. Die Milz hat eine weiche, manchmal ausgesprochen zerfließliche Beschaffenheit und eine dunkelbraunrote Schnittfläche. Im übrigen imponiert lediglich eine trübe Schwellung der parenchymatösen Organe.

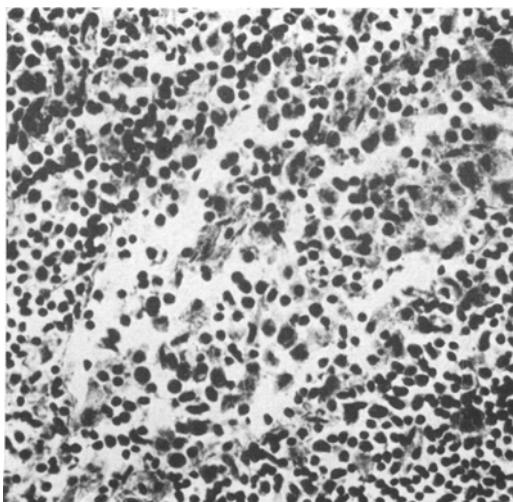


Abb. 3. Lymphknoten. Anfüllung eines erweiterten Sinus mit normalen und pathologischen Lymphocyten (Lymphoidzellen); eine Mitose.

Im Vordergrund der *mikroskopischen Veränderungen* steht die Hyperplasie des lymphoreticulären Gewebes, deren Charakter am besten in Lymphknoten und Milz in Erscheinung tritt.

In frühen Stadien besteht bei erhaltener *Lymphknotenstruktur* eine Vergrößerung der Follikel durch Reticulumzellvermehrung und eine Anreicherung normaler und pathologischer Lymphocyten in den Sinus (s. Abb. 3). Mit fortschreitender medullärer und sinuöser lymphatischer und reticulumzelliger Proliferation verwischen sich bei unzerstörtem Grundgerüst die Strukturgrenzen; unter den gewucherten Elementen sind reichlich Lymphoidzellen und Mitosen erkennbar, daneben manchmal eosinophile Leukocyten (s. Abb. 4). Kapsel, Trabekel und perinoduläres Bindegewebe werden rundzellig infiltriert.

In der *Milz* beginnt der Prozeß in analoger Weise mit einer Follikelhyperplasie, oft unter Ausbildung kräftiger sog. Reaktionszentren, die einzelne Lymphoidzellen, Reticulumzellmitosen und Kerentrümmer in

Tabelle 1. Ausmaß und Verteilung der histologischen Veränderungen bei den Todeslogischen Ver-

	Autor	Geschlecht	Alter	Tödlicher Krankheitstag	Milzgewicht	Lebengewicht	Lymphknoten	Milz	Knochenmark	Tonsillen	Lungen
1	THOMSEN u. VIMTRUP, 1939 (Fall 1)	♂	23	7.			+	+	+	+	+
2	THOMSEN u. VIMTRUP, 1939 (Fall 2)	♂	2	26.	(4×)		+	+	+	+	
3	ANDERSEN, 1939 (Fall 1)	♂	19	3.							
4	ANDERSEN, 1939 (Fall 2)	♂	18	8.							
5	HEILMEYER, 1941	♂									
6	JERSILD, 1942	♂	25	8.	(4×)						
7	ZIEGLER, 1945	♂	22	26.	(3×)						
8	FISHER, 1946 u. BRIEN, 1947 (Fall 1)	♂	21	14.	400	1700	+	+	—	—	+
9	FISHER, 1946 u. BRIEN, 1947 (Fall 2)	♂	24	14.	660	1900	+	+	—	—	
10	ALLEN u. KELLNER, 1947	♂	23	30.	150	1650	+	+	—	—	+
11	PETERS u. a., 1947 (Fall 1)	♂	22	17.	760	2600	+	+	—	—	+
12	PETERS u. a., 1947 (Fall 2)	♂	21	22.	675	2100	+	+	—	—	+
13	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 4)	♂	21	14.	355		+	+	—	—	+
14	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 5)	♂	24		(4×)		+	+	—	—	
15	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 6)	♂	22	13.	(3×)		+	+	—	—	+
16	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 7)	♂	21	33.	470			+	—	—	+
17	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 8)	♂	26	35.	(4×)	2738		+	—	—	+
18	CUSTER u. SMITH, 1948 (Fall 9)	♂	20	17.			+	+	—	—	+
19	DOLGOPOL u. HUSSON, 1949	♀	19	9.	560	1900	+	+			+
20	SHARP, 1950	♂	22	38.	850	2550	+	+	+	+	+
21	KASS u. ROBBINS, 1950	♀	19	14.	200	1280	+	+			
22	MARSHALL u. MILLINGEN, 1952	♂	23	34.	(4×)		+	+			
23	STOBBE, 1952	♂	19	8.	875	2235	+	+	+	+	+
24	WERNER, 1954	♂	17	11.	730	1955	+	+	+	+	+

Reticulumzellen enthalten (s. Abb. 5). Bald wird auch hier die Organstruktur undeutlich durch eine dichte diffuse, Pulpa und Sinus betreffende Zellanhäufung, wiederum hauptsächlich aus lymphatischen und atypischen lymphoiden Elementen zusammengesetzt, die Beziehungen zum Gitterfasernetz deutlich werden lassen (s. Abb. 6.) Zellige Infiltrate

fällen an M.i. mit durchgeföhrter Sektion (+ deutliche, ± geringe, — keine patho-änderungen).

Herz	Gefäße	Magen	Darm	Leber	Pankreas	Nieren	Prostata	Hoden	Nebenniere	Thymus	Hypophyse	Meningen	Gehirn	Rückenmark	Todesursache
+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	Guillain-Barré-Syndrom Pneumokokkensepsis
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur Peritonsillärer Absceß — Sepsis
±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Peritonsillärer Absceß — Sepsis
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Myokarditis Milzruptur Milzruptur
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Flugzeugunfall Guillain-Barré-Syndrom Guillain-Barré-Syndrom Milzruptur
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Glottisödem
±	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur
+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Milzruptur
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Nasopharyngealblutung Guillain-Barré-Syndrom Spontanpneumothorax Milzruptur
±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Leber- u. Niereninsuffizienz Milzruptur Glottisödem

breiten sich in Kapsel und Trabekeln aus, möglicherweise bis zu deren völliger Auflösung und schaffen verbunden mit einem Ödem die Voraussetzung für folgenschwere Kapselrisse. Die Adventitia trabeculärer Arterien, die subendothelialen Zonen venöser Sinusoide und trabeculärer Venen zeigen dichte Zellmäntel.

Grundsätzlich die gleichen Befunde wie in Lymphknoten und Milz sind in den *Tonsillen* zu erheben, teilweise begleitet von einer mehr oder

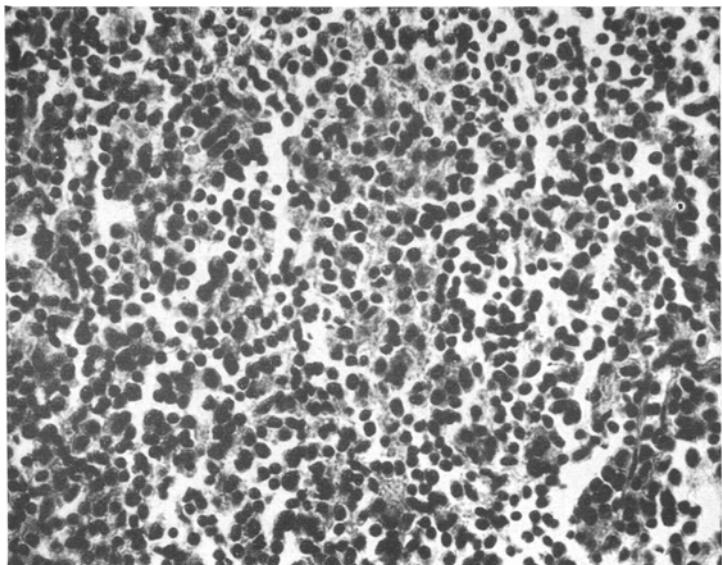


Abb. 4. Lymphknoten. Medulläre lymphatische und reticulocytär-lymphoidzellige Hyperplasie.

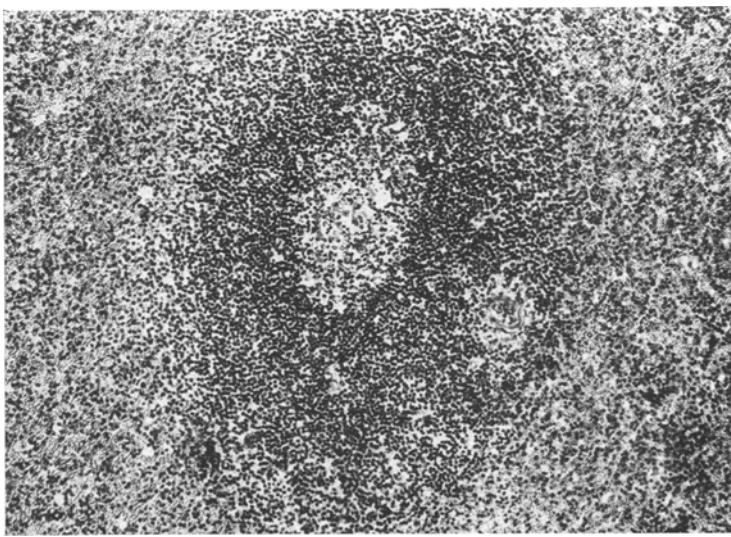
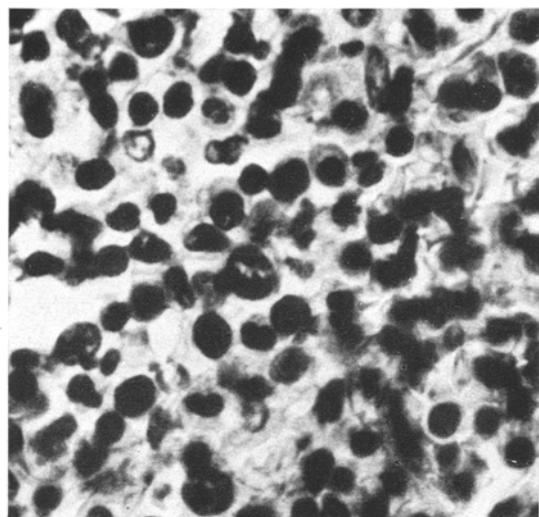


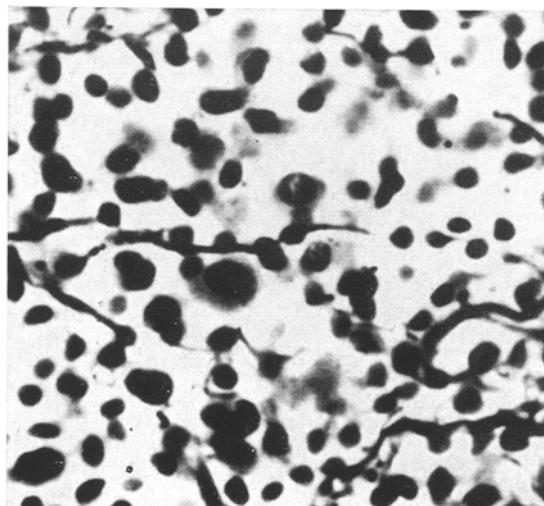
Abb. 5. Milz. Hyperplastischer Follikel mit großem sog. Reaktionszentrum.

weniger tiefgreifenden nekrotisierenden Entzündung; peritonsilläres Ge- webe, Rachenring, Zunge und Rachenwand enthalten rundzellige und

mononukleäre Infiltrate in Speichel- und Schleimdrüsen und in den Muskelinterstitien.



a



b

Abb. 6. Milz. a Lymphatische und reticulocytär-lymphoidzellige Pulpahyperplasie.
b Dasselbe mit Darstellung der Gitterfasern.

Das *Knochenmark* lässt charakteristische Veränderungen meist nur im histologischen Schnittpräparat erkennen. Neben einer kleinfleckigen Reticulumzellhyperplasie werden verschieden dicht, oft nur vereinzelt

im Zell- und Fettmark gelegene, unscharf begrenzte granulomartige Knötchen aus proliferierten reticulären lymphoiden Zellen sichtbar, ohne Riesenzellen oder Nekrosen, von wechselnd breiten Säumen verschieden reifer Lymphocyten und Plasmazellen umgeben. Es soll zunächst offen gelassen werden, ob diese Herde einer neugebildeten lymphoiden Metaplasie der Knochenmarksreticulumzellen entstammen oder einer Aktivierung vorbestandener Lymphfollikel entsprechen (STIEFEL, ROHR, TRAUTMANN und KANTHER, SCHLEICHER, HOVDE und SUNDBERG, CAMPBELL, KABELITZ). Im übrigen zeichnet sich der Knochenmarksbefund

durch eine Vermehrung der Lymphocyten, eine Linkverschiebung der myeloidischen Reihe und eine Zunahme der Megacaryocyten aus.

Die Zusammensetzung der wuchernden Zellen im lymphoreticulären Apparat und im Knochenmark ruft schon in den Gewebschnitten ein gewisses buntes Bild hervor. Diesen Eindruck haben die Hämatologen in noch stärkerem

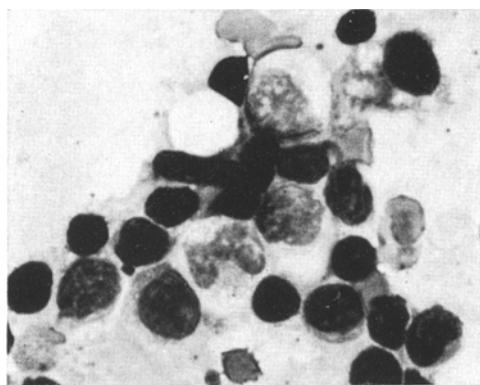


Abb. 7. Lymphoidzellen im postmortalen Lymphknotenausstrich (24 Std p. m.).

Maße und halten ihn für krankheitsspezifisch. Sie untersuchen Lymphknoten (STAHEL, MOESCHLIN, TISCHENDORF, LÜDIN, TRAUTMANN und KANTHER, LÄMMLER, KABELITZ), Milz (Literatur bei MOESCHLIN, KABELITZ) und Tonsillen (LÄMMLER, MEINECKE, DECKART) nach Aspirationsbiopsie cytologisch und stellen Adeno- und Splenogramme auf; dabei finden sie eine starke Vermehrung junger Zellen, vor allem als lymphoide Monoblasten und Monocyten mit häufigen Mitosen, als Plasmoblasten und unspezifische Reticulumzellen, verbunden mit einer erheblichen relativen Verminderung der kleinen Lymphocyten (s. Abb. 7).

Bei der weiteren Besprechung sind die Organsysteme als ordnendes Prinzip gewählt. In der *Lunge* hyperplasieren Lymphknötchen und lymphatisches Gewebe im peribronchialen Raum und Interstitium (siehe Abb. 8). Außerdem können diffuse mononukleäre Zellinfiltrate in den Alveolarsepten und im subpleuralen Bindegewebe ähnlich wie bei interstitieller Pneumonie auftreten (s. Abb. 9).

Im *Herzmuskel* liegen meist nur geringe und spärlich verstreute perivasculäre Lymphocytansammlungen um kleine Gefäße, vereinzelt auch subendokardial vor. In der *Aorta* sind sie um die Vasa vasorum anzu-

treffen, in den *peripheren Blutgefäßen* unabhängig von Organ und Gewebe bei den Arterien vorwiegend in der Adventitia, bei den Venen subendothelial.

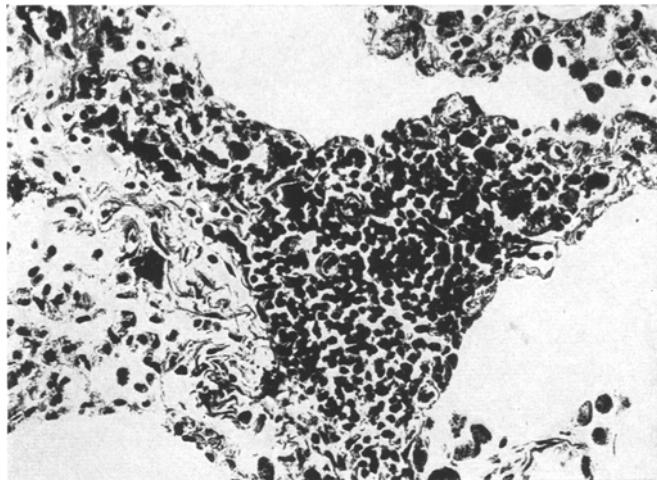


Abb. 8. Lunge. Hyperplastischer Lymphfollikel im Interstitium.

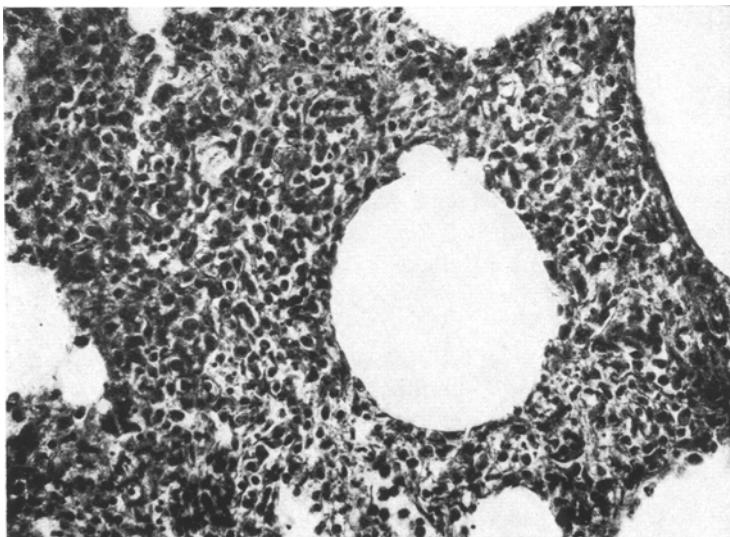


Abb. 9. Lunge. Diffuse mononucleäre Zellinfiltration in Alveolarsepten (Fall STOBBE).

Herdformige Rundzelleninfiltrate sind im *Magen* in Schleimhaut und *Submucosa* aufzufinden, während im *Dünn- und Dickdarm* einschließlich der Appendix die an das lymphoreticuläre Gewebe gebundenen

hyperplastischen Vorgänge selten sicher gegenüber dessen physiologischen Schwankungen im meist jugendlichen Alter der Verstorbenen abzutrennen sind. Das *Pankreas* zeigt gelegentlich perivasculäre lymphozytäre Infiltrate im Interstitium. Eindrucksvolle Veränderungen stellen sich in der *Leber* dar. Kapsel und periportales Bindegewebe enthalten große, oft auf das angrenzende Parenchym übergreifende mononukleäre Zellinfiltrate. Einschluß von Parenchymteilen in die Infiltrate führt zur Leberzellzerstörung; an anderen Stellen treten Leberzell-

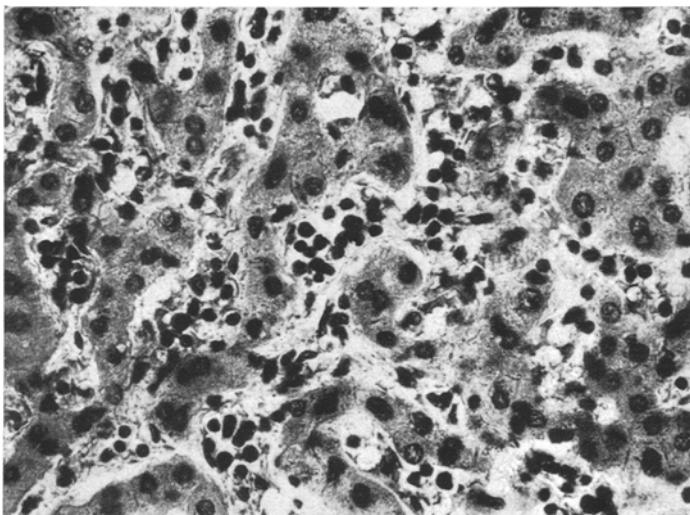


Abb. 10. Leber. Mononukleäre Zellanhäufung in Läppchenkapillaren.

nekrosen nicht in Erscheinung, lediglich degenerative Veränderungen leichteren Grades werden beobachtet. Die Läppchenkapillaren sind teilweise mit Zellen vollgestopft; dabei handelt es sich um die Mononukleären des Blutes und hyperplastische abgerundete und abgelöste Sternzellen (s. Abb. 10). Selten ist eine Verdickung einzelner Gitterfasern.

Im Bereich des *Urogenitalsystems* werden intertubuläre und perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltrate in Rinde und Mark der Nieren, perivasculäre interstitielle Infiltrate in Harnblase, Prostata und Hoden (s. Abb. 11) gefunden.

Unter den *endokrinen Organen* kann die Beteiligung der Nebennieren (in Mark und Kapsel), der Thymusdrüse und der Hypophyse (s. Abb. 12) nachgewiesen werden.

In der *äußereren Haut* werden Papillarkörper und Corium, in der *Skelettmuskulatur* die Interstitien um kleine Gefäße betroffen.

Das *Nervensystem* weist eingreifende Läsionen allein bei den unter neurologischen Erscheinungen tödlich verlaufenden Fällen auf. Petechiale

perivasculäre Blutungen und Ganglienzelldegenerationen in allen Abschnitten des Gehirns und Rückenmarks („hämorrhagische Encephalo-

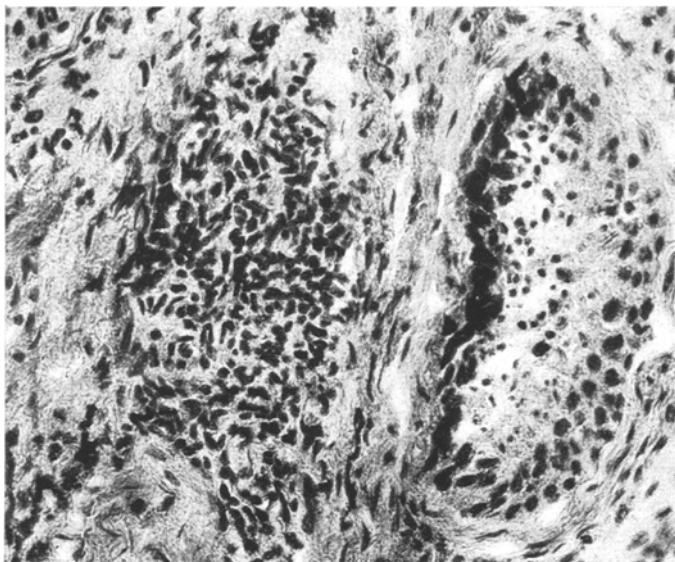


Abb. 11. Hoden. Interstitielles mononukleäres Zellinfiltrat.

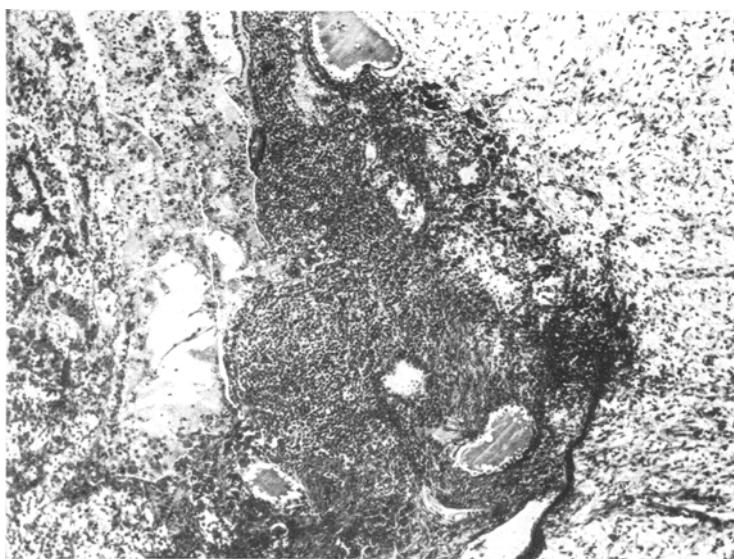


Abb. 12. Hypophyse. Hyperplasie des lymphoiden Gewebes in der Zona intermedia.
myelopathie“; DOLGOPOL und HUSSON), lockere mononukleäre Infiltration der Leptomeninx und vorderen Spinalwurzeln beherrschen das
Virchows Arch. Bd. 326.

Bild. Allerdings existiert auch der Nachweis vereinzelter kleiner perivasculärer Rundzelleninfiltrate im Gehirn bei klinischer Symptomenlosigkeit.

Ein Rückblick auf die vorgewiesenen anatomisch-histologischen Befunde bei der M. i. läßt erkennen, daß die wesentlichen Veränderungen in der Hyperplasie des lymphoreticulären Gewebes, hauptsächlich in Lymphknoten, lymphatischem Rachenring und Milz bestehen; im weiteren finden sich herdförmige interstitielle und perivaskuläre lymphatische und lymphoidzellige Infiltrate in nahezu allen anderen Organen und Ge weben, allerdings in sehr verschiedenem Ausmaß, womit zugleich die bekannte Vielgestaltigkeit des klinischen Erkrankungsbildes gut zu erklären wäre. Insbesondere in Lymphknoten, Milz und Leber können die zelligen Wucherungen eine graduelle Intensität erreichen, die Bildern nahekommt, wie man sie bei Leukämie zu sehen gewohnt ist. So stellte ASCHOFF, der wohl als erster eine bei M.i. rupturierte und exstirpierte Milz untersuchte, auf Grund des histologischen Substrates die Diagnose Leukämie (Fall FRIESLEBEN 1922); der Patient aber wurde und blieb gesund. Und das ist das entscheidende Kriterium für die nosologische Einordnung der vorliegenden Erkrankung; die sehr rasch sich entwickelnden und oft hochgradigen Zellwucherungen sind grundsätzlich vollständig rückbildungsfähig. Diese Tatsache können kaum die besprochenen Todesfälle beweisen; unter Berücksichtigung der allgemein anerkannten günstigen Prognose der häufig auftretenden M.i. (Literaturangaben über Mortalität zwischen weniger als 1% und 1%; BERGHE und LIJSESENS, THOMSEN und VIMTRUP) geschieht dies aber um so überzeugender mit den Ergebnissen bioptischer Organuntersuchungen. In einer Vielzahl in gewöhnlicher Weise in Heilung ausgegangener Fälle von M.i. wurden auf dem Höhepunkt der Erkrankung nach Art und Ausmaß die gleichen histologischen Veränderungen gesehen, wie sie bei den wenigen autoptischen Beobachtungen zu finden sind. Diese entscheidend wichtige Feststellung konnte für Lymphknoten (DOWNEY und STASNEY, dort Literatur bis 1936; MOESCHLIN, STIEFEL, DAMASHEK und GRASSI, CUSTER und SMITH, FREISE), Milz (Literatur bei SULLIVAN und WASSERMAN, BELTON), Tonsillen (FOX, CUSTER und SMITH), Appendix (STRAUSS), äußere Haut (NELKEN, CUSTER und SMITH) und das durch Aspiration gewonnene Lebergewebe (Literatur bei BENNET u. a., KALK und ULRICH, WADSWORTH und KEIL) und Knochenmark (Literatur bei SCHLEICHER, HOVDE und SUNDBERG) erbracht werden. Über das Argument der klinischen Gesundung hinaus wurde von einzelnen Untersuchern durch Wiederholung der jeweiligen Biopsie zu einem späteren Zeitpunkt in Lymphknoten (NELKEN), Leber (BEEK und HAEX, WADSWORTH und KEIL) und Knochenmark (SCHLEICHER) tatsächlich auch morphologisch eine restitutio ad integrum nachgewiesen. Die anato-

mische Rückbildung der krankhaften Veränderungen kann bei protrahiertem Verlauf entsprechend der klinischen Symptomatik einer „chronischen M.i.“ möglicherweise Monate und Jahre das akute Erkrankungsstadium überschreiten (ISAACS). Dauerschäden sind außerordentlich selten; bisher wird nur 2mal der Übergang eines bei M.i. eingetretenen Leberschadens in Lebercirrhose vermutet (BICKEL, LEIBOWITZ und BRODY). Mit diesen genannten Kriterien dürfte die Abgrenzung der M.i. gegenüber einer autonomen leukotischen Hämoblastose genügend verdeutlicht sein. Eine weitere differentialdiagnostische Erwägung, die sich am Sektionstisch unter dem Eindruck des anatomischen Befundes ohne weitere Kenntnis klinischer und hämatologischer Daten anbieten könnte, ist die der Sepsis. Unter dieser Diagnose des makroskopischen Aspektes sind vielleicht bei der Unmöglichkeit der Vornahme eingehender Untersuchungen manche Todesfälle von M.i. verborgen geblieben. Hier ist es neben dem histologischen Substrat vor allem das Blutbild (relative Mononukleose von 50—90%), das eine recht exakte Bestimmung zuläßt und für das Vorliegen einer M.i. als ausschlaggebend erachtet werden muß. Das Auftreten der abnormen Lymphoidzellen ist für die Krankheit charakteristisch. Wenn heute die gleichen Elemente auch bei anderen Viruskrankheiten (Virushepatitis, Viruspneumonie, Herpes zoster, Herpes simplex, Roseola infantum, Masern, Influenza Typ B) gefunden und deswegen als „Virocyten“ (LITWINS und LEIBOWITZ) bezeichnet werden, so wird doch allgemein anerkannt, daß sie nie in einer so großen Zahl und besonders nie über eine so lange Dauer wie bei M.i. zu beobachten sind. Bei Sepsis ist ein in der genannten Weise verändertes Blutbild nicht geläufig. Weniger verlässlich ist die Hetero-Hämaggultination (Paul-Bunnel-Reaktion und Davidson-Methode), da ihr negativer Ausfall nicht ausschließt, daß doch eine M.i. vorliegt. Die Ergebnisse vitaler bakteriologischer Befunde sind uneinheitlich, die postmortaler Abstriche infolge der Unsicherheit der Abgrenzung gegenüber Keimen der Leichenfäulnis nur bedingt verwertbar.

Die Ausbreitung der lymphatischen und lymphoidzelligen Infiltrate bei der M.i. im Organismus und deren Lokalisation innerhalb der Organe und Gewebe sowie die cytologische Differenzierung ihrer Einzelemente machen die autochthone metaplastische Entstehung aus den Zellen des reticulohistiocytären Systems wahrscheinlich. Die so proliferierten fehlentwickelten und unausgereiften Zellen sind heute als Vorstufen der ins Blut ausgeschwemmten, die Krankheit kennzeichnenden pathologischen mononukleären Elemente identifiziert. In Verbindung mit den klinischen, bakteriologischen und epidemiologischen Erkenntnissen wäre die M.i. somit als eine entzündlich verursachte, wohl durch ein Virus ausgelöste retotheliale Reaktion (FRESEN) aufzufassen.

Zusammenfassung.

Die Kenntnis der pathologischen Anatomie der M.i. ist noch jung und stützt sich bei der Seltenheit eines letalen Krankheitsverlaufes auf ein nur spärliches Material. Der vorliegende Bericht betrifft einen 17jährigen Jungen, der am 11. Krankheitstag einer M.i. durch akutes Auftreten eines Glottisödems zu Tode kam. An Hand der erhobenen makroskopischen, mikroskopischen und cytologischen Befunde wird mit Ergänzung der in der Literatur aufgezeigten Erfahrungen (Zusammenstellung von 31 nahezu ausschließlich in der nordischen und anglo-amerikanischen Literatur bekanntgewordenen M.i.-Todesfällen) ein Überblick über das pathologische Bild der M.i. gegeben. Im Vordergrund steht die Hyperplasie des lymphoreticulären Gewebes, hauptsächlich in Lymphknoten, lymphatischem Rachenring und Milz; im weiteren finden sich herdförmige interstitielle und perivasculäre lymphatische und lymphoidzellige Wucherungen auch in der Leber, im Knochenmark und schließlich in nahezu allen anderen Organen und Geweben, allerdings in sehr verschiedenem Ausmaß. Ausbreitung und Lokalisation der Infiltrate und die cytologische Differenzierung ihrer Einzelemente sprechen für die autochthone metaplastische Entstehung aus den Zellen des reticulohistiocytären Systems und begründen in Verbindung mit der Identifizierung dieser Zellen als Vorstufen der ins periphere Blut ausgeschwemmten, die Krankheit kennzeichnenden pathologischen mononukleären Zellformen („Virocyten“) und den bakteriologischen und epidemiologischen Erkenntnissen die Auffassung der M.i. als eine entzündlich verursachte, durch ein Virus ausgelöste retotheliale Reaktion.

Literatur.

- ALLEN, F. H., and A. KELLNER: Amer. J. Path. **23**, 463 (1947). — ANDERSEN, H. C.: Nord. med. Tskr. **4**, 3863 (1939). — ATLEE, W.: Lancet **1932 I**, 291. — BEEK, C., u. A. J. CH. HAEX: Acta med. scand. Stockh. **113**, 125 (1943). — BELTON, C. H.: New Zealand Med. J. **51**, 111 (1952). — BENNET, H. D., J. J. FRANKEL, P. BEDINGER and L. A. BAKER: Arch. Int. Med. **84**, 391 (1950). — BERGHE, L., et P. LISESENS: Bull. Acad. roy. Méd. Belg. **6**, 119 (1941). — BICKEL, G.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1948**, 923. — BRUEN, F. S.: Canad. Med. Assoc. J. **56**, 499 (1947). — CAMPBELL, A. C. P.: J. of Path. **60**, 629 (1948). — CUSTER, R. P., and E. B. SMITH: Blood **3**, 830 (1948). — DAMASHEK, W., and M. A. GRASSI: Blood **1**, 339 (1946). — DARLEY, W., W. C. BLACK, C. SMITH and F. A. GOOD: Amer. J. Med. Sci. **208**, 381 (1944). — DAVIS, J. S., W. MACFEE, M. WRIGHT and R. ALLYN: Lancet **1945 I**, 72. — DECKART, H.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 205. — DOLGOPOL, W. B., and G. S. HUSSON: Arch. Int. Med. **83**, 179 (1949). — DOWNEY, H., and J. STASNEY: Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 417 (1936). — FISHER, J. H.: Amer. J. Path. **42**, 651 (1946). — FOX, H.: Amer. J. Med. Sci. **173**, 486 (1927). — FREISE, G.: Med. Klin. **1951**, 1124. — FRESEN, O.: Strahlenther. **91**, 1 (1953). — Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 26 (1954). — FRIESLEBEN, M.: Dtsch. Z. Chir. **173**, 45 (1922). — HEILMEYER, L.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 555. 1951. — HOUCK, G. H.: Amer. J. Med. **7**, 699 (1949). — HOVDE, R., and R. D. SUNDBERG: Blood **5**, 209 (1950). — ISAACS, R.:

Blood **3**, 858 (1948). — JERSILD, T.: Nord. Med. **14**, 1705 (1942). — KABELITZ, H. J.: Klin. Wschr. **1951**, 249. — KALK, H., u. J. ULBRICHT: Z. klin. Med. **148**, 265 (1951). — KASS, E. H., and S. L. ROBBINS: Arch. of Path. **50**, 644 (1950). — KING, R. B.: New England J. Med. **224**, 1058 (1941). — KNICK, B., u. K. HOFFMANN: Ärztl. Wschr. **1953**, 219. — LÄMMLER, G.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1562. — LEHNDORFF, H., u. E. SCHWARZ: Erg. inn. Med. **42**, 775 (1932). — LEIBOWITZ, S., and H. BRODY: Amer. J. Med. **8**, 675 (1950). — LEMIERRE, A., M. MORIN et M. ALISON: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **64**, 51 (1948). — LITWINS, J., and S. LEIBOWITZ: Acta haematol. (Basel) **5**, 223 (1951). — LÜDIN, H.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 982. — MARSHALL, St., and K. S. MILLINGEN: Brit. Med. J. **1952**, 1325. — MEINECKE, R.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 329. — MILNE, J.: New England J. Med. **233**, 727 (1945). — MOESCHLIN, S.: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 249 (1941). — Die Milzpunktion. Basel 1947. — NELKEN, C.: Mschr. Kinderheilk. **31**, 151 (1925). — PETERS, C. H., A. WIDERMANN, A. BLUMBERG and A. W. RICKER: Arch. Int. Med. **80**, 366 (1947). — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart 1949. — SCHLEICHER, E. M.: Acta haematol. (Basel) **2**, 242 (1949). — SHARP, M. E.: J. of Path. **62**, 175 (1950). — SILVERSIDES, J. L., and J. C. RICHARDSON: Canad. Med. Assoc. J. **63**, 138 (1950). — SMITH, E. B., and R. P. CUSTER: Blood **1**, 317 (1946). — STAHEL, R.: Diagnostische Drüselpunktion. Leipzig 1939. — STIEFEL, H.: Fol. haemat. (Lpz.) **67**, 61 (1943). — STOBBE, H.: Z. inn. Med. **7**, 1026 (1952). — STRAUSS, R.: Amer. J. Clin. Path. **12**, 295 (1942). — SULLIVAN, J. M., and S. E. WASSERMAN: J. Amer. Med. Assoc. **134**, 144 (1947). — THOMSEN, S., u. B. VIMTRUP: Nord. med. Tskr. **4**, 3295 (1939). — TISCHENDORF, W.: Morphologisch-klinische Beobachtungen bei Erkrankungen des lymphatischen Gewebes. Leipzig 1942. — TRAUTMANN, F. O. P., u. R. KANTHER: Z. inn. Med. **3**, 504 (1948). — TRÉMOLIÈRES, F., J. LEREBOULLET et M. DURET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **55**, 690 (1939). — VAUGHAN, S. L., J. S. REGAN and K. TERPLAN: Blood **1**, 334 (1946). — WADSWORTH, R. C., and P. G. KEIL: Amer. J. Path. **28**, 1003 (1952). — ZIEGLER, E. E.: Arch. of Path. **37**, 196 (1944).

Dr. med. WOLFGANG WERNER, Greifswald,
Pathologisches Institut der Universität.
