

Aus dem Pathologischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. Wg. ROTTER)

Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Pathogenese und nosologischen Stellung des malignen Granuloms der Nase

Von

H. LAPP

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. März 1958)

Das maligne Granulom der Nase (m.Gr.) ist ein zwar verhältnismäßig seltenes, klinisch und pathologisch-anatomisch aber gut definiertes Krankheitsbild.

In den ersten ausführlicher pathologisch-anatomisch beschriebenen Fällen (KRAUS 1929) hatte der granulomatös-nekrotisierende Prozeß jeweils die Nase und Teile des Gesichtes zerstört. Trotz eingehender histologischer und bakteriologischer Untersuchung mußte die Frage nach der Natur der Krankheit, ob chronisch-entzündlich oder blastomatös, offenbleiben. KRAUS schlug den Namen „Granuloma gangraenescens“ vor, der sich jedoch nicht durchsetzte. 1939 beschrieb WEGENER 3 Fälle unter dem Titel „eigenartige rhinogene Granulomatose“. Seit dieser Zeit wird im ausländischen Schrifttum die Krankheit als „Wegenersche Granulomatose“ bezeichnet.

Eine endgültige nosologische Einordnung ist aber bis heute nicht erfolgt, die Ätiologie noch unklar. Drei verschiedene Auffassungen, nämlich Neoplasma, spezifische Entzündung und allergisch-hyperergische Krankheit werden bis in die neueste Zeit hinein diskutiert. Die Beobachtung von 2 einschlägigen Fällen veranlaßt uns, zur Pathogenese und nosologischen Stellung des m.Gr. einen Beitrag zu liefern.

Eigene Beobachtungen

Fall 1. P. P., geb. 3. 8. 15, Glasbläser, später Kraftfahrer.

Krankengeschichte. Februar 1949 „Zahnschmerzen“ re. Oberkiefer, die nach Extraktion zweier Zähne anhalten. Überweisung im Juni 1949 an HNO-Arzt, der wegen Kieferhöhleneiterung Spülungen vornimmt. Wegen zunehmender Behinderung der Nasenatmung submuköse Septumresektion. Dabei werden Granulationen der Nasenschleimhaut entdeckt, deren histologische Untersuchung ein spezifisches Granulationsgewebe mit Verdacht auf Syphilis oder Tuberkulose ergibt. Luesreaktionen negativ, Behandlung mit Tuberkulostatika.

Oktober 1949 Tuben- und Mittelohrkatarrh, Nasenbefund nicht gebessert. Nun dennoch Durchführung einer antiluetischen Kur, ohne Erfolg.

Befund Juni 1950: ausgedehnte Perforation im Septum (Knochen und Knorpel); Ulceration an der seitlichen Rachenwand, Granulationen am oberen Rand der Septumperforation. Eine Probeexcision ergibt ein Granulationsgewebe mit Riesenzellen, fibroplastischen Elementen, Plasmazellen, Eosinophilen und Eiterkörperchen: Verdacht auf Syphilis. Erneute Luesreaktionen negativ.

Ständig heftige Gesichts- und Kopfschmerzen bei subfebrilen Temperaturen. Am 29. 8. 50 Abtragung der lateralen Nasenwand und Ausräumung der mit bröckeligen Massen gefüllten rechten Oberkieferhöhle. Histologisch Granulationsgewebe mit Plasmazellen, Eosinophilen und Riesenzellen, dazu mit ausgedehnten, von palisadenförmig gestellten epitheloiden Zellen umgebenen Nekrosen: Verdacht auf mischinfizierte Tuberkulose. Färberische Untersuchungen auf Tuberkelbakterien, Spirochäten und Pilze negativ. Nach Operation vorübergehende subjektive Besserung.



Abb. 1. Multiple hyalin-fibröse Schwielen in der Lunge, besonders basal (1. und 3. Scheibe), „Lochkaverne“ in der 2. Scheibe

Anfang 1951 wieder Gesichts- und Kopfschmerzen. Langsam zunehmende Protrusio bulbi rechts, ferner multiple bis zehnpfennigstückgroße, livide Hautherde am Rücken.

Am 16. 10. 51 röntgenologisch re. im 3. ICR ein kleinbohnen großer Rundherd und weitere kleinere in beiden Lungen verstreut, vorwiegend basal. Histologische Untersuchung eines Hautherdes: entzündliche Granulationen ähnlich denen der Nase und Oberkieferhöhle, jedoch nicht das typische Bild der Tuberkulose. Am 10. 3. 52 nach vorheriger Probeexcision Exenteration der Orbita mit Ausräumung eines bis zur Schädelbasis tumorartig infiltrierten Granulationsgewebes mit Riesenzellen und Nekrosen.

In den folgenden Monaten zunehmender körperlicher Verfall, ständig Fieber um 39°, Auftreten neuer Hautherde. Zunehmend pathologischer Urinbefund mit Eiweiß (11‰), Erythro, Leuko und Zylindern. Therapeutisch wurden während der ganzen Zeit ohne wesentlichen Erfolg unter anderem versucht: Conteben, Neoteben, PAS, Penicillin, Streptomycin, Cortison und Röntgenbestrahlungen. 27. 6. 52 Tod.

Makroskopischer Sektionsbefund. Septum nasi, Nasenmuscheln und laterale Nasenwände fehlen. Kieferhöhlen und Siebbeinzellen bilden zusammen mit dem Naseninneren und der rechten exenterierten Orbita eine gemeinsame Höhle, deren Wände mit schmierigen, grau-grünlichen, borkigen Massen belegt sind. Vom Mesopharynx an abwärts Schleimhaut zum größeren Teil erhalten, mit kleineren und größeren Einzelgeschwüren. Über den Aryknorpeln tiefe, schmierig belegte Geschwüre. Weitere kleine und größere Ulcera subglottisch, in Trachea und großen Bronchien. In beiden Lungen außer den Veränderungen einer konfluerten Broncho-

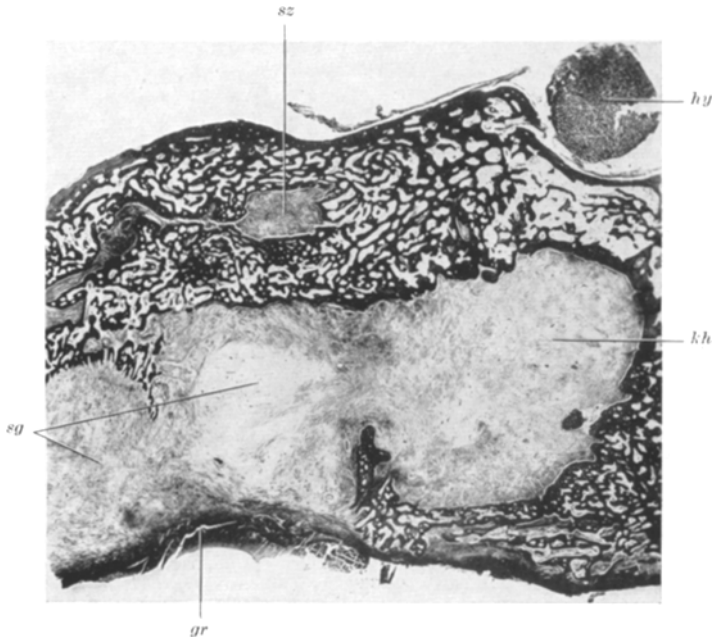


Abb. 2. Paramedianschnitt durch die Schädelbasis. *hy* Hypophyse; *kh* linke Keilbeinhöhle, mit fibrösem Granulationsgewebe ausgefüllt; *sg* Granulationsgewebe in den operativ erweiterten Siebbeinzellen; *sz* kleine Siebbeinzelle, gleichfalls mit Granulationsgewebe ausgefüllt; *gr* Granulationsgewebe im Dach der nasopharyngealen Gangröhnhöhle.

Vergr. 4fach

pneumonie mehrere bis kastaniengroße, rundliche, scharf begrenzte, ziemlich derbe, an syphilitische Gummien erinnernde Knoten in allen Lappen sowohl subpleural als auch hilusnahe, einzelne davon in Ablösung begriffen (Abb. 1).

Mikroskopische Befunde. In einem Paramedianschnitt durch das *Nasendach* und die linke *Keilbeinhöhle* (Abb. 2) finden sich diese und die durch die Ausräumung der Siebbeinzellen geschaffene Höhle ausgefüllt mit einem gefäßreichen, fibroplastischen, von entzündlichen Infiltraten durchsetzten Granulationsgewebe, das an seiner Oberfläche eine wechselnd breite nekrotische Zone, darin und darauf zerfallende Eiterkörperchen, fädig und körnig geronnene Fibrinmassen sowie dichte Rasen aus Stäbchen und Kokken erkennen läßt. Unter der nekrotischen Oberfläche ist das sonst faserreiche Granulationsgewebe zell- und gefäßreich, dicht infiltriert mit Lymphocyten, Leukocyten (darunter die Mehrzahl eosinophil granuliert) und Plasmazellen (vielfach mit Russellschen Körperchen). Kleine knötchenförmige, mehr oder weniger scharf abzugrenzende Granulome treten besonders

hervor, mit einem im Zentrum oder exzentrisch gelegenen kleinen Blutgefäß, dessen Wand sich auflöst und in dem Knötchen aufgeht. Am Aufbau solcher perivascularer Granulome beteiligen sich vor allem größere histiocytäre Formen, mit oft eingekerbten oder bizarr geformten Kernen, ferner längliche fibroplastische Elemente, zwischen denen feine kollagene Fäserchen gebildet sein können, sowie die genannten Entzündungszellen, namentlich eosinophile. Nicht selten haben sich die histiocytären, epitheloidzelligen Elemente um ein kleines fibrinoid-nekrotisches Zentrum palisadenförmig gestellt und treten in allen Übergängen mehr- und vielkernige Zellformen auf, teils mit einem regellosen Kernhaufen in Zellmitte, teils

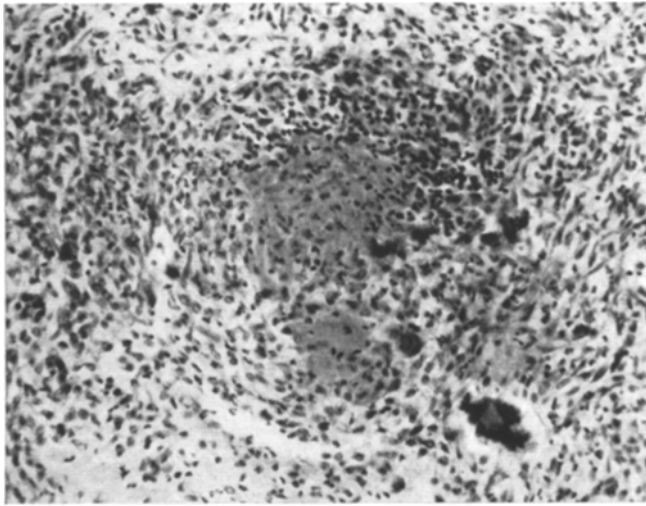


Abb. 3. Granulom aus der Wand der nasopharyngealen Gangröhnhöhle, mit kleineren und größeren Riesenzellen und zentraler Nekrose. Vergr. 170fach

mit randständig orientierten Kernen wie bei Langhansschen Riesenzellen. Oft liegen Riesenzellen auch unabhängig verstreut im Gewebe (Abb. 3).

Präparate vom *Gaumen*, *Kehlkopf* und von der *Trachea* zeigen in den Geschwüren das gleiche gefäßreiche Granulationsgewebe mit einer wechselnd breiten nekrotischen Schicht an der Oberfläche. In der Tiefe wiederum kleine knötchenförmige, meist gefäßgebundene Granulome.

Die makroskopisch scharf begrenzten schwieligen Herde der *Lungen* (Abb. 4) bestehen aus einem hyalin-fibrösen, zentral nekrotischen Gewebe. Darin schattenhaft, bei Elasticafärbung deutlicher, kleinere und größere obliterierte Gefäße, wobei besonders die Pulmonalarterienäste mittleren Kalibers mit doppeltkonturierten elastischen Membranen hervortreten, ferner regellos verstreut Bruchstücke elastischer Fasern, eisenpositive Pigmentkörnchen und anthrakotische Ablagerungen. Alveoläre Struktur nicht mehr zu erkennen. Außen werden die Knoten von einer relativ schmalen Schicht eines zell- und faserreichen Granulationsgewebes von gleichem Aufbau wie im Nasen-Rachenraum schalenförmig umgeben. Auch hier wieder umschriebene Granulome an kleinen Gefäßen, mit und ohne zentrale Nekrosen.

Das Granulationsgewebe zeigt immer wieder eine starke Neigung zur Bildung kollagener Fasern namentlich in den inneren, der hyalinfibrösen Schwiele zuge-

wandten Abschnitten. Hier legen sich grobe kollagene Lamellen der Knotenoberfläche längs an und bewirken so eine allmähliche Vergrößerung der Schwielen durch eine Art appositionellen Wachstums. An der Peripherie schreitet das zellreiche Granulationsgewebe destruierend gegen das nachbarliche Lungengewebe fort.

An einzelnen größeren Schwielen hatte an der Grenze zur Granulationsgewebsschale in Teilen der Zirkumferenz eine Ablösung eingesetzt. Vollständig sequestrierte Knoten fielen offenbar der Colliquation und Expektoration anheim und erklären so den makroskopischen Befund von Lochkavernen, deren Wände histolo-

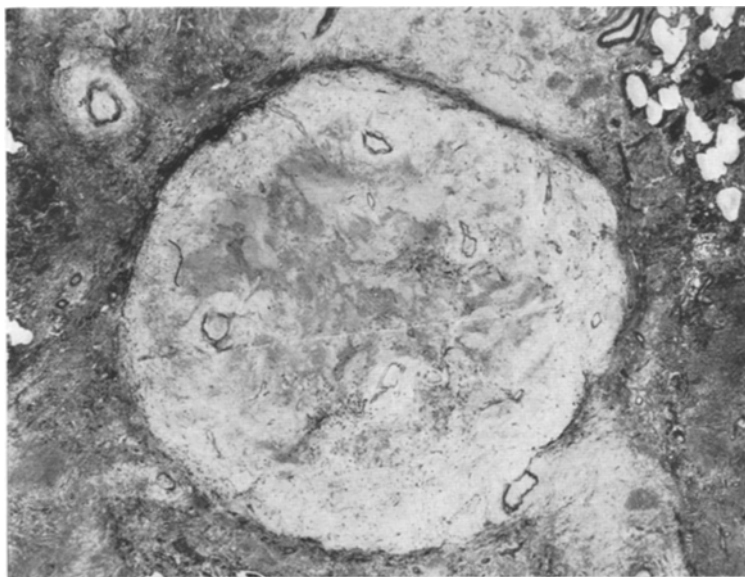


Abb. 4. Hyalin-fibröse Schwiele der Lunge bei Elasticafärbung. In der Schwiele Reste von elastischen Membranen mehrerer Arterien. Vergr. 4fach

gisch aus einem gleichartigen Granulationsgewebe wie die Schale der hyalinen Schwiele bestehen.

Auch außerhalb der schwieligen Herde zeigen die kleinen und kleinsten Lungenarterienäste ausgedehnte und schwere entzündliche Veränderungen, entweder zirkulär oder nur Teile des Gefäßumfanges betreffend, jedoch immer nur auf kurze Strecken beschränkt. An den kleinsten Ästen zellige Granulome, in denen die ganze Gefäßwand aufgegangen ist.

Im Bereich der Ulcera des *Colon ascendens* sowie der papulösen und ulcerierten Herde der *Haut* (Abb. 5) das gleiche histologische Bild wie im Nasenrachen und am Rande der Lungenschwielen.

In zahlreichen Glomerula der *Nieren* fibrinoide Verquellungen einzelner Schlingen und ganzer Schlingengruppen, verbunden mit Proliferation der Schlingenendothelien und der Kapselepithelien, vielfach mit Bildung sog. Halbmonde. Innerhalb der nekrotischen Schlingengruppen karyorrhektischer Zellzerfall. Periglomerulär Infiltrate aus einkernigen und gelapptkernigen Zellelementen sowie fibroplastisch-histiocytäre Proliferationen mit Übergängen zu riesenzellhaltigen Granulomen. Kapselnahe Glomerula weitgehend verödet, nur vereinzelte Nieren-

körperchen intakt. Eiweißzylinder, trübe Schwellung und hyalin-tropfige Eiweißspeicherung der Tubuli.

Die mikroskopische Untersuchung aller übrigen Organe, insbesondere auch des Myokards und der Lymphknoten, ergab keine granulomatösen Herde und keine arteriitischen Veränderungen.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S.-Nr. 390/52). Malignes Granulom der Nase, des Nasenrachenraumes und der Nebenhöhlen mit weitgehender Zerstörung des Nasenskeletes. Sattelnase. Zustand nach

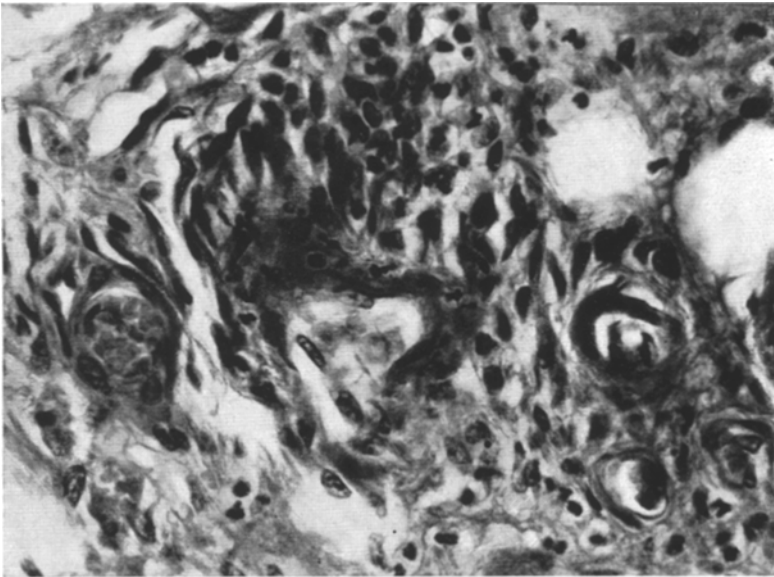


Abb. 5. Kleine Arterien aus dem Bereich eines papulonekrotischen Hautherdes mit fibrinoiden Wandverquellungen und beginnender adventitieller Granulombildung. Vergr. 400fach

Exenteration der rechten Orbita. Ulcerierende Laryngo-Tracheo-Bronchitis. Multiple, teils nekrotische, teils exulcerierte, bis kastaniengroße Granulationsherde beider Lungen, besonders der Unterlappen. Mehrere, bis markstückgroße Ulcera im unteren Dünn- und oberen Dickdarm. Eigenartige, der Löhleinschen ähnliche, herdförmige, subchronische Glomerulonephritis. Kleine Nekrose im Mark der linken Niere. Zahlreiche, teils papulöse, teils ulcerierte Granulomherde der Haut an beiden Ellenbogen und der rechten Knöchelgegend. Mehrere blasse Hautnarben am Rücken (excidierte Granulomherde). Chronisch-infektiöser Milztumor mit miliaren Nekrosen. — Beiderseitige konfluierende Bronchopneumonie. Lungenödem. Strangförmige Pleuraverwachsungen über beiden Lungen. Chronische unspezifische Lymphadenitis der cervicalen und mediastinalen Lymphknoten. Hochgradiger Marasmus. Allgemeine Anämie.

Fall 2. H. Sch., geb. 2. 1. 10, Maler.

Krankengeschichte. Beginn der Krankheit 1952 mit „Zahnschmerzen“ li. Oberkiefer, Extraktion mehrerer Zähne brachte keine Besserung. Intermittierendes Fieber, erhöhte BSG, flüchtige Gelenkschmerzen. Wegen fortdauernder Schmerzen Oberkieferhöhlenoperation li. Keine Besserung. Daher Ausräumung von derben Gewebsmassen aus den li. Siebbein- und Kleinbeinhöhlen. Weiterhin anhaltendes Fieber, hohe BSG und Kopfschmerzen. Herbst 1953 Schmerzen li. Brustseite. Januar 1954 Husten, blutiger Auswurf, röntgenologisch Absceß li. Unterlappen. Februar 1954 Ausräumung der rechtsseitigen, mit auffällig derben Gewebsmassen ausgefüllten Kiefer-, Siebbein- und Keilbeinhöhle. Anschließend mehrmonatige Behandlung durch Internisten. Bei erneuter Untersuchung durch HNO-Arzt schmierig belegte Ulcera in der Nase und Zerstörung des Nasenseptums. Ständig Temperaturen bis 39°, BSG 110/120, zeitweilig Gelenkschmerzen, blutiges Sputum. Dezember 1954 Resektion des li. Lungenunterlappens. Darin eine mandarinengroße Absceßhöhle mit einem kirschgroßen, verkreideten Sequester (Abb. 6). Januar 1955 wieder verstärkt „Zahnschmerzen“ li. Gesichtshälfte, polyarthritischer Schub. Verstreut am ganzen Körper bis linsengroße papulöse und nekrotische Hautherde. Röntgenologisch Verschattung der ganzen li. Restlunge. Rethorakotomie und Entfernung des weitgehend gangränösen Oberlappens. Exitus in tabula am 2.2.55.

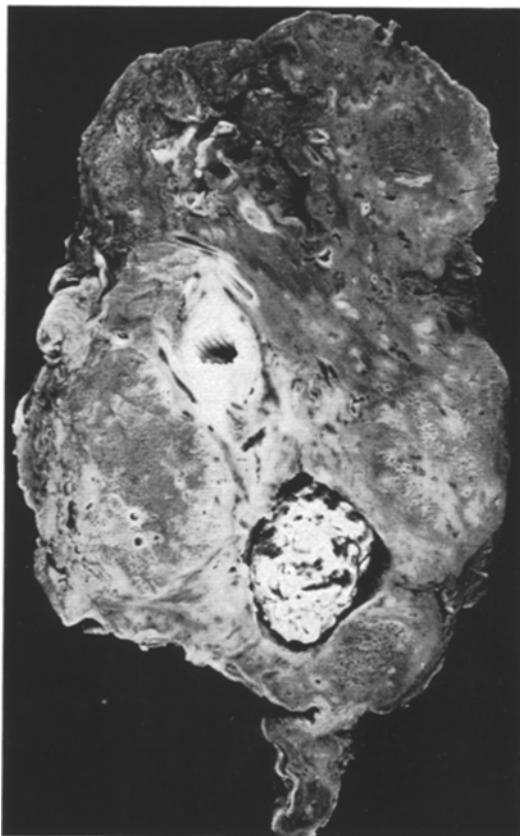


Abb. 6. Resezierter Lungenunterlappen mit einem sequestrierten verschliefen Granulom

Mikroskopische Befunde. In Nase und Rachen Schleimhaut völlig zerstört, statt dessen ein oberflächlich nekrotisches, sehr zellreiches Granulationsgewebe, das in der Tiefe in faserreiches schwieliges Gewebe übergeht. Stellenweise auch dieses in die Nekrose einbezogen. Nahe der Oberfläche dichte Infiltrate aus neutrophilen und eosinophilen Granulocysten, aus Lymphocysten und Plasmazellen, nach der Tiefe zu auffallend dichte Proliferation von Histiocysten bzw. Reticulumzellen mit z. T. ausgesprochen polymorphen Kernen, wobei die entzündliche

Infiltration zurücktritt. Immer wieder an kleine Gefäße gebundene, umschriebene Granulome mit zentralen Nekrosen und Riesenzellen verschiedener Typen. Das Granulationsgewebe greift destruiierend auf den Knochen der Schädelbasis über und füllt deren Spongiosaräume aus.

Die Wand der Absceßhöhle des zuerst resezierten *Lungenlappens* besteht aus einem ganz ähnlichen Granulationsgewebe wie das der Schleimhautgeschwüre. Anschließend eine schmale faserreiche Gewebsschicht und dann ziemlich unvermittelt lufthaltiges Lungengewebe. Im später resezierten Oberlappen und in der

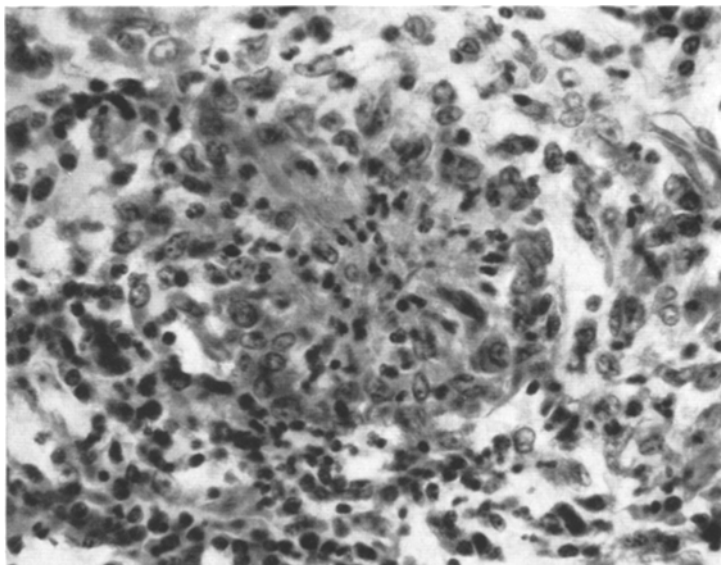


Abb. 7. Frisches Granulom der Lunge an der Stelle einer kleinen Arterie mit leukocytär durchsetzter zentraler Nekrose und Proliferation großer histiocytärer Elemente in der Adventitia. Vergr. 370fach

ganzen rechten Lunge einerseits ältere verschleierte Nekrosen, von Granulationsgewebe umgeben, andererseits zahlreiche kleinere und größere frische Nekrosen. Im Zentrum dieser in der Regel ein Lungenarterienast mit fibrinoiden Medianekrosen, mit Endothelproliferationen und Thromben. In der Arterienadventitia zellreiche Wucherungen histiocytärer Elemente, mehr oder minder dicht von Granulocyten durchsetzt (Abb. 7). Vereinzelt am Rande der Granulome Riesenzellen, auch solche vom Langhansschen Typ. Die Granulome breiten sich peripher weiter aus, wobei die Alveolen mit proliferierten reticulären Zellen ausgefüllt, die Alveolarsepten zerstört werden. Eine nennenswerte Neubildung von kollagenen Fasern ist in den frischen Granulomen nicht nachzuweisen. Außerhalb der Granulome ebenfalls frische arteriitische Veränderungen an kleinen und größeren Pulmonalarterienästen wie innerhalb der Granulome.

Geschwüre der seitlichen *Rachenwand*, der *Epiglottis*, der *Trachea*, der *Bronchien*, des *Darmes* und der *Haut* zeigen grundsätzlich das gleiche histologische Bild.

In der *Milz* hyperplastische zellreiche, stark plasmacellulär infiltrierte Pulpa und im Zentrum der Follikel Nekrosen, von Zelltrümmern durchsetzt, am Rande histiocytäre Proliferationen mit Riesenzellen.

In der Niere fibrinoide Schlingennekrosen, granulomatöse Glomerulonephritis, Periglomerulonephritis und nephrotische Tubulusveränderungen wie in Fall 1.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S. Nr. 70/55). Malignes Granulom der Nase, des Epi- und Mesopharynx und der Nasennebenhöhlen; Zustand nach Nebenhöhlenradikaloperationen. Schleimhautnekrosen und Ulcera in Larynx, Trachea und großen Bronchien, im Oesophagus, im unteren Dünn- und oberen Dickdarm. Multiple hirsekorn- bis hühnereigroße, frische und ältere, teils nekrotische, teils exulcerierte Granulomherde in beiden Lungen. Zustand nach Exstirpation des linken Lungenunter- und Oberlappens. Bronchopneumonie der rechten Lunge. Chronisch-infektiöse Milzschwellung mit disseminierten stecknadelkopf- bis kirschkerngroßen Nekrosen. Subakute thrombotische herdförmige Glomerulonephritis und einzelne Rindennarben beider Nieren. Zahlreiche, teils papulöse, teils ulcerierte Granulomherde der Haut des Stammes und der Extremitäten. Unspezifische chronische Lymphadenitis der cervicalen und mediastinalen Lymphknoten. Schwerer allgemeiner Marasmus.

Zusammenfassung und Besprechung der Befunde

Das ausführlicher geschilderte Krankheitsbild unseres ersten Falles stimmt in seinem *klinischen Ablauf* in großen Zügen und in allen wesentlichen Punkten mit denen der meisten Literaturfälle überein. Die Dauer der Krankheit betrug in unseren Fällen $3\frac{1}{2}$ und 3 Jahre. GODMAN hat über 2 Patienten berichtet (40jährige Frau, 50jähriger Mann), die bereits nach 2 bzw. 3 Monaten starben. Die mittlere Krankheitsdauer liegt zwischen 6 Monaten und 2 Jahren.

STEWART hat auf Grund eigener Beobachtungen und der kritischen Sichtung der publizierten Fälle von Seiten des Klinikers Stellung genommen und den Krankheitsverlauf in 3 Stadien eingeteilt, 1. in ein Prodromalstadium mit intermittierender eitrig-sanguinolenter Rhinorrhoe, 2. in ein florides Stadium mit schweren lokalen Zerstörungen und 3. in das Finalstadium, in dem eine Generalisierung des Prozesses stattfindet.

Überblickt man die Krankengeschichten einer größeren Zahl von Fällen, so läßt sich das klinische Bild dahingehend zusammenfassen, daß es einer vom Nasenrachenbereich ausgehenden, protrahiert verlaufenden Sepsis entspricht. Auch in unserem 2. Fall lautete denn auch die klinische Diagnose „odontogene Sepsis mit Lungenabscessen“.

Die *Häufigkeit* des m.Gr. hat in den letzten beiden Jahrzehnten zweifellos stark zugenommen, was durch die verbesserte Diagnostik allein nicht erklärt werden kann. Wenn wir von den älteren klinischen Veröffentlichungen, in denen ganz verschiedenartige, mit jauchigem Zerfall einhergehende blastomatöse Erkrankungen des Nasen-Rachenraumes enthalten sind, absehen und nur die autoptisch untersuchten Fälle berücksichtigen, so waren bis zum Jahre 1939 insgesamt nur

Tabelle Lokalisation der Granulomherde in 38 autopsisch untersuchten Fällen des Schrifftums

Nr.	Autor, Jahr	Alter, Geschlecht	Nase, Ne- benhöhlen, Pharynx	Kehlkopf, Trachea	Lunge	Niere	Milz	Darm	Haut	Sonstige
1	KLINGER 1931	70, ♂	+	+	+	+	+	+	—	—
2	KLINGER 1931	52, ♂	+	+	+	+	+	—	+	Hoden
3	WEGENER 1939	38, ♂	+	+	+	+	—	+	—	Gallenblase, Hoden
4	WEGENER 1939	36, ♀	+	+	+	+	+	+	—	Gallenblase
5	WEGENER 1939	33, ♀	+	+	+	+	+	—	—	—
6	STRAEHELIN 1942	20, ♀	+	+	+	+	+	+	—	Leber
7	BANOWITSCH 1942	35, ♀	+	—	+	+	+	+	—	Pankreas
8	WEINBERG 1946	38, ♂	+	+	+	+	+	+	+	—
9	WEINBERG 1946	50, ♀	+	—	+	+	+	—	—	Leber, Herz
10	RINGERTZ 1947	34, ♀	+	—	+	+	+	—	—	Leber
11	RINGERTZ 1947	62, ♀	+	—	+	+	+	—	—	Leber
12	JOHNSON 1948	57, ♀	+	—	+	+	+	—	—	Leber
13	HOWELLS 1950	23, ♀	+	+	+	+	+	—	—	Zunge
14	McCART 1950	52, ♂	+	+	+	+	+	+	—	—
15	McCART 1950	52, ♀	+	+	+	+	+	+	—	—
16	VOGEL 1952	30, ♂	+	—	—	—	—	—	+	Leber
17	STRATTON u. Mitarb. 1953	49, ♂	+	+	+	+	—	—	—	Nebenniere, Herz
18	STRATTON u. Mitarb. 1953	51, ♂	+	+	+	+	+	+	—	—
19	FENBERG 1953	27, ♂	+	—	+	+	+	—	—	—
20	FENBERG 1953	54, ♂	+	+	+	+	+	—	—	—
21	AHLSTRÖM u. Mitarb. 1953	70, ♂	+	—	+	+	+	+	—	—
22	GODMAN u. Mitarb. 1954	43, ♂	+	+	+	—	+	+	—	—
23	GODMAN u. Mitarb. 1954	39, ♂	+	+	+	+	+	—	—	Leber
24	GODMAN u. Mitarb. 1954	50, ♂	+	+	+	+	+	—	—	Prostata, Nebenhoden
25	GODMAN u. Mitarb. 1954	34, ♂	+	—	+	+	—	—	—	Prostata
26	GODMAN u. Mitarb. 1954	40, ♀	+	—	+	+	—	—	—	Ovarium
27	GODMAN u. Mitarb. 1954	12, ♀	+	+	+	+	+	—	—	Herz
28	BRANDT 1954	57, ♀	+	+	+	+	—	—	+	Herz
29	BRANDT 1954	64, ♀	+	+	—	—	—	—	+	—
30	BIGNAMI u. Mitarb. 1956	24, ♀	+	+	+	+	—	—	—	—
31	LEGGAT u. Mitarb. 1956 .	42, ♀	+	+	+	+	+	—	—	Pankreas, Uterus
32	LEGGAT u. Mitarb. 1956 .	34, ♀	+	+	+	+	+	—	+	—
33	LEGGAT u. Mitarb. 1956 .	33, ♂	+	+	+	+	+	+	—	—
34	LEGGAT u. Mitarb. 1956 .	39, ♂	+	—	+	+	—	+	—	—
35	HULTBERG u. Mitarb. 1957	42, ♀	+	+	+	+	—	—	—	Leber
36	BECKER u. Mitarb. 1957 .	45, ♂	+	+	+	—	—	+	—	Lymphknoten, Zunge
37	LAPP 1958	37, ♂	+	+	+	+	+	+	+	—
38	LAPP 1958	45, ♂	+	+	+	+	+	+	+	—

8 Fälle bekanntgeworden: KRAUS (1929) 3 Fälle, KLINGER (1931) 2 Fälle und WEGENER (1939) 3 Fälle. Dagegen konnten wir aus den Jahren 1940—1950 10, 1951—1958 23 Fälle des in- und ausländischen Schrifttums zusammenstellen (Tabelle). Die Zahl der mitgeteilten klinischen Beobachtungen ist noch erheblich größer. Damit zeigt das m.Gr. zahlenmäßig und zeitlich eine ganz ähnliche Zunahme, wie sie

RICH u. a. für die Periarteriitis nodosa gefunden und auf die Einführung der modernen Chemotherapeutica bezogen haben.

Die Art der *Ausbreitung* über den ganzen Körper, wie wir sie in beiden Fällen beobachteten, ist für das m.Gr. typisch und kehrt mehr oder weniger vollständig in fast allen Beobachtungen wieder (s. Tabelle, S. 496). Lymphknoten und Knochenmark sowie Herz und Mesenterium bleiben stets frei.

Histologisch stimmen die Veränderungen in den verschiedenen Organen und im Nasen-Rachenraum grundsätzlich überein. Überall fanden sich die Zeichen einer chronischen granulierenden Entzündung, wobei das gebildete Granulationsgewebe einige histologische Besonderheiten aufwies, nämlich 1. eine auffällig starke *Histiocytenproliferation*, 2. Neigung zur *Verschmelzung* und zum *nekrotischen Zerfall* und 3. die *Bildung riesenzellhaltiger Granulome* mit auffälliger Beziehung zu kleinen Gefäßen. Diese besonderen histologischen Charakteristica konnten im Falle I von Anfang an während des ganzen Krankheitsverlaufes beobachtet werden, stellen also keineswegs Merkmale nur des Endstadiums dar.

Ein für die Deutung des Prozesses wegweisendes Merkmal im histologischen Bild aller granulomatösen Herde stellen zweifellos die *Veränderungen an den Gefäßen*, vorwiegend den Arterien dar. Bei dem mehrjährigen schubweisen Krankheitsverlauf sah man nebeneinander frische, mehr exsudative Arteriitiden, in denen Wandnekrosen und Thromben im Vordergrund standen, und daneben ältere, granulomatöse Prozesse sowie alte bindegewebig-narbige Gefäßverödungen. Bei kleinen Kalibern, wie z.B. den im Granulationsgewebe neugebildeten Gefäßen, herrschten anfangs Schwellung, Aufrichtung und Proliferationen der Endothelien vor, verbunden mit Thrombosen oder subendothelialen Fibrinabscheidungen. In einer nächsten Phase gingen die Konturen verloren und löste sich das Gefäß in einem großzelligen, mitunter riesenzellhaltigen Granulom auf, in dessen Zentrum noch fibrinöse Abscheidungen neben einzelnen Erythrocyten zu erkennen waren. Vielfach aber sah man im Zentrum des Granuloms eine umfangreiche Koagulationsnekrose, von palisadenförmig gestellten Zellen eingerahmt. Derartige Granulome erinnerten entweder an rheumatische Granulome oder an zentral verkäste Tuberkel, besonders dann, wenn die Riesenzellen den Langhansschen Typ zeigten. Bei größeren Gefäßkalibern — offenbar werden diese erst zu einem späteren Zeitpunkt befallen — lagen die sichtbaren Anfangsveränderungen in der Media. Fibrinoide Media- nekrosen gingen der adventitiellen granulomatösen Entzündung voraus. Auch an ihr beteiligten sich in wechselnder Häufigkeit Riesenzellen. Solche Bilder stimmen morphologisch mit denen der Periarteriitis nodosa überein. In den Lungenherden konnte besonders schön beobachtet werden, daß die stets segmental auftretenden Arterienveränderungen

von einer zunächst granulomatösen, dann schwierigen Adventitiaverdickung gefolgt waren. Die Gefäßlichtung fällt schließlich einer endangitischen oder thrombangitischen Obliteration zum Opfer. Zum Zeitpunkt der Sektion waren in beiden Fällen frische angitische Prozesse weit verstreut in den befallenen Organen auch isoliert, d.h. außerhalb der eigentlichen Granulomherde, entstanden. Alle Bemühungen, in unseren Fällen einen spezifischen Erreger nachzuweisen, führten ebenso wenig zum Erfolg wie in allen vorausgegangenen Beobachtungen.

Die *Deutung des m.Gr. als Reticulose bzw. Retikulosarkom* findet auch heute noch eine Reihe von Anhängern, wenn auch hauptsächlich Beobachter, die ihre Fälle nur an Probeexcisionen histologisch untersuchten (z.B. PIQUET und TUPIN 1951). Auf die morphologische Ähnlichkeit begrenzter Granulombezirke mit einem Reticulosarkom wurde oben hingewiesen. Von Pathologen hat VOGEL (1952) an Hand eines seziierten Falles sich für die Retikulose bzw. das Retikulosarkom mit Nekrosen und sekundären entzündlichen Erscheinungen eingesetzt und versucht, die von den älteren Autoren als entzündlich beschriebenen histologischen Bilder retrospektiv und summarisch in blastomatöse Retikulosen umzudeuten. Auch in der jüngsten Mitteilung (BECKER u. Mitarb. 1957) neigen die Verfasser dazu, den Prozeß, der im klinischen Ablauf, in der Art der Ausbreitung und im histologischen Bild der großen Mehrzahl der bekanntgewordenen Fälle gleicht, als Reticuloendotheliose anzusehen. Es soll nicht bestritten werden, daß im Nasen-Rachenraum gelegentlich Reticulosarkome vorkommen. Wir sind aber überzeugt, daß ein nicht unerheblicher Teil solcher Beobachtungen Erkrankungen im Sinne des m.Gr. waren, zumal erfahrungsgemäß die nur auf Probeexcisionen gestützte Diagnose nicht als über jeden Zweifel erhaben anzusehen ist. Auch die von Klinikern vertretene Meinung, daß m.Gr. sei nur ein Syndrom, hinter dem sich Krankheitsprozesse verschiedener Natur verbergen, halten wir nicht für geeignet, eine Abklärung des Problems herbeizuführen. Dagegen erscheint es uns der klaren Verständigung und des einzuschlagenden therapeutischen Weges wegen zweckmäßig, Sarkome des Nasen-Rachenraumes als solche zu benennen und den Begriff des progredienten malignen Granuloms auf die nicht-blastomatösen Prozesse zu beschränken.

Mit WEGENER und den meisten Autoren des neueren, ganz überwiegend ausländischen Schrifttums sind wir der Meinung, daß das m.Gr. eine *rhinogene, systematisierte, allergisch-hyperergische Granulomatose* ist. Das histologische Bild mit den fibrinoiden Verquellungen, den eigenartigen histiocytären Granulationen, den Bindegewebsnekrosen und der häufig und zeitweise zu beobachtenden Gewebs eosinophilie sprechen eindeutig für den entzündlichen Charakter und mit großer Wahrscheinlichkeit für ein hyperergisches Geschehen. Wenn auch die einzelnen Symptome der geweblichen Reaktion streng genommen nicht patho-

gnomonisch für ein solches sind, so kommt ihnen in ihrer Gesamtheit und zusammen mit dem ganzen Krankheitsverlauf doch eine Beweiskraft zu. Die neuerdings erzielten, wenn auch bescheidenen Behandlungserfolge mit ACTH und Cortison (HULTBERG u. Mitarb. 1957) sprechen ebenso im gleichen Sinn, wie die häufig interkurrent auftretenden klinischen allergischen Symptome (Urticaria und flüchtige rheumatoide Gelenksbeschwerden). Auch die Tatsache, daß die Krankheit aus ihrem subseptischen Verlauf zeitweise und vor allem oft final in eine foudroyante Sepsis übergehen kann, läßt sich in diesem Sinne verwerten.

Beim m.Gr. finden wir nebeneinander klassische Bilder der Periarteriitis nodosa, rein nekrotisierende und betont proliferierende Angitiden sowie rheumatoide Granulome im Bindegewebe abseits von größeren Gefäßen. Auf Grund der histologischen Analyse sowohl der primären Nasen-Rachenveränderungen als auch der im Organismus verstreuten „Tochterherde“ besteht kein Zweifel darüber, daß pathogenetisch das m.Gr. in die Gruppe der hyperergischen Gefäßkrankheiten gehört. KLINGER sprach von einer Grenzform der Periarteriitis nodosa, RÖSSLE von einem gesteigerten Rheumatismus.

Der Beginn in den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraumes und die spätere Ausdehnung auf Organe, die sonst bei der Periarteriitis nodosa nur ausnahmsweise befallen werden, ist etwas so Ungewöhnliches, daß man unwillkürlich nach einer Erklärung sucht. Die anfängliche Beschränkung auf die oberen Luftwege läßt die Vermutung aufkommen, daß ein Zusammenhang mit den hier ständig ablaufenden Antigeneinwirkungen besteht. Die Anamnesen vieler Fälle beginnen mit der Angabe über gehäufte katarrhalische und katarrhalisch-eitrige Entzündungen dieser Region. Hier sind grundsätzlich die Voraussetzungen sowohl für eine zunehmende Sensibilisierung als auch für die Auslösung eines lokalen allergisch-hyperergischen Geschehens gegeben. Den hämolysierenden gelben Staphylokokken wird neuerdings (HULTBERG u. Mitarb.) eine ursächliche Bedeutung beigemessen. Es bleibt aber unklar, welcher zusätzlicher Faktor in nur so wenigen Fällen eine allgemeine Sensibilisierung des Gefäßbindegewebes zuläßt. Für die spätere so gesetzmäßige Organmanifestation ergibt sich als *ein* gemeinsames Prinzip die Tatsache, daß die ausgewählten Organe (Lunge, Darm, Nieren, Haut) alle mit einer Ausscheidungsfunktion betraut sind. In einem ähnlichen Zusammenhang hat RÖSSLE auf die Ausscheidungsnekrosen dieser Organe bei Vergiftungen hingewiesen.

Zusammenfassung

Das klinische und pathologisch-anatomische Bild des an sich seltenen, in letzter Zeit jedoch häufiger auftretenden progredienten malignen Granuloms der Nase wird an Hand von zwei eigenen Beobachtungen

geschildert. In Übereinstimmung mit den aus dem neueren, überwiegend ausländischen Schrifttum zusammengestellten Fällen erweist sich das maligne Granulom als eine im Nasen-Rachenbereich beginnende, später generalisierte nekrotisierende Granulomatose mit gesetzmäßiger Beteiligung ganz bestimmter innerer Organe. Neben den lokal destruierenden und gangränisierenden Veränderungen im Nasen- und Nebenhöhlenbereich stellen eigenartige verschwielte, manchmal demarkierte und sequestrierte, bis mandarinengroße Granulome der Lungen einen besonders auffälligen Sektionsbefund dar.

Histologische Charakteristika des Granulationsgewebes sind seine Beziehungen zu kleinen Gefäßen, vorwiegend Arterien, eine starke histiocytäre bzw. reticulumzellige Proliferation mit Bildung von zentral nekrotischen, riesenzellhaltigen Granulomen und die Neigung einerseits zur Verschielung, andererseits zum nekrotischen Zerfall.

Pathogenetisch und nosologisch gehört das maligne Granulom als Krankheit *sui generis* in die große Gruppe der hyperergischen Gefäßkrankheiten.

Summary

Two cases of malignant granuloma of the nose (Wegener's disease), studied at autopsy findings, are added to a total of 36 cases collected from the literature. In all these cases the primary lesion in the nose is followed by necroses and ulcers in the lung, spleen and kidney. The histological lesions are believed to be such of a hypersensitive angitis.

Literatur

AHLSTRÖM, C. G., K. LIEDHOLM u. E. TRUEDSSON: Respirato-renal type of polyarteritis nodosa. *Acta med. scand.* **144**, 323—332 (1953). — BANOWITSCH, M. M.: Periarteriitis nodosa. *Ann. intern. Med.* **16**, 1149—1179 (1942). — BECKER, W., K. DIEMER u. J. MATZKER: Zum Krankheitsbild des malignen Granuloms. *Z. Laryng. Rhinol.* **36**, 66—74 (1957). — BIGNAMI, A., u. A. FICARI: Sulla granulomatosi di Wegener. *Arch. ital. Anat. Istol. pat.* **30**, 75—94 (1956). — BRANDT, U.: Le granulom malin est-il une endomycose? *Acta otolaryng. (Stockh.)* **44**, 139—153 (1954). — FIENBERG, R.: Necrotizing and angitis of the lung. *Amer. J. clin. Path.* **23**, 413—428 (1953). — GODMAN, G. C., u. J. CHURG: Wegener's granulomatosis. *Arch. Path. Chicago* **58**, 533—553 (1954). — HOWELLS, G. H., and J. FRIEDMANN: Giant cell granuloma associated with lesions resembling polyarteritis nodosa. *J. clin. Path.* **3**, 220—229 (1950). — HULTBERG, S., HJ. KOCH, G. MOMBERGER u. G. MARTENSSON: Malignant granuloma. *Acta radiol. (Stockh.)* **47**, 229—248 (1957). — JOHNSON, S.: A case of Wegener's granulomatosis. *Acta path. microbiol. scand.* **25**, 573—584 (1948). — KLINGER, H.: Grenzformen der Periarteriitis nodosa. *Franfurt. Z. Path.* **42**, 455—480 (1931). — KRAUS, E. J.: Über ein eigenartiges Granulom der Nasen-, Rachen- und Mundhöhle. *Verh. dtsh. path. Ges.* **24**, 43—57 (1929). — LEGGAT, P. O., and E. W. WALTON: Wegener's granulomatosis. *Thorax* **11**, 94—100 (1956). — MCCART, H.: Malignant granuloma of the nose. *Canad. med. Ass. J.* **63**, 357—361 (1950). — PIQUET, J., et M. TUPIN: Le granulom malin de la face et du pharynx. *Ann. Oto-laryng.*

(Paris) **68**, 451—460 (1951). — RICH, A. R.: Zit. nach K. KÖHN u. H. H. JANSEN, Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder. Hrsg. von W. DOERR. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — RINGERTZ, N.: Enengartad form av periarteritis nodosa. Nord. Med. **36**, 2252—2253 (1947). — RÖSSLE, R.: Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündung. Virchows Arch. path. Anat. **288**, 780—832 (1933). — STRATTON, H. J., u. T. M. L. PRICE: Granuloma of the nose and periarteritis nodosa. Brit. med. J. **1953**, No 4802, 127—130. — VOGEL, G.: Zur nosologischen Stellung des Granuloma gangraenescens. Z. Krebsforsch. **58**, 689—706 (1952). — WEGENER, F.: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Niere. Beitr. path. Anat. **102**, 36—68 (1939). — WEINBERG, T.: Periarthritis nodosa in granuloma of unknown etiology. Amer. J. clin. Path. **16**, 784—791 (1946).

H. LAPP, Pathologisches Institut der Universität Gießen,
Klinikstraße 32 g