

Aus dem Pathologischen Institut der Wiener Gebietskrankenkasse für Arbeiter und Angestellte (Vorstand: Doz. Dr. ALEXANDRA PIRINGER-KUCHINKA) und aus der Kinderklinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. K. KUNDRATITZ)

Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung

Von

A. PIRINGER-KUCHINKA, I. MARTIN und O. THALHAMMER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. März 1958)

Im Jahre 1952 wurde unter dem Titel „Eigenartiger mikroskopischer Befund an excidierten Lymphknoten“ über eine Lymphknotenaffektion berichtet¹, die sowohl in histo-pathologischer als auch in klinischer Beziehung ein recht charakteristisches Bild bietet. Das damalige Krankengut betraf 16 Fälle, die in den folgenden Jahren um 46 weitere bereichert wurden, womit nunmehr ein Gesamtmaterial von 62 Personen mit einer Beobachtungsdauer bis zu 8 Jahren vorliegt².

Es sind durchwegs Lymphknoten der oberen Körperhälfte befallen (s. Tabelle 1), vor allem der Kopf-Halsregion, ihre Größe hält sich in

Tabelle 1. *Sitz der Lymphknoten*

Hals	Nacken Hinterkopf	Prä- und retro-auriculär	Axilla	Mehrere vorgenannte Stellen
21	9	5	12	15

mäßigen Grenzen, erbsen-, bohnen-, höchstens kirschgroß. Die Konsistenz ist etwas erhöht, die Schnittfläche für das freie Auge unauffällig.

Das mikroskopische Bild ist gekennzeichnet durch epitheloidzellige Elemente mit blauesinrotem Plasma, die besonders in der Rinde völlig regellos einzeln und in kleinen Gruppen über die Schnittfläche verstreut sind, ohne besondere Neigung zur Bildung von Knötchen oder zu nekrobiotischen Vorgängen, gelegentlich allenfalls zur Rückbildung mit Hyalinisierung. Der Kern ist bläschenförmig und chromatinarm mit deutlichem, oft großem und oxyphilem Kernkörperchen, Mitosen sind nicht besonders häufig. Der Plasmaleib kann mitunter phagocytierte Kerntrümmer enthalten, womit die Zelle ihre Abstammung von der großen Reticulumzelle des lymphatischen Gewebes dokumentiert. Bei Gitterfaserversilberung sind entsprechend dem epitheloiden Zusammenhang der Zellen nur ganz wenige oder keine argyrophilen Fasern, auch keine kollagenen nachweisbar (Abb. 1), aber häufig im Plasma silbergeschwärzte oder -gebräunte Einschlüsse, die vielleicht Propigment entsprechen; Pigment selbst findet man hingegen nicht. Bei Durchmusterung

¹ PIRINGER-KUCHINKA, A.: Verh. dtsch. Ges. Path. 1952, 352.

² MARTIN, I.: Verigg. der pathol. Anatomen Wiens, Sitzg. vom 26. Nov. 1957.

längerer Schnittserien kann man allenfalls auf eine Riesenzelle vom Langhans-Typ stoßen, doch ist das eine ausgesprochene Seltenheit. Soweit der charakteristische

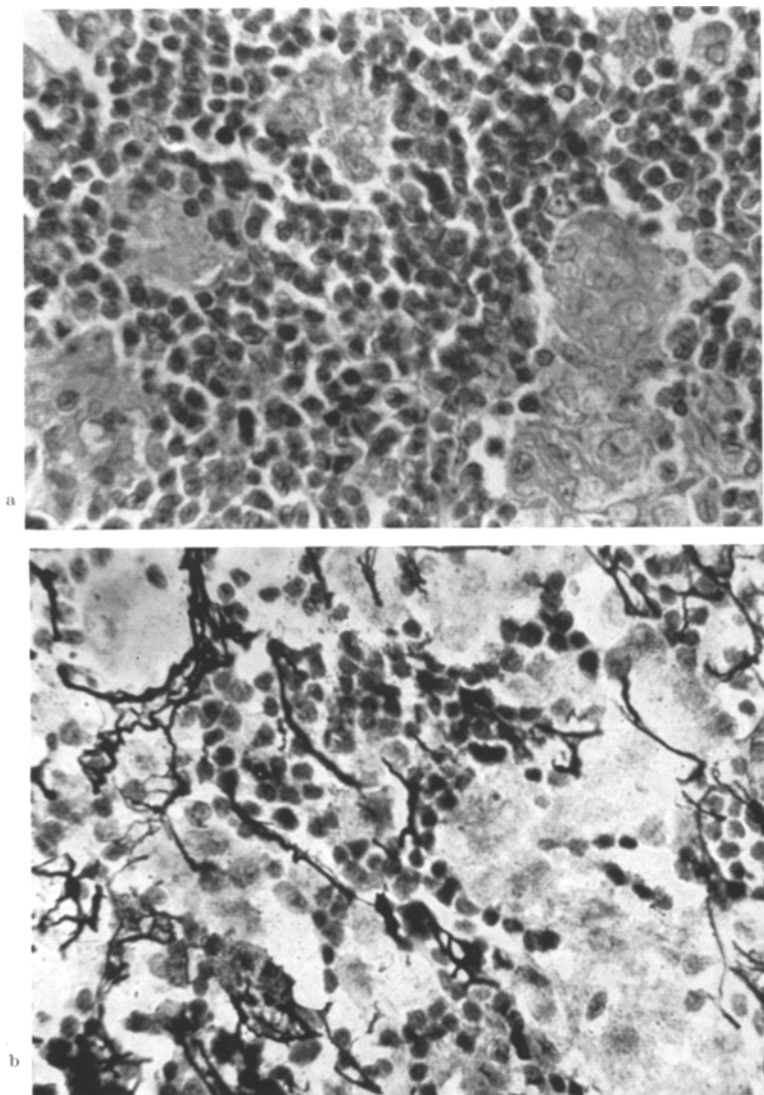


Abb. 1a u. b. Lymphknoten. a Epitheloidzellherdchen bei starker Vergrößerung, b Gitterfaserversilberung nach PAP

Befund; im übrigen bietet der Lymphknoten, offenbar je nach dem Stadium der Krankheit, kein ganz einheitliches Bild, häufig aber sieht man die Zeichen einer Hyperaktivität des lymphatischen Gewebes, die wohl als entzündlich, sei es nun

reaktiv oder resorptiv oder beides, aufzufassen ist. Die Kapsel kann zart oder verdickt und chronisch-entzündlich infiltriert sein, die Sinus sind oft ausgeweitet und zellig erfüllt, die Reaktionszentren können klein oder sehr stark ausgebildet sein, mit unscharfer Abgrenzung, Kernzerfall und Phagocytose sowie zahlreichen sog. lymphatischen oder lymphoblastischen Reizformen. Diese sieht man auch sonst in den Marksträngen, wobei zu betonen ist, daß sie keine gröberen Atypien zeigen, wie solche schließlich zur Bildung der Sternbergschen Riesenzelle des Lymphogranulom führen, was differentialdiagnostisch besonders wichtig ist. Im übrigen zelligen Gefüge sind die Plasmazellen meist stark vertreten, eosinophile Leukocyten in sehr wechselnder, niemals aber imponierender Anzahl.

Das klinische Bild ist, wie schon seinerzeit eingehend dargelegt und wie es jetzt an dem weit umfangreicheren Kollektiv sich bestätigt findet, auf seine Art ebenso charakteristisch wie das histologische. Es sind überwiegend jüngere Menschen befallen (s. Tabelle 2), Frauen über dreimal so häufig wie Männer, das Durchschnitts-

Tabelle 2

	Alter						Zusammen	Alters- durchschnitt
	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60		
♂	1	8	2	1	2	1	15	62
♀	—	5	17	14	9	2	47	
								24,6a } 32,7a } 30,8a

alter 30,8 Jahre. In etwa der Hälfte der Fälle war nur ein Lymphknoten vergrößert, in der anderen zwei oder auch mehrere; diese waren aber niemals so groß wie der eine exstirpierte. Der Sitz, wie schon erwähnt, in der oberen Körperhälfte mit besonderer Bevorzugung der Gegend hinter dem Kopfwender und des Nackens. Die Schwellung wurde fast immer zufällig beim Waschen entdeckt, sie war gewöhnlich nicht oder nur auf Druck leicht schmerzhaft. Meist waren die Patienten nicht nur durch ihr bloßes Vorhandensein, sondern auch durch eine gewisse merkbare Größenzunahme beunruhigt und veranlaßt, einen Arzt aufzusuchen, was 2—10 Wochen nach der Entdeckung der Schwellung geschah. Dabei war das Allgemeinbefinden in keiner Weise gestört, Fieber, Gewichtsabnahme oder ähnliche Krankheitszeichen fehlten vollkommen, und auch die unmittelbar vor oder nach der Drüsenexstirpation vorgenommenen Routineuntersuchungen wie Senkung, Blutbefund, Lungen-Röntgen, ergaben nichts besonderes, gelegentlich eine geringe Lymphocytose bzw. leichte Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen im Sternalpunktat. Hingegen zeigten alle Patienten eine gewisse anfällige Konstitution, sie gaben häufige Katarrhe der oberen Luftwege an, vor allem Angina; die Hälfte von ihnen war bereits tonsillektomiert, $\frac{1}{4}$ appendektomiert. Cariöse oder von Granulomen befallene Zähne wurden auch gelegentlich erwähnt und oft eine allergische Reaktionslage sowie Klagen über migräneartige Kopfschmerzen. Besonders bei den Frauen war ein bestimmter körperlicher Habitus bemerkenswert häufig anzutreffen, ähnlich dem sog. Botticelli-Typus und etwa ein Viertel der Fälle gab auch Hyperthyreose- oder mehr allgemein vegetativ-dystonische Beschwerden an. Übereinstimmend damit auch die seelische Konstitution, eine gewisse Labilität, eine Schwäche gegenüber den Anforderungen des Alltages, nicht recht definierbare Unzufriedenheit mit dem Arbeitsplatz und häufig Tränen bei der ohnehin mit Rücksicht und Anteilnahme durchgeführten Befragung.

Zur Beurteilung des weiteren *Verlaufes* stehen nunmehr bis zu 8 Jahre zur Verfügung mit dem gleichen Ergebnis wie bei dem ersten Bericht, nämlich daß es sich um eine durchaus *gutartige* Affektion

handelt. Alle Patienten leben und sind arbeitsfähig, im einzelnen: 51 von den 62 sind beschwerdefrei, und Lymphknotenschwellungen sind nicht mehr aufgetreten, zur Zeit der Exstirpation allenfalls leicht vergrößerte andere Lymphknoten haben sich innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten von selbst zurückgebildet. Sechs Patienten gaben an, später vorübergehend geringfügig vergrößerte Lymphknoten getastet zu haben, bzw. konnten wir vereinzelt selbst auch solche bei der Nachuntersuchung feststellen, ohne daß dabei irgendwelche Beschwerden bestanden oder sich ein Zusammenhang mit der damaligen Erkrankung ergab. Fünf Patienten klagten über vielfältige Beschwerden, die in ihrer oben geschilderten Konstitution begründet sind, der Zustand einer der älteren Frauen ist beeinträchtigt durch einen vor Jahren akquirierten Leberechinococcus.

Die der ersten Demonstration folgende überaus lebhafte Diskussion zeigt, daß einerseits das histologische Bild jedem erfahrenen Untersucher vertraut ist, über seine Deutung andererseits aber noch völlige Unklarheit herrscht. Die beschriebene Reaktion des reticulo-histiocytären Gewebes mit seiner beschränkten morphologischen Ausdrucksfähigkeit (ROULET) ist ja an sich durchaus keine spezifische; man findet sie in wechselnden Ausmaßen und mit mehr oder weniger großen Unterschieden bei allen möglichen Prozessen, z. B. bei Viruslymphadenitis, wie der sog. Katzenkratzkrankheit (HEDINGER), doch kommt es dort zu größeren Herden mit Neigung zu zentraler eitriger Einschmelzung; bei Tuberkulose besteht die Tendenz zu Knötchenbildung und herdförmiger Verkäsung; mehr Ähnlichkeit hat ein Frühstadium des Morbus Boeck oder des sog. Schüppelschen Lymphom (RANDERATH), wobei aber nicht die Außenzone bevorzugt, sondern die epitheloidzellige Reaktion mehr gleichmäßig über die ganze Schnittfläche des Lymphknotens verteilt ist. Auch können Reaktionen des lymphatischen Gewebes im Abflußgebiet maligner (bestrahlter) Tumoren (NADEL und ACKERMAN, SIEGMUND, SYMMERS, WUKETICH), auf bestimmte Impfungen, z. B. Typhusschutz- (ROULET), BCG-Impfung (HEDINGER), Mantoux-Probe oder Infektion mit abgeschwächten Tuberkelbakterien (SIEGMUND und SCHALLOCK) sehr ähnliche Bilder geben, doch ist in diesen Fällen der kausale Zusammenhang offenkundig. Ganz besonders hervorzuheben ist aber, daß auch im Frühstadium des Lymphogranulom analoge verstreute Reticulumzellwucherungen vorkommen können (LETTERER, MASSHOFF, BANG), da diese Diagnose ja im Gegensatz zu allen anderen mehr oder weniger ein Todesurteil bedeutet und — wenn sie auch nur als differentialdiagnostische Möglichkeit angeführt wird — die Lage des Patienten wie das Verhalten des Therapeuten grundlegend beeinflußt. Es sei daher nochmals darauf hingewiesen, daß über den in die Augen springenden epitheloidzelligen Wucherungen nicht das übrige Zellbild vernachlässigt werden soll (s. a. ROULET), insbesondere die sog. lymphatischen Reizformen hinsichtlich Neigung zu übermäßiger Größe, Atypie und Mitosenreichtum zu beachten sind. Selbstverständlich sind technisch einwandfreie Schnitte und ein entsprechender Zeitaufwand zu ihrer Begutachtung Voraussetzung, wobei auch die Ausschaltung der „Tageslaune“ (STERNBERG) eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Auch die Cytodagnostik kann hier als ergänzende Untersuchung wertvolle Dienste leisten, weil an den isolierten Zellen morphologische Einzelheiten und Abweichungen oft früher zu erfassen sind als im Schnitt; wie es denn auch gelegentlich vorkommt, daß die Diagnose gerade eines beginnenden Lymphogranulom früher aus dem Punktat als aus dem histologischen Schnitt gestellt wird.

Das einschlägige Schrifttum der Folgezeit hat die damaligen Ergebnisse teils uneingeschränkt, teils mit gewissen Vorbehalten bezüglich der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bestätigt. So haben BAMLER und SCHULTHESS gleichfalls über 16 analoge Fälle berichtet, die nach maximal 5jähriger Beobachtungszeit gesund geblieben sind und dem Prozeß, welchen sie für eine Reaktionskrankheit auf eine Vielzahl auslösender Faktoren halten, die Bezeichnung „subakute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“ gegeben. Auch ROULET erwähnt gleichartige Fälle mit einer Beobachtungsdauer von 3 Jahren, ebenso TRAUT-

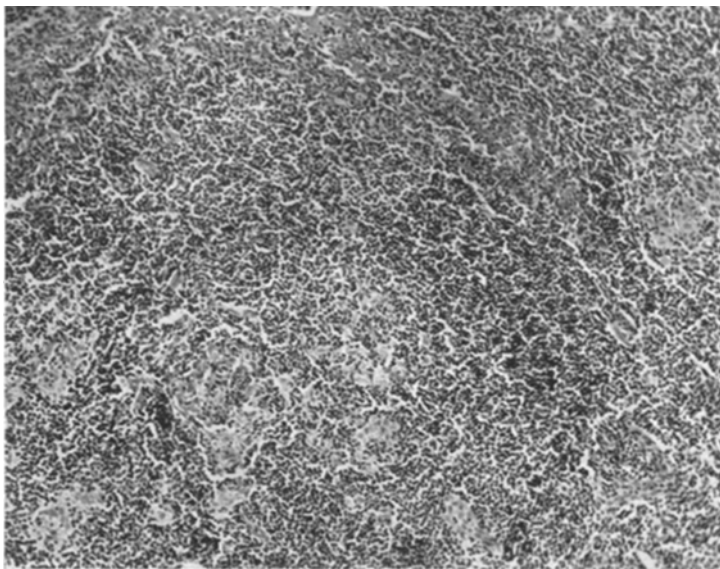


Abb. 2. Kleinherdige Epitheloidzellproliferationen in der Gaumenmandel eines 31jährigen Mannes bei schwacher Vergrößerung. Oben im Bilde bogenförmig ein Streifen kleinrundzellig durchsetztes Kryptenepithel

MANN mehr vom klinischen Standpunkt und unter dem Titel „benigne chronische Lymphomatose“, wobei beide Autoren die Schwierigkeiten der Diagnosestellung hervorheben. Nicht zuletzt sei darauf hingewiesen, daß die schon vor längerem von ROBB-SMITH angeführte „lymphoid-histiocytäre medulläre Reticulose“ vermutlich auch einschlägige Fälle beinhaltet, wenn auch die erwähnte Klinik einer langsam fortschreitenden schmerzhaften Lymphknotenschwellung von der unseren etwas abweicht, vor allem die Prognose seiner Fälle durchaus nicht immer gut ist.

Die Ätiologie des Lymphknotenprozesses wurde seinerzeit als noch völlig im Dunkeln liegend bezeichnet und nur soviel festgestellt, daß es sich um eine morphologisch und klinisch in gewissen Zügen *wohlcharakterisierte* und *gutartige* Affektion handelt, deren Eintrittspforte in Mund und Nase, insbesondere den Tonsillen, zu liegen scheint, in deren Abflußgebiet ja die bevorzugten Lymphknoten liegen; wir konnten übrigens an der Tonsille eines 31jährigen Mannes, die uns — leider ohne nähere Angaben — zuing, ganz dasselbe histologische Bild sehen wie in den Lymphknoten (Abb. 2). Weiters wurde festgestellt, daß bei

unseren Patienten eine gewisse Anfälligkeit gegenüber entzündlichen Erkrankungen besteht und überwiegend junge Menschen eines bestimmten Typus befallen sind, über die Art oder auch nur die Einheitlichkeit des ursächlichen Faktors aber nichts ausgesagt werden kann. Der Nachweis von Bakterien, insbesondere Tuberkelbacillen, Pilzen, Einschlußkörperchen oder Protozoen konnte im histologischen Schnitt nicht erbracht werden. Die an der Mayo-Klinik geübte Methode (McDONALD und WEED), eine Hälfte des Lymphknotens unfixiert und steril zur bakteriologischen, die andere fixiert zur histologischen Untersuchung zu verwenden bzw. eine Einsendung in dieser Form zu erreichen, war aus äußeren Gründen nicht durchführbar. Nicht unerwähnt mag bleiben, daß 12 unserer Patienten in der metallverarbeitenden Industrie, darunter Radio- und Glühlampenerzeugung, tätig sind, weil damit auch an das sog. Berylliumgranulom mit seiner histiocytären Wucherung zu denken war; doch konnte auch diesbezüglich kein positiver Befund erhoben werden.

Das bisnun besonders im deutschsprachigen Schrifttum herrschende völlige Dunkel bezüglich der Ätiologie des Prozesses scheint nunmehr erhellt worden zu sein: SIMM konnte nämlich bei Jugendlichen und Erwachsenen eine *glanduläre Form der erworbenen Toxoplasmose* beobachten und im Tierversuch auch den Erregernachweis erbringen, bei der das histologische Bild, welches als ungemein charakteristisch bezeichnet wird (SIMM, LANDAU) mit dem von uns beschriebenen übereinstimmt. Seine Entdeckung konnte von amerikanischer, skandinavischer, englischer und französischer Seite (Literatur bei SIMM 1956, BEVERLEY und Mitarbeiter 1958) bestätigt werden. Dementsprechend wurde unser Patientenmaterial so vollständig als möglich einer serologischen Untersuchung zugeführt, über deren eindrucksvolles Ergebnis im folgenden berichtet wird.

Der Protozoennachweis im histologischen Schnitt ist äußerst problematisch, die Abgrenzung gegenüber den gerade im Lymphknoten so häufig anzutreffenden Kerntrümmern besonders dem Nichtfachmann kaum möglich; auch SIMM selbst erbrachte den Nachweis nicht morphologisch, sondern experimentell, nur PINKERTON und STANTON konnten in Serienschnitten eines Lymphknotens Pseudocysten auffinden. Im Zusammenhang mit dem erwähnten Tonsillenbefund ist bemerkenswert, daß in der Tonsille eines an Toxoplasmose verendeten Hundes Toxoplasmen durch Tierversuch nachgewiesen werden konnten (COLE) und desgleichen im Speichel eines an Lymphknotentoxoplasmose erkrankten Kindes (CATHIE). Daß es sich bei unserem Krankengut um Menschen eines in gewisser Beziehung ähnlichen Typus handelt, legt die Vorstellung nahe, daß diese irgendwie anfälligen und labilen Individuen eine gewisse wenn auch milde Reaktion auf die Infektion mit Toxoplasmen zeigen, während mehr robuste Erwachsene sie oft ohne subjektive oder objektive Symptome zu überstehen scheinen, nach Art einer „stillen Durchseuchung“. Die Toxoplasmen haben ja eine relativ geringe Pathogenität gegenüber dem Menschen, was auch darin zum Ausdruck kommt, daß sie beim Erwachsenen selten schwerere Erkrankungen hervorrufen, beim abwehrschwachen Fetus aber so gut wie immer.

Da eine toxoplasmatische Genese ja in der Mehrzahl der Fälle erst nachträglich untersucht werden konnte, war der sicherste Nachweis, nämlich der des Erregers selbst, naturgemäß nicht mehr möglich, auch bei den frischen Fällen aus schon erwähnten äußeren Gründen nicht. Für die länger zurückliegenden Fälle, das Gros des Materials, war auch ein signifikanter Titeranstieg bei 2maliger Antikörperbestimmung im Abstand von 1—2 Wochen nicht mehr zu erwarten, womit diese an sich sehr verlässliche Methode ebenfalls nicht mehr angewandt werden konnte; die Erstellung einer Titerkurve war nur bei den letzten Fällen mit einem wenige Wochen zurückliegenden Erkrankungsbeginn sinnvoll. Es mußte daher versucht werden, für die Gesamtheit der Fälle statistisch nachzuweisen, daß die Toxoplasmose in der Genese der fraglichen Lymphadenitiden eine zahlenmäßig ins Gewicht fallende Rolle spielt. Handelte es sich bei den histologisch gleichartigen Lymphadenitiden um eine Lymphknotentoxoplasmose, so mußten in sämtlichen Fällen die Toxoplasmoseteste positiv ausfallen oder — unter Berücksichtigung der besprochenen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten — doch unter den Patienten eine bedeutend größere Zahl positiv reagieren, als der altersgemäßen Durchseuchung entspricht. Es wurden also alle Patienten zu einer Blutabnahme einberufen und ihr Serum im Sabin-Feldman-Test (Vitalfärbetest) und in der Komplementbindungsreaktion untersucht, was bei den insgesamt 62 Patienten nach mehrmaliger Aufforderung in 49 Fällen möglich war.

Der als ausschlaggebend zu bezeichnende *Sabin-Feldman-Test* (SFT)¹ verhielt sich folgendermaßen: Von 48 Patienten reagierten 45 eindeutig positiv, bei dem 49. war infolge Glasbruch der SFT nicht durchführbar, aber die Komplementbindungsreaktion so stark positiv, daß seine statistische Mitverwertung berechtigt erscheint. Somit ergibt sich, daß von den Patienten 94% ($93,88 \pm 3,42\%$) positiv reagierten. In einer Gruppe von Normalpersonen gleicher Altersverteilung — gleiches Durchschnittsalter ist keine erlaubte Vergleichsbasis — wären nach der an 1500 Personen mittels SFT festgestellten Durchseuchung unserer Bevölkerung² nur 57,1% ($\pm 7,1\%$) positiv reagierende zu erwarten gewesen. Da Diff 0,3678 größer ist als $3\sigma_{\text{Diff.}} = 0,23556$, ist damit bewiesen, daß zumindest bei einem zahlenmäßig sehr bedeutenden Teil der Fälle Toxoplasmose die Ursache der Lymphadenitis war. In Anbetracht der histologischen und klinischen Gleichartigkeit dürfte der Beweis für sämtliche Fälle als gültig anzusehen sein. Dieses Ergebnis wird in interessanter Weise gestützt durch die Altersverteilung der Patienten zur Zeit ihrer Erkrankung (Tabelle 3). Die prozentuelle Verteilung der

¹ Durchgeführt in der Wiener Universitäts-Kinderklinik.

² THALHAMMER, O.: Toxoplasmose bei Mensch und Tier, W. Maudrich-Verlag Wien 1957.

Tabelle 3. Verteilung der Patienten nach Test- und Erkrankungsalter

	11—20	21—30	31—40	41—50	> 51	Gesamt
Testalter, Fälle	10	7	21	6	5	49
davon positive	8	7	20	6	5	46
						(93,9%)
Erwartung positiver Fälle	2,97	4,137	13,083	4,128	3,345	27,663
						(57,1%)
Erkrankungsalter, Fälle	11	16	13	8	1	49
davon positive Fälle .	9	16	12	8	1	46
Prozent aller positiven						
Fälle	20	35	26	17	2	100
Zunahme der Durch-						
seuchung	22	29	11*	6*	—5*	

* Es wurden die mit dem Hauttest gewonnenen Durchseuchungsziffern eingesetzt, da mit dem SF-Test Jahrzehnte zurückliegende Infektionen nicht mehr 100%ig erfaßt werden (Versiegen der Antikörperproduktion).

Patienten nach Erkrankungsalter geht der von Altersstufe zu Altersstufe eintretenden Zunahme der Durchseuchung parallel. Die Zunahme der Durchseuchungsziffer von einer Altersstufe zur nächsthöheren spiegelt nun die Zahl der in der höheren Altersstufe neueintretenden subklinischen Infektionen wider oder anders ausgedrückt, die Wahrscheinlichkeit von Neuinfektionen in der entsprechenden Altersstufe. Es ist zu erwarten, daß die klinisch manifesten Toxoplasmainfektionen

Tabelle 4. Titerverteilung nach Erkrankungsdauer

Titer	im Jahr nach klinischem Beginn				
	1.	2.	3.—5.	> 5.	gesamt
1:4	—	—	1	—	1
1:16	—	1	—	1	2
1:64	1	6	10	10	27
1:256	3	—	—	1	4
1:1024*	9	1	1	—	11
Negativ	1	—	1	1	3
Gesamt	14	8	13	13	48*

* Ein Fall fehlt wegen Bruch der Serumprobe für SFT; KBR ++ pos.

in den einzelnen Altersstufen mit derselben Wahrscheinlichkeit, d. h. relativen Häufigkeit, auftreten. Das Ergebnis unserer Untersuchung entspricht dieser Erwartung. Der statistische Beweis für die ätiologische Bedeutung der Toxoplasmose bei unseren Lymphadenitiden wird weiter bestätigt durch die bei einer Nachuntersuchung festgestellten Antikörpertiter, geordnet nach Krankheitsdauer oder richtiger nach der Zeit die zwischen Beobachtung der Lymphadenitis und serologischer Prüfung verging (Tabelle 4). Handelt es sich bei den Lymphadenitiden

um eine toxoplasmatische Manifestation, so ist zu erwarten, daß Fälle mit relativ kurzer Krankheitsdauer hohe, solche mit längerer niedrigere Antikörpertiter aufweisen. Alle Patienten, deren Erkrankung weniger als ein Jahr vor der Testung begann, hatten hohe Titer, wie sie nur bei 1,8% der infizierten Normalpersonen (Durchseuchung) vorkommen. (Ein Patient in dieser Gruppe mit dem Titer 1:64 war genau 1 Jahr vor der Testung zur klinischen Untersuchung gekommen, hatte also eine relativ lange Krankheitsdauer.) Mit zunehmendem Abstand des Testes vom Beginn der klinischen Erscheinungen wurden niedrigere Titer in steigender relativer Häufigkeit festgestellt. Auch in diesem Punkt entspricht unser Ergebnis dem bei einer toxoplasmatischen Erkrankung zu erwartenden Resultat. Im gleichen Sinn sprechen die Titerkurven, die wir bei Patienten gewonnen haben, deren Erkrankung relativ kurze

Tabelle 5. *Titerverlauf bei relativ rezenten Fällen*

	Woche nach Beginn							
	1.	3.	4.	6.	7.	8.	9.	12.
Sch. K., 16a						1024		16384
D. L., 28a				1024				256
M. H., 35a				64			256	
R. H., 20a			16384		4096			
P. R., 17a		1024			4096			
T. K., 18a	16		256					

Zeit zurückliegt (Tabelle 5). In Verbindung mit der Krankheitsdauer beweisen sie schon an sich die toxoplasmatische Genese der fraglichen Erkrankung.

In den histologischen Präparaten jener 3 Lymphadenitiden, die im SFT negativ reagiert hatten, zeigten sich in 2 Fällen die Veränderungen im Vergleich zum übrigen Material nur sehr schwach ausgebildet, d. h. es waren nur ganz vereinzelte kleine epitheloidzellige Gruppen vorhanden; der dritte Fall muß aber — auch bei Kenntnis des negativen serologischen Testergebnisses — vom histologischen Standpunkt aus als unbedingt einschlägig bewertet werden. Die ersten beiden Fälle (vor 4 bzw. 1 Jahr beobachtet) lagen sozusagen nur am Rande des aus verständlichen Gründen eher weiter als zu eng gezogenen Kreises unseres Evidenzmaterials, und der negative serologische Befund beeindruckt daher nicht sonderlich. Bei dem dritten, vor 6 Jahren erfaßten Fall mit dem ganz charakteristischen, besonders deutlich ausgeprägten histologischen Bild und dem negativen serologischen Befund besteht auf Grund der bisherigen Erfahrungen über Toxoplasmose einerseits die Möglichkeit, daß ursprünglich vorhandene Antikörper im Laufe der 6 Jahre auf methodisch nicht mehr faßbare Konzentrationen abgesunken, die Tests also *wieder* negativ

Tabelle 6. *Ergebnis von SF-Test und KBR bei 59 Proben*

1. Serie		2. Serie		3. Serie		4. Serie		5. Serie		6. Serie	
SF	KBR	SF	KBR	SF	KBR	SF	KBR	SF	KBR	SF	KBR
1024	++	16384	++	1024	++	1024	++	16384	++	1024	++
1024	+	4096	++	64	++	64	++	1024	++	1024	++
256	+	4096	++	64	++	64	++	1024	++	1024	++
64	++	256	++	64	++	64	++	64	++	1024	++
64	++	256	++	64	++	64	++	64	++	64	++
64	neg.	256	++	16	++	64	++	64	++	64	++
64	neg.	64	++	16	++	64	++	64	++	64	++
64	neg.	64	E	16	++	64	+	64	++	neg.	neg.
16	neg.	64	++	neg.	neg.	4	neg.	64	++	/	++
*16	neg.	*16	++	*neg.	neg.	*neg.	neg.	neg.	neg.		

* Umgebungsuntersuchung ohne Lymphadenitis; E = Eigenhemmung.

geworden sind; es wäre aber auch denkbar, daß es sich um ein Individuum mit schlechter Antikörperproduktion handelt; für beide Möglichkeiten gibt es Beispiele, keine von beiden läßt sich aber exakt beweisen, womit auch die dritte Möglichkeit, daß es sich zwar um ein identisches histologisches Bild, aber nicht um eine Toxoplasmose handelte, offenbleiben muß. Daraus läßt sich in Anbetracht der übrigen Ergebnisse aber wohl kaum ableiten, daß das histologische Bild der Lymphknotentoxoplasmose uncharakteristisch sei.

Die *Komplementbindungsreaktion* (KBR)¹ wurde unabhängig vom SFT in 6 Serien durchgeführt, und zwar qualitativ nach der Kolmer-Methode mit Kältebindung über Nacht und, abgesehen von dem zur Erkennung einer Eigenhemmung bestimmten, in 2 Röhrchen pro Serum, das zweite je nach Ausfall des Vorversuches mit der halben Komplement- bzw. Amboceptorkonzentration des ersten; auf eine genaue quantitative Austitrierung der Sera wurde im Hinblick auf die gleichzeitige quantitative Untersuchung mittels des empfindlichen SFT und die nicht unbeträchtlichen Kosten verzichtet. Von insgesamt 59 Proben, davon 4 Umgebungsuntersuchungen und 6 Wiederholungen, zeigt die erste Serie erhebliche Unterschiede gegenüber dem Ausfall des SFT (Tabelle 6), was darauf zurückzuführen ist, daß erst eine geeignete Technik erarbeitet, vor allem die Kältebindung als der Wärmebindung überlegen erkannt werden mußte. Nachdem diese Schwierigkeiten überwunden waren, stimmten in den folgenden 5 Serien die Ergebnisse beider Reaktionen so gut wie vollständig überein, nur ein Serum mit dem SF-Titer 1:4 reagierte in der KBR negativ. Daraus ist ersichtlich, daß einerseits bei

¹ Teils mit dem frischen, teils mit dem lyophilisierten thermostabilen Toxoplasmaantigen nach THALHAMMER aus dem Serotherapeutischen Institut Wien, GmbH., ausgeführt im Pathologischen Institut des Hanusch-Krankenhauses.

Neueinführung der KBR auf Toxoplasmose auch in versierten Laboratorien zunächst eine Kontrolle durch den SFT unbedingt erforderlich ist, wenn man verlässliche Resultate erreichen will; andererseits geht aus den Resultaten hervor, daß mit dem neuen, u. W. derzeit einzig verfügbaren thermostabilen Antigen in der KBR auch Sera mit niederen und mittleren SF-Titern als positiv erkannt werden können, die bei Prüfung mit den meisten derzeit im Gebrauch stehenden Antigenen negativ reagiert hätten. Das hier verwendete Antigen vermag, entsprechende Technik vorausgesetzt, sämtliche Sera mit SF-Titer 1:64 oder mehr, 90 % derjenigen mit SF-Titer 1:16 und 50 % derjenigen mit SF-Titer 1:4 zu erfassen; ist annähernd solche Übereinstimmung erreicht, so kann ein Laboratorium weiterhin auf die Kontrolle durch den SFT verzichten. Stets sollte dann aber gleichzeitig der Hauttest ausgeführt werden, nicht nur zur Selbstkontrolle, sondern auch um darüber hinaus auch latente Infektionen mit niederem SF-Titer restlos zu erfassen; letztere spielen bei der Feststellung von Durchseuchungsziffern eine erhebliche Rolle. (Die von allen unseren Seren gleichzeitig angestellte Reaktion auf heterophile Antikörper nach HANGANUTZIU-DEICHER war stets negativ.)

Das Ergebnis der Nachuntersuchung der seinerzeit vorgestellten und später noch hinzugekommenen nun insgesamt 62 Fälle einer Lymphadenitis mit kleinherdiger epitheloidzelliger Wucherung und Bevorzugung der Hals-Nackenregion ist somit folgendes: Es handelt sich um einen gutartigen Prozeß, als dessen Ätiologie serologisch mittels des SFT und der KBR *Toxoplasmose* glaubhaft gemacht werden konnte. Der Umstand, daß aus dem Biopsiematerial eines einzigen pathologischen Institutes — mit allerdings ungewöhnlich hohem Anteil der „kleinen Chirurgie“ am operativen Eingang — im Laufe von 8 Jahren über 60 Fälle gesammelt werden konnten, spricht dafür, daß es sich um eine nicht seltene Krankheit handelt. Ihre Erkennung ist vor allem deshalb wichtig, weil damit die Gutartigkeit des Leidens festgestellt und eine beginnende Lymphogranulomatose ausgeschlossen werden kann; von besonderer Bedeutung ist sie aber auch bei Frauen im Hinblick auf eine etwa koincidierende Gravidität. Daß die Diagnose histologisch mit einer großen Treffsicherheit gestellt werden kann, beweist das vorliegende Material, welches ohne jede ätiologische Kenntnis gesichtet und von anderen ähnlichen Affektionen abgegrenzt, als eine Art gelungener Blindversuch betrachtet werden kann. Das *charakteristische histologische Bild* zusammen mit einem *positiven serologischen Test*, dessen Titerhöhe in Übereinstimmung zur Krankheitsdauer steht, gegebenenfalls mit nachgewiesenem Titeranstieg im weiteren Verlaufe, lassen die Diagnose hinreichend gesichert erscheinen, wo es technisch durchführbar ist, wird man auch den Tierversuch heranziehen.

Zusammenfassung

Die 1952 als besonderes klinisches Krankheitsbild mit charakteristischem histologischem Befund vorgestellte, später von anderer Seite als „Subacute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“ bezeichnete gutartige Lymphknotenaffektion umfaßt nunmehr ein Patientengut von insgesamt 62 Personen im Durchschnittsalter von 30,8 Jahren mit einer Beobachtungszeit bis zu 8 Jahren. Frauen sind etwa 3mal häufiger betroffen als Männer, und es herrscht ein bestimmter anfälliger Konstitutionstypus vor. Im histologischen Bild beeindruckt eine kleinherdige epitheloidzellige Proliferation besonders in den peripheren Lymphknotenanteilen, doch ist darüber das sonstige Zellbild nicht zu vernachlässigen, was besonders im Hinblick auf ein histologisch ähnliches Frühstadium des Lymphogranulom hervorzuheben ist. 49 Patienten wurden mittels Sabin-Feldman-Test und Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose nachuntersucht, wobei 46 (= 94%) positiv reagierten und bei den erst wenige Wochen bis Monate zurückliegenden Erkrankungsfällen typische Titerkurven, bei jenen mit einer Krankheitsdauer unter 1 Jahr auffällig hohe Titerwerte festgestellt werden konnten. Da bei einer Gruppe von Normalpersonen gleicher Altersverteilung nach der örtlich bestehenden Häufigkeit latenter Toxoplasmoseinfektionen nur 57% positive Reaktionen zu erwarten gewesen wären, ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Differenz. Damit erscheint der Beweis erbracht, daß es sich bei der bisher ätiologisch völlig unklaren Lymphknotenaffektion um eine *Lymphknotentoxoplasmose* handelt, wie sie von SIM beschrieben und tierexperimentell nachgewiesen wurde. Die Komplementbindungsreaktion mit einem neuen thermostabilen Trockenantigen erwies sich als sehr verlässliche Untersuchungsmethode und zeigte weitestgehende Übereinstimmung mit dem Sabin-Feldman-Test.

Summary

In 1952 a special type of benign lymphadenitis was demonstrated, with a particular clinical feature and histological picture, which afterwards was given the name "Subacute lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka". Now there are 62 patients who have been kept under observation up to until 8 years, women being more commonly affected than men, in the ratio of about 3 to 1, the average age of the total 30,8 years. A certain delicate constitutional type of increased susceptibility is prevalent. The microscopic picture of the lymph node is characterized by single or small groups of epitheloid reticulum cells scattered especially throughout the peripheric parts of the lymph node, but also the other cells must be checked carefully to exclude an early stage of HODGKIN's disease. In 49 of the patients the Sabin-Feldman-test and the comple-

ment-fixation-test for toxoplasmosis could be done afterwards, the results being positive in 46 (= 94%) cases, with typical titre curves in the more recent ones, those only some weeks or a few months after the beginning of illness, and with remarkably high titres in the cases with illness not longer ago than one year. Since in a comparative group of normal persons of the same age the positive titre to be expected in this country is only 57%, the difference has a high statistic significance. Thus the *toxoplasma-tic aetiology* of the hitherto obscure lymphadenitis is proved, according to SIM's description and experimental identification of lymph gland swelling in toxoplasmosis acquisita. The complement-fixation-test with a new heat-stable dried antigen proved to be a very reliable method, its results agreeing in a high degree with those of the Sabin-Feld-mantest.

Literatur

BAMLER, H., u. G. V. SCHULTHESS: Die subakute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis „Piringer-Kuchinka“. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 1070. — BANG, F.: Réticulose médullaire focale, son importance pour le diagnostic de la toxoplasmose et de la lymphogranulomatose dans la forme prolongée. Bull. Ass. franç. Cancer **44**, 60 (1957). — BEVERLEY, I. K. A., J. P. CALEY and A. J. N. WARRAK: Lymphadenopathy in toxoplasmosis. J. clin. Path. **11**, 119 (1958). — CATHIE, J. A. B.: Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. Lancet **1954 II**, 115. — COLE, C. R., J. A. PRIOR, F. L. DOCTON, D. M. CHAMBERLAIN and S. SASLAW: Toxoplasmosis. III. Study of families exposed to their toxoplasma-infected pet dogs. Arch. intern. Med. **92**, 308 (1953). — HEDINGER, CH.: Die histologischen Veränderungen bei der sog. Katzenkratzkrankheit, einer benignen Viruslymphadenitis. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 159 (1952). — Zur Histopathologie der sog. Katzenkratzkrankheit, einer benignen Viruslymphadenitis. Schweiz. Z. Path. **15**, 622 (1952). — LANDAU, A.: Glandulär form av toxoplasmos hos barn. Nord. Med. **46**, 1575 (1951). — LETTERER, E.: Zit. bei MASSHOFF. — MASSHOFF, W.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 360. — MC DONALD, J. R., and L. A. WEED: Problems concerned with the histologic diagnosis of the tuberculosis of lymph nodes. Amer. J. clin. Path. **21**, 223 (1951). — NADEL, E. M., and L. V. ACKERMAN: Lesions resembling Boeck's sarcoid in lymph nodes draining an area containing a malignant neoplasm. Amer. J. clin. Path. **20**, 952 (1950). — RANDEKATH, E.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 359. — ROBB-SMITH, A. H. T.: Reticulosis and reticulosarcoma: histological classification. J. Path. Bact. **47**, 457 (1938). — Recent advances in clin. Path., p. 350. London: Churchill 1947. — ROULET, F. C.: Beiträge zur Differentialdiagnose retikulärer Zellwucherungen in Lymphknoten. Mod. Probl. Pädiat. **1**, 706 (1954). — SIEGMUND, H.: Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 357. — SIEGMUND, H., u. G. SCHALLOCK: Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 357. — SIM, J. CHR.: Epidemiological aspects of toxoplasmosis. Intern. Congr. Pediatrics Rept. Proc. 6. Congr. Zürich 1950. — Acquired toxoplasmosis. J. Amer. med. Ass. **147**, 1641 (1951). — Studies on acquired toxoplasmosis. II. Report of a case with pathological changes in a lymph node removed at biopsy. Acta path. microbiol. scand. **30**, 104 (1952). — Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa: Clinical and pathological aspects. Ann. N. Y. Acad. Sci. **64**, 185 (1956), Literatur. — L'état actuel de la toxoplasmose acquise humaine; isolement du para-

site du ganglion ou du tissu musculaire. *Pédiatrie* **11**, 902 (1956). — STANTON, M. F., and H. PINKERTON: Benign acquired toxoplasmosis with subsequent pregnancy. *Amer. J. clin. Path.* **23**, 1199 (1953). — STERNBERG, C.: Mündl. Überlieferung. — SYMMERS, W. St.: Localized tuberculoid granulomas associated with carcinoma. *Amer. J. Path.* **27**, 493 (1951). — TRAUTMANN, F.: Benigne chronische Lymphomatose. *Ärztl. Wschr.* **1954**, 1093, 1113. — WUKETICH, St.: Zur Kenntnis der epitheloidzelligen Reaktion. *Wien. klin. Wschr.* **1958**, 127.

Dozent Dr. A. PIRINGER-KUCHINKA, Hanusch-Krankenhaus,
Wien XIV Heinrich Collin-Str. 30