

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)
und dem Hygiene-Institut (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. EYER),
Medizinisch-parasitologische Abteilung (Leiter: Prof. Dr. G. PIEKARSKI),
der Universität Bonn

Über die Lymphknoten-Toxoplasmose der Erwachsenen

Von

FERDINAND ROTH und GERHARD PIEKARSKI

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Januar 1959)

Unter den verschiedenen der Toxoplasmose der Erwachsenen zugeschriebenen Krankheitsbildern (akute exanthematische Form, zentralnervöse Form, vorwiegend pulmonale oder enteritische Form) hat die oligosymptomatische Lymphadenopathia toxoplasmotica durch die Untersuchungen von SIM (1950) die größte Beachtung erlangt. 13 Fälle von Lymphknotenerkrankungen, die von uns histologisch, serologisch und zum Teil auch durch Tierversuche überprüft werden konnten, geben uns Veranlassung, zur Frage der Lymphknoten-Toxoplasmose Stellung zu nehmen.

Die Diagnose der offenbar immer gutartig und symptomarm verlaufenden Lymphknotenerkrankung bei der Toxoplasmose stößt jedoch nach wie vor auf gewisse Schwierigkeiten:

1. Es wird von den klinisch tätigen Ärzten zu wenig an die Erwachsenen-Toxoplasmose, insbesondere die Lymphknotenform gedacht.

2. Der histologische Untersuchungsbefund entnommener Lymphknoten findet im Hinblick auf eine Toxoplasmose durch die begutachtenden Pathologen differentialdiagnostisch zu wenig Berücksichtigung. In den Befundberichten wird die Toxoplasmose nur selten erwähnt. Für den Histopathologen erhebt sich deshalb die Frage, ob es überhaupt ein spezifisches Bild der Lymphadenopathia toxoplasmotica gibt.

3. Die Spezifität und damit zusammenhängend die diagnostische Verlässlichkeit der serologischen Untersuchungsmethoden auf Toxoplasmose wird immer wieder diskutiert.

Alle diese Tatsachen lassen es nützlich erscheinen, die von uns auch an einem relativ kleinen Untersuchungsgut gemachten besonderen Erfahrungen und Beobachtungen mitzuteilen.

Die Lymphknoten-Toxoplasmose der Erwachsenen im Schrifttum

SIM (1950) hat zuerst auf diese besondere, symptomarm verlaufende Form der Lymphknoten-Toxoplasmose aufmerksam gemacht. Nächst ihm haben sich vor allem GARD und MAGNUSSON (1950, 1951), WAHLGREN (1951), STANTON und PINKERTON (1953), SKIPPER, BEVERLEY und BEATTIE (1954), CATHIE (1954), GRÖNROOS, OLLILA und SAXÉN (1955) um die Beschreibung und Diagnostik des Krankheitsbildes verdient gemacht. Während die exanthematische und encephalitische Form als selten gelten, wird die lymphoglanduläre Form allgemein als häufig bezeichnet. THALHAMMER (1957) meint, daß die Lymphadenopathie „die häufigste Form“ der erworbenen Toxoplasmose Erwachsener darstellt. Zuletzt haben wohl KABELITZ (1958), BEVERLY, CALEY und WARRACK (1958), PIRINGER-KUCHINKA, MARTIN und THALHAMMER (1958) sowie E. und L. SAXÉN und GRÖNROOS (1958) hierüber berichtet.

SILM (1954) teilt die lymphonoduläre Toxoplasmose in 3 Gruppen ein:

1. Die akute febrile Lymphadenitis mit Schüttelfrost, Temperaturen zwischen 38 und 40° und einer Dauer von 2—4 Wochen.

2. Die afebrile Form, bei der die Vergrößerung der Lymphknoten den einzigen klinisch auffälligen Befund ausmacht.

3. Die subklinische Verlaufsform: Angehörige von manifest erkrankten Patienten weisen Lymphknotenschwellungen auf.

SILM gibt an, daß in allen 3 Gruppen die Lymphknoten hasel- bis walnußgroß, glatt, fest und frei beweglich seien. Gewöhnlich sind sie indolent, manchmal aber in den ersten Krankheitswochen auch schmerzhaft. Die Lymphknotenschwellung kann universell sein. In der Mehrzahl der Fälle sind die Lymphknotengruppen im Nacken, am Hals, in den Achselhöhlen, in der Inguinalgegend oder auch im Mediastinum bevorzugt bzw. isoliert befallen. Selten wird eine Milzvergrößerung beobachtet. Die Lymphknotenschwellung kann 6 Monate und länger bestehen bleiben. Die Krankheit verläuft gutartig und heilt vollständig ab. Die Rekonvaleszenz ist durch anhaltende Müdigkeit bestimmt.

Blutbild und Blutsenkung sind ohne stärkere Abweichungen (keine Anämie, keine Leukocytose, keine Verschiebung der Thrombocytenzahl). In einigen Fällen wurde eine relative Lymphocytose mit 60—80% vermerkt. Häufig sollen atypische Zellen wie bei der Mononucleosis infectiosa auftreten.

Der *Sabin-Feldman-Test* (SFT) steigt im Beginn der Erkrankung ziemlich rasch auf Werte von 1:1250 bis 1:12800. Die KBR erreicht Titer von 1:32 bis 1:128. Die Paul-Bunnell-Reaktion ist stets negativ.

Die *histologische* Untersuchung bioptisch entnommener Lymphknoten „zeigt ein so charakteristisches Bild, daß eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose durch diese allein gestellt werden könnte“ (SILM). Charakteristisch sind: Reticuläre Hyperplasie, Entwicklung großer Reaktionszentren, Auftreten reichlich blauer Granula freiliegend und in Histocyten phagocytiert (Phagocytose großer Mengen von Kerntrümmern), granulomartige oder herdförmige Gruppierung vergrößerter eosinophiler Histocyten, vielkernige Riesenzellen (an Langhanssche Riesenzellen erinnernd), keine stärkere Störung der Lymphknotenstruktur, wenigstens der Vorgang über das ganze reticuloendotheliale Stroma verstreut und nicht auf die Lymphsinus beschränkt ist.

Nach Ansicht von STANTON und PINKERTON ist die Kombination dieser Veränderungen für keine andere Krankheit typisch, noch scheint sie ganz unspezifisch zu sein („In our opinion, the combination of these changes is not typical of any other disease, nor does it seem entirely non-specific“).

BEVERLEY, CALLEY und WARRACK (1958) bezeichnen das histologische Bild ihres Falles als „medulläre lympho-histiocytäre Retikulose“ nach ROBB-SMITH (1947) mit lebhafter Wucherung eosinophiler, ein- und mehrkerniger epitheloider Reticulumzellen ohne Verkäsung. Die Ansammlung epitheloider Zellen soll stellenweise an das Boecksche Sarkoid erinnern. Die Veränderungen sind nach ihrer Auffassung „of a non-specific or reactive character“. Sie halten eine histologische Diagnose auf Lymphknoten-Toxoplasmose nur dann für möglich, wenn Parasiten nachgewiesen werden. Selbst haben sie Pseudocysten nicht gefunden.

ROBB-SMITH, der das Material von BEVERLEY und BEATTIE (1958) zum Teil histologisch überprüft hat, setzt die Lymphknotenveränderungen ebenfalls in Analogie zu seiner „lympho-histiocytären medullären Retikulose“. Ähnliche Befunde bestanden in von ihm mikroskopisch kontrollierten Fällen von SILM und BANG. Diese sprechen von einer herdförmigen medullären Retikulose. ROBB-SMITH meint, „the reaction, although characteristic, is non specific“.

KABELITZ (1958) bezeichnete die von ihm an Lymphknotenpunktaten erhobenen Befunde als Ausdruck „einer unspezifischen floriden Entzündung“. Der Erregernachweis war ihm nicht möglich. Er betont aber, daß offensichtlich ein Zusammenhang der „Akuität“ der Lymphadenitis und der Höhe der Antikörperbildung bestehen müsse. Die Schwankungen der Titerhöhe des SFT und der KBR gingen parallel den klinischen Erscheinungen.

PIRINGER-KUCHINKA (1958) meint mit ihren Mitarbeitern MARTIN und THALHAMMER, daß der histologische Befund der Lymphknoten-Toxoplasmose charakteristisch sei. Das histopathologische Bild entspreche dabei durchaus den viel diskutierten Lymphknotenveränderungen.

gen, die PIRINGER-KUCHINKA unter dem Titel „Eigenartiger mikroskopischer Befund an excidierten Lymphknoten“ erstmalig 1952 der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vorgestellt hat. Die cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung PIRINGER-KUCHINKAS ist als „subakute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“ in die medizinische Weltliteratur eingegangen. Zusammen mit I. MARTIN und O. THALHAMMER (1958) konnte sie nunmehr mittels serologischer Untersuchungen „gläubhaft“ machen, daß ihre als etwas „Eigenes, Besonderes“ (1952) in der Diskussion verteidigte Lymphadenitis ätiologisch auf die Toxoplasmose zurückzuführen ist. Das Patientengut von insgesamt 62 Personen mit einem Durchschnittsalter von 30,8 Jahren und einer Beobachtungszeit bis zu 8 Jahren wurde überprüft. In 49 Fällen war eine Nachuntersuchung mit dem SFT und der KBR auf Toxoplasmose möglich. 46 (= 94%) reagierten positiv. Frischere Erkrankungsfälle zeigten typische Titerkurven. Fälle mit einer Krankheitsdauer unter 1 Jahr hatten auffällig hohe Titerwerte. Gegenüber der örtlich bestehenden Häufigkeit latenter Toxoplasmainfektionen mit nur 57% positiven Seroreaktionen liegt damit eine statistisch signifikante Differenz vor. Die Autoren sehen darin den Beweis, daß die bislang ätiologisch unklare „subakute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“ der Lymphknoten-Toxoplasmose entspricht, wie sie von SIM beschrieben und tierexperimentell nachgewiesen worden ist. Der Erregernachweis war PIRINGER-KUCHINKA u. Mitarb. weder im histologischen Schnittpräparat noch aus äußeren Gründen durch den Tierversuch möglich. Sie bezeichnen den morphologischen Protozoennachweis als außerordentlich problematisch, da die Abgrenzung gegenüber den gerade im Lymphknoten so häufig anzutreffenden Kerntrümmern kaum möglich sei.

Der *Erregernachweis* im extirpierten Lymphknoten gelingt im Anfang nicht. 6–8 Wochen nach Konstatierung der Krankheit sollen aber nach SIM regelmäßig Toxoplasmen aus den Lymphknotenbiopsien zu isolieren sein. In einem Fall war dies SIM sogar 6 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome möglich. Über die Tierpassage ist der Parasitennachweis gelungen: SIM, STANTON und PINKERTON, LELONG-DESMOMTS sowie BEVERLEY und BEATTIE. FRANKE und HORST wiesen die Toxoplasmen im Punktat der befallenen Lymphknoten mikroskopisch nach. STANTON und PINKERTON fanden bislang als einzige in ihrem Fall eine Pseudocyste in einem peripheren Lymphsinus eines Lymphknotens.

Eigene Beobachtungen¹

Die 13 von uns untersuchten Fälle wurden teils auf Grund der histologischen Befunde, teils der serologischen Ergebnisse als Toxoplasmose angesprochen. Nur über einen besonderen Fall soll weiter unten ausführlicher berichtet werden, da er hinsichtlich der Diagnostik aufschlußreich erscheint. Eine Gesamtübersicht gibt Tabelle I.

Der Patientenkreis setzt sich aus 10 weiblichen und nur 3 männlichen Individuen zusammen. Das Durchschnittsalter beträgt 23,3 Jahre (zwischen 15 und 36 Jahren). Bevorzugt befallen sind mit 9 Fällen die Lymphknoten am Hals, besonders im Nacken. Nur in 2 Fällen bestand eine allgemeine Lymphknoten-schwellung. In 2 Fällen waren allein die Leistenlymphknoten betroffen.

Die klinische Verdachtsdiagnose lautete in der Mehrzahl der Fälle auf Tuberkulose, Lymphogranulomatose oder unklare Lymphknotenerkrankung, infektiöse Mononukleose, Systemerkrankung mit Myokarditis und Hidradenitis.

Die histopathologische Beurteilung schwankte zunächst meist zwischen unspezifischer Hyperplasie, beginnender Lymphogranulomatose, infektiöser Mononukleose, Retikulose, Toxoplasmose. Mit zunehmender Erfahrung wurde aber die Toxoplasmose allein zur Diskussion gestellt und immer durch die relativ sehr

¹ Die gesamten der Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung von Frau Dr. med. MARGARETE ROTH, geb. MEISEL, und Fräulein Dr. rer. nat. MARGARETHA SAATHOFF durchgeführt, denen für ihre wertvolle Hilfe auch an dieser Stelle gedankt sei.

Tabelle 1

Fall	Nr.	Alter Ge- schlecht	Lokali- sation	Klinische Diagnose	Seroreaktionen		Bemerkungen
					SFT	KBR	
1	B 283/53	27, ♂	Hals, Nacken	infektiöse Mononukleose	1:2000	1:5	Titerkurve s. Abb. 5
2	A 9088/57	36, ♀	allgemein	Pfeiffersches Drüsenfieber	1:64000	1:80	
3	A 9621/57	19, ♀	Hals	Lymphogranulom, unspezifische Entzündung	1:16000	1:20	
4	A 7488/57 A 3320/58	21, ♂	Leiste	Tuberkulose, Neo- plasma	1:16000	1:10	
5	A 4191/58	28, ♀	Hals, Nacken	Tuberkulose	1:64000	1:20	
6	A 4661/58	25, ♀	Nacken	entzündliche Reaktion	1:64000	—	s. Abb. 4
7	A 6479/58	17, ♂	Leiste	Myokarditis, Systemerkrankung	1:64000	1:40	Tierversuch posi- tiv, Abb. 3 und 6—8
8	A 6189/58	15, ♂	Hals	Tuberkulose, Lymphogranulom	1:64000	1:80	Abb. 1 und 2
9	A 8131/58	28, ♀	Achsel	unklare Lymph- knotenerkrankung	1:64000	1:80	
10	A 9632/58	25, ♀	Nacken, Achsel, multipel	Lymphogranulom	1:16000	—	
11	A 9712/58	21, ♀	Hals	unklare Lymph- knotenerkrankung	1:64000	1:40	Tierversuch positiv
12	A 10978/58	22, ♀	Nacken	unklare Lymph- knotenerkrankung	1:16000	1:40	
13	A 10837/58	19, ♀	Nacken	Drüsentuberkulose	1:64000	1:160	

hohen Antikörpertiter bei den serologischen Untersuchungen bestätigt. Die endgültige Diagnose stützt sich also auf das histologische Bild, die Serumreaktion und eventuell auf den Tierversuch, die wir getrennt besprechen wollen.

a) Mikroskopische Befunde. Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen können für alle 13 Fälle übereinstimmend charakterisiert werden:

1. Die *Lymphknotenkapsel* weist eine mehr oder minder starke entzündliche Zellinfiltration auf unter besonderer Mitbeteiligung gewuchelter Histiocyten.

2. Die *Lymphsinus* sind in manchen Fällen von gewucherten Reticulumzellen ausgefüllt. Der Befund ist nicht regelmäßig ausgebildet. Eine stärkere Leukocyteninvasion besteht nicht.

3. In den *Marksträngen* ist eine starke Wucherung der Reticulumzellen vorhanden. Diese haben epitheloidzelligen Charakter mit einem eosinophilen Protoplasma und bläschenartigen Kernen. Die *epitheloide Zellproliferation* ist besonders auffallend, ja geradezu *kennzeichnend*. Oft ist sie diffus verstreut, vielfach aber bandartig oder herd- und gruppenförmig geordnet mit Verdrängung der Lymphocyten (Abb. 1). Zur Ausbildung epitheloidzelliger Tuberkel kommt es jedoch nicht. Riesenzellen, die dem Langhans-Typ nahekommen, sind nur vereinzelt

vorhanden. Eine Wucherung der Reticulumfasern besteht nicht. Eher liegen Lücken und Aussparungen des reticulären Faserwerkes vor im Bereich der gewucherten Reticulumzellen. Darüber hinaus sind in den Marksträngen anders geartete Zellen kaum vorhanden. Insbesondere fehlen Plasmazellen, neutro- und eosinophile Leukocyten fast völlig. Die Struktur des Lymphknotens ist durch die Proliferation der Reticulumzellen aufgelockert. Sie ist aber keineswegs nennenswert verändert wie bei der Lymphogranulomatose oder einem Morbus Boeck. Der Befund entspricht also der „lymphoid-histiocytären medullären Retikulose“ nach ROBB-SMITH.

4. Die Noduli lymphatici oder *Rindenknötchen* sind meist vergrößert im Sinne einer follikulären Hyperplasie mit Ausbildung sehr großer Reaktionszentren („lympho-histiocytäre follikuläre Retikulose“ nach ROBB-SMITH). Sie sind aber nie so groß wie bei Brill-Symmerscher Krankheit. Ihre Begrenzung ist unscharf. Schalenartige konzentrische Umlagerung durch verdrängte Lymphocyten gibt es kaum. Eher hat die Zellproliferation im Rindenknötchen eine lockere Verbindung mit den extranodulären Epitheloidzellwucherungen (Abb. 1). Verschiedenartigste Mitosen sind meist in beträchtlicher Zahl zu beobachten.

5. Der *auffallendste* Befund besteht in der Anwesenheit massenhafter „Granula“ oder sog. „*tingibler Körperchen*“ (FLEMMING). Sie finden sich in besonderer Dichte in den Keimzentren, aber auch im Bereich der herdförmigen Epitheloidzellwucherungen des Markes. Sie färben sich mit Kernfarbstoffen, so auch bei der Feulgen-Reaktion, stets an und liegen vielfach intracellulär in geblähten Reticulumzellen, aber auch extracellulär diffus verstreut zwischen den gewucherten eosinophilen epitheloiden Zellformen. Im Hämatoxylin-Eosin- und Giemsa-Präparat zeigen sie folgende Besonderheiten:

a) In den Reaktionszentren und auch in den außerhalb gelegenen Epitheloidzellgruppen finden sich oft extracelluläre sichel- und halbmondförmige, mit Kernfarbstoffen anfärbbare Gebilde. Diese besitzen einen feinen hellen Plasma-saum. Sie sind kleiner als Erythrocyten und liegen oft zu zweien gepaart oder zu mehreren in Gruppen zusammen. Sie könnten Längsschnitten von Toxoplasmen entsprechen (Abb. 2).

b) Man sieht punktförmige rundliche, ebenfalls mit Kernfarbstoffen anfärbbare Elemente, die von einem hellen Hof umgeben sind. Ihre Größe ist wiederum geringer als die der Erythrocyten oder Lymphocyten. Sie könnten als Querschnitte von Toxoplasmen gedeutet werden.

c) Es zeigen sich größere eosinophile Körper mit mehreren kleinen Kernen. Diese imponieren oft durch die Regelmäßigkeit ihrer Anordnung und Lagerung in Rosettenform (Abb. 3 und 4). Es kommen 6—8—10 und mehr solcher Kleinkerne in den meist kreisrunden eosinroten Kugeln vor. Ihre Färbbarkeit ist wechselnd. Manchmal sind sie intensiv blau, manchmal nur schwach angefärbt. Dementsprechend läßt sich dann auch die Form der Kerne nicht mehr recht erfassen. In der Regel ist diese aber rund oder ovoid. Diese eosinophilen Körper sind sowohl in den Reaktionszentren wie in den kleinherdigen Epitheloidzellwucherungen nachweisbar. Es könnte sich dabei um Pseudocysten handeln.

Die bezeichneten Gebilde sind streng zu trennen von jenen reichlich vorhandenen, unregelmäßig gestalteten Bröckeln und Krümeln im Cytoplasma geblähter Reticulumzellen, die ebenfalls Kernfarbstoffe annehmen. Diese weisen

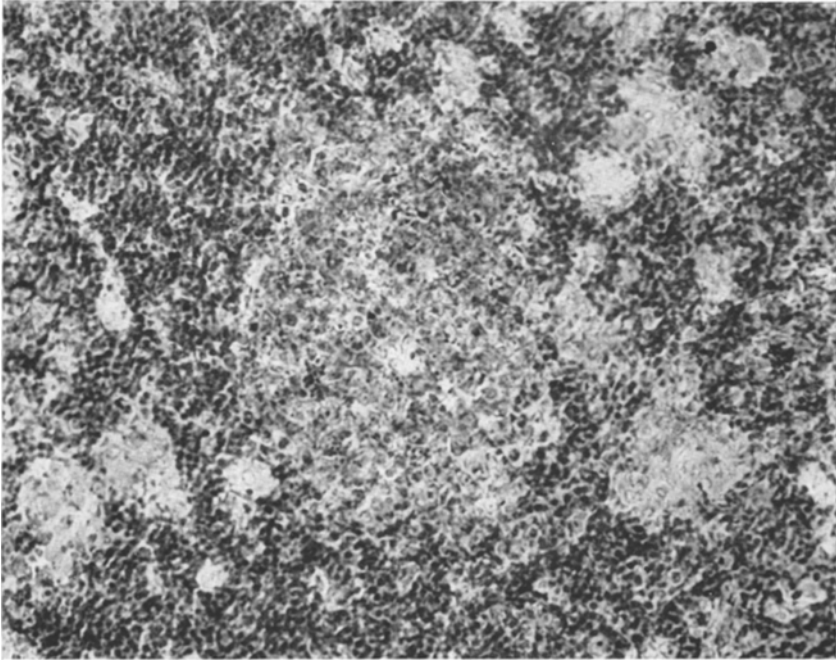


Abb. 1. (Fall 8, A 6189/58.) Lymphadenitis toxoplasmotica: Herdförmige Epitheloidzellproliferation im Mark, unscharfe Begrenzung eines Reaktionszentrums mit massenhaften „Granula“. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 240fach

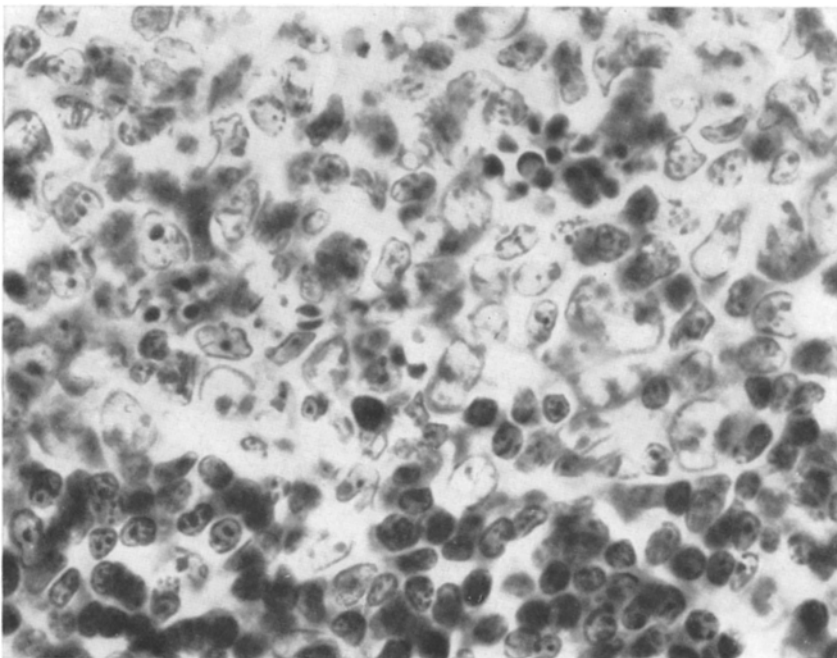


Abb. 2. (Fall 8, A 6189/58.) Lymphadenitis toxoplasmotica: Randpartie des Reaktionszentrums von Abb. 1 mit zahlreichen rundlichen, spindeligen und halbmondförmigen „Granula“ (extracelluläre Toxoplasmen?). Beachte die Größendifferenz zwischen Lymphocyten, gewucherten Reticulumzellen und den „tingiblen Körperchen“. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 980fach

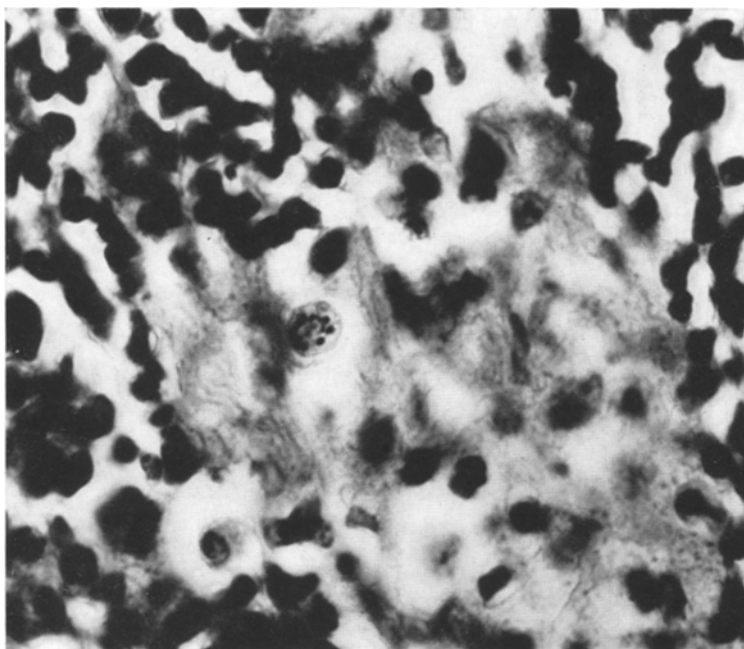


Abb. 3. (Fall 7, A 6479/58.) Lymphadenitis toxoplasmotica: Eosinophiler Körper mit rosettenartigen „Kleinkernen“ (Pseudocyste?) in einem extrafollikulären Epitheloidzellherd. (Tierversuch positiv, s. Abb. 6—8.) Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 980fach

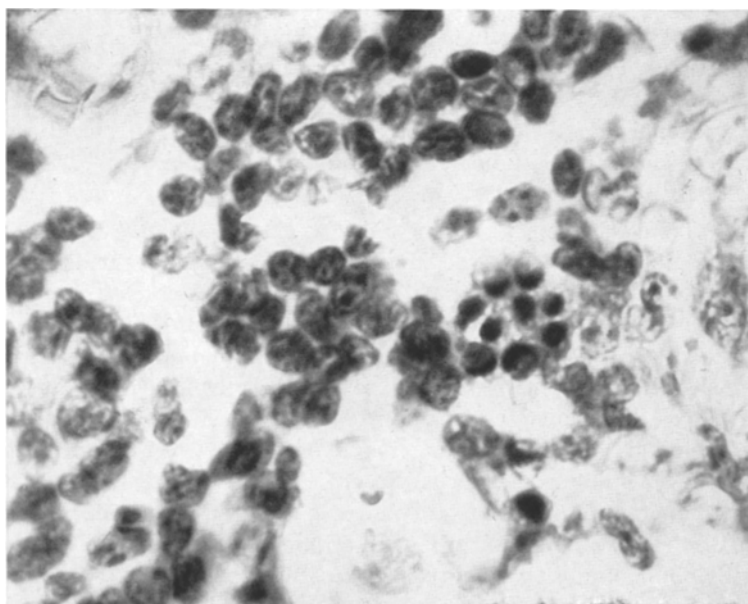


Abb. 4. (Fall 6, A 4661/58.) Lymphadenitis toxoplasmotica: Rosettenartig gelagerte, z.T. halbmondförmige „Kleinkerne“ einer Pseudocyste (?). Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 1519fach

aber verschiedene Größe auf und sind regellos über das Protoplasma verstreut. Sie entsprechen sicher Kerntrümmern, sei es von phagocytierten Lymphocyten,

von zerfallenden Reticulumzellen oder zugrunde gehenden Toxoplasmen selbst. Es kommen auch hierunter feine Sichel- und Halbmondformen, jedoch ohne Plasmasaum vor. Wir wagen nicht zu entscheiden, ob es sich dabei um intracelluläre Parasiten handelt oder nicht.

6. Stärkere *regressive Veränderungen* in den Marksträngen oder in den Noduli lymphatici haben wir nie gesehen. Ausgeprägte Nekrosen, Verkäsungen sowie hyaline Abscheidungen fehlen in unseren Fällen. Nur einmal (Fall 4) fand sich ein größerer Bezirk mit fibröser Narbenbildung offenbar älterer Art und ohne sicheren Zusammenhang mit der bestehenden Toxoplasmose.

7. *Bakterien- und Pilznachweise* waren negativ.

Zusammenfassend kann man die histologischen Veränderungen der uns eingesandten Lymphknoten als eine teils medulläre, teils follikuläre Hyperplasie charakterisieren mit herdförmiger Wucherung eosinophiler epitheloider Reticulumzellen, besonders in den subcapsulären Gebieten, im Mark und in geringerem Maße in den Reaktionszentren. Das Auftreten massenhafter „Granula“ oder „tingibler Körperchen“ ist besonders auffällig. Hierbei handelt es sich zum Teil sicher um Kerntrümmer, zum Teil aber auch möglicherweise um extra- und intracelluläre erhaltene oder zerfallende Toxoplasmen. Selten finden sich eosinophile Körper mit rosettenförmig angeordneten Kleinkernen, die Pseudocysten entsprechen könnten. Regressive Veränderungen mit Nekrosen und Verkäsungen oder Neigung zur Hyalinabscheidung fehlen ebenso wie ein stärkerer Umbau der Lymphknotenstruktur. Eine Mitbeteiligung von Leukocyten neutrophiler oder eosinophiler Art sowie von Plasmazellen tritt völlig zurück gegenüber der ausgeprägten proliferierenden herdförmig-epitheloidzelligen Lymphadenitis.

Die von uns beobachteten Lymphknotenveränderungen stimmen überein mit den Befunden, wie sie von SIM, STANTON und PINKERTON, ESSBACH, E. u. L. SAXÉN und GRÖNROOS u. a. für die Lymphadenopathia toxoplasmotica angegeben worden sind. Sie zeigen besonders auch Analogien zu jenen „eigenartigen mikroskopischen Befunden an excidierten Lymphknoten“, wie sie PIRINGER-KUCHINKA (1952) mitgeteilt hat.

Differentialdiagnostisch ist von uns teilweise eine beginnende Lymphogranulomatose oder Retikulose sowie die Mononucleosis infectiosa zur Diskussion gestellt worden. LENNERT hat jüngst die Frühveränderungen der Lymphogranulomatose herausgearbeitet. Übereinstimmend mit unseren Befunden ist lediglich die „kleinherdige Vermehrung der Reticulumzellen und/oder Epitheloidzellen“. Es fehlen aber die von LENNERT erwähnte „hochgradige Plasmocytose“, die Anwesenheit von eosinophilen Leukocyten, der Nachweis von Hodgkinzellen und Sternbergschen Riesenzellen. Für eine großzellige tuberkulöse Hyperplasie (Schüppelsches Lymphom oder Morbus Boeck) ist der Befund nicht charakteristisch. Die eosinophilen epitheloiden Reticulumzellen liegen stets in nur kleineren Gruppen zusammen mit unregelmäßiger Verteilung über die Schnittebene, unter gewisser Bevorzugung der subcapsulären Außenzonen. Es treten aber nie Epitheloidzelltuberkel auf. Die mehrkernigen Riesenzellen sind im Vergleich zur Boeckschen Krankheit eine Rarität, wie auch die Neigung zu scholliger Hyalinablagerung oder Narbenbildung fehlt. Die Annahme eines Pfeifferschen Drüsenfiebers oder einer Retikulose im spezifischen Sinne ist ebensowenig haltbar wie das Lymphogranulom oder die epitheloidzellige Granulomatose des Morbus

Boeck. Hiergegen spricht auch die Tatsache, daß es bei der Toxoplasmose meist regional begrenzte Lymphknotenprozesse sind im Gegensatz zu den zur Generalisation neigenden genannten anderen Krankheiten und ihren klinisch eindrucksvolleren stärkeren Symptomen.

b) Serologische Befunde. Es ist eine allgemein anerkannte Tatsache, daß gerade bei der Toxoplasmose der direkte Erregernachweis ungewöhnlich große Schwierigkeiten bereitet. Deshalb kommt den indirekten, serologischen Untersuchungsverfahren hier eine besondere Bedeutung zu. Dieser Umstand wird vor allem im Hinblick auf die Lymphdrüsentoxoplasmose von verschiedenen Autoren betont, die bisher die feingewebliche Diagnose auf Lymphknoten-Toxoplasmose ohne serologische Kontrolle für unmöglich hielten. Andererseits wird, wie eingangs erwähnt, die Spezifität der Seroreaktionen, insbesondere des Sabin-Feldman-Testes (SFT), aber auch der Komplementbindungsreaktion (KBR) von verschiedenen Autoren in Zweifel gezogen. Eine kritische Überprüfung der einschlägigen Publikationen läßt erkennen, daß für diese Einstellung gegenüber den Toxoplasma-Seroreaktionen keine konkreten Anhaltspunkte vorliegen.

Diesbezügliche Angaben und Ansichten z. B. von MICHALZIK, AWAD und LAINSON, GRÖNROOS, ESSBACH u. a. haben sich neuerdings als unbegründet erwiesen. Systematische vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß positive Mitreaktionen z. B. bei einer Trichomonas-Infektion (wie sie von MICHALZIK vermutet wurde), bei einer Listeriose- sowie bei Trypanosomen-Infektion nicht zu beobachten sind (SAATHOFF 1957, PIEKARSKI, SAATHOFF und KORTE 1957; PIEKARSKI, SEELIGER und SAATHOFF 1958). Zu grundsätzlich gleichen Resultaten kamen CATHIE, THALHAMMER u. a. Schließlich beruht auch die Deutung der „subakuten Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“ als Lymphknoten-Toxoplasmose vor allem auf der serologischen Überprüfung des Krankengutes durch THALHAMMER; für diese Autoren besteht ebenfalls kein Zweifel an der Spezifität des SFT und der KBR.

Die Ergebnisse unserer serologischen Untersuchungen führten zu einem ganz einheitlichen Bilde: Alle 13 Patienten, die den oben beschriebenen histopathologischen Befund aufwiesen, zeigten im SFT auffallend hohe Titerwerte und — in den untersuchten Fällen — auch positive Werte bei der KBR. Die SFT-Werte lagen ohne Ausnahme zwischen 1:2000 und 1:64000, die KBR zwischen 1:5 und 1:160. Die Einzelwerte sind in der Tabelle I wiedergegeben. Damit war wenigstens soviel sicher, daß alle Patienten mit Toxoplasmen infiziert waren. Da die Titerwerte zudem über 1:256 lagen, durften wir auf Grund unserer Erfahrungen annehmen, daß die Patienten auch klinisch als verdächtig gelten mußten; denn im allgemeinen trifft man Titer über 1:256 nur bei etwa 1% der gesunden Bevölkerung, aber schon bei etwa 10% toxoplasmose-verdächtigter Patienten — gemessen an einem klinisch nur mangelhaft ausgelesenen Patientengut (MENARD 1954, PIEKARSKI 1954). Dagegen wiesen alle 13 von uns als Lymphdrüsen-Toxoplasmose angesprochenen Fälle besonders hohe Titerwerte auf.

Um die Besonderheit der serologischen Befunde bei den Patienten mit den oben beschriebenen charakteristischen histologischen Befunden zu belegen, untersuchten wir auch Serumproben einer *unausgelesenen Kontrollgruppe* von 72 Patienten mit Lymphdrüsenerkrankungen anderer Ätiologie und entsprechend andersartigen feingeweblichen Veränderungen. Excidierte Lymphdrüsen dieser Personengruppe wurden dem Pathologischen Institut zur Diagnose während des gleichen Zeitraumes zugesandt, in dem wir einen Teil der beschriebenen Lymphdrüsen-Toxoplasmosefälle diagnostizierten. Diese 72 Kontrollpersonen ließen zum

größten Teil serologisch keine auffallenden Titerwerte erkennen. Zwar waren nur 19 Patienten sowohl im SFT als auch in der KBR negativ, aber 67 (=92%) wiesen eine negative KBR auf. Die SFT-Titerwerte verteilen sich wie folgt:

negativ	19 Personen (26,0%)	1:256	11 Personen (14,5%)
1:4	1 Person (1,5%)	1:1000	5 Personen (6,5%)
1:16	10 Personen (13,5%)	1:4000	2 Personen (2,5%)
1:64	24 Personen (35,5%)	1:16000	—

d.h. etwa 74% der untersuchten Personen (unter Einschluß aller Titerwerte) erwiesen sich als positiv. Dieses Ergebnis mag zunächst überraschen, aber unter Berücksichtigung des Lebensalters der untersuchten Patienten — ihr Durchschnittsalter liegt bei 42,5 Jahren — entspricht dieser relativ hohe Anteil an positiven Werten im SFT durchaus der Erwartung; denn der Anteil der im SFT positiven Personen in der Bevölkerung nimmt mit dem Lebensalter zu; er liegt nach Untersuchungen von MENARD (1954) im Alter zwischen 40 und 50 Jahren bei 78%, nach KELLER und VIVELL (1952) bei 70%. Das bedeutet, daß der Anteil der serologisch positiven Personen in unserer Kontrollgruppe — es handelt sich um Patienten mit Symptomen unklarer Ätiologie — den Werten einer toxoplasma-verdächtigen Bevölkerung entspricht; er liegt gerade zwischen den beiden von anderer Seite publizierten Prozentangaben. Die Übereinstimmung geht sogar soweit, daß der Anteil der Personen mit Titer über 1:256 (7~10%) wiederum dem Ergebnis entspricht, das MENARD (1954) erhielt. Da bei allen unseren Patienten mit einer Lymphadenitis toxoplasmotica die SFT-Titer sämtlich zwischen 1:2000 bis 1:64000 (11 von 13 sogar 1:16000 und höher) und die KBR-Titer — soweit untersucht — immer zwischen 1:5 bis 1:160 lagen, dürften diese Resultate indirekt auch für Spezifität der Seroreaktionen sprechen. Hinzu kommt, daß das Durchschnittsalter der Toxoplasmose-Patienten bei 23,3 Jahren lag, wodurch der Unterschied der serologischen Befunde zwischen diesen und der Kontrollgruppe noch deutlicher wird.

Eine kurze Betrachtung muß noch den Kontrollpatienten gewidmet werden, die einen relativ hohen SFT-Titer aufwiesen; 7 Personen hatten Werte von 1:1000 bis 1:4000. Zunächst entspricht dieser Anteil an der gesamten Kontrollgruppe (~9%) dem, der bei einer toxoplasmose-verdächtigen Patientengruppe gefunden wird, wie MENARD zeigte, der 10% errechnete. Es darf deshalb angenommen werden, daß sich unter den Kontrollpersonen, die neben den hohen SFT-Werten auch eine positive KBR aufwiesen, auch noch einige Toxoplasmosefälle verbergen, deren Symptomatologie aber von der hier besprochenen abweicht; auf Einzelheiten kann jedoch nicht eingegangen werden.

Besonders aufschlußreich erscheint uns in diesem Zusammenhang der Patient Dr. W. S. (Fall 1), der uns vor seiner Erkrankung als Blutspender für den SFT zur Verfügung stand; denn bei diesem dient normales, toxoplasma-negatives Menschenserum mit seinem „accessory factor“ als sog. Aktivator. Dadurch war der seltene Umstand gegeben, daß wir durch wiederholte Blutuntersuchungen mit Sicherheit wußten, daß der Patient im Hinblick auf die Toxoplasmainfektion vor seiner Erkrankung serologisch negativ war. Er erkrankte, nachdem er einige Zeit lang im Toxoplasma-Laboratorium mitgearbeitet hatte, unter Erscheinungen, die schon SIM bei einer Lymphadenitis toxoplasmotica beschrieben hatte; dabei erreichte der Toxoplasma-Titer im SFT innerhalb von 11 Tagen Werte bis

1:2000, die KBR wurde jedoch mit einem Titer von 1:5 nach weiteren 12 Tagen nur schwach positiv (Abb. 5).

Drüenschwellungen bestanden an der rechten Halsseite, insbesondere am rechten Kieferwinkel, hinter dem rechten Ohr und in der Supraclaviculargrube. Eine excidierte Drüse zeigte histologisch das oben beschriebene typische Bild. Im Blutbild Lymphocytose mit deutlich plasmacellulärem Einschlag. Paul-Bunnell-Reaktion wiederholt negativ! Während des sehr protrahierten Verlaufes — über 6 Wochen — waren bei leichter körperlicher Belastung mehrfach subfebrile Fieberschübe mit erneuten schmerzhaften Drüenschwellungen an der rechten Halsseite vorhanden. Unter Irgapyrin und Solu-Supronal gingen alle Erscheinungen zurück. Klinisch bestand zeitweilig Verdacht auf Lymphogranulomatose. Am 29. 4. 53 Entlassung aus der Klinik mit der vermuteten Diagnose „Mononukleose“. Danach keine Rückfälle mehr.

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen des SFT und der KBR lassen erneut deutlich erkennen, daß im akuten Stadium der Krankheit beide Seroreaktionen positiv ausfallen, während zur Zeit der chronischen Infektion nur der

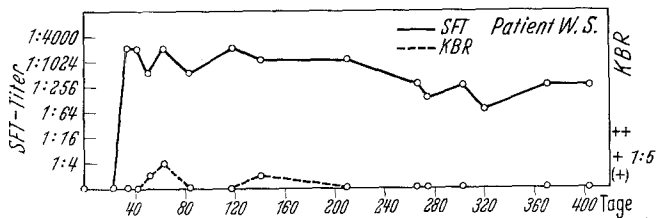


Abb. 5. (Fall 1.) Verlauf der Titerkurve des Patienten W. S. Erläuterung s. Text

SFT noch positive Werte aufweist. Außerdem zeigen die beiden Kurven (Abb. 5), daß man die serologischen Ergebnisse nicht erst von einer bestimmten Grenze an, die immer subjektiven Charakter haben wird, als positiv im Sinne einer Infektion oder gar einer spezifischen Erkrankung werten darf.

Trotz der relativ schnellen stationären Untersuchung und des sofort geäußerten Verdachtes einer Laboratoriumsinfektion läßt sich der genaue Zeitpunkt der Infektion nicht feststellen, weil ein besonderes Ereignis — etwa ein beobachteter Unglücksfall — nicht eingetreten war.

Die Beobachtungen an diesem Patienten lassen unseres Erachtens besonders deutlich die Beziehung zwischen der beschriebenen Lymphdrüsenenerkrankung mit den oben dargelegten charakteristischen mikroskopischen Befunden und den hoch positiven Werten der Toxoplasma-Seroreaktionen, insbesondere im SFT, erkennen. Darüber hinaus darf wohl auf Grund des sehr seltenen Ereignisses, daß ein Patient serologisch „voruntersucht“ und stets negativ befunden war und — offenbar nach einer Laboratoriumsinfektion — mit Beginn der Erkrankung hoch positive Serumwerte aufwies, auch auf die Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen geschlossen werden. Der Titerverlauf läßt erneut darauf schließen, daß — statistisch betrachtet — hohe Werte ($> 1:256$) mehr für eine frische Infektion oder akute Erkrankung sprechen als niedrige Werte, die dann über lange Zeit — mindestens über 10 Jahre — bestehen bleiben können. Es kommt also bei einer einmaligen Untersuchung nur den hohen Titerwerten eine diagnostische Bedeutung zu. Es bleibt aber zu bedenken, daß jeder hohe Wert über die niedrigeren erreicht wurde, weshalb diese keineswegs grundsätzlich bagatellisiert werden sollten. Aufklärung vermitteln nur *wiederholt* vorgenommene serologische Untersuchungen.

c) **Tierversuche.** Da die mikroskopischen Befunde in den Gewebsschnitten die Vermutung nahelegten, daß die Toxoplasmen, wenn auch morphologisch verändert und deshalb nicht ausreichend beweiskräftig, wohl doch in den histologischen Präparaten vorlagen, versuchten wir den Erreger durch den Tierversuch zu isolieren. Es gelang uns in 2 Fällen, frisch excidiertes Lymphdrüsengewebe von serologisch positiven Patienten für einen Tierversuch zu gewinnen. Bei den übrigen Patienten wurde der Toxoplasmoseverdacht zu spät geäußert; daher kam das Gewebe nicht mehr unfixiert zu uns. Aber die geprüften Fälle führten beide zu dem erwarteten Ergebnis: Bei den intraperitoneal infizierten Mäusen konnte im Gegensatz zu den nichtinfizierten aber gleichartig untersuchten Kontrolltieren *Toxoplasmen im Peritonealexsudat und in Organschnitten gefunden* werden.

Das frisch excidierte Drüsengewebe wurde zerkleinert, mit etwa 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und auf weiße Mäuse i. p. verimpft (je 0,5 ml der Suspension) („Originalinfektion“). Um jeden Kontakt mit toxoplasma-infizierten Mäusen auszuschließen und uns dadurch vor Beobachtungsfehlern zu bewahren, brachten wir die Tiere in einem besonderen Laboratorium unter, abseits vom Tierstall und von toxoplasma-infizierten Mäusen, die für die tägliche serologische Arbeit gehalten werden. Die benutzten Mäuse stammten aus einer Zucht, die sich bei wiederholten Vorprüfungen als toxoplasmafrei erwiesen hatte. Neben den von uns infizierten Tieren hielten wir jeweils unter gleichen Bedingungen im gleichen Laboratorium nichtinfizierte Kontrollmäuse aus der gleichen Population. Die Tiere wurden in verschiedenen zeitlichen Abständen gleichzeitig mit den Kontrollmäusen serologisch untersucht, um zu prüfen, ob sie mit Toxoplasmen infiziert waren. Immer waren die Kontrollen negativ, während die Tiere der „Originalinfektion“ deutlich positive Werte aufwiesen. Die Erreger waren aber offenbar wenig virulent; denn die Mäuse blieben relativ lange am Leben (bis zu 12 Wochen); bei den vorzeitig gestorbenen Tieren war nicht zu erkennen, ob sie an der Toxoplasma-Infektion eingegangen waren, jedenfalls konnten wir nur bei 2 Mäusen post mortem Erreger entdecken. Von den serologisch positiven Mäusen wurden einige zur Weiterführung des Stammes getötet und eine Organsuspension wiederum auf Mäuse gebracht („1. Passage“). Dabei gingen wir jedoch so vor, daß einige Mäuse vor der Infektion mit dem toxoplasma-verdächtigen Organmaterial mit *Cortison* (Ciba AG) behandelt wurden, um die Antikörperbildung und damit den Immunisierungsprozeß zu behindern, so daß sich selbst unter Umständen auch nur wenige Parasiten relativ ungehemmt im Wirt vermehren konnten. Wir bedienten uns dabei einer ähnlichen Technik, wie sie auch FRIEBEL bei der Aktivierung von *Trypanosoma cruzi*-Infektionen bei der Maus benutzte (FRIEBEL 1952a, b).

Um nach Möglichkeit sicher zu sein, daß wir toxoplasma-freie Mäuse verwendet hatten und nicht eine erst durch Cortison bewirkte Aktivierung einer latenten, primär vorhandenen Mäuse-Toxoplasmose beobachtet hatten, wurden noch die folgenden Kontrollreihen angesetzt:

a) nicht mit Cortison vorbehandelte Tiere, die mit der gleichen toxoplasma-verdächtigen Suspension infiziert wurden;

b) mit Cortison behandelte Tiere, die nicht infiziert wurden;

c) mit Cortison vorbehandelte Tiere, denen eine Organsuspension von nichtinfizierten Kontrolltieren injiziert wurde, um auch noch latente, aber serologisch stumme Toxoplasma-Infektionen der vom Händler gelieferten Mäuse auszuschließen.

Bei der ersten Versuchsreihe (Fall Nr. 7), die etwas ausführlicher dargestellt werden soll (Tabelle 2), gingen von den 19 infizierten Tieren innerhalb der ersten 4 Wochen 8 Tiere ein. Die erste serologische Prüfung erfolgte 3 Wochen nach der Infektion mit je 2–3 Tieren und führte zu Titerwerten von 1:64 und 1:256; eine Wiederholung der serologischen Kontrolle nach 8 Wochen führte zu Titerwerten von 1:64000 bei stets negativen Kontrollmäusen.

Da die serologischen Ergebnisse bei den Mäusen mit der „Originalinfektion“ bei diesen nunmehr auf eine experimentell hervorgerufene latente Toxoplasmose

schließen ließen, wurde je eine serologisch positive Maus nach etwa 5 Wochen und nach 11 Wochen getötet und jeweils eine Organsuspension aus Hirn, Leber, Milz, Niere und Lunge auf mehrere teils mit Cortison (Ciba AG) vorbehandelte, teils unbehandelte Mäuse verimpft („1. Passage“). Wir gaben einem Teil der Mäuse an 3 Tagen *vor* der Injektion der verdächtigen Organsuspension je 1,25 mg Cortison-Ciba intramuskulär auf 20 g-Maus und setzten diese Behandlung bis zum 8.—10. Tag der Infektion fort.

Die 7 mit Cortison vorbehandelten Mäuse der 1. Passage starben innerhalb von 13 Tagen, beginnend mit dem 8. Tage nach der Infektion. Von den 7 Tieren zeigten 5 Tiere *sehr zahlreiche eindeutige Toxoplasmen* im Peritonealexsudat (Abb. 6a und b). Von den 2 weiteren Tieren wurde eines von den überlebenden

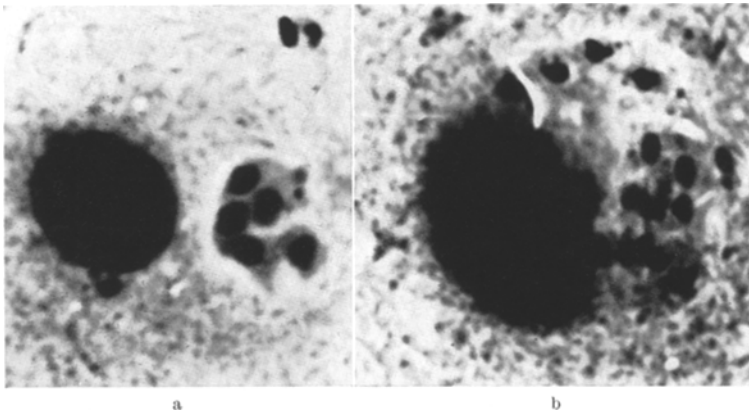


Abb. 6a u. b. (Fall 7, A 6479/58.) Lymphknoten-Toxoplasmose: Tierversuch, cortison-vorbehandelte Maus Nr. 13. a Extracelluläre Toxoplasmen und Lymphocyt; b Intracelluläre Parasiten aus Peritonealexsudat. Giemsa, Vergr. 2250fach

Tieren so angefressen, daß eine Kontrolle nicht mehr möglich war; das 2. Tier war anscheinend an einer Bakteriensepsis zugrunde gegangen; denn das Peritonealexsudat war von Bakterien übersät und erlaubte keine zuverlässige Untersuchung auf Toxoplasmen.

Die nicht mit Cortison vorbehandelten Tiere, die mit der gleichen Suspension infiziert wurden, überlebten die vorbehandelten Tiere und wiesen nach 19 Tagen einen SFT-Titer von 1:4000 und nach 2 Monaten von 1:64000, KBR 1:320+++ auf bei negativen Kontrollmäusen.

Die 5 mit Cortison vorbehandelten Kontrolltiere, die nicht infiziert wurden, blieben auch am Leben und waren ebenfalls serologisch eindeutig negativ. Die Cortisonbehandlung allein konnte also keine provozierende Wirkung auf das Serum ausüben und führte weder beim SFT noch bei der KBR zu unspezifisch positiven Resultaten.

Als zusätzliche Kontrolle wurde eine von den 8 Kontrollmäusen aus der ersten Versuchsreihe, die sich serologisch als negativ erwiesen hatte, dennoch in der gleichen Weise geprüft wie eine Maus, die nach der Infektion mit dem verdächtigen Lymphknotenmaterial serologisch positiv geworden war. Obgleich auch hier eine Cortison-Vorbehandlung der Mäuse erfolgte, blieben alle Tiere sowohl serologisch als auch mikroskopisch negativ. Damit war eindeutig gezeigt, daß die Population, aus der die Versuchstiere stammten, sicher nicht bereits vor der Infektion latent mit Toxoplasmen infiziert waren.

Noch ein weiterer Beleg dafür, daß die Erreger aus dem Lymphknoten stammten und nicht etwa aus einer Laboratoriumsinfektion, dürfte darin zu erblicken sein, daß gleichzeitig und unter den gleichen Bedingungen ein weiterer Versuch

durchgeführt wurde, wobei toxoplasmose-verdächtiges Muskelgewebe vom Menschen auf Mäuse aus gleicher Quelle übertragen wurde; alle Mäuse — gleich ob cortison-vorbehandelt oder nicht — blieben serologisch negativ und ließen auch mikroskopisch niemals Toxoplasmen erkennen.

Auf Grund der positiven serologischen Ergebnisse bei den infizierten Tieren und den wiederholten negativen Befunden bei den Kontrolltieren sowie dem regelmäßigen mikroskopischen Parasitennachweis im Peritonealexsudat bei den cortison-vorbehandelten Mäusen der ersten Passage erscheint es uns gesichert, daß *das Ausgangsmaterial, die operativ gewonnene Lymphdrüse, lebensfähige Toxoplasmen enthielt*. Dadurch werden die schon früher von SIMM (1952) u. a. mitgeteilten Befunde in besonderer Weise bestätigt. Wir sehen in diesem

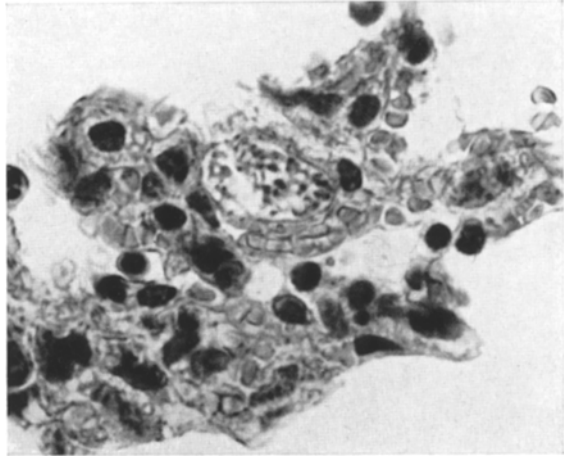


Abb. 7. (Fall 7, A 6479/58.) Lymphknoten-Toxoplasmose: Tierversuch, 1. Passage. Maus Nr. 25. Pseudocyste in der Lunge. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 980fach

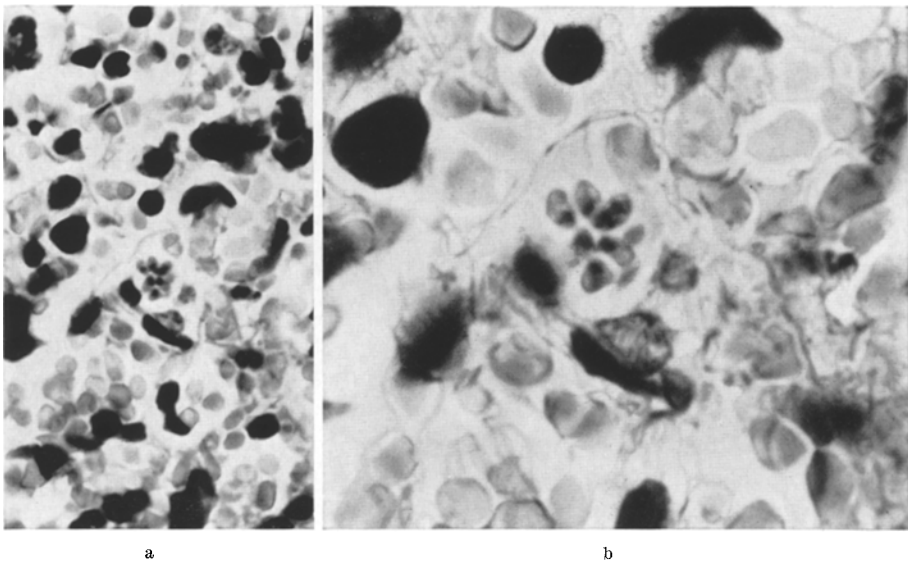


Abb. 8a u. b. (Fall 7, A 6479/58.) Lymphknoten-Toxoplasmose: Tierversuch, cortison-vorbehandelte Maus Nr. 14. a Pseudocyste in der Milz. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 980fach; b Vergr. 2450fach

Parasitennachweis und den serologischen Befunden die Berechtigung zu unserer histopathologischen Deutung im Sinne einer Lymphknoten-Toxoplasmose einerseits und eine wesentliche Stütze für die Spezifität und Zuverlässigkeit der serologischen

Befunde, insbesondere des SFT, andererseits; denn nur die toxoplasma-infizierten Mäuse erwiesen sich als SFT-positiv. Mit zunehmender Dauer der Infektion fanden sich steigende Titerwerte ($> 1:64000$). Dazu gelang es, auch in den Organschnitten der Mäuse Parasiten zu finden. Sie wurden im Gehirn, den Lungen, der Leber und der Milz als extra- und intracelluläre Toxoplasmen sowie als Terminalkolonien festgestellt.

Für den direkten Erregernachweis in den von uns untersuchten Lymphknoten ist es von großem Interesse, daß die aus den Tierversuchen in Schnitten gefundenen Parasiten morphologisch deutliche Unterschiede aufwiesen, besonders hinsichtlich ihrer Form und Größe. Die im „Originalversuch“ gefundenen Erreger (Abb. 7) sind beispielsweise wesentlich kleiner als jene Toxoplasmen, die bei den mit Cortison vorbehandelten Tieren nachgewiesen wurden (Abb. 6 und 8).

Diskussion

Der *Erregernachweis* durch Inoculation bioptisch gewonnenen Lymphknotengewebes ist uns in 2 verschiedenen Fällen (Fall 7 und 11) gelungen. SIMM gibt an, daß in seinen Fällen der Parasitennachweis in der Tierpassage durch Übertragung von Lymphknotengewebe, Blut und Spinalflüssigkeit regelmäßig positiv gewesen ist. Im Lymphknotenpräparat konnte er allerdings nicht mit Sicherheit Toxoplasmen identifizieren. Aus den Angaben von SIMM und unseren eigenen Versuchen ist aber zu folgern, daß die Erreger in irgendeiner Form in den Lymphknoten vorhanden sein müssen.

Es erhebt sich damit die Frage: Welche Formelemente in den exstirpierten Lymphknoten könnten als Toxoplasmen angesprochen werden?

Bislang ist es nur STANTON und PINKERTON gelungen, eine typische Pseudocyste oder Terminalkolonie in einem peripheren Lymphsinus ihres Falles mikroskopisch nachzuweisen. Ihre Abbildung ist zweifellos überzeugend. Alle anderen Autoren sind sich aber einig darüber, daß es ungewöhnlich schwierig ist, den Toxoplasmennachweis durch mikroskopische Untersuchungen von Gewebsschnitten sicher zu führen. Hinreichend gesichert wird der Nachweis erachtet, wenn es gelingt, eindeutige Pseudocysten zu finden (THALHAMMER). SABIN lehnt es ab, Toxoplasmen im histologischen Schnitt zu identifizieren, wenn sie nicht im Verband von Pseudocysten liegen. Da es eine spezifische Färbung des Toxoplasma im Gewebsschnitt nicht gibt und sich die Erreger als einzellige Parasiten genauso anfärben wie andere Wirtszellen, so unterliegt man tatsächlich sehr leicht einer Täuschung durch Trümmer und Zerfallsprodukte organeigener Zellen oder morphologisch ähnlicher anderer Mikroorganismen (Encephalitozoen, Leishmanien, Sarkocystis, Histoplasma capsulatum, Torula). Hinzukommt die Wandlungsfähigkeit des Parasiten bzw. seine gewisse Polymorphie. Extracellulär sind sie halbmond- oder sichelförmig, $4-7\mu$ lang, im fixierten Gewebe aber zu runden oder ovoiden Gebilden und auf die Hälfte ihrer Größe geschrumpft. Der Kern liegt zentral oder polständig. Intracellulär sind sie spindelig oder rund und kleiner als extracellulär. In Pseudocysten sollen sie geradezu staubförmige resistente Dauerform (BAMATTER) annehmen können. WESTPHAL hält die Formvariabilität des Toxoplasma gondii für ein „ökologisch-morphologisches Problem“. Die relative Erhöhung der Immunitätslage des Wirtsorganismus bei längerer Krankheitsdauer bewirkt eine Reduzierung der Parasitengröße und der

Parasitenmenge. Die Virulenz-Immunitätslage hat dabei beträchtliche Unterschiede zur Folge in der Infektionsausbreitung des Parasiten im Wirtsorganismus und auch in seiner Morphologie (WESTPHAL).

Berücksichtigt man alle diese Faktoren, so wird der Versuch des Toxoplasma-Nachweises im histologischen Präparat eines Lymphknotens zu einem kühnen und sehr mühseligen Unterfangen. Erschwerend kommt hinzu die feingewebliche Struktur des Lymphknotens und die Tatsache, daß die Lymphadenopathia toxoplasmotica einen akuten bis subakuten Krankheitsverlauf hat. Es ist also in Frühfällen kaum zu erwarten, daß man bereits Terminalkolonien antrifft, da diese der morphologische Ausdruck einer latenten Infektion sein sollen.

SHIM (1952) hat versucht, die in den Lymphknoten, besonders in den Reaktionszentren massenhaft auftretenden Granula, wie sie ja auch in unseren Fällen vorhanden sind, als Toxoplasmen zu deuten. Er hat aber zugleich zugeben müssen, daß es rein morphologisch unmöglich ist, eine sichere Entscheidung zu fällen. „Ein mikroskopischer Nachweis von toxoplasmaähnlichen Strukturen in Gewebspräparaten allein kann nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose ergeben“ (SHIM). WERTHEMANN einerseits und HAMPERL andererseits (1952) haben es seinerzeit abgelehnt, die von SHIM demonstrierten Gebilde als Toxoplasmen anzuerkennen. Sie sehen die „Granula“ als Kerentrümmer an, wie sie „geradezu alltäglich in irgendwie unspezifisch gereizten Lymphknoten“ zu finden sind. HAMPERL meinte, daß es sich um Reste phagocytierte Leukocyten und Lymphocyten während des Ablaufes einer Entzündung handle. STANTON und PINKERTON werten die „Granula“ ebenfalls als Kerentrümmer. Sie sprechen den auffälligen Befund als Ausdruck einer besonderen Aktivität der Reaktionszentren mit Phagozytose großer Mengen von Kerentrümmern an. Diese Veränderungen haben unseres Erachtens sicher nichts mit einer akuten Lymphadenitis zu tun, bei der es zu einer massiven Leukocyteninvasion und einer starken Leukocytophagie kommen kann. Die dann auftretenden Leukocytophagen lassen sich leicht von den „tingiblen Körperchen“ FLEMMINGS, den „Corpuscules“ von GAMNA und FAVRE oder den „Débris pycnotiques“ des PHYLACTOS unterscheiden, wie sie beim Lymphogranuloma inguinale auftreten. Bei der Lymphadenopathia toxoplasmotica trifft man aber Leukocyten im Gewebe praktisch kaum an, sei es in den Sinus, den Rindenknötchen oder den Marksträngen der Lymphknoten. Sie finden sich auch nicht zwischen den eosinophilen epitheloiden Reticulumzellherden. Sollten die „Granula“ wirklich von phagocytierten Leukocyten herühren, dann müßten erhaltene Segmentkernige auch im Gewebe vorhanden sein. Wir möchten aber außer in der proliferierenden epitheloidzelligen Lymphadenitis gerade in der ungewöhnlichen Anhäufung der „Granula“ das Besondere der Lymphknoten-Toxoplasmose erblicken. Bei vergleichenden Untersuchungen unserer auch zur Kontrolle der Seroreaktionen herangezogenen 72 Fälle haben wir sie in solcher Massierung nie gefunden. Hinzu kommt, daß die „Granula“ in unseren Toxoplasmafällen doch Eigentümlichkeiten aufweisen, die sie über gewöhnliche Kerentrümmer hinausheben. Dies gilt jedenfalls für die 3 oben skizzierten Formelemente, die wir als Längs- und Querschnitte *extracellulärer* einzelner Toxoplasmen und als Pseudocysten ansprechen möchten. Sie lassen sich mikroskopisch sicher von den unregelmäßigen Bröckeln und Krümeln des Kernzerfalls trennen (Abb. 2—4). Mit größter Vorsicht begegnen wir aber den

intracellulär gelegenen „tingiblen Körperchen“. Hier lassen sich keinesfalls mit Sicherheit Kerntrümmer von Parasiten und umgekehrt differenzieren, sofern nicht bereits eine Terminalkolonie gebildet ist. Die Situation ist noch dadurch erschwert, daß Form und Größe der Toxoplasmen bestimmt werden von dem Verhältnis zwischen Wirt und Parasiten bzw. abhängig sind von der Virulenz der Toxoplasmen und der Abwehrbereitschaft des Parasitenträgers (die „ökologisch-morphologischen Beziehungen“ WESTPHALS). Wenn die Schwankungen der klinischen Erscheinungen parallel gehen der Höhe der Antikörperbildung und damit der Aktivität der Lymphadenitis, so ist zu erwarten, daß die bekannte Polymorphie des Erregers in solcher Situation sein Variabilitätsvermögen noch steigert. Dennoch drängen uns unsere Untersuchungsergebnisse zu der Vermutung, daß es sich auch bei den *intracellulär* gelegenen „Granula“ wenigstens zum Teil sehr wohl um Toxoplasmen handeln könne. Diese Auffassung hat ihre Berechtigung in der Tatsache, daß das *Toxoplasma gondii* ein ausgesprochener Zellparasit ist, der sich nach der Mehrzahl der Forscher ausschließlich *intracellulär* vermehrt. Es wird aber gerade hier seine Giftwirkung (Ektotoxinbildner?) entfalten und damit sein zerstörendes Werk mit Zellzerfall beginnen. Bei den von uns bezeichneten *extracellulär* gelegenen Parasitenformen dürfte es sich somit um Erreger handeln, die durch Zelluntergang frei geworden sind.

Wir vertreten damit die Auffassung, daß die Massierung „tingibler Körperchen“ oder der „Granula“ nicht nur der morphologische Ausdruck eines „ge reizten“ Lymphknotens ist, sondern ein charakteristisches Merkmal der Lymphknoten-Toxoplasmose darstellt. Es kann sich dabei nicht ausschließlich um Kerntrümmer handeln. Ein großer Teil dürfte extra- oder *intracellulären* Toxoplasmen bzw. Toxoplasmaresten entsprechen. Diese Meinung wird durch den Ausgang der Tierversuche belegt. Sie wird aber unseres Erachtens auch bestätigt durch die morphologische Ähnlichkeit der von uns aus dem histologischen Lymphknotenpräparat mikrophotographisch erfaßten „Granula“ (*extracelluläre* Parasiten) und eosinophilen Körper (Pseudocysten) mit den im Tierversuch gezüchteten Parasiten. Ein Vergleich der im Mäuseascites (Tupfpräparat Abb. 6a und b) und in den inneren Organen (Gehirn, Lunge, Milz, Leber, Abb. 7 und 8) der verschiedenartig behandelten Versuchstiere gefundenen Toxoplasmen machen die Polymorphie des Erregers in seinen 3 Erscheinungsformen (*extra- und intracelluläre* Lagerung, Pseudocysten) deutlich. Es wechseln auch hier Form und Größe des Einzelparasiten wie der Terminalkolonien. Besonders auffallend und instruktiv sind diese Differenzen der verschiedenen Toxoplasmaformen, wenn man die Erreger aus dem Originalversuch (Abb. 7) mit denen vergleicht, die sich im cortison-vorbehandelten Tier entwickelt haben (Abb. 6a und b, 8a und b). Die Bedeutung und der Einfluß der Abwehrlage und -reaktionen des Organismus auf Gestalt und Größe der Parasiten ist nicht besser zu veranschaulichen. Stellt man diesen aus dem Tierversuch gewonnenen morphologischen Ergebnissen die von uns im Lymphknotenpräparat des Menschen erfaßten Gebilde gegenüber (Abb. 2 bis 4), dann wird damit unseres Erachtens die Parasitennatur wenigstens eines Teiles der „tingiblen Körperchen“ wahrscheinlich gemacht.

Es erübrigt sich, in diesem Zusammenhang besonders zu betonen, daß wir selbstverständlich versucht haben, die Toxoplasmen in den untersuchten Lymphknoten durch Anwendung zahlreicher Färbemethoden elektiv darzustellen. Dies

gelang nicht. Wenn angegeben wird, daß sich der Parasitenkern im Giemsa-präparat rot und der Plasmaleib bläulich anfärben sollen, dann trifft dies nach unseren Erfahrungen nur bei bestimmten p_H -Werten der Farblösungen z.B. am Tupfpräparat des Mäuseascites zu. In unseren gesamten Gewebsschnitten von formalinfixiertem und eingebettetem Material waren die Kerne der „Parasiten“ im Giemsa-präparat stets blau und das Plasma rötlich gefärbt. Man kann daher den Ausfall der Giemsa-Färbung am formalinfixierten histologischen Präparat nicht als gültiges Beweismittel für die Bestimmung der Toxoplasmen heranziehen. Wichtiger ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis der Gramfärbung. Die Erreger waren stets gramnegativ. Sie lassen sich damit unschwer von Pilzen unterscheiden, eine Verwechslungsmöglichkeit, auf die besonders WESTPHAL aufmerksam gemacht hat. Man wird auf Grund dieses färberischen Verhaltens und unter Berücksichtigung der gestaltlichen Besonderheiten annehmen dürfen, daß die von uns im Lymphknotenpräparat nachgewiesenen Formelemente tatsächlich Toxoplasmen sein können.

Wenn man sich mit dem Erregernachweis im histologischen Schnittpräparat einer Lymphknoten-Toxoplasmose auseinandersetzt, darf nicht außer acht gelassen werden, daß das Toxoplasma gondii nur eine relativ geringe Pathogenität gegenüber dem Erwachsenen besitzt oder aber auf eine stärkere Resistenz und günstigere Abwehrlage des Organismus trifft. Das Toxoplasma verursacht nur selten eine schwere Erkrankung des Erwachsenen im Gegensatz zum ungeborenen Feten und Kleinkind. Dies trifft auch für die Lymphknoten-Toxoplasmose zu. Sie befällt in der Regel Menschen in einem Durchschnittsalter von 30,8 Jahren (PIRINGER-KUCHINKA), 23,3 Jahren in unserem Untersuchungsgut. Ähnliche Verhältnisse bestehen bei BEVERLEY und BEATTIE (unter 10 Jahren = 10 Fälle, 10—20 Jahre = 11 Fälle, 20—30 Jahre = 4 Fälle, und über 30 Jahre 5 Fälle). PIRINGER-KUCHINKA u. Mitarb. weisen allerdings auf gewisse konstitutionelle Besonderheiten („Boticelli-Typ der Frau“) ihres Patientengutes hin. Was die „lymphoid-histiocytäre medulläre Retikulose“ von ROBB-SMITH angeht, so stimmen die histologischen Kriterien dieser Lymphadenopathie überein mit den Untersuchungsergebnissen von PIRINGER-KUCHINKA wie den mit unsrigen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug in seinen Fällen 31 Jahre. Bevorzugt befallen waren die Halslymphknoten. Es erscheint daher die Frage berechtigt, ob nicht bei der signifikanten Übereinstimmung dieser Daten mit den Angaben von SIIM, den Erhebungen von PIRINGER-KUCHINKA und unseren Untersuchungsergebnissen auch in den Fällen von ROBB-SMITH eine Lymphknoten-Toxoplasmose vorgelegen hat. Wir möchten meinen, daß eine serologische Überprüfung seines Patientenkreises zu ähnlich aufklärenden Ergebnissen geführt haben könnte, wie dies in den 62 Fällen von PIRINGER-KUCHINKA zutrifft. Das von ROBB-SMITH herausgestellte, ätiologisch unklare Krankheitsbild kann unseres Erachtens sehr wohl einer Lymphknoten-Toxoplasmose entsprechen. Wir kommen damit zu der Auffassung, daß sich das histologische Bild der Lymphknoten-Toxoplasmose herausheben läßt aus dem Sammeltopf der „reaktiven Hyperplasie“. Die feingeweblichen Veränderungen im Sinne einer proliferierenden, herdförmig epitheloidzelligen Lymphadenitis mit unscharf begrenzter Hyperplasie der Noduli lymphatici und ungewöhnlicher Anhäufung diffus verstreuter „tingibler Körperchen“ bei fehlender leukocytyärer oder plasmacellulärer Zellinfiltration

sind durchaus charakteristisch und unverkennbar. Berücksichtigt man diese besonderen Eigenheiten des Befundes, so empfiehlt es sich zumindest, wiederholt die geläufigen Seroreaktionen — wenn möglich den Tierversuch — einzuschalten, um die Diagnose auf Toxoplasmose bestätigen oder sicher ausschließen zu lassen. PIRINGER-KUCHINKA, E. und L. SAXÉN betonen, daß die feingewebliche Diagnose am Lymphknoten mit „großer Treffsicherheit“ gestellt werden kann, eine Auffassung, die wir vollauf unterstützen möchten. Ob allerdings die Lymphknotenveränderungen sensu strictu „spezifisch“ sind, können nur weitere Untersuchungen ergeben, durch die es gelingt, den Erregernachweis im Schnittpräparat oder mit Hilfe des Tierversuches eindeutig zu führen. In Verbindung mit wiederholt positiven Seroreaktionen macht aber die histologische Diagnose auf Lymphknoten-Toxoplasmose den Weg frei für eine wirksame Therapie beim Erwachsenen und eine Prophylaxe für den ungeborenen Feten.

Zusammenfassung

1. Es wird über 13 Fälle von Lymphadenopathia toxoplasmotica bei Erwachsenen berichtet. Die aus dem histologischen Befund entstandene Vermutungsdiagnose konnte durch den positiven Ausfall der Seroreaktionen (SFT und KBR) bei allgemein sehr hohen Titerwerten, insbesondere aber durch 2 erfolgreiche Tierversuche mit eindeutigem Erregernachweis bestätigt werden.

2. Das histologische Bild der Lymphadenopathia toxoplasmotica, das zuerst von SIM beschreiben wurde, ist charakterisiert durch diffuse oder granulomartige Wucherung epitheloider eosinophiler Reticulumzellen in den Marksträngen, mit Ausbildung großer unscharf begrenzter Reaktionszentren in den Noduli lymphatici und ungewöhnlicher Anhäufung von „Granula“ (Kerntrümmer? Toxoplasmenreste?) in den „Sekundärfollikeln“ wie in den Epitheloidzellherden. Gelegentlich sind mehrkernige Zellen vorhanden, die dem Langhans-Typ ähneln. Der Befund entspricht durchaus der „subakuten Lymphadenitis nuchalis et cervicalis Piringer-Kuchinka“, die ihre Beobachtungen jetzt mit der Lymphknoten-Toxoplasmose von SIM identifiziert.

3. Die Deutung eines Teiles der „Granula“ im Sinne von Toxoplasmen erscheint berechtigt, weil sie mit den im Tierversuch aus Lymphknotenmaterial gezüchteten Toxoplasmenformen eine morphologische Ähnlichkeit aufweisen. Auf die Polymorphie und Formvariabilität des *Toxoplasma gondii* unter verschiedenen Lebensbedingungen wird besonders hingewiesen.

4. Es empfiehlt sich in allen solchen Fällen, zur Klärung der Diagnose auf Toxoplasmose die Seroreaktionen ausführen zu lassen. Durch die Berücksichtigung dieser Krankheit kann wahrscheinlich eine Vielzahl klinisch und histologisch unklarer Lymphknotenaffektionen der richtigen Diagnose und Behandlung zugeführt werden. Hinter der sog. gutartigen epitheloidzelligen Lymphknotenhyperplasie verbirgt sich nicht selten eine spezifische Toxoplasmainfektion.

5. Die serologischen Ergebnisse zeigen erneut, daß ein Zweifel an der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen unberechtigt ist.

Summary

1. 13 cases are reported of adult Lymphadenopathia toxoplasmotica. The diagnoses as suggested by the histologic findings could be substantiated by the

demonstration of positive serum reactions (SFT und KBR), of generally high titre. Further proof of the infection was obtained by two successful animal experiments with unequivocal demonstration of the organism.

2. The histologic picture of Lymphadenopathia toxoplasmotica, first described by SHIM, is characterized, — by a diffuse or a focal hyperplasia of epithelioid reticulum cells in the pulp cords, — by the formation of large ill-defined reaction centers in the lymphoid follicles, and — by the unusual accumulation of “granules” (nuclear debris? toxoplasma remnants?) in the “secondary follicles”, as well as in the groups of epithelioid cells. Occasionally multinucleated cells are present, resembling Langhans giant cells.

The findings correspond with the “lymphadenitis nuchalis et cervicalis of PIRINGER-KUCHINKA” who now identifies her observations with the toxoplasmic lymphadenitis of SHIM.

3. It seems justifiable to interpret some of the “granules” as toxoplasma organisms, because they resemble the toxoplasma recovered in the animals inoculated with material from lymph nodes. Special reference is made to the polymorphia of toxoplasma gondii, as seen under various conditions in the viable state.

4. In order to clarify an equivocal diagnosis, it is recommended that serologic reactions be carried out for toxoplasmosis. A large number of otherwise clinically and histologically unclear lymph node diseases can no doubt be properly diagnosed and treated if toxoplasmosis is considered. Behind the so-called benign epithelioid cell hyperplasia of lymph nodes hides not seldom a specific toxoplasma infection.

5. The serologic results show again that there is no justification to doubt the specificity of the toxoplasma serum reaction.

Literatur

- ARMSTRONG, C., and F. G. MACMURRAY: Toxoplasmosis found by recovery of Toxoplasma gondii from excised axillary gland. *J. Amer. med. Ass.* **151**, 1103—1104 (1953). — AWAD, F. J.: The diagnosis of toxoplasmosis. Lack of specificity of Sabin-Feldman dye test. *Lancet* **1954 II**, 1055—1056. — AWAD, F. J., and R. LAINSON: A note on the serology of sarcosporidiosis and toxoplasmosis. *J. clin. Path.* **7**, 152—156 (1954). — BEVERLEY, J. K. A., and C. P. BEATTIE: Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. *Lancet* **1958 II**, 379—384. — BEVERLEY, J. K. A., J. P. CALEY and A. J. N. WARRAK: Lymphadenopathy in toxoplasmosis. *J. clin. Path.* **11**, 119—121 (1958). — BEVERLEY, J. K. A., E. SKIPPER and S. C. MARSHALL: Acquired toxoplasmosis with a report of a case of laboratory infection. *Brit. med. J.* **1955 I**, 577—578. — CATHIE, J. A. B.: Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. *Lancet* **1954 II**, 115—116. — Toxoplasmose adénopathique. *Extr. Pédi.* **11**, 6 (1956). — EHRLICH, W. E.: Die Entzündung. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VII/1, S. 212—220. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — ESSBACH, H.: Die Toxoplasmose des Menschen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **40**, 77—111 (1956). — ETCHEVERRY, R., C. REGONESI, C. GUZMAN, V. KATALINIC, y F. y E. THIERMANN: Toxoplasmosis adquirida. Forma ganglionar. *Bol. chil. Parasit.* **1956**, No 2, 22—27. — FALCK, I.: Die Bedeutung der Toxoplasmose für die Klinik der Erwachsenen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 60. Kongr., München 1954, S. 618. — FRANKE, H.: Über die Reaktivierung latenter Toxoplasmosen im Erwachsenenalter. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **58**, 266—271 (1952). — Toxoplasmose. In *Klinik der Gegenwart*, Bd. I, S. 1—14. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955. — FRENKEL, J. K.: Effects of cortisone, total body irradiation, and nitrogen mustard on chronic, latent toxoplasmosis. *Amer. J. Path.* **33**, 618—619 (1957). — FRIEBEL, H.: Über den Einfluß von Cortison auf die Infektionsabwehr. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **216**, 515—535 (1952). — Über den Einfluß des Cortisons auf die Behandlung der experimentellen Trypanosomen-Infektion mit Trypanblau. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.*

Path. Pharmak. **216**, 536—540 (1952). — GARD, S., and J. H. A. MAGNUSSON: A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. *Acta med. scand.* **141**, 59—64 (1951). — GRÖNROOS, P.: Studies on toxoplasma and the serology of toxoplasmosis. *Ann. Med. exp. Fenn.* **33**, Suppl. 11, 113 pp. (1955). — GRÖNROOS, P., O. OLLILA and E. SAXÉN: Glandular toxoplasmosis, a case report. *Ann. Med. exp. Fenn.* **33**, 204 (1955). — HAMPERL, H., u. A. WERTHEMANN: Diskussionsbemerkung bei SIM. Schweiz. Z. allg. Path. **16**, 506—508 (1953). — HELLMANN, T.: Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. In v. MÖLLENDORFFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/1, S. 233—381. Berlin: Springer 1930. — JACOBSSON, E.: Toxoplasmainfektion. Nord. Med. **49**, 815—817 (1953). — JOSEPH, R., G. DESMONTs, J. C. JOB et J. COUVREUR: Adénite mesenterique, localisation initiale probable d'une toxoplasmose acquise. *Arch. franç. Pédiat.* **14**, 405—408 (1957). — KABELITZ, H. J.: Toxoplasmose-Lymphadenitis: Klinik, Cytologie des Lymphknotenpunktates, Behandlung. *Klin. Wschr.* **36**, 511—513 (1958). — KELLER, W., u. O. VIVELL: Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das *Toxoplasma gondii* mit dem Sabin-Feldmanschen Farbstest. *Z. Kinderheilk.* **71**, 42—80 (1952). — LANDAU, A.: Glandulär form av toxoplasmos hos barn. Nord. Med. **46**, 1575 (1951). — LELONG, M., G. DESMONTs, DE TANT VINH, CH. NÉZELOF, P. SATGÉ et J. COUVREUR: La forme ganglionnaire de la toxoplasmose acquise de l'enfant (deux observations personnelles). *Arch. franç. Pédiat.* **11**, No 10 (1954). — LENNERT, K.: Die Frühveränderungen der Lymphogranulomatose. *Frankfurt. Z. Path.* **69**, 1, 103 (1958). — MARTIN, I., A. PIRINGER-KUCHINKA u. O. THALHAMMER: Bericht über Untersuchungen bei einer bestimmten Form von Lymphadenitis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **97**, 507—508 (1958). — MENARD, R.: Untersuchungen mit Toxoplasma-Seroreaktionen an gesunden und auf Toxoplasmose verdächtigen Patienten. Inaug.-Diss. Med. Fakultät Bonn 1954. — PIEKARSKI, G.: Der Stand unserer Kenntnisse über den Erreger der Toxoplasmose. In: *Zeitfragen der Augenheilkunde*, S. 285—299. Leipzig: Georg Thieme 1954. — Über die Bedeutung der serologischen Ergebnisse für die Erkennung einer Toxoplasmose. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **60**, 614—617 (1954). — Die Toxoplasmose. In: *Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger* von A. GRUMBACH u. W. KIKUTH: S. 1535—1539. Stuttgart: Georg Thieme 1958. — PIEKARSKI, G., M. SAATHOFF u. W. KORTE: Zum Problem der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. — Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Trichomonas-Antikörper. *Z. Tropenmed. Parasit.* **8**, 356—367 (1957). — PIEKARSKI, G., H. P. R. SEELIGER u. M. SAATHOFF: Zur Frage der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Listeria-Antikörper. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* **144**, 202—214 (1957). — PIRINGER-KUCHINKA, A.: Eigenartige mikroskopische Befunde an excidierten Lymphknoten. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **36**, 352—362 (1952). — PIRINGER-KUCHINKA, A., I. MARTIN u. O. THALHAMMER: Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 522—535 (1958). — ROBB-SMITH, A. H. T.: Reticulosis and reticulosarcoma: histological classification. *J. Path. Bact.* **47**, 457—480 (1938). — ROTTER, W., u. W. BÜNGELER: Blut und blutbildende Organe. In E. KAUFMANN, *Spezielle Pathologie*, Bd. I, 1. Hälfte. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1955. — SAATHOFF, M.: Untersuchungen zur Klärung der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen *Toxoplasma gondii* Nicolle und Manceaux 1908 und *Trichomonas vaginalis* Donné 1837; zugleich eine Beitrag zur Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Inaug.-Diss. Mathem.-Naturw. Fakultät Bonn 1957. — SABIN, A. B., and H. A. FELDMAN: Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. *J. Amer. med. Ass.* **150**, 1063—1069 (1952). — SAXÉN, E., L. SAXÉN and P. GRÖNROOS: Glandular toxoplasmosis. *Acta path. microbiol. scand.* **44**, 319—328 (1958). — SCHEIDEGGER, S.: Toxoplasmose-Erkrankung beim Erwachsenen. Schweiz. Z. allg. Path. **20**, 696—702 (1957). — SIM, J. C.: Acquired toxoplasmosis; report of 7 cases with strongly positive serologic reactions. *J. Amer. med. Ass.* **147**, 1641—1645 (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—108 (1952). — The histological picture in lymph nodes in acquired toxoplasmosis. Schweiz. Z. allg. Path. **16**, 506—508 (1953). — Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **60**, 607—610 (1954). — Aetiological investigations in acquired toxoplasmosis with lymphadenopathy in children and adults. *Proc. roy. Soc. Med.* **48**, 1067—1071 (1955). — SKIPPER, E., J. K. A. BEVERLEY and C. P. BEATTIE: Acquired toxoplasmosis with a report of two cases simulating glandular fever and one possible case resembling typhus. *Lancet* **1954 I**, 287—290. — STANTON, M. F., and H. PINKERTON: Benign acquired toxoplasmosis with sub-

sequent pregnancy. Amer. J. clin. Path. **23**, 1199—1207 (1953). — STERNBERG, C.: Die Lymphknoten. In HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I, S. 249—342. Berlin: Springer 1926. — STROEM, J.: Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults. Acta med. scand. **139**, 244—252 (1951). — THALHAMMER, O.: Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Wien u. Bonn: Wilhelm Maudrich 1957. — VIVELL, O., u. W. H. BUHN: Zum Problem der Toxoplasmose in der Gravidität. Ärztl. Forsch. **7**, 326—335 (1953). — WAHLGREN, F.: Toxoplasmosens patologiska anatomi. Nord. Med. **45**, 349—352 (1951). — WESTPHAL, A.: Entwicklung und Formvariabilität von Toxoplasma gondii, einem intrazellulären Parasiten des Menschen. Verh. Dtsch. Zoologen 1950, S. 159 bis 161. — WESTPHAL, A., u. G. PALM: Fehlerquellen des direkten Parasitennachweises bei Toxoplasma-Infektionen. Z. Tropenmed. Parasit. **3**, 486—492 (1952). — WILDFÜHR, G.: Toxoplasmose. Jena: Gustav Fischer 1954. — WRIGHT, W. H.: A summary of the never knowledge of toxoplasmosis. Amer. J. clin. Path. **28**, 1—17 (1957). — ZEIPPEL, G. v., and L. A. LINDER: Toxoplasmosis: A serological investigation with dye test. Acta path. microbiol. scand. **29**, 229—238 (1951).

Prof. Dr. med. FERDINAND ROTH, Pathologisches Institut am Städtischen Krankenhaus
Berlin-Spandau (West), Lynarstraße 12

Prof. Dr. G. PIEKARSKI, Hygiene-Institut, Medizinisch-parasitologische Abteilung
Bonn a. Rh., Venusberg