

Lymphogranulomatosen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt

KARL LENNERT und JOZEF MESTDAGH*

Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie **
im Pathologischen Institut der Universität Kiel

Eingegangen am 8. Januar 1968

Hodgkin's Disease with Constantly High Content of Epithelioid Cells

Summary. Among fifty cases of lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease) having a constantly high content of epithelioid cells, it was possible to separate a particular form characterized by massive infiltrations of focally aggregated epithelioid cells. This form showed peculiar features concerning morphology, incidence and clinical manifestations. Typical Hodgkin cells and Sternberg giant cells were often absent, although it was always possible to find some atypical variants of these cells. Plasmocytes were often abundant. Fibrosis, even after treatment, did not appear. Transition into sarcoma was seen only once.

This disease was found most frequently among middle-aged and older people, without predilection of any sex.

In the cases we studied the involvement of cervical lymph nodes was as common as that of the axillary and inguinal lymph nodes combined. Notable was the relatively frequent involvement of the tonsils.

In addition to the typical constitutional symptoms of Hodgkin's disease, allergic cutaneous manifestations were observed in some patients. In several cases strongly positive titres for toxoplasmosis were present although an infection by toxoplasma could not be verified.

As to prognosis, we could not find significant differences from the average survival time in classical lymphogranulomatosis. The most important factor for evaluating prognosis seems to be the clinical stage at the time of first treatment.

We propose calling this morphologic variant of Hodgkin's disease (with small foci of epithelioid cells in rather regular arrangement) "epithelioid cell lymphogranulomatosis", thereby separating it from lymphogranulomatosis with large areas of numerous epithelioid cells ("epithelioidzellreiche Lymphogranulomatose" = lymphogranulomatosis rich in epithelioid cells). The latter type shows neither important morphologic nor clinical differences from classical lymphogranulomatosis without pronounced epithelioid cell reaction.

Zusammenfassung. Unter 50 Fällen von Lymphogranulomatose (Lgr.) mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt ließ sich eine Sonderform der Lgr. abgrenzen, die sich durch eine massive kleinerdige Epitheloidzellinfiltration auszeichnet. Sie ist durch weitere Besonderheiten in Morphologie, Vorkommen, Lokalisation und Klinik charakterisiert: Typische Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen fehlen meist, dagegen finden sich immer atypische Hodgkin- und Sternberg-Zellen. Plasmazellen sind oft besonders reichlich vorhanden. Eine Vernarbung (Sklerosierung) tritt auch nach Behandlung nicht auf. Übergang in Sarkom wurde einmal beobachtet.

Mittlere und höhere Altersgruppen sind bevorzugt, beide Geschlechter scheinen gleich häufig befallen zu werden.

Halslymphknoten kommen in unserem Untersuchungsgut ebenso häufig vor wie axilläre und inguinale Lymphknoten zusammen. Besonders bemerkenswert ist das relativ häufige Befallensein der Tonsillen.

* Gastassistent aus dem Pathologischen Institut der Universität Gent.

** Eingerichtet und finanziert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Klinisch fallen neben den typischen Allgemeinerscheinungen der Lgr. nicht selten allergische Hautreaktionen auf. Auch fanden wir mehrere Fälle mit stark positiven Toxoplasmose-Reaktionen, ohne daß eine Toxoplasmose eindeutig verifiziert werden konnte.

Demgegenüber ist in der Prognose kein sicherer Unterschied zum Durchschnitt der klassischen Lgr. festzustellen. Die Prognose scheint vielmehr im wesentlichen vom Stadium abzuhängen, in dem die Therapie begonnen wird.

Wir schlagen vor, die morphologische Variante der Lgr. als epitheloidzellige Lgr. zu bezeichnen, und grenzen sie von einer epitheloidzellreichen Lgr. mit großflächigem Infiltrationstyp der Epitheloidzellen ab. Diese epitheloidzellreiche Lgr. zeigt in ihrem morphologischen, klinischen und sonstigen Verhalten keine charakteristischen Unterschiede von der klassischen Lgr. ohne stärkere Epitheloidzellbeteiligung.

In den frühen Stadien der klassischen Lymphogranulomatose kommt häufig eine kleinherdige Epitheloidzellreaktion vor (LENNERT, 1953 b, 1958, 1961, 1964 b), die ähnlich einer Lymphknotentoxoplasmose aussieht und bisweilen damit verwechselt wurde. Auch bei dem Paragranulom, dem „perseverierenden frühen Morbus Hodgkin“, findet man oft diese Art von Epitheloidzellvermehrung. Sie hat weder bei der klassischen Lymphogranulomatose (fortan Lgr.) noch beim Paragranulom etwas mit Tuberkulose zu tun, obwohl die Kombination mit Tuberkulose gehäuft beim Morbus Hodgkin vorkommt. Es werden dann aber in der Regel typische Tuberkel („großherdige Epitheloidzellreaktion“) gefunden.

Neben der kleinherdigen Epitheloidzellreaktion bei früher Lgr. und beim Paragranulom haben wir immer wieder Lymphogranulomatosen gesehen, deren Hauptbestandteil und -kennzeichen eine massive kleinherdige Epitheloidzellvermehrung war (LENNERT, 1952, 1958, 1961, 1964 b, 1966). Dagegen ist uns aus der Literatur eine Beschreibung dieses Krankheitsbildes nicht bekannt. Möglicherweise stellt die „Retikulose“, die ROULET (1954) mit der Piringerschen Lymphadenitis verglich, das gleiche morphologische Substrat dar. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der Fälle, die LUKES (LUKES, 1963; LUKES, BUTLER u. HICKS, 1966) als diffusen lympho- und histocytären Typ abgrenzt, hierher zu zählen ist. Wir werden darauf noch eingehen. ROBB-SMITH, dem wir 1963 Präparate dieser Art vorlegten, teilte uns mit, daß auch er Fälle dieser Art gesehen habe. Er stimmt mit uns überein, daß die Krankheit zu dem Morbus Hodgkin in Beziehung steht, betont aber, daß sie einen viel besseren Verlauf hat.

Obwohl wir die Veränderungen schon seit 1951 kennen und verfolgen, haben wir uns doch bisher nicht zu einer ausführlichen Publikation entschließen können; denn wir hofften, durch eine möglichst große Anzahl von Fällen in die Lage versetzt zu werden, dem histologischen Bild ein charakteristisches Verhalten im klinischen Ablauf an die Seite stellen zu können. Diese Möglichkeit ist leider auch heute noch begrenzt. Doch halten wir uns für berechtigt und verpflichtet, den folgenden Zwischenbericht zu geben, um anzuregen, daß auch andernorts das Krankheitsbild studiert wird.

Die Lymphogranulomatosen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt zeigen Unterschiede mannigfacher Art. Es gibt solche mit typischen Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen und solche ohne die charakteristischen Lymphogranulomzellen. Es gibt weiterhin epitheloidzellreiche Lymphogranulomatosen mit durchweg kleinherdiger Epitheloidzellinfiltration und solche mit großflächiger diffuser Anordnung der Epitheloidzellen, endlich auch Kombinationen zwischen

beiden Arten der Epitheloidzellinfiltration. Da oft in dem einen Lymphknoten Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen fehlten, in einem benachbarten Lymphknoten jedoch vorhanden waren, schienen uns die Lymphogranulomzellen als Klassifikations-Kriterium ungeeignet. Dennoch ergab eine Vorauswahl der Fälle nach diesem Kriterium bereits eine gewisse Übereinstimmung. Fälle ohne charakteristische Granulomzellen schienen dem von uns abzugrenzenden neuen Lymphogranulomtyp weitgehend zu entsprechen. Doch zeigte eine Gegenkontrolle der Klassifikation nach der Anordnung der Epitheloidzellen, daß der schon mit Lupenvergrößerung festzustellende allgemeine Aspekt der Epitheloidzellinfiltration ein einheitlicheres Bild vermittelt und offenbar das Kollektiv der von uns abzugrenzenden Lymphogranulomform schärfer umreißt. Wir klassifizieren daher im folgenden nach der Epitheloidzellanordnung in 1. Fälle mit kleinherdiger, 2. Fälle mit großflächiger bis diffuser und 3. Fälle mit gemischter (kleinherdig/großflächiger) Epitheloidzellinfiltration.

Untersuchungsgut und Methoden

Der vorliegenden Studie liegen insgesamt 50 Fälle zugrunde. 44 Fälle wurden nur einmal, 6 Fälle mehrmals bioptisch untersucht. Von 6 Fällen sind auch Autopsien durchgeführt und von uns ausgewertet worden.

Tabelle 1. *Untersuchungsgut*

	Klein-herdige Form	Groß-flächige Form	Misch-form	Gesamtzahl
Bioptisch untersuchte Fälle	30	13	7	50
Davon autoptisch untersucht	5	0	0	7
Gesamtzahl der bioptisch untersuchten Lymphknoten	37	14	8	59
Klinische Daten erhalten	22	11	6	39
Patienten verstorben	14	4	5	23
Patienten leben noch	8	7	1	16
Schicksal unbekannt	8	2	1	11

Der größte Teil unserer Präparate stammt aus unserem eigenen bioptischen Untersuchungsgut (28 Fälle), wie es in Frankfurt (Main) 1951—1960 (unter Professor Dr. A. LAUCHE), in Heidelberg 1960—1963 (z.T. unter Professor Dr. E. RANDERATH) und in Kiel 1963—1967 anfiel. Hinzu kommen 22 Einzelfälle, die wir der freundlichen Zusendung folgender Herren verdanken: Prof. Dr. A. BATZEN SCHLAGER, Prof. Dr. A. BOHLE, Prof. Dr. G. DHOM, Dr. D. DJELALI, Prof. Dr. P. GEIGK, Dr. H. HEBERT, Prof. Dr. CH. HEDINGER, Prof. Dr. E. JECKELN, Dr. H. KÖNIG, Dr. F. LEICHER (2 Fälle), Prof. Dr. H. ROELS, Prof. Dr. WERNER ROTTER, Prof. Dr. W. SANDRITTER (2 Fälle), Prof. Dr. E. SCHAIRER (2 Fälle), Prof. Dr. W. SCHOPPER, Prof. Dr. E. UEHLINGER, Prof. Dr. C. M. VELTEN, Dr. E. VERMES, Prof. Dr. H. ZOLLINGER.

Alle Fälle wurden in Hämatoxylin-Eosin- und Giemsa-Färbungen sowie in Faserdarstellungen nach GÖMÖRI untersucht. 3 Präparate konnten auch in Tupfpräparaten studiert werden. In einem Fall führten wir an dem formolfixierten Restmaterial noch eine elektronenmikroskopische Untersuchung (mit Y. MORI) durch. Die Feststellung, ob typische Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen vorlagen, erfolgte unabhängig voneinander und z.T. im Blindversuch von insgesamt 3 Untersuchern (LENNERT, MESTDAGH und N. MOHRI). Vergleichsweise studierten wir mehrere Paragranulome und frühe Lymphogranulomatosen

mit hohem Epitheloidzellgehalt. Auch hatten wir immer die Morphologie zahlreicher Lymphknoten-Toxoplasmosen mit im Blick.

Die Ermittlung der klinischen Daten und des Schicksals der Patienten war außerordentlich mühsam. Zahlreiche Kliniker und praktizierende Ärzte und auch einsendende Pathologen haben uns dabei tatkräftig unterstützt. Trotz aller Bemühungen konnten wir nur in 39 Fällen klinische Daten erhalten. 23 Patienten sind an ihrem Lymphknotenleiden gestorben, 16 Patienten leben z.Z. noch, von 11 Patienten wissen wir das Schicksal nicht.

Ergebnisse

Vorkommen. Sowohl der kleinherdige wie der großflächige Typ sind relativ seltene Varianten der Lymphogranulomatose. Die kleinherdige Form macht 1,2%, die großflächige Form 4,2%, die Mischform 1,8% unseres Kieler Untersuchungsgutes (169 Fälle von Morbus Hodgkin) aus den Jahren 1963 bis 1966 aus. Insgesamt sind somit 7,2% unserer Lymphogranulomatosen von einem hohen Epitheloidzellgehalt. In diesen Zahlen sind nur die Fälle des Routineeingangs, nicht die des Lymphknotenregisters, enthalten.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ergibt sich aus Tabelle 2 und 3. Es fällt auf, daß die kleinherdige Form eine ausgesprochene Bevorzugung des mittleren und höheren Lebensalters aufweist. Der jüngste Patient war 31 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt. Dieses Überwiegen der höheren Altersgruppen wird

Tabelle 2. *Altersverteilung*

Alter	Klein-herdige Form	Groß-flächige Form	Misch-form	Gesamt-zahl
20—29 Jahre	0	0	1	1
30—39 Jahre	3	3	0	6
40—49 Jahre	5	1	3	9
50—59 Jahre	9	3	1	13
60—69 Jahre	8	3	1	12
70—79 Jahre	5	3	1	9
Mittleres Lebensalter	57,4	55,9	49,5	55,9

Tabelle 3. *Geschlechtsverteilung*

	Klein-herdige Form	Groß-flächige Form	Misch-form	Gesamt-zahl
Männlich	15	9	6	30
Weiblich	15	4	1	20
Insgesamt	30	13	7	50

in den beiden anderen Formen nicht deutlich. Das durchschnittliche Lebensalter beträgt bei der kleinherdigen Form 57,4 Jahre, bei den übrigen beiden Formen liegt es nur wenig niedriger.

Das männliche und weibliche Geschlecht sind bei unserem kleinherdigen Typ in gleicher Zahl betroffen, wogegen beim großflächigen und Mischtyp das männliche Geschlecht mehr oder weniger stark überwiegt.

Tabelle 4. *Lokalisation*

	Klein-herdige Form	Groß-flächige Form	Misch-form	Gesamt-zahl
Hals	16	10	4	30
Leiste	8	2	4	14
Axilla	8	2	0	10
Tonsille	5	0	0	5
Insgesamt	37	14	8	59

Lokalisation. Die Excise stammten aus den Orten, die in Tabelle 4 dargestellt sind. Dabei fällt auf, daß bei der kleinherdigen Form die Halsregion nur etwa die gleiche Häufigkeit ausmacht wie Leiste und Axilla zusammen. Die Halsregion überwiegt somit nicht so stark, wie dies von der klassischen Lymphogranulomatose angegeben wird und wie dies auch bei der großflächigen Form verwirklicht ist. Besonders hervorzuheben ist das 5malige Vorkommen von Tonsillenexcisaten mit dem Bild der kleinherdigen Form, wogegen die übrigen beiden Typen in der Tonsille nicht gefunden wurden.

Der Ort der Lymphknotenexcision ist nicht gleichbedeutend mit dem Primär-sitz. Die klinischen Untersucher hatten bei der kleinherdigen Form über die ver-mutliche Primärlokalisation folgende Angaben gemacht:

cervical	6 ×
mediastinal und axillär	2 ×
inguinal	1 ×

2 × war bei der Erstuntersuchung die Lymphknotenschwellung bereits generali-siert. Ob die Tonsillen Primärsitz der Erkrankung sein können, war bei unseren Ermittlungen nicht in Erfahrung zu bringen. Die Möglichkeit erscheint durchaus gegeben.

Makroskopie. Das makroskopische Bild der kleinherdigen Form unterscheidet sich nicht stärker von den beiden anderen Typen. Es besteht eine mehr oder weniger starke Schwellung des Lymphknotens. Die Konsistenz ist mittelfest, oft eher markig, nur bei der großflächigen Form kommen gelegentlich derbe Bezirke vor, die auf Vernarbung schließen lassen. Kleine gelblichgraue Nekrosen sind bei der klein- und großherdigen Form selten nachweisbar.

Histologie (s. Tabelle 5 u. 6). Bei der kleinherdigen Form ist die Lymphknoten-struktur durch eine gleichförmige klein- bis kleinstherdige Epitheloidzellvermeh-rung zerstört, d.h. man sieht über das ganze Präparat verstreut kleine Epitheloid-zellgruppen wie bei Lymphknotentoxoplasmose oder noch kleinere Epitheloid-zellinseln, ja sogar einzeln liegende Epitheloidzellen. Die Größe der einzelnen Epitheloidzellnestester ist in einem und in demselben Lymphknoten meist recht einheitlich. Da die Epitheloidzellnestester außerdem oft in recht gleichmäßigem Ab-stand voneinander liegen, ist der Gesamteindruck der einer relativ rhythmischen Gewebsstruktur. Noch unverändertes lymphatisches Gewebe sucht man meist vergeblich. Nur ganz vereinzelt fanden wir einmal ein Keimzentrum.

Anders bei der großflächigen Form der epitheloidzellreichen Lgr. Hier ist die Epitheloidzellinfiltration in großen Bezirken des Lymphknotens ohne schärfere

Tabelle 5. Histologie und Cytologie

	Kleinherdige Form				Großflächige Form				Mischform			
	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++
Typische Hodgkin-Zellen	26	6	2	3	1	0	5	8	2	1	3	2
Typische Sternberg-Zellen	32	2	3	0	1	5	8	0	2	3	2	1
Atypische Hodgkin-Zellen	0	10	25	2	0	13	1	0	0	5	3	0
Atypische Sternberg-Zellen	1	32	4	0	0	14	0	0	1	7	0	0
Lymphocyten	0	0	12	25	0	0	8	6	0	0	3	5
Plasmazellen	1	8	11	17	1	1	8	4	1	0	7	0
Eosinophile	5	11	13	8	4	2	5	3	2	4	2	0
Neutrophile	24	13	0	0	8	4	2	0	4	2	2	0
Langhanssche Riesenzellen	26	7	4	0	6	3	4	1	6	1	1	0
Nekrosen	33	1	3	0	10	3	1	0	6	2	0	0
Vernarbung	37	0	0	0	11	3	0	0	5	2	1	0

Tabelle 6. Häufigkeit einiger histologischer und cytologischer Befunde

	Kleinherdige Form (37 Lymphknoten)	Großflächige Form (14 Lymphknoten)	Mischform (8 Lymphknoten)
Typische Hodgkin-Zellen	30%	93% a	75%
Typische Sternberg-Zellen	13%	93% a	75%
Atypische Hodgkin-Zellen	100%	100%	100%
Atypische Sternberg-Zellen	97%	100%	87%
Plasmazellen vermehrt	46%	28%	0%
Eosinophile vermehrt	22%	21%	0%
Neutrophile vermehrt	0%	14%	12%
Langhanssche Riesenzellen vorhanden	30%	57%	25%
Nekrosen	11%	28%	25%
Vernarbung	0%	21%	37%

a In 100% der untersuchten Lymphknoten waren Hodgkin- und/oder Sternbergsche Riesenzellen gefunden worden.

Untergliederung in kleinere Herde nachweisbar. Es entsteht oft ein mehr granulationsgewebsähnlicher Eindruck. Bei der Mischform kommen großflächige Epitheloidzellinfiltrate neben kleinen Epitheloidzellherden vor, die vielfach am Rande der größeren Infiltrate gelegen sind. Aus dieser Mischung von groß- und kleinherdigen Epitheloidzellinfiltrationen wird schon ersichtlich, daß die Grenzen nicht scharf zu ziehen sind.

Die Epitheloidzellen zeigen die früher von uns eingehend beschriebene Morphologie (LENNERT, 1953a). Sie gehören meist dem sog. saftigen Typ an. Mitosen haben wir in Epitheloidzellen niemals beobachten können.

Die cytologischen Unterschiede unserer drei epitheloidzellreichen Lymphogranulomatosen sind in Tabelle 5 und 6 aufgeführt. Typische Hodgkin-Zellen

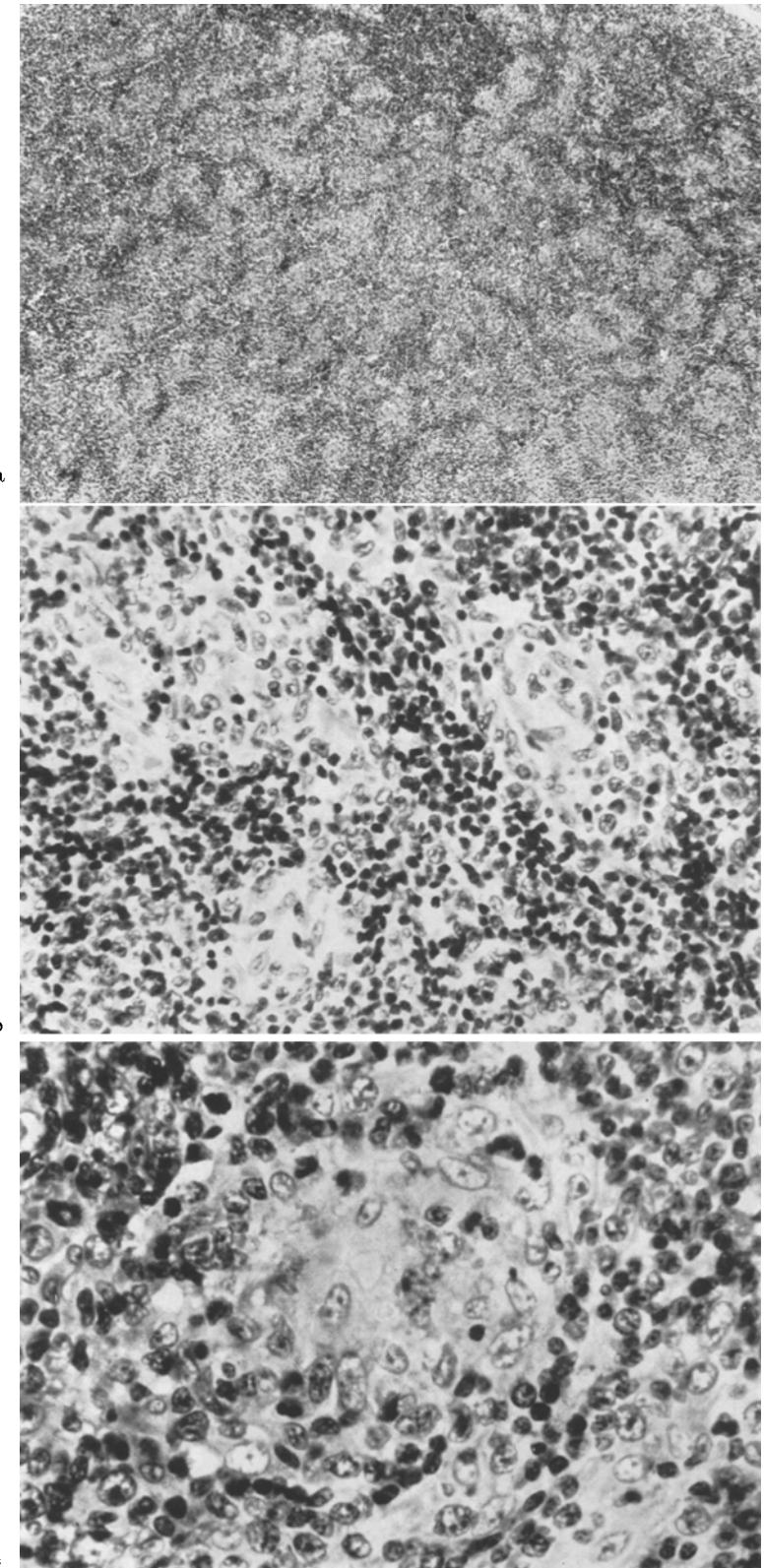


Abb. 1a—c. Kleinherdige Form der epithelioidzellreichen Lgr. („epithelioidzellige Lgr.“),
E 6558/51. 45jähr. ♀. H.E. a $48\times$, b $250\times$, c $500\times$

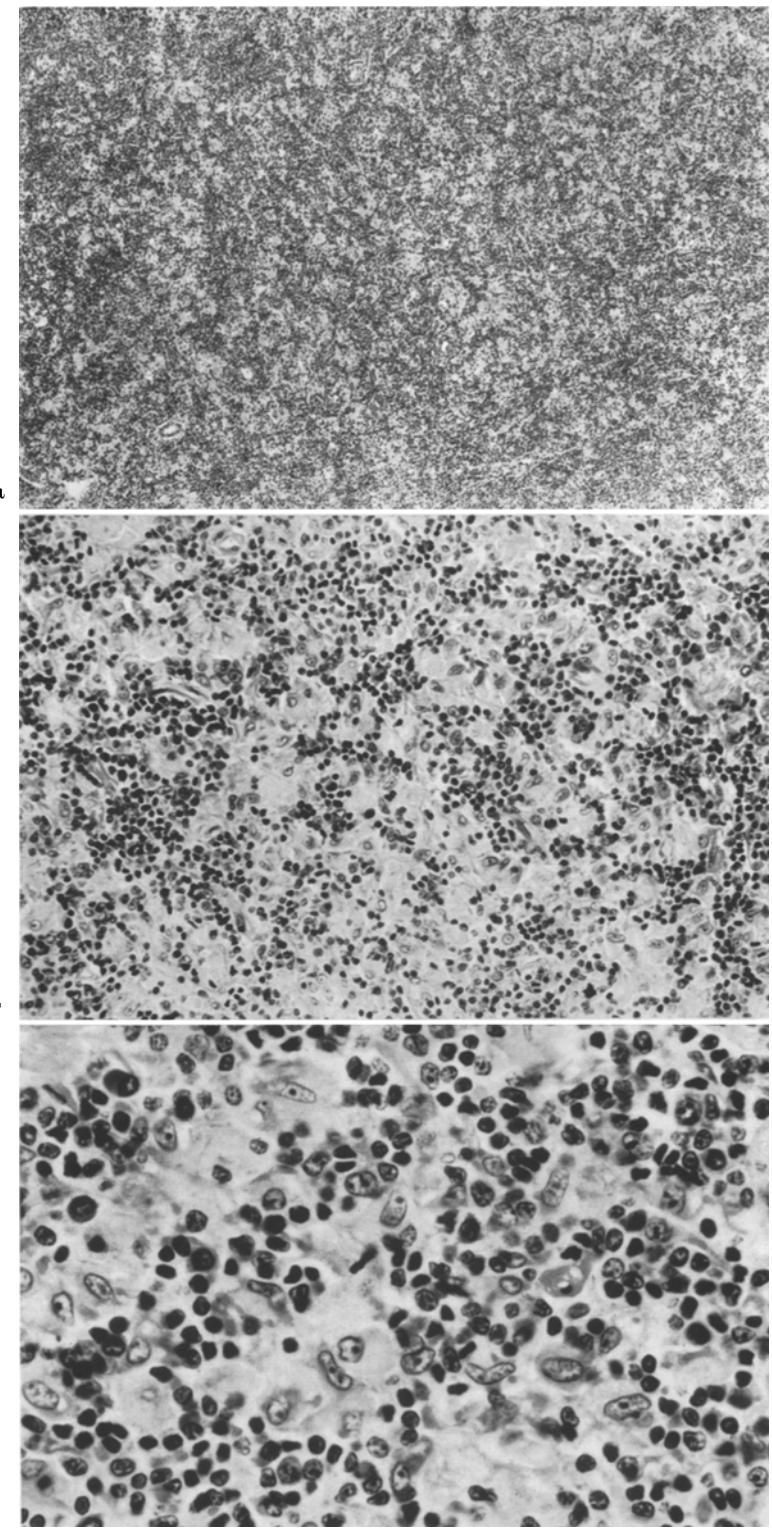


Abb. 2a—c. Epithelioidzellige Lgr. Kleinste epithelioidzellige Herde sind gleichmäßig über die Schnittfläche verstreut. E 14568/63. 53jähr. ♀. H.E. a 48 \times , b 192 \times , c 480 \times

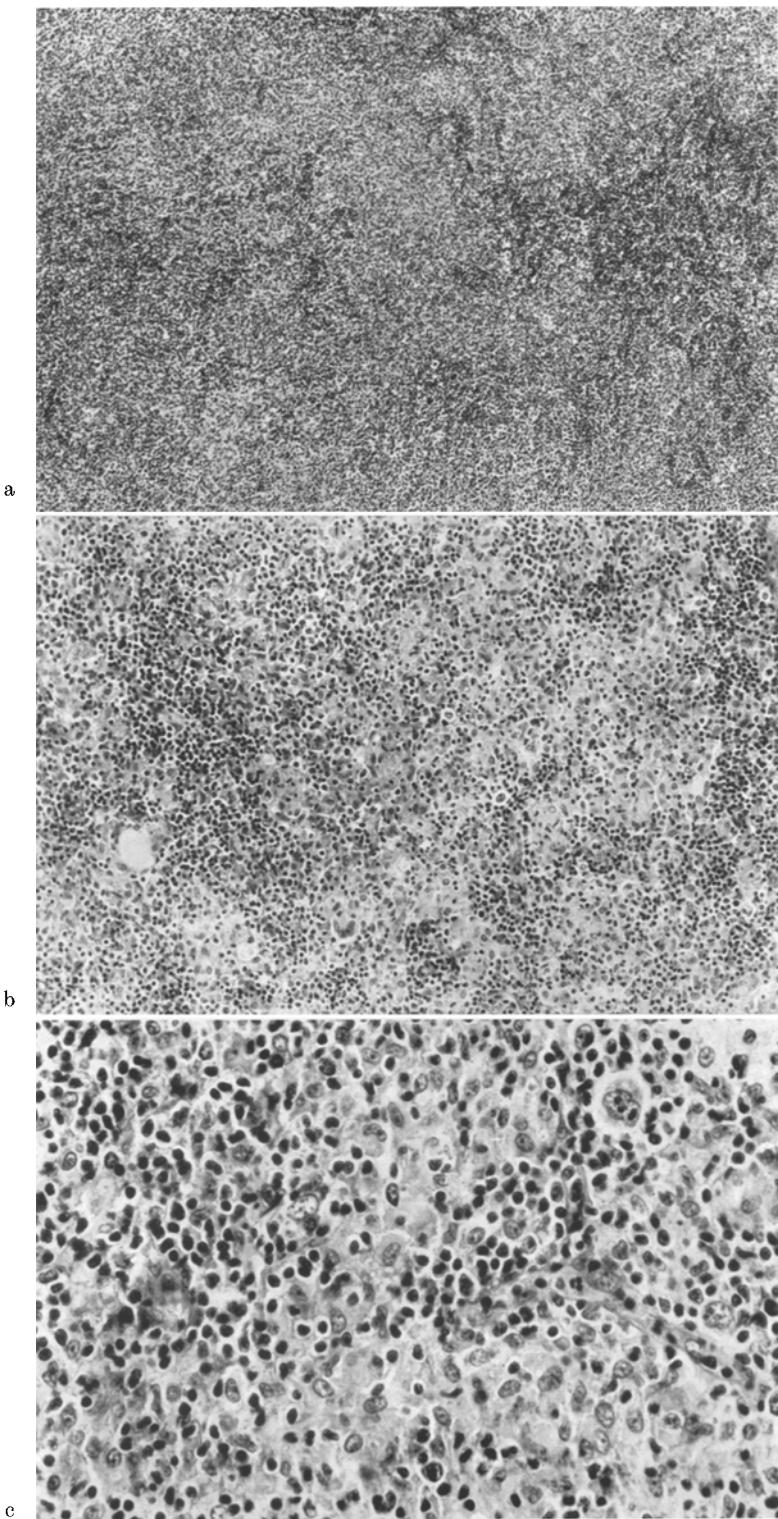


Abb. 3a—c. Epithelioidzellreiche Lgr., großflächige Form. a E 5021/61, 63jähr. ♀. b und c E 1008/64, 41jähr. ♂. H.E. a 48×, b 192×, c 480×

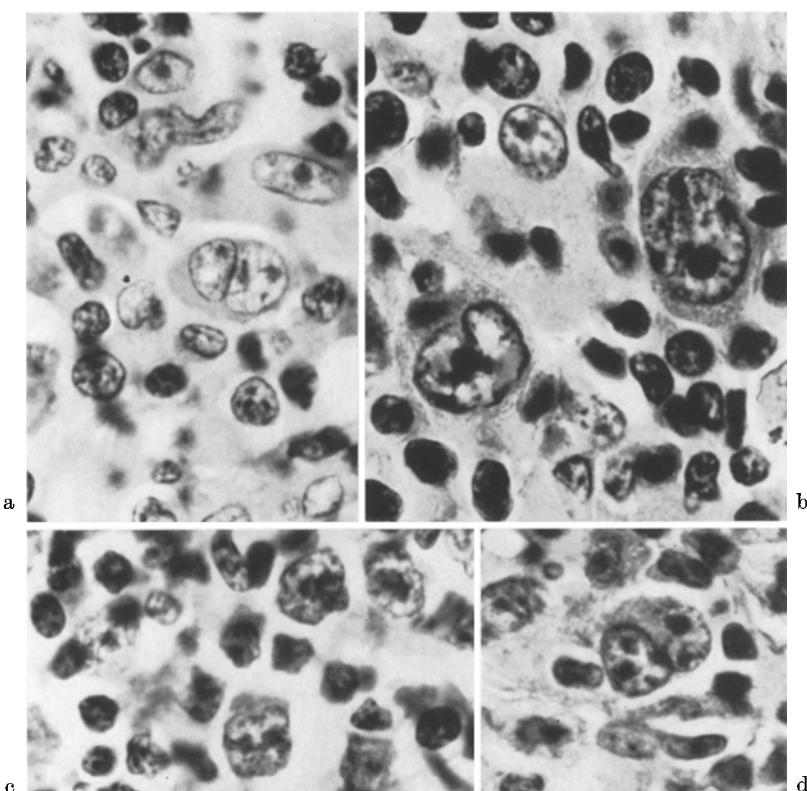


Abb. 4a—d. Atypische Hodgkin- und Sternbergsche Riesenzellen bei epitheloidzelliger Lymphogranulomatose. a E 2518/54, 64jähr. ♂. b E 14568/63, 53jähr. ♀. c E 2023/64, 57jähr. ♀. d E 6329/56, 51jähr. ♀. H.E. 1200×

wurden nur bei 30 %, typische Sternbergsche Riesenzellen nur bei 13 % der kleinerdigen Form gefunden. Demgegenüber stehen je 93 % bei der großflächigen Form und je 75 % bei der Mischform. Wir verstehen unter typischen Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen die früher von uns nach dem Giemsa-Schnitt definierten Zellen (LENNERT, 1953a, 1964b). Sie zeigen als wichtigstes Charakteristikum auffallend große, mäßig basophile, gelegentlich eribröse Nucleolen, einen hellen „Kernsaft“, eine schwach-basophile Kernmembran sowie ein mäßig breites und mäßig basophiles Cytoplasma. Die einkernige Form nannten wir Hodgkin-Zelle, die mehrkernige Form Sternbergsche Riesenzelle.

Demgegenüber fanden wir bei fast allen Fällen, ungeachtet ihres Typs, atypische Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen. Die atypischen Hodgkin-Zellen besitzen Kerne, die deutlich größer als die der mitvorhandenen Reticulumzellen und Epitheloidzellen sind und meist nur einen mittelgroßen, relativ stark basophilen Nucleolus besitzen. Der „Kernsaft“ ist nicht so hell wie bei der Hodgkin-Zelle, desgleichen färbt sich die Kernmembran im Giemsa-Präparat kräftiger. Das Protoplasma ist relativ schmal und stark basophil. Mitosen kommen in diesen Zellen nicht selten vor. Sie scheinen durch Übergänge verknüpft mit kleineren

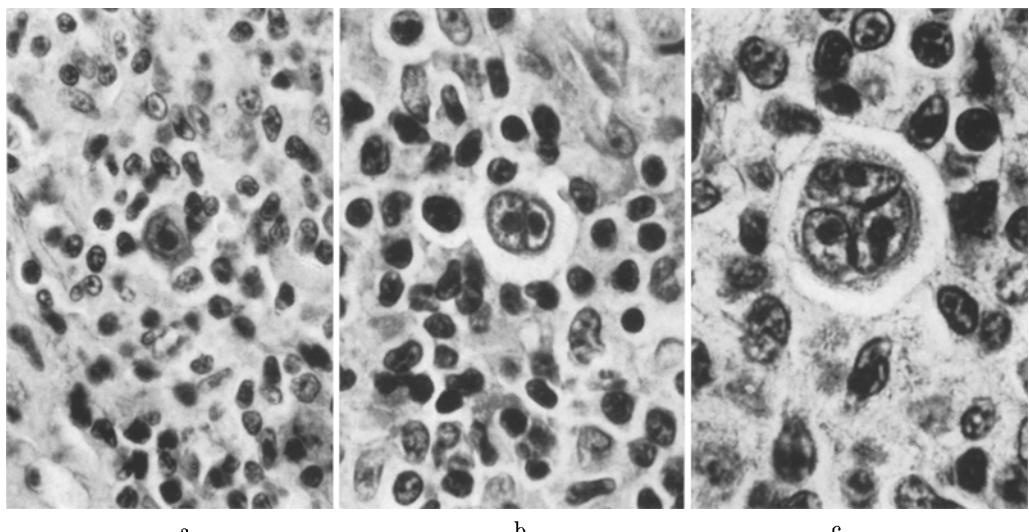


Abb. 5a—c. Typische Hodgkin-Zelle und Sternbergsche Riesenzellen bei großflächiger Form der epitheloidzellreichen Lgr. E 1008/64, 41jahr. ♂. H.E. a und b 600×, c 1200×

lymphoiden Formen, die ebenfalls häufig Mitosen enthalten. Fast immer werden auch mehrkernige Zellen dieser atypischen Hodgkin-Zellen gefunden. Wir bezeichnen sie als atypische Sternbergsche Riesenzellen. Die Zahl dieser mehrkernigen Zellen ist meist sehr gering. Man muß oft lange nach ihnen suchen. Dies gilt auch für die Fälle mit typischen Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen. Oft sind in einem Präparat nur eine oder zwei solcher Zellen nachweisbar.

Das übrige Zell- und Gewebsbild ist weniger charakteristisch. Lymphocyten sind immer noch in mäßiger bis großer Zahl vorhanden. Die in der Tabelle 5 angegebenen Werte für ++ bedeuten, daß sich in diesen Lymphknoten die Epitheloidzellen- und Lymphocytenmenge die Waage hielten. Niemals waren die Lymphocyten zahlreicher als die Epitheloidzellen. Unter den Lymphocyten fiel oft eine erhebliche Größendifferenz und das reichliche Vorkommen unreif erscheinender Formen auf.

Die Plasmazellen und ihre Vorstufen sind vor allem bei der kleinherdigen Form nicht selten stark vermehrt, doch kommt das gleiche, wenn auch etwas weniger häufig, bei der großflächigen Form vor.

Eosinophile Granulocyten können bei der kleinherdigen und großflächigen Form reichlich vorhanden sein, aber auch fehlen. 22 bzw. 21% der Fälle zeigten eine stärkere Eosinophilie. Neutrophile Granulocyten sind bei der kleinherdigen Form niemals in größerer Zahl vorhanden, dagegen kommt dies bei der großflächigen Form gelegentlich vor. Langhanssche Riesenzellen, die als vielkernige Variante der Epitheloidzellen anzusehen sind, werden bei der kleinherdigen Form in 30%, bei der großflächigen Form in 57% gefunden. Gewebsmastzellen spielen zahlenmäßig bei keiner Form eine Rolle.

Nekrosen werden selten bei der kleinherdigen Form, etwas häufiger bei der großflächigen beobachtet. Eine Vernarbung (Sklerosierung) wurde bei der klein-

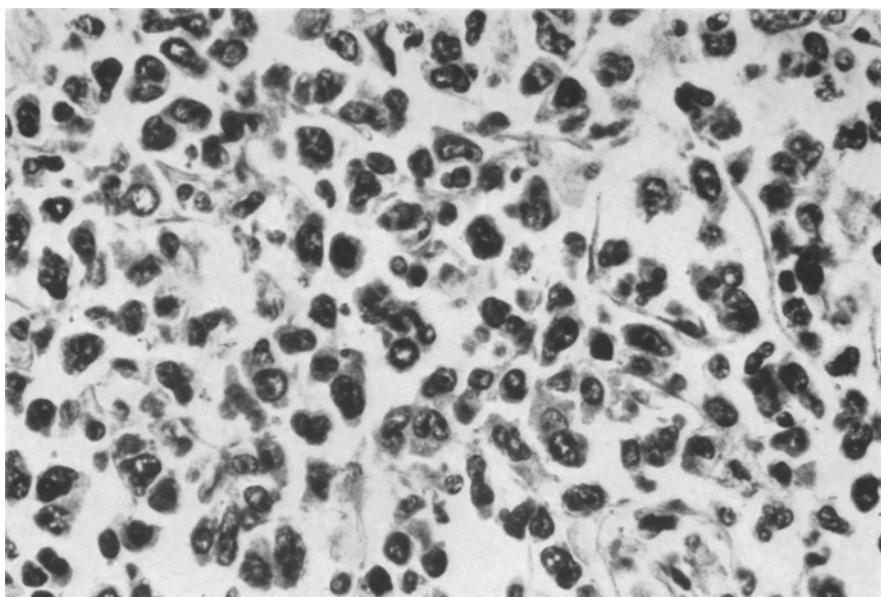


Abb. 6. Sarkom, aus epitheloidzelliger Lgr. hervorgegangen. Gleicher Fall wie Abb. 1.
Sektions-Präparat: S 1123/52. H.E. 560×

herdigen Form, auch autoptisch, niemals gefunden. Bei der großflächigen Form kommt sie in 21% der Fälle vor.

Das histologische Bild und der Zelltyp blieben bei allen epitheloidzellreichen Lgr. in mehrfachen biotischen Kontrollen einigermaßen konstant, wenngleich Variationen der zellulären Zusammensetzung durchaus vorkamen. So konnte etwa die Menge an Eosinophilen, an Hodgkin-Zellen und an Sternbergschen Riesenzellen sowie die Nekroseneigung verschieden sein. Auch bei den Autopsien war das Bild gegenüber der vorangegangenen Biopsie in der Regel unverändert. Nur in einem Fall von kleinherdiger epitheloidzeller Lgr. beobachteten wir einen Übergang in ein Sarkom. Dieses unterschied sich von dem klassischen Hodgkin-Sarkom durch die relativ monomorphe Wucherung mittelgroßer Zellen, die keinesfalls vom Typ der Hodgkin-Zellen oder Sternbergschen Riesenzellen waren. Auch ließen sich bei der Sektion an keiner Stelle Epitheloidzellen nachweisen. Die gewucherten Zellen sind am ehesten den mittelgroßen lymphoiden Zellen, die biotisch zwischen den Epitheloidzellen in großer Zahl und mit reichlich Mitosen gefunden worden waren, zuzuordnen. Es fällt uns schwer, das Sarkom in eine der üblichen Kategorien lymphoretikulärer Sarkome einzureihen.

Klinische Symptomatik. Soweit uns ausführliche klinische Daten zur Verfügung standen, wurden diese in Tabelle 7 zusammengefaßt. Bei allen Fällen war die BSG gering bis mäßig erhöht. Die kleinherdige Form zeigte oft Fieber, z.T. vom Pel-Ebsteinschen Typ. Allgemeinsymptome bestanden fast immer in Form von Abgeschlagenheit und Abmagerung. In 7 von 11 Fällen zeigte die kleinherdige Form einen Juckreiz. Dreimal wurden — nur bei der kleinherdigen Form — aller-

Tabelle 7. *Klinische Symptomatik*

Symptome	Kleinherdige Form (11 Fälle)	Großflächige Form (5 Fälle)	Mischform (2 Fälle)
BSG erhöht	11	5	2
Fieber	7	3	2
Pel-Ebstein	4	2	1
Abmagerung und Abgeschlagenheit	9	4	1
Juckreiz	7	1	—
Allergische Hauterscheinungen	3	—	—
Rheumatische Beschwerden	2	1	—
Hepatosplenomegalie	7	4	1
Blutbild			
Eosinophilie	4	2	—
Lymphopenie	6	—	1
Monocyte	3	3	1

gische Hauterscheinungen („allergisches bzw. urticarielles Exanthem“) gefunden, was wir bei sämtlichen anderen Fällen niemals registrierten. Rheumatische Beschwerden waren zweimal bei der kleinherdigen Form und einmal bei der großflächigen Form zu verzeichnen. Im letzteren Fall bestand eine primär chronische Polyarthritis mit Sjögren-Syndrom. Eine Hepato-Splenomegalie war in 7 von 11 Fällen der kleinherdigen Form zu finden, zumindest in späteren Stadien. Im Blutbild fand sich viermal eine Eosinophilie, sechsmal eine Lymphopenie und dreimal eine stärkere Monocytose mit Werten bis zu 19%. Eine solche Monocytose fiel auch bei der großflächigen Form dreimal und bei der Mischform einmal auf.

Differentialdiagnose. Die histologische Erkennung der kleinherdigen Form von epitheloidzellreicher Lgr. ist von erheblicher praktischer Konsequenz; denn sie wird erfahrungsgemäß häufig verkannt. Sie muß gegenüber der ganzen Skala der Krankheiten abgegrenzt werden, bei denen eine kleinherdige Epitheloidzellreaktion wesentlicher Teil des morphologischen Gesamtbildes ist.

In erster Linie ist hier die Lymphknotentoxoplasmose (Piringersche Lymphadenitis) zu nennen; doch lassen die großen Keimzentren mit reichlich Sternhimmelzellen, die unreife Sinushistiozytose und die bunte Pulpahyperplasie in der Regel rasch die Diagnose stellen. Die Epitheloidzellen sind bei der Toxoplasmose vor allem auch in den Keimzentren zu finden — ein sehr wichtiges Unterscheidungsmerkmal. Das Fehlen von Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen ist noch immer ein wichtiges Kriterium. Der Nachweis von einkernigen Hodgkin-Zellen, insbesondere von atypischen einkernigen Hodgkin-Zellen, allein sollte im Zweifelsfalle eine Lymphogranulom-Diagnose nicht rechtfertigen; denn ihre Unterscheidung von basophilen Stammzellen, die bei der Toxoplasmose besonders reichlich vorkommen können, gelingt nicht immer mit der nötigen Sicherheit.

Gerne bedient man sich der serologischen Reaktionen auf Toxoplasmose (Sabin-Feldmanscher Farbtest und Komplementbindungsreaktion) zur Abgren-

zung gegenüber der Lgr., doch sind diese serologischen Reaktionen in ihrem Aussagewert offenbar begrenzt. Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, waren bei 5 Fällen unseres kleinherdigen Typs hohe Titer des Sabin-Feldman-Testes nachzuweisen, mit denen teils niedrige, teils hohe Werte der Komplementbindungsreaktion verbunden waren. Der Sabin-Feldman-Test ging bei einem Fall in 10 Monaten von 1:4000 auf 1:1000 zurück, während die Komplementbindungsreaktion gleich blieb. Bei dem 2. mehrfach untersuchten Fall fiel der SFT von 1:32800 auf 1:4096 (KBR jetzt mit 1:5 angegeben) in 1 Monat ab. Die genau histologisch studierten

Tabelle 8. Serologische Reaktionen der Toxoplasmose

	Sabin-Feldman		KBR bei + SF	Unbe- kannt
	Ø	+		
Kleinherdige Form	9	1:32000 1: 4000 1: 1000 1: 512 1: 1000	1:5 1:80 1:10 1:20 Ø	16
Großflächige Form	4	0	—	9
Mischform	4	0	—	3

Präparate der seropositiven Fälle ließen niemals Toxoplasmen oder sonstige stärkere Hinweise auf das Bestehen einer Toxoplasmose finden. Freilich hat diese Angabe nicht allzuviel Gewicht, da man ja bei gesicherten Toxoplasmainfektionen ohnehin mit üblicher histologischer Technik nur selten die Erreger findet.

Dennoch möchten wir die Frage offen lassen, ob die positiven serologischen Reaktionen wirklich Ausdruck einer gleichzeitigen Toxoplasmainfektion sind oder nicht. Wir neigen eher zu der Annahme, daß durch das lymphogranulomatöse Geschehen anamnestische Reaktionen ausgelöst wurden. Auch ist der Zweifel an der Spezifität der serologischen Toxoplasmareaktionen noch immer nicht verstummt. Keinesfalls aber dürfen wir die epitheloidzellreiche Lgr. vom kleinherdigen Typ als eine Spielart der Toxoplasmose auffassen. Dagegen spricht insbesondere der eine zitierte Fall, der schließlich in ein Sarkom übergegangen war. Er zeigte den höchsten Titer bei dem Sabin-Feldman-Test und ließ bei der Sektion außer dem generalisierten Sarkom nicht die Spur einer Toxoplasmose nachweisen.

Weitere Lymphadenitiden mit kleinherdiger Epitheloidzellreaktion sind die Lues I und II sowie die ganz frische epitheloidzellige Tuberkulose und Sarkoidose. Für ihre Diagnose und Abgrenzung gelten die Kriterien, die wir früher andernorts (LENNERT, 1961) dargestellt haben. Dagegen erfordern zwei Bilder des Hodgkin-schen Formenkreises noch unsere Aufmerksamkeit: Die kleinherdige Epitheloidzellreaktion als Frühveränderung der klassischen Lgr. und als Teilerscheinung des Paragranuloms.

Die kleinherdige Epitheloidzellreaktion bei frühen Lymphogranulomatosen ist durch ihren *herdförmigen* Charakter mit nur umschriebenem Umbau des Lymph-

knotens gekennzeichnet. Man findet in solchen Fällen einen oder mehrere Lymphogranulomherde mit typischen Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen und — vor allem in deren nächster Umgebung — kleine Gruppen von Epitheloidzellen wie bei Lymphknotentoxoplasmose. Meist sind im lymphatischen Gewebe floride Keimzentren und auch oft vermehrt Plasmazellen zu finden. Bei den epitheloidzellreichen Lgr., die wir in dieser Abhandlung besonders herausstellen wollten, ist der Lymphknoten vollkommen umgebaut. Nur extrem selten findet man ein Keimzentrum oder einen anderen noch nicht befallenen Teil des Lymphknotens.

Am schwierigsten ist die Unterscheidung vom epitheloidzellreichen Paragranulom. Diese gelingt zwar in den meisten Fällen, es bleibt jedoch ein kleiner Rest, dessen Klassifikation schwierig oder unmöglich ist. Für die Diagnose „epitheloidzellreiches Paragranulom“ sprechen folgende Kriterien: Die Zahl der Lymphocyten ist höher, immer größer als die Epitheloidzellmenge. Die Epitheloidzellen sind besonders groß, „saftig“ und stark oxyphil. Starke Plasmocytosen kommen nicht vor, allenfalls findet man einige Plasmazellen. Eine starke Eosinophilie fehlt in der Regel, eine neutrophile Granulocyteninfiltration wird nicht beobachtet. Nekrosen kommen nicht vor. Ein noduläres („follikuläres“) Bild gibt es nur beim Paragranulom. Klinische Allgemeinerscheinungen fehlen.

Tabelle 9. *Prognose*

Zeit nach PE	Kleinherdige Form	Großflächige Form	Mischform	Gesamtzahl
0—5 Monate	4	1	1	6
6—11 Monate	3 (2)	(2)		3 (4)
12—17 Monate	1	1 (3)	1	3 (3)
18—23 Monate	2	1	(1)	3 (1)
24—35 Monate	2 (2)	1 (1)	2	5 (3)
36—47 Monate	2		1	3
48—59 Monate	(2)	(1)		(3)
60—71 Monate	(1)			(1)
72—83 Monate	(1)			(1)
Durchschnittliche Lebenserwartung				
a) der Verstorbenen	16 Mon.	17 Mon.	22,8 Mon.	
b) der Verstorbenen und noch Lebenden	24,45 Mon.	19,27 Mon.	22,5 Mon.	

Verlauf und Prognose. Von 39 Patienten, deren Schicksal wir ermitteln konnten, ist die Lebenserwartung (die Zeitspanne von der biotischen Diagnose bis zum Tode bzw. bis zum 1.4.1967) aufgeführt. Die Zahlen sind noch zu klein, um etwas Zuverlässiges auszusagen. Viele Patienten sind in den ersten beiden Jahren nach Diagnostizierung der Lgr. gestorben, einige leben noch nach 4 bis 7 Jahren und sind voll arbeitsfähig. Die durchschnittliche Lebenserwartung der kleinherdigen Form scheint am höchsten, doch ist die Zahl der zugrunde liegenden Fälle noch zu klein, um hier signifikante Aussagen machen zu können.

Wichtiger als das histologische Bild scheint das Stadium zu sein, in dem sich der Patient zu Beginn der Behandlung befindet. Wenn man die Stadieneinteilung nach PETERS anwendet (Tabelle 10), so zeigt es sich, daß bei Diagnostizierung im Stadium I wesentlich längere Überlebenszeiten vorkommen als im Stadium II b und III, wo oft der Tod schon in den ersten beiden Jahren nach Behandlungsbeginn erfolgte.

Tabelle 10. *Krankheitsdauer vom Zeitpunkt der PE bis zum Tod bzw. bis zum 1. 4. 67. In Klammern sind die noch lebenden Patienten aufgeführt, die übrigen Zahlen beziehen sich auf die inzwischen verstorbenen Patienten*

Zeit nach PE	Kleinherdige Form					Großflächige Form					Mischform				
	Klinisches Stadium					Klinisches Stadium					Klinisches Stadium				
	I	IIa	IIb	III	?	I	IIa	IIb	III	?	I	IIa	IIb	III	?
0—5 Mon.	1	2	1						1						1
6—11 Mon.		2 (1)	1 (1)							(2)					
12—17 Mon.		1							(3)	1					1
18—23 Mon.		2							1					(1)	
24—35 Mon.	1 (1)		1 (1)			(1)			1				1		1
36—47 Mon.	1		1												1
48—59 Mon.	(1)		(1)						(1)						
60—71 Mon.				(1)											
72—83 Mon.	(1)														

In einem Fall von kleinherdiger epitheloidzellreicher Lgr. war dem Kliniker aufgefallen, daß die Lymphknotenschwellung ungewöhnlich gut auf die Therapie ansprach und sich schon auf Applikation von Fowlerscher Lösung verkleinerten. Dennoch trat bereits 19 Monate nach Krankheitsbeginn der Tod ein: Nachdem in drei Excisionen immer das gleiche Bild der epitheloidzellreichen Lgr. bestanden hatte, waren wir sehr überrascht, daß bei der Sektion in allen Lymphknoten, in Milz und anderen Organen das oben beschriebene und abgebildete Sarkom vorlag.

Wesen-Bezeichnung

Die epitheloidzellreiche Lgr. vom kleinherdigen Typ hat sich in der vorangegangenen Betrachtung als ein Syndrom dargeboten, das sich in mehrfacher Hinsicht von der klassischen Lgr. unterscheidet:

Sie kommt bevorzugt im mittleren und höheren Lebensalter vor und betrifft — jedenfalls in unserem noch relativ kleinen Untersuchungsgut — beide Geschlechter gleich häufig. Sie zeigt keinen dominierenden Befall der Halslymphknoten, sondern tritt nicht selten in Tonsillen, in inguinalen sowie axillären Lymphknoten auf.

Sie läßt nur in etwa einem Drittel der Fälle typische Hodgkin-Zellen und/oder Sternbergsche Riesenzellen nachweisen, und auch dann sind diese meist nur sehr spärlich vorhanden. Dagegen finden sich immer atypische Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen mit Nucleolen von etwas kleinerem Durchmesser.

Cytologisch fällt oft eine hohe Plasmazellzahl auf, wogegen neutrophile Granulozyten nie in größerer Menge vorkommen. Eine Vernarbung der lymphogranulomatösen Infiltrate kommt, auch nach Therapie, nicht zur Beobachtung.

Das klinische Bild gleicht weitgehend der klassischen Lgr., doch wurden gelegentlich allergische Hauterscheinungen gesehen. Im Blutbild besteht manchmal eine stärkere Monocytose, wie auch sonst bei epitheloidzellreichen Lgr.

Der Sabin-Feldmansche Farbtest und die Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose sind gelegentlich stark positiv, obwohl in keinem der Fälle die Infektion mit Toxoplasmen weiter gesichert werden konnte.

Demgegenüber zeigt die epitheloidzellreiche Lgr. vom großflächigen Typ weitgehend das übliche Verhalten der klassischen Lgr., insbesondere lassen sich immer typische Sternbergsche Riesenzellen nachweisen. Auch die Altersverteilung, die Lokalisation und das histologische Gesamtbild (Vernarbung!) entsprechen den gewohnten Befunden bei klassischer Lgr. Die Mischfälle mögen z.T. in die 1., z. T. in die 2. Gruppe gehören. Ihre Zahl ist zu gering, um mehr aussagen zu lassen.

Obwohl der Nachweis *typischer* Hodgkin-Zellen und Sternbergscher Riesenzellen in einem großen Teil der epitheloidzellreichen Lgr. vom kleinherdigen Typ nicht zu erbringen ist, sind wir doch überzeugt, daß es sich um eine Variante der Lgr. handelt. Dafür sprechen folgende Argumente:

1. Die epitheloidzellreiche Lgr. vom kleinherdigen Typ ist eine progressive autonome Proliferation des lymphoretikulären Gewebes mit ähnlichem Verlauf wie die klassische Lgr.
2. Eine Ursache für die Epitheloidzellproliferation, etwa eine Toxoplasmose, läßt sich — zumindest für die große Mehrzahl unserer Fälle — ausschließen.
3. Die Epitheloidzelle ist ein häufiger Bestandteil lymphogranulomatöser Proliferationen. Die Möglichkeit einer besonders starken Beteiligung an dem lymphogranulomatösen Prozeß erscheint daher durchaus gegeben.
4. Außer der Lgr. gibt es u.W. keine autonome Proliferation des lymphatischen Gewebes, die mit einer stärkeren Epitheloidzellvermehrung einhergeht. Insbesondere gilt dies für die Retikulosen im eigentlichen oder engeren Sinne (LENNERT, 1964a). Auch ROBB-SMITH, der Hauptverfechter des Retikulosebegriffes, hält eine Zuordnung zum Morbus Hodgkin für berechtigt.
5. Wenn auch typische Hodgkin-Zellen und Sternbergsche Riesenzellen oft nicht nachweisbar sind, so findet man doch immer einkernige und gelegentlich mehrkernige basophile Zellen, die als Äquivalente der Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen angesehen werden können.
6. Auch jenseits der kleinherdigen epitheloidzellreichen Lgr. gibt es nach unserer Ansicht selten Lymphogranulomatosen, die keine Hodgkin-Zellen und Sternbergschen Riesenzellen nachweisen lassen, obwohl nach dem bunten Zellbild, der Ausbreitungsart des Prozesses und dem Verlauf kein Zweifel an der Diagnose Lgr. sein kann.
7. Zwischen der kleinherdigen epitheloidzellreichen Lgr. und der großflächigen epitheloidzellreichen Lgr., die aufgrund der stets vorhandenen typischen Hodgkin- und Sternberg-Zellen als Lgr. sicher ausgewiesen ist, bestehen morphologisch fließende Übergänge, die in unserem Mischtyp zum Ausdruck kommen.

8. Klinisch werden gleichartige Veränderungen bei kleinherdiger epitheloidzellreicher und klassischer Lgr. beobachtet (Fieber, z.T. vom Pel-Ebstein-Typ, Eosinophilie, Juckreiz).

Nach all dem Gesagten bleibt keine andere Wahl, als die kleinherdige epitheloidzellreiche Lgr. als seltene Spezialform der Hodgkinschen Krankheit anzusehen. Wir schlagen daher vor, sie als *epitheloidzellige* Lymphogranulomatose zu bezeichnen. Lymphogranulomatosen mit hohem Epitheloidzellgehalt, die jedoch nicht das typische kleinherdige Bild zeigen, benennen wir als *epitheloidzellreiche* Lgr.

Diskussion

Die Sonderstellung der epitheloidzelligen Lgr. ergibt sich nicht nur aus der besonderen Morphologie, sondern auch aus ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung, ihrer vielleicht bevorzugten Lokalisation sowie einigen klinischen Auffälligkeiten. Dagegen scheint ein wesentlicher Unterschied in der Prognose der epitheloidzelligen Lgr. nicht die Abgrenzung von der klassischen Lgr. zu rechtfertigen, soweit wir dies heute schon übersehen können. Dennoch stellen wir die epitheloidzellige Lgr. als Sonderform der Lgr. bewußt heraus und fügen sie zu den bisher bekannten zahlreichen morphologischen Varianten der Hodgkinschen Krankheit. Das besondere morphologische Substrat der epitheloidzelligen Lgr. war bisher weder im Rahmen der Lgr. noch anderer Neoplasien definiert.

Besonders auffallend ist in allen unseren Fällen das völlige Ausbleiben einer Vernarbung, und zwar auch nach Behandlung und in Endstadien (Autopsien!). So stellt die epitheloidzellige Lgr. ein Gegenstück zu der sklerosierenden Lgr.-Form von LUKES u. Mitarb. dar. Zwar kann man auch bei der sklerosierenden Lgr. gelegentlich einzelne Epitheloidzellgruppen in frisch befallenen Lymphknoten finden, doch schließen sich starke Epitheloidzellvermehrung und Vernarbungstendenz bei Lgr. offenbar weitgehend aus. Wir erinnern uns hierbei an die entsprechende Beobachtung bei Lymphknotentoxoplasmose im Gegensatz etwa zur Sarkoidose: Die kleinherdige Epitheloidzellreaktion führt nie zu narbiger Umwandlung der Epitheloidzellgruppen, nicht einmal zu einer wesentlichen Faservermehrung derselben, wogegen die Vernarbungstendenz bei der Sarkoidose ausgesprochen stark ist. Die bei Toxoplasmose gebildeten „saftigen“ Epitheloidzellen wandeln sich nicht in faserbildende Zellen um und werden auch nicht durch solche ersetzt.

Fragen wir uns nach der Herkunft der Epitheloidzellen, so hat die neuerdings von LEDER (1967) eingehend begründete Ableitung aus Blutmonocyten viel für sich. Insbesondere spricht die oft erhebliche Monozytose im Blut bei unseren Fällen stark zugunsten dieser Annahme. Die Entstehung aus Reticulumzellen des lymphatischen Gewebes und aus Epitheloidzellen selbst dürfte dagegen zumindest stark zurücktreten; denn wir fanden nie Mitosen in Reticulumzellen oder Epitheloidzellen. Daraus läßt sich noch eine zweite Konsequenz ableiten: Es scheint so, daß die Epitheloidzellvermehrung nichts anderes als eine überschießende Reaktion des Organismus auf den im lymphatischen Gewebe ablaufenden neoplastischen Prozeß darstellt. Dementsprechend sind bei der epitheloidzelligen Lgr. nur in lymphoiden mittelgroßen bis großen basophilen Zellen Mitosen, z.T. in großer Zahl, gefunden worden. Diese Proliferation kann schließlich „durch-

schlagen“ und rein sarkomatös wachsen, wie wir in einem Fall beobachteten. Die starke epitheloidzellige Reaktion spiegelt offensichtlich eine besondere immunologische Situation wider. Man muß sie wohl anderen morphologischen und klinischen Zeichen (Plasmacytose des Lymphknotenschnittes, Eosinophilie in Lymphknoten und Blut, allergische Hautveränderungen, Juckreiz) an die Seite stellen und als Antwort auf das eigentliche lymphogranulomatöse Geschehen, nämlich die wohl virus-bedingte genetische Veränderung lymphoider Zellen, verstehen.

Daß die Epitheloidzellen tatsächlich als solche anzusprechen sind und nicht etwa die Benennung „Histiocyten“ verdienen, geht aus ihrer Morphologie im Hämatoxylin-Eosin und Giemsa-Präparat hervor: Sie besitzen ein breites, stark oxyphiles Plasma und meist ovale bläschenförmige Kerne mit relativ großen Nucleolen. Die Isomorphie mit den saftigen Epitheloidzellen der Toxoplasmose oder Sarkoidose ist evident. Zudem zeigte die elektronenmikroskopische Untersuchung eines unserer Fälle, daß die submikroskopische Cytoplasmastuktur ganz der von Epitheloidzellen und nicht von üblichen Makrophagen entspricht.

Es besteht dennoch keine Frage, daß wir als Epitheloidzellen bezeichnen, was LUKES, BUTLER u. HICKS (1966) unverbindlicher als Histiocyten benennen. Und somit stellt sich das Problem, ob nicht LUKES u. Mitarb. mit ihrem sog., „lymphocytic and histiocytic type“ („L & H“) das gleiche verstehen wie wir unter unserer epitheloidzelligen Lgr.

Dazu ist zunächst zu sagen, daß in unserer Klassifikation dieser Typ von Lukes u. Mitarb. sicherlich zumeist als epitheloidzellreiches Paragranulom eingestuft wird. 71 % unserer bis 1958 untersuchten Paragranulome ließen Epitheloidzellen nachweisen, dagegen fanden wir nur bei 20 % unserer klassischen Lgr. Epitheloidzellherde (LENNERT, 1958). Wie unsere epitheloidzellige Lgr. von LUKES eingestuft würde, vermögen wir nicht zu sagen. Möglicherweise ist ein Teil unserer epitheloidzelligen Lgr. in der zitierten Gruppe (L- & H-Typ) enthalten. Dies gilt jedoch nur für die Fälle, in denen sichere Sternbergsche Riesenzellen zu finden waren, da LUKES u. Mitarb. alle Fälle ohne Reed-Sternberg-Zellen vorweg aussonderten. Zudem besteht das Krankengut von LUKES u. Mitarb. fast ausschließlich aus jungen Männern, bei denen die epitheloidzellige Lgr. unserer Definition offenbar nicht oder nur selten vorkommt.

Literatur

- LENNERT, K.: Zur histologischen Diagnose der Lymphogranulomatose. Habil.-Schr. Frankfurt a.M. 1952.
- Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. I. Die Cytologie der Lymphogranulomzellen. Frankfurt. Z. Path. **64**, 209—234 (1953a).
- Histologische Studien zur Lymphogranulomatose. II. Die diagnostische Bedeutung der einzelnen Zellelemente in lymphogranulomatösen Lymphknoten. Frankfurt. Z. Path. **64**, 343—356 (1953b).
- Frühveränderungen der Lymphogranulomatose. Frankfurt. Z. Path. **69**, 103—122 (1958).
- Frühveränderungen der Lymphogranulomatose und Paragranulom. Lymphogranulom-Kolloquium. Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. Wien **III**, 343—352 (1961).
- Pathologische Anatomie der Retikulosen. Krebsforschung u. Krebsbekämpfung **5**, 48—67 (1964a).

- LENNERT, K.: Pathologie der Halslymphknoten. Ein Abriß für Pathologen, Kliniker und praktizierende Ärzte. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964 b.
- Classification of Malignant Lymphomas (European Concept). In: Progress in lymphology (ed. A. RÜTTIMANN), p. 103—109. Stuttgart: Thieme 1967.
- LUKES, R. J.: Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. Amer. J. Roentgenol. **90**, 944—955 (1963).
- J. J. BUTLER, and E. B. HICKS: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer (Philad.) **19**, 317—344 (1966).
- ROBB-SMITH, A. H. T.: Pers. Mitt. 1963.
- ROULET, F.: Beiträge zur Differentialdiagnose retikulärer Zellwucherungen in Lymphknoten. Mod. Probl. Pädiat. **1**, 706—721 (1954).

Professor Dr. K. LENNERT
Direktor des Pathologischen Instituts
der Universität
2300 Kiel, Hospitalstraße 42