

Das Lymphocytom der Lunge*

Fragen zu Ätiologie, Pathogenese, Differentialdiagnose und Dignität

H. Cain und B. Kraus

Pathologisches Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
(Direktor: Prof. Dr. H. Cain)

Eingegangen am 9. Mai 1974

The Lymphocytoma of the Lung

Etiology, Pathogenesis, Differential-Diagnosis and Dignity

Summary. Tumor-like lymphoplasias of the human lung are named in different ways and differently classified according to their characteristic features: inflammatory, benign, semi-malignant, and malignant. From the cellular point of view the term "lymphocytoma" is appropriate. There are different stages in the course, each representing characteristic histological pictures. An early symptom is a strong lymphatic hyperplasia in the walls of small bronchia followed by a voluminous lymphoplasmacellular infiltration of the interalveolar septa with formation of follicles containing germinal centres. The interstitial infiltration may periodically become more "colored" by facultative participation of basophil stem cells, macrophages, reticular cells, eosinophiles and multinucleated giant cells. The alveolar epithelium reacts with hypertrophy and hyperplasy and finally the alveoles are totally obliterated. Fibroses and hyalinoses develop in later stages. Clinically and morphologically they bear a close relationship to the inflammatory lymphoma Saltzstein and to the lymphoid interstitial pneumonia Liebow. Probably there are transitorial stages between these diseases. The cause is to be seen in immunological reactions of the lymphoepithelial system of the lung. Antigens contact immunocompetent cells at the tonsilla pulmonis. Thus the lymphoplasia is put into action. Is the noxa not diminished it may be followed by the formation of auto-antibodies, which support the chronic course. The process can become independent and in that way assume the character of a tumor. Such cases may be named immunocytoma.

Zusammenfassung. Tumorartige Lymphoplasien in der Lunge des Menschen werden mit verschiedenen Namen bezeichnet und in ihrer näheren Eigenart sehr unterschiedlich (entzündlich, benigne, semimaligne, maligne) beurteilt. Rein cellular ist der Terminus „Lymphocytom“ vertretbar. Es gibt verschiedene Verlaufsstadien mit jeweils charakteristischen histologischen Merkmalen: Frühes Symptom ist eine starke lymphatische Hyperplasie in der Wand kleiner Bronchien, gefolgt von einer mächtigen lympho-plasmacellularen Durchdringung der interalveolären Septen mit Bildung keimzentrenhaltiger Follikel. Durch fakultative Beteiligung von basophilen Stammzellen, Makrophagen, Reticulumzellen, Eosinophilen und mehrkernigen Riesenzellen kann das interstitielle Infiltrat passager „bunter“ werden. Das Alveolarepithel reagiert mit Hypertrophie und Hyperplasie, schließlich werden die Alveolen ganz verlegt. Im Spätstadium entwickeln sich flächenhafte Fibrosierungen und Hyalinisierungen. Klinisch und morphologisch bestehen enge Parallelen zum entzündlichen Pseudolymphom Saltzstein und zur lymphoiden interstitiellen Pneumonie Liebow; wahrscheinlich gibt es fließende Übergänge zwischen diesen Erkrankungen. Als Ursache sind immunologische Reaktionen im Bereich des lymphoepithelialen Systems der Lunge in Betracht zu ziehen: An der Tonsilla pulmonis kommt antigen wirksames Material mit immunkompetenten Zellen in Berührung; dadurch wird die Lymphoplasie in Gang gesetzt. Wird die schädliche Noxe nicht abgebaut, kann in einem weiteren Schritt eine Autoantikörperbildung folgen, die den protrahierten und chro-

* Professor Dr. K. Spang zum 65. Geburtstag.

nischen Verlauf unterhält. Überschießende lymphatische Reaktionen der Lunge können eine Verselbständigung des Prozesses bewirken, der dann Tumorcharakter annimmt. Funktionell-klinisch ließe sich der Name „Immunocytom“ verwenden.

Unter den lymphocytären Lungentumoren gibt es einige Formen, die wir bis jetzt, trotz aller verfeinerten Diagnostik, nicht sicher zu deuten vermögen. Von Albertini erwähnt in seiner Monographie „Histologische Geschwulstdiagnostik“ (1955) einen solchen, hauptsächlich aus kleinen bis mittelgroßen Lymphocyten bestehenden, stellenweise mit Follikeln und Keimzentren versehenen, gelegentlich von Reticulumzellen durchsetzten Lungentumor und nennt ihn Lymphoblastom. Mit diesem Namen will er noch keine dezidierte cytologische Klassifizierung vornehmen, sondern lediglich ausdrücken, daß er die Affektion für „ein dem lymphatischen Gewebe homologes Blastom“ hält (s. auch Opitz, 1958; Gläser, 1962; Hueck, 1967). Andere Autoren bezeichnen derartige Lymphoplasien in der Lunge als Lymphocytom (Heine, 1957; Horányi u.Mitarb., 1961; Kapanci u.Mitarb., 1966), Lymphoretikulom (z. B. Rauch, 1973), Lymphom bzw. malignant lymphoma (Sternberg u.Mitarb., 1959; Prichard und Bradshaw, 1961; Papaioannou und Watson, 1965; Garrison *et al.*, 1969) oder Lymphosarkom (W. Schulze, 1959; Eck u.Mitarb., 1969, Lit.). 1963 hat Saltzstein lymphocytäre Lungenprozesse, die klinisch, pathologisch-anatomisch und histologisch Albertinis Fall gleichen und den Beschreibungen der genannten anderen Autoren sehr ähnlich sind, als „postinflammatory Pseudolymphoma“ der Lunge abgegrenzt. Er sieht in ihnen also keine echte Geschwulst, sondern reaktiv entzündliche Bildungen (vgl. Spencer, 1968). Die Differenzen in der Nomenklatur sind ein Zeichen für die Unsicherheit in der histologischen Beurteilung der näheren Eigenart und der biologischen Wertigkeit derartiger lymphatischer Prozesse in der Lunge. Uehlinger (1970) hat in diesem Zusammenhang einmal die Attribute „charakterlich benigne, aber im Schnittbild bösartige Geschwülste imitierend“ gebraucht.

Im folgenden soll anhand fünf einschlägiger Beobachtungen unseres Stuttgarter Untersuchungsgutes im Vergleich mit Mitteilungen der angloamerikanischen, französischen und deutschen Literatur über einige neue Aspekte der noch weitgehend ungeklärten Ätiologie, Pathogenese und Dignität dieser eigenartigen Lungenerkrankung berichtet werden. Dabei erfordert das Territorium, in dem sich die erklärungsbedürftigen Phänomene abspielen, unter anderem eine besondere Berücksichtigung der „lymphoepithelialen Situation“ der Lunge.

Klinische Befunde

In unseren Fällen ist der Lungenbefund mehr oder weniger zufällig entdeckt worden, und zwar viermal bei einer Röntgenreihenuntersuchung und einmal auf einem Röntgenbild anlässlich der Einstellungsuntersuchung als Lehrer im Schuldienst. Kein Patient hatte von sich aus wegen eines Krankheitsgefühles einen Arzt aufgesucht. Zwei Frauen litten aber wenige Wochen vor der Feststellung des Lungenprozesses an einem grippalen Infekt mit Auswurf, eine andere hatte zwei Jahre zuvor eine Pleuritis sicca durchgemacht.

Die röntgenologischen Lungenveränderungen sind bezüglich Sitz, Größe und Ausdehnung variabel, die Verschattungen sind z.T. flau, ihre Ränder erweisen sich oft als unscharf. Bronchien und Blutgefäße lassen sich mit entsprechenden Methoden in den Lungenherden gewöhnlich gut darstellen, nur peripher finden sich mitunter geringe Füllungsdefekte. Bronchoskopisch ist nichts Charakteristisches aufgefallen.

Laborchemisch haben sich bei keinem Patienten Sonderheiten ergeben. Das Blutbild ist ohne Hinweis auf eine generalisierte lymphatische Erkrankung. In 2 Fällen zeigte sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 11/21 und 8/22 mm nach Westergren etwas erhöht, in den anderen Fällen war sie normal.

Die klinische Verdachtsdiagnose konzentrierte sich auf eine Tuberkulose oder einen Morbus Boeck, ohne aber ein peripheres Bronchuscarcinom sicher ausschließen zu können. Zwei Patienten wurden in ein Sanatorium eingewiesen und trotz negativen Bakterienbefunds tuberkulostatisch behandelt. Ein anderer Kranker erhielt längere Zeit Delphicort und Neoteben. Da die internistische Therapie ohne Einfluß blieb, wurde schließlich ein chirurgischer Eingriff mit Entfernung eines oder mehrerer Lappen und bei einem Patienten wegen eines doppelseitigen Lungenbefalls eine diagnostische Thorakotomie vorgenommen.

Morphologische Befunde

1. *Frau M. N., 41 Jahre alt (E.-Nr. 63/8/328).* Der resezierte linke Lungenunterlappen enthält im Spitzensegment einen knotigen Herd von 5:4:4,5 cm Ausdehnung. Er ist auf der Schnittfläche grauweißlich gefärbt und hat teils feste, teils schwammartige Konsistenz. *Histologisch* findet man im Zentrum der Veränderung intraseptal dichtgelagerte kleine Lymphocyten und größere Blastenformen. In geringerer Menge sind Plasmazellen, vereinzelt auch retikuläre Elemente eingestreut. Neubildungen von kollagenen Bindegewebsfasern lassen sich nicht nachweisen. Durch die interalveolären Zellansammlungen sind die Alveolen und Alveolargänge zu tubulären und spaltförmigen Gebilden komprimiert worden. In kleinen Bronchien sind nicht nur Schleimhautdivertikel von Lymphfollikeln umgeben, sondern größere Bezirke der Wand sektorförmig oder diffus lymphocytär durchsetzt (Abb. 1b), wobei Lymphocyten zwischen die Schleimhautepithelien einrücken und ihr Gefüge auflockern, ohne die Zellen zu zerstören. Trotz solcher Gestaltänderungen der Epithelien in kubische, polygonale und reticulumzellähnliche Formen hat man nicht den Eindruck einer Schleimhautatrophie. In den peripheren Abschnitten des Herdes ist das Infiltrat allgemein lockerer, aber von Follikeln durchsetzt, die mitunter Keimzentren enthalten (Abb. 1). Die übrigen Gebiete des Unterlappens zeigen keine auffälligen Veränderungen. Die Hiluslymphknoten sind hyperplastisch ohne Umbau der lymphatischen Grundstruktur.

2. *Frau A. Sch., 58 Jahre alt (E.-Nr. 67/6/10).* Der entfernte rechte Lungenflügel enthält in den Segmenten 1—5 des Oberlappens und im Segment 8 des Unterlappens ausgedehnte knotige, z.T. konfluierende Verdichtungsherde (Abb. 2). Sie haben an den meisten Stellen poröse Beschaffenheit und grauweiße Farbe, im Zentrum sind sie fester, homogen und fast schneeweiß. Das Bronchialsystem verzweigt sich weitgehend unbeeinflusst in diesen tumorähnlichen Massen, seine peripheren Äste sind aber deutlich komprimiert. Die Begrenzung der Herde ist teils scharf, teils unscharf. Über den Veränderungen ist die Pleura gering verdickt, jedoch nicht durchbrochen. *Histologisch* lassen sich in einigen betroffenen Segmenten zwei verschiedene Zonen, meist mit fließendem Übergang, unterscheiden. Den Kern bildet ein bei van Gieson leuchtend rot gefärbtes bindegewebig-hyalines Narbenfeld mit herdförmigen plasmazellulären Infiltraten. Alveolen kann man hier nicht mehr sehen, nur wenige Bronchien sind, wenn auch von kollagenem Bindegewebe starr ummauert und eingeengt, erhalten geblieben; ihr Epithel hat sich abgerundet, der Zell-Leib ist homogen basophil, die normalerweise typische mehrreihige Anordnung ist verlorengegangen. Dieser zentrale Bereich erscheint wie ausgebrannt. Im Gegensatz dazu zeigen die übrigen Gebiete, flächenmäßig der weitaus größte Anteil an dem Gesamtprozeß, dichte interalveoläre, peribronchiale und perivasale Zellrasen aus kleinen Lymphocyten (Abb. 3), stark untermischt mit Plasmazellen, die auffallend viele Russellsche Körperchen besitzen. Ferner sind basophile Stammzellen und Reticulumzellen mit fokalen PAS-positiven Substanzen im Cytoplasma eingestreut. Unverkennbar ist wieder die starke Tendenz zur Formierung von Follikeln (Abb. 4), zum Teil mit Keimzentren, um eine weite interalveoläre Capillare. Die Alveolen sind eingeengt, ihr Epithel ist kubisch bis kleinzylindrisch. Die Wand der Bronchien und Bronchiolen ist ebenfalls lymphoplasmazellulär infiltriert, die Schichten werden dabei auseinandergedrängt, eine Wandzerstörung hat aber nicht stattgefunden, das Schleimhautepithel wirkt durch die eingestreuten Lymphocyten locker retikuliert.

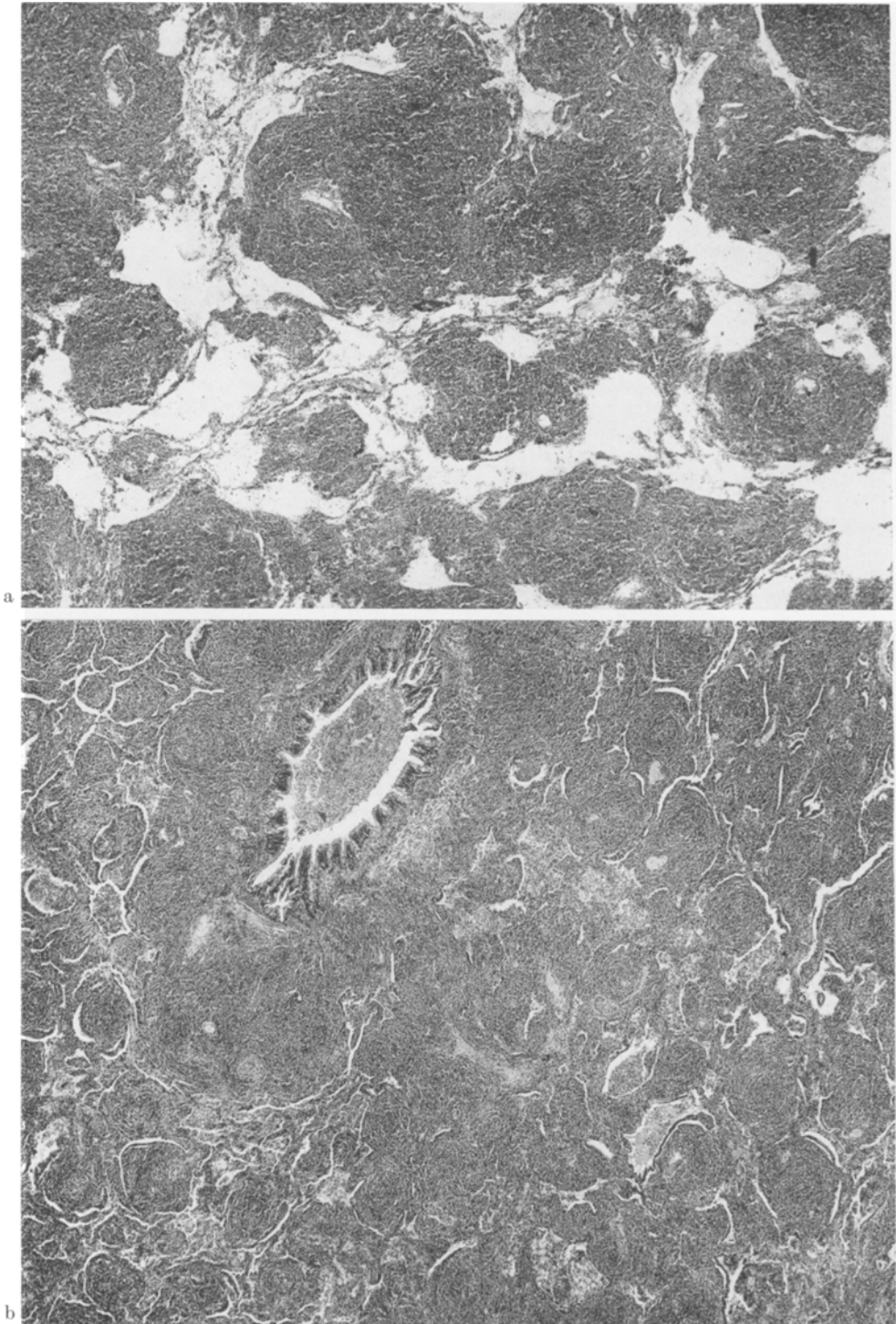


Abb. 1



Abb. 2. (E.-Nr. 67/6/10). Operationspräparat des rechten Lungenflügels. Multilokuläres Lymphocytom in den Segmenten 1—5 und 8. Bronchien und Lungenarterien erhalten

3. *Herr W. J., 33 Jahre alt (E.-Nr. 68/5/433)*. Die 3:1, 5:1 cm große Keilexzision aus der Lingula enthält dichte rundzellige Infiltrate interalveolär sowie in der Wandung von Blutgefäßen und Bronchien, die dadurch z.T. stenosiert und deformiert werden. Es handelt sich überwiegend um Lymphocyten, danach folgen in der Häufigkeitsskala Plasmazellen und ganz zuletzt wenige Reticulumzellen. Auch bei diesem Patienten sind die Infiltrate oft zu Knötchen mit teils floriden, teils verkümmerten Keimzentren formiert. Die Lungengrundstruktur ist erhalten, aber durch die Zellproliferate stark komprimiert.

4. *Frau M. P., 46 Jahre alt (E.-Nr. 68/5/437)*. Der entfernte rechte Unterlappen fühlt sich gleichmäßig verfestigt an. Seine Pleurabedeckung ist zart und feuchtglänzend. Beim Lamellieren sieht man im ganzen Lappen, nur mit Ausnahme der pleuranahen Bezirke, pneu-

Abb. 1. (E.-Nr. 63/8/328). (a) Intraseptale, noduläre Lymphocyteninfiltrate in der Außenzone des Lungenlymphocytoms. van Gieson. Vergr. 30:1. (b) Peribronchiale Lymphoplasie mit Erhaltung der Bronchusschleimhaut. Dichte vorwiegend lymphoplasmacelluläre Infiltrate interalveolär, mehr im Inneren des Herdes, Alveolen stark komprimierend. H.E.; Vergr. 18:1

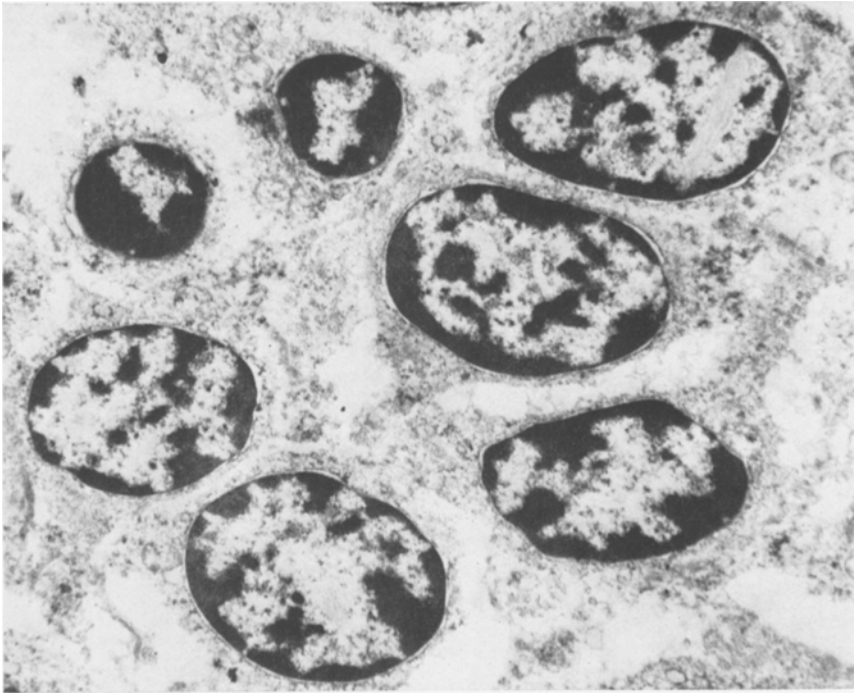


Abb. 3. Lymphocyten gleichförmigen Aussehens im interalveolären Infiltrat. Aus Paraffin in Epon umgebettetes Gewebe. Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat. Philips EM 300. Vergr. 6160:1

monieartig ausgebreitete grauweiße, konfluierende und unscharf abgrenzbare Verdichtungs-herde, die die Lungenparenchymzeichnung eben ahnen lassen (Abb. 5). Die davon nicht betroffenen Parenchymgebiete sind durch Kompression atelektatisch geworden. Sieht man von dem fehlenden Schleimgehalt ab, erinnert der Prozeß makroskopisch an eine lobäre Lungenadenomatose. *Histologisch* breiten sich in den interalveolären Septen dichte Zellansammlungen aus, die bunter als in den vorherigen Fällen sind. Kleine Lymphocyten und größere Blasten dominieren, oft unter Entwicklung von Knötchen. Manche Follikel enthalten vielkernige Riesenzellen mit Negativabdrücken von Cholesterinkristallen in ihrem Cytoplasmaleib (Abb. 6a). Gelegentlich treten in mehrkernigen Zellen intranucleare Cytoplasmainklusionen auf. Nicht selten sind Keimzentren entwickelt. Die nächsthäufige Zellform sind mit Russellschen Körperchen reich beladene Plasmazellen. Dann folgen Reticulumzellen, die z.T. PAS-positive Körnchen enthalten, und große Makrophagen. Schließlich sind stellenweise auch eosinophile Leukocyten nachweisbar. Das Epithel der komprimierten Alveolen ist meist zwei- oder dreischichtig (Abb. 6b). Manche Alveolarspalten sind optisch leer, andere sind mit großen Schaumzellen und mehrkernigen epithelialen Riesenzellen angefüllt. Die peripheren Gebiete der Verdichtungsherde zeigen vermehrt follikuläre Gebilde. An den Bronchien und ihren Aufzweigungen findet sich wieder eine innige lymphoepitheliale Verknüpfung von der gleichen Art wie in den vorher beschriebenen Fällen, ohne daß eine Epithelentblößung der Schleimhaut erkennbar ist. Nirgends haben sich Neubildungen von kollagenem Bindegewebe feststellen lassen. Die Hiluslymphknoten zeigen eine entzündliche Hyperplasie ohne Anhalt für einen spezifischen Prozeß.

5. Herr H. A., 58 Jahre alt (E.-Nr. 72/6/83). Der resezierte linke Lungenoberlappen enthält zentral einen etwa pflaumengroßen, von Bronchien durchzogenen, festen und weißen, knotigen Herd. Peripher und basal davon ist das Lungenparenchym von unscharf ineinander

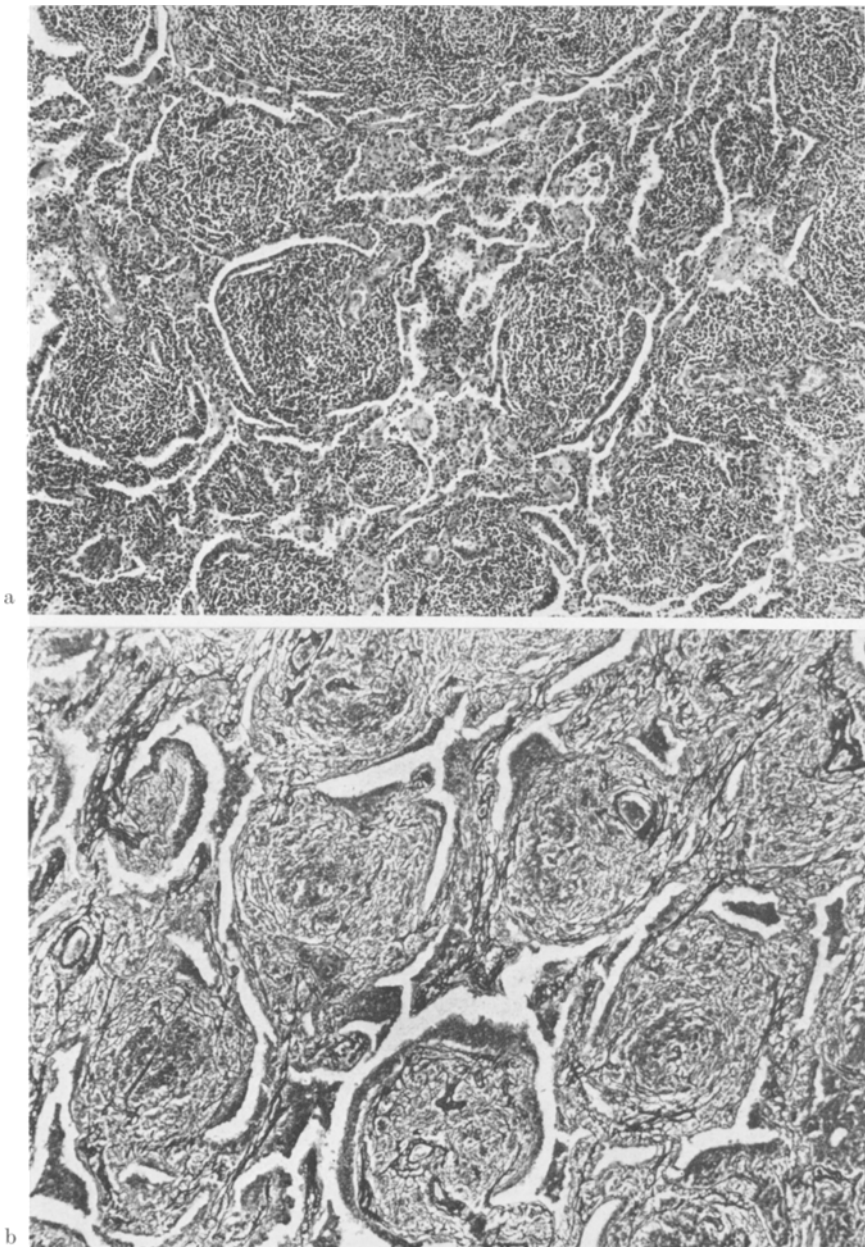


Abb. 4. (E.-Nr. 67/6/10). Pulmonales Lymphocytom. Keine Destruktion, aber Kompression der Alveolen zu Spalten. (a) bei H.E. (b) Versilberung, Neubildung feiner retikulärer Fasern in den Follikeln. Vergr. 125:1

übergehenden, intensiv gelben Verdichtungen durchsetzt. *Histologisch* besteht der pflaumen-große Herd aus überwiegend reifen Lymphocyten und in geringerer Menge Blastenformen, die dichte Rasen bilden, Bronchien eng umschließen und einengen, aber nicht destruieren. In den

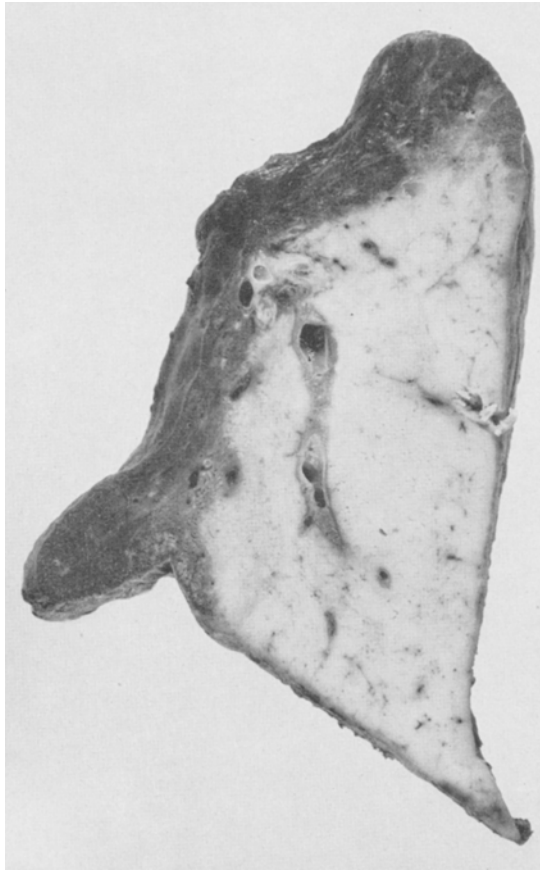


Abb. 5. (E.-Nr. 68/5/437). Operationspräparat des rechten Lungenunterlappens. Fast lobäre Ausdehnung des Lymphocytons

Randgebieten finden sich follikuläre Bildungen, die die Alveolarräume wechselnd stark einengen. Manche Lymphocytenknötchen haben Keimzentren. Außerdem sind Einstreuungen von Plasmazellen zu beobachten. Die peripher von diesem lymphoplasmazellulären Infiltrat gelegenen Verdichtungsbezirke erweisen sich als Lipoidpneumonie. Mit Lipoidstoffen überladene Schaumzellen haben sich ganz vorzugsweise interalveolär gebildet, wodurch innerhalb der Septen wieder Knötchen, freilich von anderem Zellcharakter als in den vorher beschriebenen Lymphocytenfollikeln, entstanden sind (Abb. 7).

Diskussion

In umfangreichen Literaturstudien haben wir 143 Fälle von tumorartigen primären Lungenprozessen mit überwiegend lymphocytärem Aufbau unter den Bezeichnungen „postinflammatorisches Pseudolymphom, Lymphocytom, lymphocytäres oder lymphoblastäres Lymphom, Lymphoblastom, malignes Lym-

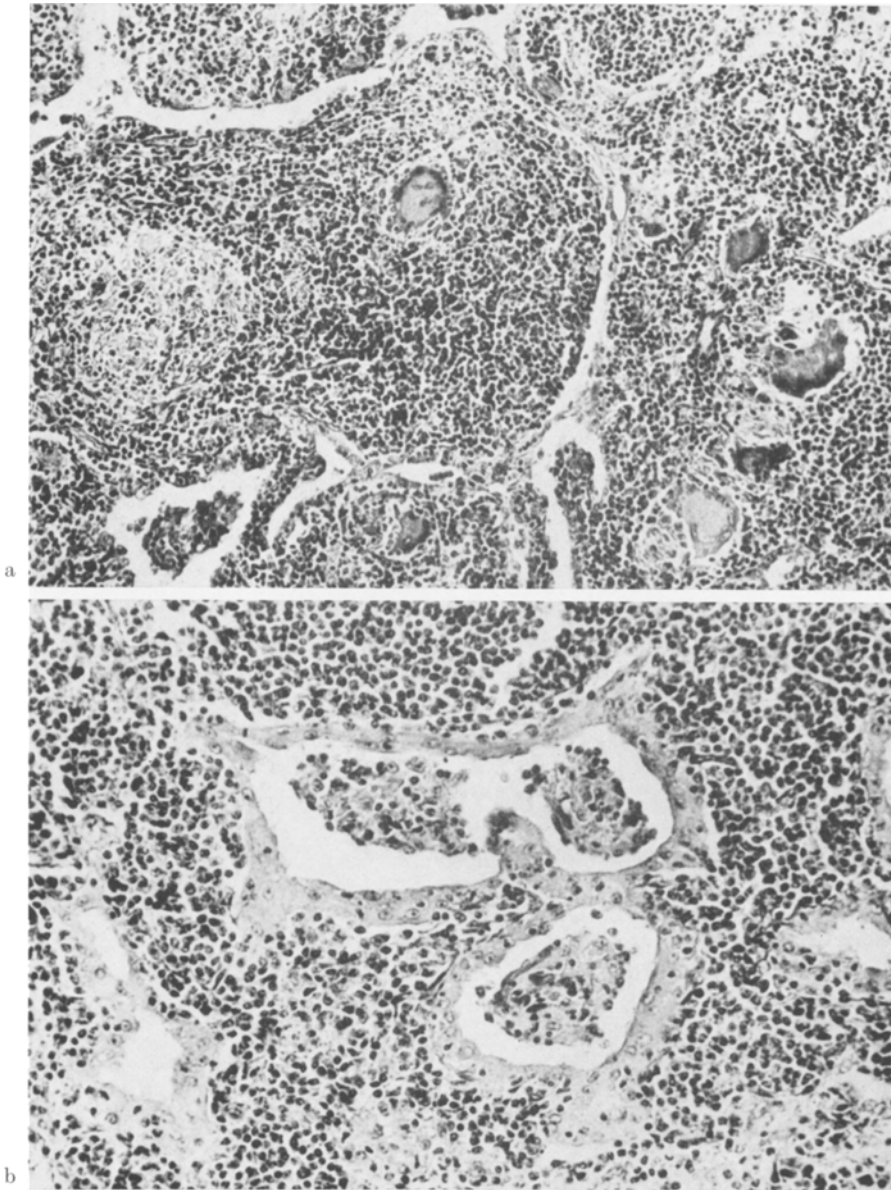


Abb. 6. (E.-Nr. 68/5/437). (a) Mehrkernige Riesenzellen in Follikelbildungen, links Keimzentrum. H.E.; Vergr. 150:1. (b) Proliferation von Alveolarzellen (Pneumocyten II). H.E.; Vergr. 225:1

phom, Lymphosarkom“ gefunden. Darunter sind 42 Beobachtungen (Lit. bei Mitrovics, 1973), die, trotz unterschiedlicher Benennung, nach der morphologischen Beschreibung, in ihrer Bilddokumentation und im klinischen Verlauf unseren eigenen fünf pulmonalen Lymphocytomen zum Verwechseln ähnlich sind.

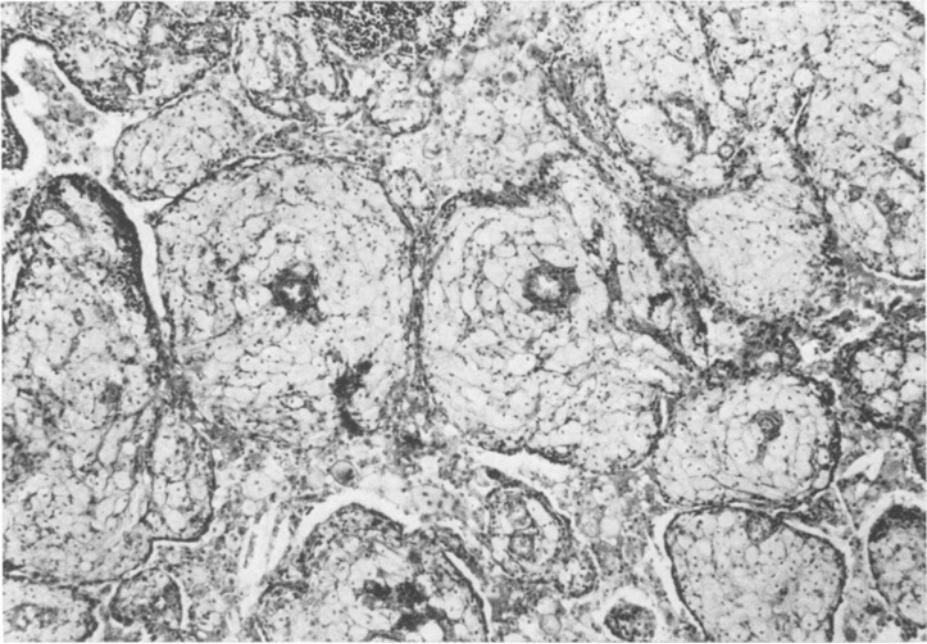


Abb. 7. (E.-Nr. 72/6/83). Lipidpneumonie in der Umgebung des Lungenlymphocytems, noduläre, „follikel“-ähnliche Schäumzellenansammlungen interalveolär. H.E.; Vergr. 150:1

Bei diesen 47 vergleichbaren Erkrankungsfällen handelt es sich 25mal um Frauen, 22mal um Männer, mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren. Die präoperative Beobachtungszeit (bei 28 der 47 Patienten angegeben) beträgt ca. 2 Jahre, ohne daß sich aus dem klinischen Bericht charakteristische Beschwerden herausfinden lassen. Von 26 ausgewerteten Bronchoskopen sind 21 unauffällig, die übrigen zeigen Granulierungen der Bronchusschleimhaut, zum Teil mit Lumen-einengung. Bronchographisch ergibt sich bei 8 von 16 Patienten ein normaler Befund, die anderen 8 lassen eine gewisse Bronchusverdrängung oder auch periphere Bronchusabbrüche erkennen. 30 Kranke zeigen Veränderungen in nur einem Lungenlappen, bei 17 sind mehrere Lappen eines oder beider Lungenflügel betroffen. Regionale oder weiter entfernte Lymphknotenmetastasen sind in keinem Falle nachgewiesen worden. Die durchschnittliche postoperative Beobachtungszeit (errechnet an allen 47 Fällen, jeweils bis zur Berichterstattung) beträgt ca. 5 Jahre, in unseren eigenen Fällen liegt sie jetzt bei 11, 7, 6, 6 und 2 Jahren. Nur einer der 47 Patienten ist in diesem Zeitraum sicher an seinem Grundleiden verstorben. Alles in allem erscheinen die bisherigen klinischen Befunde, ebenso wie die subjektiven Beschwerden der Patienten, ziemlich indifferent. Daher wird die Diagnose praktisch immer erst histologisch gestellt (Biopsie, Lobektomie).

Indessen, pathologisch-anatomisch gibt es Veränderungen, die in allen Beschreibungen erstaunlich gut übereinstimmen und unverkennbare, gleichartige und charakteristische Züge tragen. Makroskopisch imponieren die Lungenherde knotig und tumorartig, teils unilokulär, teils multilokulär, teils lobär. Sie können

bis auf den fehlenden Schleimgehalt einer Lungenadenomatose ähnlich aussehen. Von einer chronischen Pneumonie unterscheiden sie sich durch ihre hellgrau-weißliche, stellenweise schneeweiße Farbe. Die Ränder sind nicht immer scharf abzugrenzen, oft zerfließen sie allmählich. Die Konsistenz kann in den zentralen Gebieten schwielig-derb sein, in den übrigen Abschnitten ist sie mäßig fest. Segmentbronchien und Blutgefäße durchziehen die Herde zum Teil unbeeinflusst, zum Teil von außen eingengt, was noch weiter distal bis zur Wipfeldürre gesteigert werden kann.

Ein hervorstechendes histologisches Merkmal ist das dichte lymphocytäre oder lympho-plasmacelluläre Infiltrat in der Wand von kleinen Bronchien und Bronchiolen und im Interstitium des Lungenparenchyms. Allerdings sind wir zu der Meinung gelangt, daß diese Veränderungen per se noch nicht den alleinigen Wessenzug des ganzen Prozesses darstellen. Denn die Lungenbiopsie und die diagnostische Thorakotomie haben uns verschiedene histologische Zustandsvarianten mit unterschiedlicher Zellzusammensetzung kennenlernen lassen, die unseres Erachtens als verschiedene Stadien in den Gesamtablauf der Erkrankung eingeordnet werden müssen. Darin sehen wir, unter anderem, ein wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber einer echten, vor allem malignen Geschwulst. Freilich bilden sich auch in unseren Fällen die Lungenveränderungen nicht zurück, der Krankheitsprozeß nimmt einen progredienten Verlauf. Wir können bis jetzt mindestens 3 verschiedene Zustandsbilder, jeweils mit charakteristischen cellulären Schwerpunkten, unterscheiden:

1. Mächtige Lymphoplasien mit Follikelbildungen in der Bronchuswand, peribronchial und in den Alveolarsepten;
2. a) ein mehr oder weniger „buntes“ Zellinfiltrat interalveolär und
b) gleichzeitig Vermehrung und Schwellung von Alveolarepithelien;
3. flächenhafte Fibrosen im Zentrum der Herde mit fokalen plasmacellulären Einlagerungen.

Die Lymphoplasie

Sie ist in allen 47 Beobachtungen der Literatur und unseres eigenen Untersuchungsgutes ein so konstanter und ausgeprägter Befund, daß er vielen Autoren Grund genug für die Namengebung des Krankheitsprozesses schien. Sie beginnt in der Wand und Umgebung kleiner Bronchien und Bronchiolen. Die Lymphocyten dringen zwischen die Schleimhautepithelien der Bronchien ein, deren Verband dadurch aufgelockert wird. Die damit verbundenen Formänderungen der Epithelzellen halten wir nicht für eine entdifferenzierende Atrophie oder Metaplasie. Wenn auch bei solcher Umgestaltung der Bronchusschleimhaut das Prinzip des „Bourgeonnement“, von Doerr am Beispiel der Entwicklung der Gaumenmandel als charakteristischer Vorgang bei der lymphoepithelialen Durchdringung beschrieben, in unseren Präparaten nicht erkennbar ist, so scheint doch der topographische Kontakt von Schleimhautepithel und Lymphocyten mehr als nur ein beiläufiges morphologisches Phänomen. Wir sehen darin ein Zeichen enger funktioneller Beziehungen, auf die später noch näher eingegangen wird. Die lymphocytäre Infiltration dehnt sich von den Bronchien aus rasch fortschreitend auf die interalveolären Septen in Form diffuser Lymphocytenschwärme und Follikel-

bildungen aus. Es sind immer ein ganzes oder mehrere Lungensegmente befallen. Multilokularität hat bei diesem Prozeß mit einer Tumormetastasierung nichts zu tun.

Das „follikuläre“ Wachstum ist in den Außengebieten der Herde am deutlichsten, während sich im Zentrum ein dichter, homogener Zellrasen im Netzwerk der Faserstrukturen des Lungengerüsts findet, die Alveolen zu schmalen Spalten komprimierend. Die Follikelbildung ist nicht ausschließlich als typische strukturelle Erscheinungsform lymphatischen Gewebes zu deuten. Sie kann ganz zwangsläufig dadurch entstehen, daß sich das Infiltrat zunächst exklusiv interstitiell ausbreitet. Bei zunehmender Menge der interalveolär sich ansammelnden Zellen wölben sich dann die Alveolarwände, dem Druck von außen nachgebend, immer stärker in die Lungenbläschen hinein vor. Die auf solche Weise entstandenen interstitiellen Knötchen werden in ihrer Mitte von der interalveolären Capillare durchzogen. Da sich die Herde expansiv peripherwärts vergrößern, liegen die dichtesten und „ältesten“ Infiltrate immer im Zentrum, wo die Konturen der Lungenbläschen mehr und mehr schwinden. In den Randgebieten löst sich das dichte Infiltrat allmählich auf und hier kann man bei Fortschreiten der Veränderungen das Entstehen von „Follikeln“ in allen Bildungsstadien beobachten. Für die Stichhaltigkeit dieser Erklärung gibt es noch eine weitere Stütze, nämlich das Vorkommen von intraseptalen „Follikeln“ bei einem ganz andersartigen Lungenprozeß. Wir sehen sie bei unserem 5. Patienten in einer zusätzlichen Lipidpneumonie, in der durch ausschließliche interalveoläre Bildung und Ausbreitung von Schaumzellen ebenfalls Knötchen, freilich ohne Beimengung von Lymphocyten und Plasmazellen, entstanden sind, die im Zentrum eine interalveoläre Capillare enthalten.

Viele echte Lymphfollikel besitzen aber große Keimzentren mit reichlichen Germinoblasten und Germinocyten. Manche Follikelzellen haben lange, komplexe, sich verflechtende Fortsätze. Das verstärkte „Keimen“ von Blastenformen in den Follikeln muß als Reaktion auf einen lymphopoetischen Reiz aus dem umgebenden Grundgewebe angesehen werden (Ehrlich, 1956; Lennert, 1966). Auf diese Weise entstehen in schnellem Wachstum über verschiedene Zwischenformen kleine Lymphocyten und Plasmazellen. Alles das sehen wir als Zeichen dafür an, daß ein schon während der Entwicklung des Organes in der Wand kleiner Bronchien angelegtes, zunächst offenbar „ruhendes“ Lymphocytenlager jetzt akut durch einen bestimmten, vermutlich exogenen Einfluß zu forcierter Proliferation und verstärkter Schutz- und Abwehrleistung aufgerufen worden ist.

Das „bunte“ interalveoläre Zellinfiltrat

Bei 2 Patientinnen mit kurzer Anamnese und vorausgegangenem grippalen Infekt (Fall 2 und 4) gibt es histologisch segmentale Unterschiede. Außer Arealen mit überwiegend lympho-follikulären Reaktionen beobachten wir andere Segmente mit einem bunteren interalveolären Infiltrat aus Lymphocyten, Plasmazellen, basophilen Stammzellen, großen Histiocyten, Reticulumzellen und einigen Eosinophilen. Retikuläre Elemente zeigen manchmal fokale PAS-positive Cytoplasmaverdichtungen. Viele Plasmazellen sind reich an Russellschen Körperchen. Die Makrophagen haben meist ein helles, zum Teil transparentes Cytoplasma und

große chromatinlockere Kerne, deren einfache Volumenzunahme von einer gleichsinnigen Vergrößerung der Kernkörperchen begleitet ist. Der funktionelle Charakter der Kernschwellung äußert sich auch in vakuoligen Ausweitungen des nukleolären Lakunensystems (spongiöse Nukleoli) und in vermehrtem Abstrom von Nukleolusmaterial. Die Kernmembran weist deutliche Einfaltungen auf. Dann gibt es vielkernige mesenchymale Riesenzellen vom Fremdkörpertyp mit verschiedenen Einschlüssen im Protoplasmaleib und mit nucleären Cytoplasmainklusionen, die zum Teil von einer chromatinbesetzten Hülle umgeben sind. Epitheloidzellen, besonders epitheloide Granulome, haben wir nirgends gefunden. Wir sind der Meinung, daß präexistente interstitielle Zellen aktiviert und aus dem ruhenden Stadium in die Proliferationsphase übergetreten sind, wobei großkernige polyploide Zellen und mehrkernige Riesenzellen zugleich das Ergebnis gewisser Störungen der Spindelbildung sowie der Karyo- und Cytokinese darstellen. Andere, neu aufgetretene Zellen entstammen wahrscheinlich dem lymphatischen System der Lunge und wieder andere sind aus dem Blute und der Gefäßwand in die interalveolären Räume gelangt.

Intraalveoläre Reaktionen

Mit dem Fortschreiten der interalveolären Zellansammlungen treten an der Innenwand der Alveolen eindrucksvolle Epithelvermehrungen bis zur Mehrschichtigkeit auf, zuweilen unter Pseudoresettenbildung. Viele derartige Alveolarzellen zeigen eine feinvakuolige Beschaffenheit ihres Cytoplasmaleibes und gleichzeitige Kern- und Kernkörperchenschwellung. Diese „großen Pneumocyten“ haben wahrscheinlich phagocytotische Aufgaben zu erfüllen. Aus ihnen können epitheliale Riesenzellen entstehen. Sie sind nicht nur eine intraalveoläre Begleiterscheinung der frühen interstitiellen Infiltration, sondern finden sich auch noch im späteren Stadium der Alveolenkompression, das sie als kompakte Epithelinseln in dem dichten lymphoplasma-cellulären Infiltrat eine Zeitlang überdauern (vgl. Garrison *et al.*).

Die Fibrosierung

Unsere zweite Beobachtung zeigt in mehreren Lungensegmenten im Zentrum der Veränderungen ausgedehnte Fibrosierungen und Hyalinisierungen, in deren Bereich die Lungenstruktur ganz aufgehoben ist. Hier läßt sich weder eine Doppelbrechung kollagener Fasern, noch ein Zellinfiltrat nachweisen. Solche Gebiete erscheinen ausschließlich narbig. Einige andere fibrotische Bezirke enthalten eingeschlossene Reste von Bronchien und herdförmige plasmacelluläre Ansammlungen, die an ein „ausgebranntes“ Plasmocytom oder Plasmazellgranulom denken lassen könnten. Ablagerungen amyloider Substanzen fehlen, was auch Bahadori und Liebow bei ihren Fällen von Plasmazellgranulom der Lunge betonen. Etwas jüngere Fibroseherde zeichnen sich im polarisierten Licht durch anisotropes Verhalten aus. Die Bindegewebsfaserbildung beginnt peribronchial und schreitet netzförmig in den interalveolären Septen fort, die Alveolen immer stärker umklammernd und bis zu ihrem restlosen Schwund erdrückend. Durchweg sind solche Hyalinosen und Fibrosen von einem breiten Kranz intraseptal und nodulär angeordneter Lymphoplasien umgeben.

In der formalen Entwicklung aller beschriebenen Veränderungen der Lunge greifen also verschiedene Zellreaktionen ineinander, die wir, dank der Möglichkeit bioptischer Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung, für verschiedene Verlaufsstadien ein und desselben Grundprozesses halten. Jedem Stadium eignet ein besonderes Muster mit konstanten und charakteristischen Merkmalen: Frühes Symptom ist die lymphatische Hyperplasie in der Wand kleiner Bronchien mit lymphocytärer Durchdringung des Bronchusschleimhautepithels. Es folgt eine mächtige lympho-plasmacelluläre Infiltration der interalveolären Septen mit Entwicklung keimzentrenhaltiger Follikel. Sie kann durch Beteiligung anderer Elemente ziemlich „buntzellig“ werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu Alveolenveränderungen: zunächst Hypertrophie und Hyperplasie des Epithels, sodann Alveoleneinengung, schließlich Alveolenuntergang. Das Spätstadium ist durch flächenhafte Fibrosen und Hyalinosen gekennzeichnet, evtl. mit lokalisierten reinen Plasmazellenherden und auffallend vielen Russellschen Körperchen. Unterschiedliche Verlaufsformen können auch Ausdruck verschiedener Gangarten des Lymphocytoms mit allerlei Komplikationen sein, über die im letzten Abschnitt näher berichtet wird.

Histologische Differentialdiagnose

Reine oder mit anderen Zellen untermischte lymphocytäre Infiltrate der Lunge, die mehrere Eigenschaften mit unseren hier erörterten pulmonalen Lymphocytomen gemeinsam haben, können einerseits echte maligne und benigne Tumoren, andererseits Pseudotumoren oder entzündliche Lungenerkrankungen sein. Differentialdiagnostisch kommen das Lymphosarkom, die chronische lymphatische Leukämie, der Morbus Hodgkin, das Plasmocytom, das benigne Lymphocytolymphom, das entzündliche Pseudolymphom Saltzstein und schließlich die lymphoide interstitielle Pneumonie Liebow in Betracht, insgesamt also ein breites Spektrum von Erkrankungen unterschiedlichen Charakters und unterschiedlicher Dignität.

Histologisch zeigen diese Lungenerkrankungen zumindest zeitweise eine vorwiegend intraseptale und dabei knötchenförmige Ausbreitung der Zellen. Ein follikuläres Muster kann, wie wir dargelegt haben, allein schon durch die Struktur des Lungengerüsts bedingt sein, die den interalveolär proliferierenden Zellen nur einen bestimmten verformbaren Raum zur Verfügung stellt. Es ist also zwangsläufig entstanden und stellt damit eine Besonderheit des erkrankten Organes, nicht aber der zugrundeliegenden speziellen Erkrankung dar. Mit Ausnahme des Lymphosarkoms, der chronischen lymphatischen Leukämie, des M. Hodgkin und des Plasmocytoms können echte Lymphfollikel mit floriden Keimzentren als charakteristisches Zeichen der näheren Eigenart des Krankheitsprozesses beim benignen Lymphocytolymphom, beim Pseudolymphom Saltzstein, der follikulären Bronchitis und lymphoiden interstitiellen Pneumonie Liebow gebildet werden.

Das *Lymphosarkom der Lunge* geht von den lymphatischen Strukturen des Lungengerüsts, gewöhnlich vom Lymphgewebe in der Wand kleiner Bronchien, aus. Kliniker und Morphologen (z.B. W. Schulze, 1959; Papaioannou u. Mitarb., 1965; Eck u. Mitarb., 1969) stimmen überein, daß es unter den übrigen Sarkomen eine Sonderstellung besitzt. Röntgenologisch als „Rundherd“ imponierend,

bleibt es klinisch lange stumm. Schulze betont ausdrücklich, daß es sich über mehrere Jahre ohne wesentliche Zustandsänderung hinziehen kann und beurteilt seine Prognose, gemessen an den Überlebensziffern des kleinzelligen Bronchuskrebses, als günstig. Er gibt ihm das Attribut „semimaligne“. Papaioannou und Watson finden bei 77 Beobachtungen von primärem Lungenlymphosarkom in der Hälfte der Fälle Überlebenszeiten von 5 Jahren, der Verlauf sei wesentlich besser als der des Lymphosarkoms im Gastrointestinaltrakt. Sie erwähnen überdies, daß die klinische Differenzierung zwischen pulmonalem Lymphosarkom und entzündlichem Pseudotumor gelegentlich unmöglich sein kann. Für die histologische Differentialdiagnose sind nach unseren Erfahrungen folgende celluläre Merkmale wichtig: das Lymphosarkom bleibt lange auffallend reifzellig und uniform, aber immer ohne keimzentrenhaltige Follikel; es enthält zu keinem Zeitpunkt derart buntzellige Beimengungen, wie sie im Verlauf eines Lymphocytoms auftreten können; am Ende steht beim Lymphosarkom destruierendes Wachstum und Metastasierung, beim Lymphocytom dagegen Alveolenkompression und Fibrosierung.

Eine *chronische lymphatische Leukämie* läßt sich durch Blut- und Knochenmarksuntersuchung ausschließen oder belegen. Im übrigen finden sich leukämische Veränderungen in Lymphknoten, Milz und Leber. In den Lungenherden der Leukämie ist außer interalveolären Infiltraten immer auch eine dichte Anfüllung der Blutgefäßlichtung mit ausgeschwemmten gewucherten lymphatischen Zellen nachweisbar.

Das Lungeninfiltrat der *lymphocytenreichen Untergruppe des M. Hodgkin* kann differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, zumal „klassische“ Sternbergsche Riesenzellen nach Lennert und Mohri (1974) auch bei anderen Lymphomen vorkommen können. Es gibt aber einen wichtigen cellulären Hinweis: beim Hodgkin stets und mitunter sogar in großer Menge vorhandene Epitheloidzellen sind beim pulmonalen Lymphocytom nicht zu finden. Ihre färberische Abgrenzung von ungewöhnlich Histiozyten läßt sich mit Giemsa leicht vornehmen (s. Lennert, 1953).

Lungenveränderungen beim *Plasmocytom* oder *Morbus Waldenström* sind gewöhnlich durch ihren charakteristischen klinisch-chemischen Befund abgrenzbar. Histologisch ist die Unterscheidung vom Lungenlymphocytom durch folgende Eigenart möglich: beim Lymphocytom treten innerhalb der Gesamtveränderungen immer nur einzelne Herde auf, die durch lokalisierte Proliferationen von ausschließlich Plasmazellen mit vielen Russellschen Körperchen einem Plasmocytom gleichen oder bei fortgeschrittener Fibrosierung und Hyalinisierung mit fleckförmigen Einlagerungen von Plasmazellen einem ausgebrannten Plasmocytom ähnlich sind, während die übrigen Herde lymphocytären und follikulären Charakter tragen, zum Teil auch eine stärkere Pleomorphie aufweisen.

Das *Lymphocytelymphom* bildet zwar Follikel mit Keimzentren und infiltriert die Wandung von Gefäßen und Bronchien wie auch zuweilen die Pleura, ist aber nach Liebow ausschließlich aus reifen und unreifen Lymphocyten mit relativ hoher Teilungsrate zusammengesetzt und somit von unseren Lymphocytomen mit ihrem gewöhnlich „bunteren“ Zellbild in verschiedenen Verlaufsstadien differentialdiagnostisch unterscheidbar.

Vergleichen wir die morphologischen Charakteristika der Lungenlymphocyten mit denen, die Saltzstein für das „*inflammatory pseudolymphoma*“ angegeben hat, so stellen wir eine weitgehende Übereinstimmung fest. Das Pseudolymphom Saltzstein soll „eine Art chronischer Entzündung darstellen, in der der Lymphocyt eine dominierende Stellung einnimmt“. Die typischen histologischen Eigenschaften dieser Erkrankung sind nach Saltzstein (1963) das gemischte Zellinfiltrat mit den vorherrschenden reifen Lymphocyten, das Auftreten echter Keimzentren und das Freibleiben der Lymphknoten von gleichartigen Veränderungen.

Bahadori und Liebow haben 1973 eine Unterscheidung von entzündlichem Pseudolymphom und *Plasmazellengranulom der Lunge* vorgeschlagen. Sie sprechen von einem Plasmazellengranulom, wenn im Infiltrat Plasmazellen überwiegen und in geringerer Menge Lymphocyten, retikuloendotheliale Zellen, große mononucleäre Elemente, eosinophile Leukocyten und mehrkernige Histocyten vertreten sind. Das entzündliche Pseudolymphom befällt nach diesen Autoren immer Patienten über 45 Jahre, das Plasmazellengranulom soll bei Menschen unter 30 Jahre vorkommen.

Auch die *lymphoide interstitielle Pneumonie* ähnelt in der Beschreibung Liebows (1968) stark dem Pseudolymphom, sie breitet sich aber im Gegensatz zum beständig tumorähnlichen Wachstum des Pseudolymphoms diffus-interstitiell aus und bietet entsprechende röntgenologische Veränderungen. Liebow berichtet über den Nachweis vermehrter Antikörper gegen Lungengewebe. Er vergleicht den Prozeß mit der Hashimoto-Struma.

Zur kausalen Pathogenese

Auf diesen Fragenkomplex sind die Hauptbemühungen unserer Bearbeitung gerichtet. Sie sind durch drei Hinblicke bestimmt.

Einmal: Es gibt in einigen anderen Organen histologisch vergleichbare Prozesse; sie können bei der Erklärung der Entstehung von Lymphocytomen in der Lunge nützlich sein.

Sodann: die in ihrer qualitativen Zusammensetzung gebietsweise wechselhaften Zellinfiltrate des Lungenlymphocytoms halten wir nicht nur für ein segmental-regionales Phänomen, sondern sehen darin den Ausdruck zeitlich unterschiedlicher Reaktionen der Lunge auf die gleiche Grundnoxe im Sinne verschiedener Stadien und Verlaufsformen.

Und zum Dritten: zu den histologischen Lungenveränderungen beim Menschen finden sich Parallelen in Befunden der tierexperimentellen Pathologie.

Unter den extrapulmonalen Lymphoplasien bietet sich zunächst das Lymphocytom der Haut zum Vergleich an, 1943 von Bäfverstedt als „Lymphadenosis cutis benigna“ bezeichnet und für die „Manifestation einer eigenartigen, örtlich begrenzten oder ausgedehnten Gewebsreaktion gegenüber Reizen verschiedener Art“ gehalten. Ein bestimmter Erreger ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden. Bekanntlich tritt es nicht selten nach Insektenstichen, besonders nach Zeckenbissen, ferner als sog. paraneoplastisches Geschehen auf. Es spricht auf Bestrahlung an, bildet sich aber auch nach antibiotischer Behandlung (Bianchi, 1950) oder sogar spontan zurück. Wir halten das Lymphocytom der Haut wesensmäßig für

einen anderen Prozeß als das Lymphocytom der Lunge. Denn die Lymphoplasie tritt in der Haut neu auf und nicht etwa auf dem Boden vorher vorhandener lymphatischer Strukturen, wie sie vergleichsweise im Verdauungs-, Atmungs- und Urogenitaltrakt um das Ausführungsgangsystem exokriner Drüsen von vornherein angelegt und auf eine eventuelle spätere Weiterentfaltung aus funktionellen Gründen vorbereitet sind. Besser vergleichbar sind Lymphoplasien im Magen-Darm-Trakt. Saltzstein hält sie dort ebenfalls für entzündlich bedingte Pseudolymphome. Im Magen findet man in der Umgebung chronischer Ulcerationen stufenweise alle Übergänge von leichten follikulär-lymphatischen Reaktionen bis zu ausgesprochen tumorartigen Herden, die einen „selbständigen“ Eindruck machen (Faris und Saltzstein, 1964; Jacobs, 1963; Petzel und Mathea, 1972; Rösch und Fuchs, 1972). Ferner können Speicheldrüsen lymphocytomartig verändert sein, z.B. bei dem heute zum sog. rheumatoiden Formenkreis gerechneten Sjögren-Syndrom. Sie wurden früher als benignes Lymphom (Skorpil, 1941) oder als Lymphomatosis parotidea (Gruber, 1958) beschrieben. In den Speicheldrüsen besteht, anders als in der Haut, seit der Entwicklungsperiode eine enge morphologische und funktionelle Verflechtung von Drüsenparenchym und lymphadenoidem Gewebe (s. Bautzmann, 1951), was als eine Art „Schutzapparat“ zu deuten ist und auch die Häufigkeit bestimmter geweblicher Reaktionsformen in Speicheldrüsen bei Entzündungen und Tumorbildungen erklärt (Seifert und Geiler, 1956). Liebow und Carrington berichten über die Kombination von lymphoretikulären Lungeninfiltraten nach Art unserer Lymphocytome und einem Sjögren-Syndrom. Sie werfen die Frage auf, ob die Lungenbeteiligung womöglich ein Analogon der Speicheldrüseninfiltration beim Morbus Sjögren ist.

Magen-Darm-Trakt, Speicheldrüsen und Lungen zählen zu den sog. lymphoepithelialen Geweben, in denen schon unter normalen Umständen, freilich individuell verschieden, lymphatisches Gewebe in Form einzelner oder mehrerer Follikel mit und ohne Keimzentren in unmittelbarer Nachbarschaft des Schleimhautepithels vorkommt. Die Bezeichnung Lymphoepithel ist alt, der Begriff wurde aber 1913 und 1914 durch den Franzosen Jolly und den Münchner Anatomen Molliér straffer gefaßt. 1921 hat A. Schmincke gezeigt, daß auf dem Boden des Lymphoepithels maligne Geschwülste entstehen können. Doerr verdanken wir die weitere Bearbeitung der Konzeption seines Lehrers A. Schmincke. Besonders interessant sind seine kürzlich mitgeteilten Beobachtungen von zwei Schmincke-Regaud-Geschwülsten, bei denen auf Grund serologischer und elektronenmikroskopischer Befunde eine Virusinfektion überaus wahrscheinlich ist, zwei Fälle also, die in das moderne Tumoviruskonzept passen (Doerr, 1973). Ebenso wichtig sind Zusammenhänge zwischen Reaktionen des lymphoepithelialen Gewebes und gewissen entzündlichen sowie immunologischen Vorgängen, die Doerr für den Magen und Darm aufgezeigt hat (1973). Für uns erhebt sich die Frage, ob auch beim pulmonalen Lymphocytom derartige ursächliche Beziehungen erkennbar oder gar identifizierbar sind.

Kleine Bronchien und Bronchioli besitzen regelmäßige Divertikel ihrer Schleimhaut, sie durchsetzen die Muscularis und reichen häufig durch Lücken der Faserhaut bis ins peribronchiale Gewebe. Manche legen sich an eine Alveole an, andere stehen mit einem Lymphgefäß in Berührung. Oft ist das blinde Ende solcher

Divertikel von einer Kappe lymphatischen Gewebes umgeben (v. Hayek, 1945). Allein der enge räumliche Kontakt zwischen Schleimhautepithel und lymphatischem Gewebe spricht schon für eine wechselseitige funktionelle Beziehung und Beeinflussung. Uehlinger hat erst vor kurzem (1970) erneut darauf hingewiesen, daß sich das peribronchiale lymphatische Gewebe im Rahmen unspezifischer und spezifischer entzündlicher Prozesse stark vermehren und auf das gesamte Lungenparenchym ausdehnen kann. Gleichartige Beobachtungen hat Opitz bei einem Patienten mit Quarzstauberkrankung gemacht (1958), wobei die Lunge, durch den Staubreiz ausgelöst, so hochgradig lymphocellulär durchsetzt war, daß morphologisch zunächst an eine echte Geschwulstbildung gedacht wurde. Dieser Befund findet eine Parallele in Untersuchungen von Seebach und Schoeler (1970) über das Verhalten des lymphoepithelialen Systems der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaub-Belastung. Die Autoren kommen zu der Feststellung, bereits normale Umweltbedingungen seien der Reiz zur Ausbildung der Lungentonsille; die Zahl der Kontaktstellen zwischen lymphatischem Parenchym und Bronchusepithel sowie die quantitative Ausdehnung des Lymphgewebes in der Lunge würden sich nach den jeweiligen Anforderungen richten.

Wir sind zu der Meinung gelangt, daß der forcierte Einsatz von Lymphocyten in der Lunge unserer Fälle nicht nur ein einfaches entzündliches Phänomen bei einer viralen oder bakteriellen Infektion darstellt, sondern in ganz besonderem Maße *morphologisches Korrelat immunologischer Reaktionen* ist. Antigene können die Lunge auf dem Blut- und Luftwege erreichen und dann im Parenchym entsprechende Zellmobilisierungen in Gang setzen. Die eigentliche Antikörperbildung geht nach Nossal hauptsächlich in den sog. sekundären Lymphorganen vor sich (1969, 1971). Dazu gehört die „Tonsilla pulmonalis“. Dort treffen sich Antigene und Lymphocyten mit spezifischem Receptor und aus dieser Berührung ist die nachfolgende Antwort auf cellulärer Ebene zu verstehen. Die Tonsilla pulmonalis muß also als erste Kontaktregion gelten. Hier wird die Front verstärkt ausgebaut. Sie dient der Erkennung und dem Abfangen des Antigens, das wahrscheinlich noch länger in dem peripheren Lymphorgan festgehalten wird. Dafür sprechen die hyperplastischen Keimzentren der Follikel. In ihnen sind große basophile Zellen mit großen, chromatinlockeren Kernen und prominenten Kernkörperchen, sog. Germinoblasten, angehäuft. Außerdem finden sich reichliche Plasmazellen mit Russellschen Körperchen. Die follikuläre Lokalisierung von Antigen ist besonders von Nossal durch elektronenmikroskopische Autoradiographie nachgewiesen worden. An der Aufnahme und Verarbeitung des Antigens sind Makrophagen beteiligt, die z.T. mobilisierte Histiocyten des Lungengerüsts sind, z.T. aus der Gefäßwand und aus dem Blutstrom stammen dürften. Die Aktivierung des interalveolären histiocytären Systems kommt nicht nur in einer funktionellen Transformierung der Zellen zum Ausdruck, sie äußert sich auch in vermehrten Zellneubildungen. Dabei können, wie so oft bei überstürzten Proliferationen, infolge Fehlsteuerungen und Fehlleistungen Spindel- und Mitosestörungen auftreten und Ursache für die Entwicklung von polyploiden Großkernen, Restitutionskernen und mehrkernigen Riesenzellen werden. Vielleicht sind es, außer der Mitosesteigerung an sich, gerade derartige Anomalien der Karyo- und Cytokinese, die manche Autoren irrtümlich zu der Annahme eines malignen Wachstumsprozesses veranlaßt haben.

Zwar haben wir selbst keine immunologischen Untersuchungen durchgeführt, aber ein Vergleich mit tierexperimentellen Lungenbefunden von Morgenroth (1972) nach mehrmaliger subkutaner Gabe von inkomplettem Freundschens Adjuvans bei Meerschweinchen zeigt eine Reihe auffälliger Parallelen zu den pulmonalen Lymphocytomen. Morgenroth beschreibt als Beginn der Veränderungen erhöhte Proliferationen von Gefäßendothelien in der Lunge und zeitlich etwas später eine starke Aktivierung der Lymphfollikel im Bereich der Bronchioli mit Ausbildung von Keimzentren (s. auch v. Seebach und Schoeler, 1970). Dann folgen interalveoläre Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und Histiocyten sowie intraalveoläre Reaktionen in Gestalt vermehrter, großer Pneumocyten II. Die Veränderungen führen schließlich zur Lungenfibrose, die Morgenroth als immunologische Spätreaktion bezeichnet. Vielleicht darf man diese experimentellen Beobachtungen als eine Art Modellversuch für die hier erörterten pulmonalen Lymphoplasien beim Menschen ansehen. Das sollte in Zukunft mit entsprechenden gezielten Methoden weiter überprüft werden.

Eine Rückbildung der Infiltrate mit Wiederherstellung der Lungenarchitektur haben wir nicht beobachtet. Meist hat die Ausdehnung der Organveränderungen im Laufe von Jahren langsam zugenommen. Das kann dreifach bedingt sein. Einmal muß man mit der Möglichkeit einer langen Antigenpersistenz in einem Antigendepot der Lunge rechnen, wofür außer den Lymphfollikeln vielleicht auch die Alveolarzellen in Frage kommen. Eine Antikörperbildung kann im Experiment nach einer einzigen Antigeninjektion jahrelang fortbestehen (Nossal, 1971). Zum anderen ist vorstellbar, daß die durch einen antigenen Reiz ausgelösten Zellproliferationen nach einer gewissen Zeit unabhängig von ihrem Anstoß werden und dann aus sich heraus, allen kontrollierenden und regulierenden Einflüssen des Organismus entzogen, weiterlaufen. Auf solche Weise würde der Prozeß einem Tumorwachstum ähnlich werden. Schließlich könnten körpereigene Baustoffe während der Erkrankung gewisse Umwandlungen ihrer ursprünglichen Eigenheit erfahren, dadurch antigen wirksam werden und von sich aus, gleichsam in einem neuen Stadium des Gesamtprozesses, die Bildung spezifischer Antikörper auslösen. Es könnte also eine Autoimmunkrankheit entstehen und den chronischen Verlauf der Veränderungen in der Lunge unterhalten. Dazu gäbe es wiederum eine Parallele in Langzeitversuchen von Morgenroth (1972), die belegen, daß immunreaktive Zellen in der Lunge auch dann noch proliferieren können, wenn ein gesetztes Depot von Freundschem Adjuvans erschöpft ist. Beim Menschen entwickeln sich Auto-Immunkrankheiten nicht nur auf der Basis einer genetisch bedingten Störung des Immunsystems. Von besonderer Bedeutung sind wahrscheinlich Virusinfekte, in deren Verlauf durch einen provozierten Toleranzbruch gegenüber körpereigenen Antigenen langfristig wirksame immunopathische Zweitvorgänge entstehen.

Aufgrund der klinischen und morphologischen Befunde, die wir bei fünf pulmonalen Lymphocytomen erhoben haben und die 42 weiteren Fällen der Literatur entsprechen, müssen wir eine weitgehende Übereinstimmung dieser Lungenveränderungen mit dem entzündlichen Pseudolymphom Saltzstein feststellen. Gleich Saltzstein (1963) nehmen wir eine reaktive Entstehung und nicht eine primäre Tumorgenese ab. Eine scharfe Abgrenzung unserer Lymphocytome von der

lymphoiden interstitiellen Pneumonie Liebow und vom benignen Lymphocyten-lymphom kann ebenfalls sehr schwierig sein. Es scheint fließende Übergänge zwischen diesen Erkrankungen zu geben. Denkbar ist aber ebenso gut, daß die genannten Krankheitsbilder von vornherein verschiedene Gangarten ein und desselben Grundprozesses sind. Überschießende Reaktionen lymphatischen Gewebes der Lunge können sich sekundär verselbständigen und Tumorcharakter annehmen (vgl. Krüger, 1971). In diesem Zusammenhang muß ein Hinweis von Doerr (1973) erwähnt werden, wonach alle entodermogenen Epithelien bei symbiontischer Bindung an den lymphatischen Zellstrom in ähnlicher Weise geschwulstig entfaltet werden können, wie es für den Bereich des Rachens und den Thymus schon lange bekannt ist.

Die Bezeichnung „Lymphocytom der Lunge“ scheint uns aus cellulärer Sicht zunächst geeignet, da sie dem tumorartigen Bild mit der vorwiegend lymphocytären Zusammensetzung und der Fähigkeit zur Keimzentrenbildung entspricht und ätiologisch nichts präjudiziert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Obiditsch-Mayer u. Mitarb. (1960), die das Lymphocytom als besondere Reaktionsform des retikulohistiocytären Systems in die Gruppe der Granulomatosen einreihen und dabei, wie auch Gröbner und Wolfmüller (1969), je nach dem Vorherrschen der beteiligten Zellen, Lymphocytome, Retikulocytome, Histiocytome und Mischformen unterscheiden. Wir wollen nicht behaupten, daß alle pulmonalen Lymphocytome die gleiche Entstehungsursache haben, wir sind aber der Auffassung, daß die besondere Antwort des bronchialen lymphoepithelialen Gewebes als peripheres Immunorgan auf eingedrungenes Antigen eine wichtige Rolle spielt. Sollte sich diese Annahme in Zukunft weiter bestätigen lassen, wäre eines Tages für die entsprechenden Fälle der Terminus „Immunocytom“ gerechtfertigt.

Literatur

- Albertini, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955
- Bärfverstedt, B.: Über Lymphadenosis benigna cutis. Acta derm.-venereol. (Stockh.), Suppl. XI (1943)
- Bahadori, M., Liebow, A. A.: Plasma cell granulomas of the lung. Cancer (Philad.) **31**, 191—208 (1973)
- Bautzmann, H.: Von der Bindung lymphoiden Gewebes an exkretorische Drüsen. Gegenbaurs morph. Jb. **91**, 331—367 (1951)
- Bianchi, G. E.: Die Penicillinbehandlung der Lymphocytome. Dermatologica (Basel) **100**, 270—273 (1950)
- Doerr, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. Ärztl. Wschr. **11**, 169—182 (1956)
- Doerr, W.: Über die Bedeutung der pathologischen Anatomie für die Gastroenterologie. Sitzungsber. Heidelberger Akademie der Wissenschaften, math.-naturw. Kl., Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Eck, H., Haupt, R., Rothe, G.: Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Hrsg. Uehlinger, III/4, S. 7—8 u. 296—306. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- Ehrlich, W. E.: Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Hrsg. Büchner, Letterer, Roulet, Bd. 7. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956
- Faris, T. D., Saltzstein, S. L.: Gastric lymphoid hyperplasia: a lesion confused with lymphosarcoma. Cancer (Philad.) **17**, 207—212 (1964)
- Garrison, C. D., Dines, D. E., Harrison, E. G., Douglas, W. W., Miller, W. E.: The alveolar pattern of pulmonary lymphoma. Proc. Mayo Clin. **44**, 260—271 (1969)

- Gläser, A.: Die Lymphoblastome der Lunge. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **300**, 123—136 (1962)
- Gröbner, W., Wolfmüller, H.: Histiocytyom — histiocytäres Granulom der Lunge? *Thoraxchirurgie* **17**, 308—314 (1969)
- Gruber, G. B.: Beitrag zur Kenntnis der Lymphomatosis parotidea. *Zbl. allg. Path. Anat.* **97**, 321—326 (1958)
- Hayek, H. v.: Die menschliche Lunge. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Heine, J.: Lymphocytom der Lunge und generalisierte Plasmocytose. *Zbl. allg. Path. Anat.* **96**, 16—20 (1957)
- Horanyi, J., Kerényi, J., Varga, Z.: Lymphocytom in der Lunge. *Zbl. Chir.* **86**, 2602—2606 (1961)
- Hueck, O.: Lymphoblastom der Lunge. *Thoraxchirurgie* **15**, 379—385 (1967)
- Jacobs, D. S.: Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma. *Amer. J. clin. path.* **40**, 379—394 (1963)
- Jolly, J.: Sur les organes lympho-épithéliaux. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **65**, 540—543 (1913)
- Jolly, J.: La bourse de Fabricius et les organes lymphoépithéliaux. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **16**, 363—547 (1914)
- Kapanci, Y., Hamzepour, Ch.: Lymphomes lymphocytaires du poumon. *Oncologia (Basel)* **20**, 195—208 (1966)
- Krüger, G.: Störung der immunologischen Reaktionsfähigkeit als Schrittmacher zur Lymphomentstehung. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 55. Tag., 200—204 (1971)
- Lennert, K.: Blut, Knochenmark, Milz. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Hrsg. E. Uehlinger. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- Lennert, K.: Bildung und Differenzierung der Blutzellen, insbesondere der Lymphocyten. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 50. Tag., 163—213 (1966)
- Lennert, K., Mohri, N.: Histologische Klassifizierung und Vorkommen des Morbus Hodgkin. *Internist (Berl.)* **15**, 57—64 (1974)
- Liebow, A. A.: New concepts and entities in pulmonary disease. In: *The lung*, chap. 24, p. 332—369. Baltimore: Williams and Wilkins Comp. 1968
- Liebow, A. A., Carrington, C. B.: Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. N. Amer.* **57**, 809—843 (1973)
- Mitrovics, L.: Über Lymphocytyome der Lunge. Inaugural-Dissertation Tübingen 1973
- Mollier, S.: Die lymphoepithelialen Organe. *Sitzungsber. d. Ges. Morph. u. Physiol. in München* **29**, 14—37 (1913)
- Morgenroth, K.: Experimentelle Lungenfibrose als immunologische Spätreaktion. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 89. Stuttgart: Gustav Fischer 1972
- Nossal, G. J. V.: Antibodies and immunity. New York: Basic books 1969
- Nossal, G. J. V., Ada, G. L.: Antigens, lymphoid cells and the immune response. New York: Academic Press 1971
- Obiditsch-Mayer, J., Zeithofer, J., Lorbeck, W.: Zur Klinik und Pathologie des „Histiocytoms“ (histiocytären Granuloms) der Lunge. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **294**, 356—378 (1960)
- Opitz, K.: Über das sogenannte Lymphoblastom der Lunge. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **98**, 207—208 (1958)
- Papadannou, A. N., Watson, W. L.: Primary lymphoma of the lung: an appraisal of its natural history and a comparison with other localized lymphomas. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **49**, 373—387 (1965)
- Petzel, H., Mathea, H.: Ausgedehnte lymphatische Hyperplasie im Magen-Darm-Trakt und Lymphosarkomatose. *Fortschr. Röntgenstr.* **116**, 523—529 (1972)
- Prichard, R. W., Bradshaw, H. H.: Primary lymphoid tumors of the lung. *Arch. Path.* **71**, 420—428 (1961)
- Rauch, H. W. M.: Zur Differentialdiagnose der Lungenrundherde: Das Lymphoretikulom der Lunge. *Praxis Pneumol.* **27**, 642—648 (1973)
- Rösch, W., Fuchs, H.: Diffuse lymphatische Hyperplasie, Lymphom und Pseudolymphom des Magen-Darm-Traktes. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 878—881 (1972)
- Saltzstein, S. L.: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: Classification and prognosis. *Cancer (Philad.)* **16**, 928—955 (1963)

- Seebach, H. B. v., Schoeler, K.: Das lymphoepitheliale System der Rattenlunge bei experimenteller Quarzstaub-Belastung. *Virchows Arch. Abt. A* **350**, 205—215 (1970)
- Seifert, G.: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1, Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. Hrsg.: Doerr und Uehlinger, S. 233. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- Seifert, G., Geiler, G.: Zur Pathologie der kindlichen Kopfspeicheldrüsen. *Beitr. path. Anat.* **116**, 1—38 (1956)
- Skorpil, F.: Über das benigne Lymphom der Ohrspeicheldrüse. *Frankfurt. Z. Path.* **56**, 514—533 (1941)
- Spencer, H.: *Pathology of the lung*. London: Pergamon Press Ltd. 1968
- Schmincke, A.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. *Beitr. path. Anat.* **68**, 161—170 (1921)
- Schulze, W.: Das primäre Lymphosarkom der Lunge. *Fortschr. Röntgenstr.* **91**, 457—469 (1959)
- Sternberg, W. H., Sidransky, H., Ochsner, S.: Primary malignant lymphomas of the lung. *Cancer (Philad.)* **12**, 806—819 (1959)
- Uehlinger, E.: Die pathologische Anatomie, Diagnose und Differentialdiagnose der progressiven interstitiellen Lungenfibrose. In: *Fortbildung in Thoraxkrankheiten*, Bd. 4, S. 93—127. Stuttgart: Hippokrates 1970

Prof. Dr. H. Cain
Pathologisches Institut
des Katharinenhospitals
D-7000 Stuttgart
Kriegsbergstr. 60
Bundesrepublik Deutschland