

Aus dem Pathologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. A. FINGERLAND) und dem Zentrallaboratorium (Vorstand: Dr. F. VÝMOLA) der medizinischen Akademie J. Ev. Purkyně in Hradec Králové (ČSR)

Zur Ätiologie der Lymphadenitis mesenterialis

Von

V. VORTEL, K. JINDRÁK und F. VÝMOLA

Mit 4 Textabbildungen

(*Ein gegangen am 18. Juni 1958*)

Bei der akuten Appendicitis im Kindesalter kommt differential-diagnostisch für den Kliniker die Lymphadenitis mesenterialis acuta Wilensky-Struthers in Betracht. Lange Zeit war weder das pathologisch-anatomische Bild noch die Ätiologie und Pathogenese dieser klinisch ausgeprägten Erkrankung geklärt. Einen neuen Einblick in das ungelöste Problem der mesenterialen Lymphadenitis brachten die Arbeiten von MASSHOFF und DÖLLE, die im Jahre 1953 bei Kindern in 41 Fällen charakteristische Veränderungen in den mesenterialen Lymphknoten fanden und bei allen klinisch eine Lymphadenitis mesenterialis feststellten. Die von ihnen beschriebenen, als abcedierende reticulocytäre Lymphadenitis bezeichneten morphologischen Veränderungen stimmten mit dem mikroskopischen Bilde der sogenannten benignen Viruslymphadenitis (Katzenkratzkrankheit) von DEBRÉ und MOLLARET überein. MASSHOFF und DÖLLE waren der Meinung, daß es sich in den von ihnen beschriebenen Fällen um eine viscerale Form dieser Erkrankung handele. Dieselbe Ansicht vertrat auch BEDNÁŘ (1952) an Hand von 4 Fällen.

Im Jahre 1954 isolierten KNAPP und MASSHOFF in 3 Fällen aus erkrankten Lymphknoten mit charakteristischem histologischem Befund einen Keim, den sie als Pasteurella pseudotuberculosis identifizierten. In 12 weiteren, histologisch gesicherten Fällen wiesen sie im Serum der Erkrankten Agglutinine gegen Pasteurella pseudotuberculosis nach. Bei Tieren, die durch die gewonnene Pasteurella infiziert wurden, riefen sie in den mesenterialen Lymphknoten die gleichen Veränderungen hervor. Schließlich haben GRABER und KNAPP (1955) nach Untersuchungen mehrerer Resektionspräparate vom Ileocecum angenommen, daß die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis ein Teil des durch Pasteurella pseudotuberculosis-Infektion verursachten enteralen primären Komplexes ist. Über ähnliche Befunde ist bisher nicht berichtet worden.

Eigene Beobachtungen

Unter 80 263 bioptischen Untersuchungen, die wir in unserem Institut im Laufe der letzten 11 Jahre (1947—1957) durchgeführt haben, befanden sich 256 aus der Bauchhöhle stammende Lymphknoten. Davon wurden 98 unter der klinischen Diagnose Lymphadenitis mesenterialis oder Appendicitis acuta eingesandt. In 72 Fällen war der Befund an diesen Lymphknoten uncharakteristisch, in einem Falle handelte es sich um eine Tuberkulose, in einem anderen Falle um ein Lymphogranulom. In 24 Fällen stellten wir das Bild einer abscidierenden reticulocytären

Lymphadenitis vom Typus MASSHOFF fest. In 12 Fällen wurde außer den Lymphknoten auch die Appendix zur Untersuchung eingeschickt, in welcher wir in 5 Fällen einen charakteristischen *Pasteurella*-Primäraffekt fanden. Außerdem erhoben wir denselben Befund in der Appendix von weiteren 5 Fällen, in denen der Lymphknoten zur Untersuchung nicht eingesandt wurde oder der Befund uncharakteristisch war. Es handelte sich größtenteils um Kinder im durch-

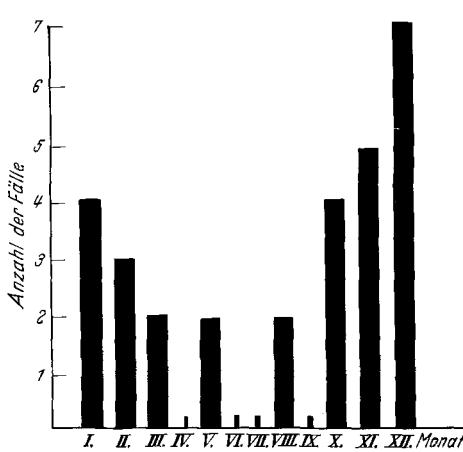


Abb. 1. Die Häufigkeit des Auftretens der Lymphadenitis mesenterialis nach den einzelnen Monaten

schnittlichen Alter von 11 Jahren (19 Knaben und 10 Mädchen) — das jüngste war 4 Jahre alt, das älteste 21. Alle wurden wegen Verdachtes einer akuten Appendicitis operiert. Der Laparotomiebefund entsprach ganz dem der mesenterialen Lymphadenitis. Die Abb. 1 zeigt die Häufigkeit des Auftretens der Lymphadenitis mesenterialis nach den einzelnen Monaten. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, trat die Lymphadenitis mesenterialis viel öfter im Winter auf.

Auf den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten der Lymphknoten sehen wir die größten Veränderungen im subkapsulären Teil zwischen den Rindenfollikeln, wo wir Gruppen von gewucherten, meistens polygonalen reticulären Zellen mit reichem, hellem, fein granuliertem oder auch vacuolisiertem Cytoplasma finden. Manchmal enthält das Cytoplasma vereinzelt dunkler gefärbte Granula. Der Kern ist etwas größer als der kleiner Lymphozyten, ungleichmäßig oval, hell, mit zarten Chromatinbalken und ziemlich deutlichen Kernkörperchen. Diese hellen Zellen liegen sowohl vereinzelt als auch in Gruppen im lymphatischen Gewebe und bilden hier kleine Knoten, die epitheloiden Tuberkeln ähnlich sind. Manche Knötchen liegen ineinander. Die größeren sind in der Regel in der Mitte von zahlreichen polynukleären Leukocyten durchsetzt. In diesen Knötchen finden

wir auch zentrale nekrotische Herde. Den Zerfall der Polynukleären, nehmen wir erst bei größeren Knötchen, eventuell in ihren Konglomeraten wahr, wo dann Abscesse mit charakteristischem reticulocytärem Rand entstehen (Abb. 2). In diesen beobachten wir manchmal in der nekrobiotischen Zone palisadenförmig



Abb. 2. Zahlreiche Abscesse mit reticulocytärem Rand an der Peripherie. Die Lymphknotenkapsel ist verbreitert und entzündlich infiltriert. (A 12761, H.E. 27mal)

angeordnete Kerne, manchmal Riesenzellen vom Typus Langhans mit lichten, bläschenförmigen Kernen. Die Abscesse erreichen verschiedene Größe, meistens sind sie etwas größer als die lymphatischen Follikel. In einem Falle war über die Hälfte eines Lymphknotens von Nekrose befallen. Die Abscesse liegen stets in der Rinde, nie finden wir den Beginn des Prozesses unmittelbar im lymphatischen Follikel oder im Hilus des Lymphknotens. In der Umgebung der Knötchen und der Abscesse ist der Lymphknoten oft von eosinophilen Polynukleären durchsetzt. Der an den Absceß angrenzende Teil der Lymphknotenkapsel weist immer ent-

zündliche Veränderungen auf. Er ist verdickt, von Lymphocyten, plasmatischen Zellen und vereinzelten polynukleären Leukocyten infiltriert. Oft sehen wir eine Proliferation von Fibroblasten und Capillaren. Die entzündliche Infiltration geht



Abb. 3. Kleine, zusammenfließende reticulocytäre Knötchen in der Wand einer Appendix. Einige Knötchen sind im Zentrum von polymorphonukleären Leukocyten infiltriert.
(A 31858, H.E. 27mal)

manchmal in das angrenzende Bindegewebe über. In einem Falle findet sich im angrenzenden Bindegewebe ein Abscëß ohne charakteristischen Rand. Nach Färbung mit Giemsa finden wir im Plasma mancher Reticulumzellen ganz einzeln winzige, rotviolette Granula.

Einen primären Pasteurellaaffekt in der Appendix beobachteten wir in 10 Fällen. Es handelt sich um Veränderungen im lymphoiden Gewebe, die mit den

Veränderungen an den Lymphknoten vollkommen identisch sind (Abb. 3). Kleine, zusammenließende reticulocytaire Knötchen, die im Zentrum von polynucleären Leukocyten infiltriert sind, kommen häufiger vor als kleine Abscesse von der Größe eines lymphatischen Follikels mit charakteristischem histiocytärem Rand. In allen Fällen sind die Veränderungen auf einen kleinen Abschnitt beschränkt.

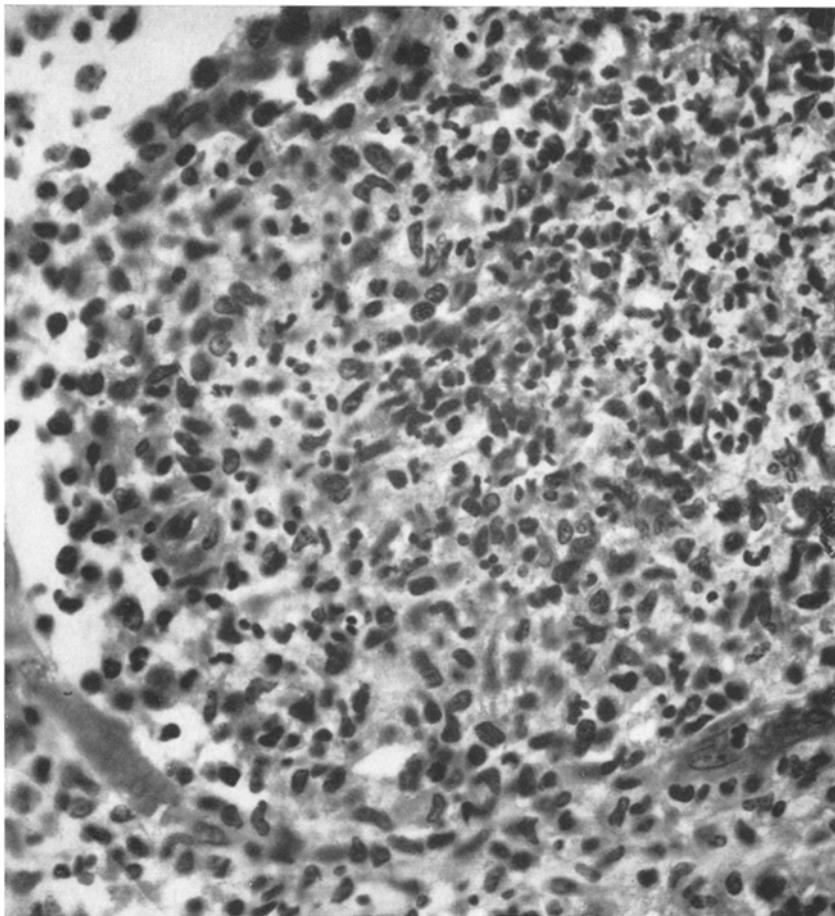


Abb. 4. Detail aus der Abb. 2. Umschriebene Wucherung von Reticulumzellen, im Zentrum vermehrte Leukocyten. (A 31858, H.E. 300mal)

Das übrige Gewebe der Appendix, die in jedem einzelnen Falle sorgfältig untersucht wurde, weist keine Veränderungen auf.

In den nach GOMORI mit Silber imprägnierten Schnitten sehen wir, daß das Netz der Reticulinfasern in den Knötchen etwas dünner ist. An Stellen der leukocytären Infiltration fehlen die Reticulinfasern. Die Färbungsergebnisse hinsichtlich Mikroorganismen waren in allen Fällen negativ.

Um die Richtigkeit der serologischen Untersuchungen von KNAAPP und MASSHOFF zu überprüfen, untersuchten wir das Serum von

10 Patienten, bei denen wir entweder in den Lymphknoten oder in der Appendix das Bild einer reticulocytären abscedierenden Lymphadenitis feststellten. Zur Untersuchung wurde die Komplementbindungsreaktion verwendet. Auf Grund unserer eigenen Erfahrungen haben wir von der Agglutination, die die beiden Autoren verwendeten, Abstand genommen. Wir haben nämlich festgestellt, daß das Serum der mit Antigen aus Pasteurella pseudotuberculosis immunisierten Kaninchen nicht nur Pasteurella pseudotuberculosis, sondern auch Pasteurella multocida, wenn auch im niedrigeren Titer, agglutinierte.

Für die Komplementbindungsreaktion haben wir Antigene aus dem Stamm Pasteurella pseudotuberculosis Pa 1/51 SZU und Pasteurella multocida Pa 20/48 SZU auf folgende Art gewonnen: Eine 22 Std alte Kultur wurde aufgeschwemmt und dreimal in physiologischer Lösung gewaschen, hierauf jedesmal zentrifugiert und 2 Std im Kochschen Dampftopf gekocht. Zur Antiserengewinnung wurden Kaninchen immunisiert, und zwar durch eine subcutane und zwei intravenöse Injektionen der abgetöteten und einer intravenösen Injektion der lebenden Kultur. Es dienten dazu Schrägagarkulturen, die in Kochsalzlösung aufgenommen und durch einständiges Erwärmen im Wasserbad auf 70° C für die drei ersten Injektionen abgetötet wurden. Spektrophotometrisch gemessen, enthielt die Suspension der abgetöteten als auch der lebenden Kultur 5 Milliarden Keime in 1 cm³. Die drei ersten Injektionen je 1 cm³ Suspension wurden im Abstand von 72 Std gegeben. 7 Tage nach der dritten Injektion folgte die vierte mit 0,5 cm³ lebender Kultur. 14 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere entblutet und das steril gewonnene Serum bis zur Durchführung der Komplementbindungsreaktion kühl und dunkel aufbewahrt. Die Antigentitration wurde auf übliche Weise durchgeführt, der Titer war 1:16. Die Antagensuspension wies eine Extinktion von 270 Å und eine Transmission von 575 Å auf. Das Antigen wurde für die Reaktion im Verhältnis 1:4 verdünnt. Die Komplementbindungsreaktion wurde mit Hilfe der Kolmer-Methode angestellt.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in der Tabelle 1 angeführt.

Das erste Serum wurde am 4.—8. Tage nach der Appendektomie, das zweite in der 3. Woche der Rekonvaleszenz entnommen.

In sechs Fällen fahndeten wir nach der Quelle der Infektion. In einem Falle stellten wir 3—4 Wochen vor der Operation von Katzen, in einem anderen Falle von Kaninchen verursachte Kratzwunden fest. In einem Falle wurde unmittelbarer Kontakt mit einem zahmen Eichhörnchen im Stadtpark festgestellt. In den drei übrigen Fällen gelang es nicht, unmittelbaren Kontakt mit Tieren nachzuweisen, obwohl in zwei von diesen Fällen die Anwesenheit von Ratten und Meerschweinchen in nächster Nähe des Kranken nachgewiesen wurde.

Diskussion

Für die Pasteurella-Ätiologie der Affektion spricht vor allem die morphologische Identität unserer Befunde mit den in der Literatur vereinzelt beschriebenen Fällen, bei welchen die Pasteurella pseudotuberculosis kultiviert wurde. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist,

wurden in 9 von 10 Fällen im Blut der Kranken spezifische Antikörper gegen die Pasteurella pseudotuberculosis nachgewiesen. Der Umstand, daß im Falle Nr. 5 im 1. Serum die Reaktion negativ blieb, spricht nicht gegen die Pasteurella-Ätiologie, weil wir auch in zwei weiteren Fällen im 1. Serum keine Antikörper feststellten, während im 2. Serum die Reaktion positiv war. Im 4. Falle wurden auch Antikörper gegen die Pasteurella multocida

festgestellt. Diese Tatsache können wir uns einstweilen nicht erklären. Vielleicht handelte es sich um eine Mischinfektion oder um eine Gruppenreaktion. Die Verlässlichkeit der von uns durchgeführten Komplementbindungsreaktion wurde an 600 Seren bestätigt, die unter verschiedenen Diagnosen zur Wassermannschen Reaktion eingeschickt wurden. Hierbei blieb das Ergebnis negativ mit Ausnahme von 3 Fällen aus einer Gruppe von 30 Seren, die bei klinisch festgestellter Appendicitis gewonnen wurden.

Von den 3 Fällen mit positiver Komplementbindungsreaktion haben wir die Appendix nur in einem Falle histologisch untersucht. Es handelte sich um eine chronische Appendicitis. Es konnte sich also entweder um eine banale Appendicitis bei Patienten handeln, die früher eine Pasteurellainfektion durchgemacht hatten, wobei der Titer der Antikörper diese Tatsache aufdeckte, oder es handelte sich um eine frische Pasteurellainfektion. Es scheint, daß das Vorkommen der Pasteurella pseudotuberculosis-Infektion weitaus häufiger ist, als wir mikroskopisch nachweisen konnten. Ein negativer mikroskopischer Befund spricht nicht gegen Pasteurellose. Wahrscheinlich können verhältnismäßig kleine Krankheitsherde in der Appendix und den Lymphknoten bei routinemäßiger Untersuchung der Aufmerksamkeit entgehen.

Tabelle 1

Nr.	Nr. der histologischen Untersuchung, Geschlecht, Alter	Serum	Pasteurella	
			pseudotuberculosis	multocida
1	A 40107 ♀ 9 J.	1. 2.	1:64 1:32	0 0
2	H 54978 ♂ 11 J.	1. 2.	1:12 1:32	0 0
3	H 62142 ♂ 11 J.	1. 2.	1:64 1:38	0 0
4	A 44954 ♂ 21 J.	1. 2.	1:128 1:128	0 1:32
5	A 47530 ♂ 9 J.	1.	0	0
6	H 54950 ♀ 12 J.	1. 2.	1:64 1:32	0 0
7	H 61996 ♀ 8 J.	1. 2.	0 1:32	0 0
8	H 62069 ♂ 17 J.	1. 2.	1:16 1:16	0 0
9	A 44802 ♀ 13 J.	1. 2.	0 1:256	0 0
10	A 46210 ♂ 13 J.	1.	1:64	0

Ein negativer bakterioskopischer Pasteurella-Befund spricht nicht gegen diese Ätiologie. ALBRECHT (1910) ist es nicht gelungen, den Nachweis der Mikroben weder in Ausstrichen noch auf dem Weg der Kultur zu erbringen. Erst von einem inoculierten Meerschweinchen gewann er die Pasteurella pseudotuberculosis, welche dann durch das Serum des befallenen Patienten mit hohem Titer agglutiniert wurde. In mikroskopischen Präparaten sind häufig auch andere Arten von Pasteurella, wie zum Beispiel die Pasteurella tularensis, nicht nachweisbar.

Was die Übertragung und das Auftreten der Infektion betrifft, tritt, wie aus der Abb. 1 hervorgeht, diese in den Wintermonaten, auf welche beinahe 90% entfallen, viel häufiger auf. Im Sommer kommt sie fast nicht vor. Wir nehmen an, daß die Ansteckungsgefahr im Winter deshalb viel größer ist, weil Tiere, von denen uns bekannt ist, daß sie von der Pasteurella befallen werden, als Verbreiter der Infektion in Betracht kommen, die wie Mäuse, Ratten und andere Nagetiere sich zu dieser Zeit in die Nähe menschlicher Behausungen zurückziehen.

Das Vorkommen eines primären Pasteurellaaffektes in der Appendix und anderen Stellen des gastrointestinalen Traktes und das Befallen sein der regionalen Lymphknoten, das in auffallender Weise dem primären enteralen Komplex bei der Tuberkulose ähnlich ist, scheint für eine enterale Infektionsart zu sprechen. Hierfür spricht auch ALBRECHTS Versuch (1910), der bei Meerschweinchen, die er mit Pasteurella pseudotuberculosis versetztem Futter ernährte, analogen Befall der Gedärme hervorrief.

Die Bestätigung der Diagnose stützt sich also auf den histologischen, serologischen und Kulturbefund. Letzterer ist jedoch sehr schwierig zu erheben.

Im mikroskopischen Bild kommt außer Tularämie und Lymphogranuloma inguinale differentialdiagnostisch vor allem die sogenannte Katzenkratzkrankheit in Betracht, von der angenommen wird, daß sie eine Viruskrankung ist. Die Virusätiologie dieser Erkrankung wurde jedoch nie verläßlich nachgewiesen. Der positive Hauttest nach intracutaner Einspritzung von Antigen aus erkrankten Lymphknoten, der ein Beweis für das Virus als Krankheitserreger sein sollte, sagt uns über die Ätiologie der Erkrankung nichts Bestimmtes.

Mit Rücksicht darauf, daß es in der Literatur an Angaben über Pasteurellaätiologie auch dieser Erkrankung der Unterhautregionallymphknoten nicht mangelt (ANDRÉ und DREYFUS 1952), nehmen wir an, daß es sich ätiologisch um eine der mesenterialen Lymphadenitis analoge Erkrankung handelt, die sich jedoch von dieser nur durch die Lokalisation unterscheidet. „Die geheimnisvolle Übertragung durch

Katzenkrallen und die Art der Infektion der durch Kratzwunden von Katzen verursachten Erkrankung“ (nach RINIKER 1957) ist im Zusammenhang mit der Pasteurellose bei Mäusen vollkommen verständlich. Auch wir stellten in einigen unserer Fälle, in denen wir epidemiologische Nachforschungen durchführten, den Kontakt mit Katzen, Kaninchen und Eichhörnchen fest. Bei der Katzenkratzkrankheit wird dieselbe Lokalisation wie bei Tularämie, die durch einen verwandten Keim hervorgerufen wird, beschrieben. ALBRECHTS bereits vorher erwähnter Kranker behauptete, die Krankheit von Katzen aquiriert zu haben.

Wir nehmen an, daß die Lymphadenitis mesenterialis eine Pasteurellose ist. Hierfür spricht:

1. das charakteristische klinische Bild, das an eine akute Appendicitis erinnert,
2. das eigenartige morphologische Bild der abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis, das sowohl in der Appendix als auch in den zuständigen mesenterialen Lymphknoten festzustellen ist,
3. das Vorhandensein spezifischer Antikörper im Serum des Kranken, die durch Komplementbindung unter Anwendung von Antigen aus der *Pasteurella pseudotuberculosis* nachgewiesen werden können,
4. die Tatsache, daß in einigen Fällen dieser Erkrankung die *Pasteurella pseudotuberculosis* bakteriologisch direkt nachgewiesen wurde.

Zusammenfassung

In 29 Fällen einer mesenterialen Lymphadenitis Wilensky-Struthers, die unter dem Bilde einer akuten Appendicitis verlief, wurde ein charakteristisches Bild in den Lymphknoten 24mal und in der Appendix 10mal nachgewiesen. Der Befund entsprach vollkommen der reticulocytären abscedierenden Lymphadenitis nach MASSHOFF. Serologisch wurden im Blut der Kranken durch Komplementbildungsreaktion spezifische Antikörper gegen die *Pasteurella pseudotuberculosis* nachgewiesen. Deshalb wird angenommen, daß die Lymphadenitis mesenterialis eine Pasteurellose darstellt.

Summary

In 29 cases of mesenterial lymphadenitis Wilensky-Struthers with clinical course of an acute appendicitis a characteristic picture was found of reticulocytic suppurative lymphadenitis (MASSHOFF). Specific antibodies against the *Pasteurella pseudotuberculosis* were demonstrated in the serum of the patients by complement fixation reaction. Therefore the mesenterial lymphadenitis is thought to be a pasteurellosis.

Literatur

ALBRECHT, H.: Zur Ätiologie der Enteritis follicularis suppurativa. Wien. klin. Wschr. **1910**, 991. — ANDRÉ, R., et B. DREYFUS: Adénopathies subaiguës par griffure de chat-Pasteurellose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **68**, 157 (1952). — BEDNÁŘ, B.: Benigní virusová lymfadenitidis. Čas. Lék. čes. **91**, 560 (1952). — DEBRÉ, R., M. LAMY, M. L. JAMMET, L. COSTIL et P. MOZZICONACCHI: La maladie des griffes de chat. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **66**, 76 (1950). — GRAEBER, H., u. W. KNAPP: Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis mesenterialis (MASSHOFF) als Bestandteil eines enteralen Primärkomplexes und Folge einer Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis. Frankfurt. Z. Path. **66**, 399 (1955). — KNAPP, W., u. W. MASSHOFF: Zur Ätiologie der abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1266. — MASSHOFF, W., u. W. DÖLLE: Über eine besondere Form der sog. mesenterialen Lymphadenopathie: Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis. Virchows Arch. path. Anat. **323**, 664 (1953). — MOLLARET, P., J. REILLY, R. BASTIN et P. TOURNIER: Sur une adénopathie régionale subaiguë et spontannément curable, avec intradermoréaction et lésions ganglionnaires particulières. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **66**, 424 (1950). — RINKER, P.: Über die enterale Pseudotuberkulose. Schweiz. Z. allg. Path. **20**, 52 (1957).

Doz. Dr. V. VORTEL, Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie,
Hradec Králové 1 (ČSR)