

## V.

**Zur Kenntnis der Myelomzellen.**

(Aus dem Pathol. Institut der städtischen Krankenanstalten zu Köln.)

Von

Dr. Ed. Menne,

Assistenzarzt der Pathol. Abteilung am Bürgerhospital.

Seitdem v. Rustizky<sup>1</sup> im Jahre 1873 als Erster eine multipel größere Skelettab schnitte befallende Geschwulstbildung als Myelom beschrieben hatte, um die Identität der Struktur der Geschwulst mit der des Knochenmarkes zu bezeichnen, vervollständigten in den nächsten Jahren ein Reihe gleichartiger Beobachtungen von Buch,<sup>2</sup> Zahn,<sup>3</sup> Kahler<sup>4</sup> u. a. die Charakteristik dieser Neubildungen bis weitere Mitteilungen an dem Vorkommen von zwar diesem Myelom sehr ähnlichen, aber dennoch histologisch verschiedenen, multipel auftretenden Knochen geschwülsten keinen Zweifel ließen (Wieland,<sup>5</sup> Spiegelberg,<sup>6</sup> Hammer,<sup>7</sup> Markwald,<sup>8</sup> Senator,<sup>9</sup> Rosin,<sup>10</sup> Süssmann,<sup>11</sup> Seegelken<sup>12</sup> usw.). Da von einem Teil dieser letzteren Autoren die Bezeichnung Myelom gebraucht wurde für multiple Geschwulstbildungen des Knochenmarks heterogenen Charakters, während erstere sie auf eine dem Knochenmark homologe Geschwulstform, die in ihrer histologischen Zusammensetzung vom Mutterboden nicht abwich, angewandt hatten, wurden in der Folgezeit unter dem Sammelnamen Myelom eine Reihe multipler Neubildungen des Knochenmarkes von ganz verschiedenem histologischem Bau beschrieben, die zumeist bloß das multiple Vorkommen im Knochenmark gemeinsam hatten.

Im ursprünglichen anatomischen Sinne wurde unter Myelom eine Geschwulstbildung verstanden, welche primär, multipel im Knochenmark und zwar zumeist der platten Knochen auftritt, keine Metastasen macht und in ihrer histologischen Zusammensetzung vom Mutterboden nicht abwich.

Dieser Definition gemäß sind als einwandsfreie Myelome zu bezeichnen die bisher von: v. Rustizky,<sup>1</sup> Buch,<sup>2</sup> Zahn,<sup>3</sup> Marchand,<sup>13</sup> Pertik<sup>14</sup> (2 Fälle), Kahler,<sup>4</sup> Coates,<sup>15</sup> Kudrewetzky,<sup>16</sup> Weber,<sup>17</sup> Ellinger,<sup>18</sup> Winkler,<sup>19</sup> Mac Callum,<sup>20</sup>

Bender,<sup>21</sup> Jochmann und Schumm,<sup>22</sup> Harbitz<sup>23</sup> (Fall 2) beschriebenen und die in den beiden letzten Jahren von Abrikossoff,<sup>24</sup> Saltykow,<sup>25</sup> Sternberg,<sup>26</sup> Ribbert,<sup>27</sup> Scheele und Herxheimer,<sup>28</sup> Jellinek<sup>29</sup> mitgeteilten Fälle.

Teils ihres heterogenen Baues, teils der Metastasenbildung wegen sind nachfolgende, von manchen Autoren zu den multiplen Myelomen gezählte Fälle nach obiger Definition auszuscheiden: Arnold,<sup>30</sup> Sudhoff,<sup>31</sup> Grawitz,<sup>32</sup> Runeberg,<sup>33</sup> Waldstein,<sup>34</sup> Dittrich,<sup>35</sup> Israel,<sup>36</sup> Stokvis,<sup>37</sup> Hammer,<sup>7</sup> Herrick und Hektoen,<sup>38</sup> Spiegelberg,<sup>6</sup> Markwald,<sup>8</sup> Seegelken,<sup>12</sup> Rosin<sup>10</sup>-Süssmann,<sup>11</sup> Buchstab und Schaposchnikow,<sup>39</sup> Senator,<sup>9</sup> v. Baumgarten,<sup>40</sup> Funkenstein,<sup>41</sup> Sorge,<sup>42</sup> Wright,<sup>43</sup> Kalischer,<sup>44</sup> Lubarsch,<sup>45</sup> Wieland,<sup>5</sup> Bechtold,<sup>46</sup> Harbitz<sup>23</sup> (Fall 1) und Hoffmann.<sup>47</sup>

Pathologisch-anatomisch findet sich in sämtlichen oben als einwandsfreie Myelome bezeichneten Fällen ein fast gleicher Befund: Bei der Obduktion erweisen sich die Knochen zumeist des Rumpfes und Schädels sehr brüchig und an manchen Stellen mit dem Messer schneidbar. Zum Teil ist von grauen, grauweißlichen oder graugelblichen, zum Teil von bräunlich roten bis roten Geschwülsten die Rede, die teils in Knötchenform, teils diffus das Knochenmark durchsetzen. Das Knochengewebe ist durch lacunäre Resorption resp. Halisteresis im Gebiete der Neubildungen geschwunden. Mikroskopisch finden sich eingelagert in ein zartes reticuläres Stützgewebe größere oder kleinere runde oder leicht eckige Zellen in der Mehrzahl der Fälle von der Beschaffenheit der Myelocyten, in anderen von der der Lymphocyten und neuerdings in einem von Ribbert mitgeteilten Falle von derjenigen der Erythroblasten.

Entsprechen somit obige 22 aus der Literatur zusammengestellten Fälle im großen und ganzen der bereits von v. Rustizky gegebenen und durchweg heute geltenden Definition des Myeloms, so ist doch trotz dieser verhältnismäßig nicht mehr so kleinen Kasuistik die Frage nach der Natur und Herkunft der Myelomzellen immer noch nicht definitiv entschieden. Zwar werden von den meisten Autoren bei Anwendung der gewöhnlichen Untersuchungs- und Färbemethoden die Zellen nach Form, Größe und tinktorieller Beschaffenheit als Myelocyten gedeutet,

aber ein strikter Beweis durch Nachweis der neutrophilen Granula des Protoplasma ist bisher und zwar erst in den letzten Jahren in 5 genauer daraufhin untersuchten Fällen nur einmal erbracht worden. In den 4 Fällen, in welchen die neutrophile Körnelung nicht nachgewiesen worden ist, wurden seitens der Autoren durchweg den Myelocyten nahestehende Zellformen resp. nicht granulierte Vorstufen dieser, sei es, daß Körnelung überhaupt nicht vorhanden oder mit unseren heutigen Methoden nicht nachweisbar ist, angenommen. Ob diese Annahme für diese Fälle voll und ganz berechtigt ist, ob nicht nur infolge der Art der angewandten Fixierung und Härtung eventuell doch vorhanden gewesene Granula nur nicht darstellbar gewesen sind, die Möglichkeit läßt sich immerhin bei den angewandten Methoden nicht so ganz von der Hand weisen. Aber auch in den übrigen in der Literatur sich findenden Fällen von multiplem Myelom herrscht bezüglich der Auffassung der Zellart keine Übereinstimmung, auch hier schwanken die Angaben der Autoren zwischen Lymphocyten resp. diesen nahestehende Plasmazellen und Vorstufen der roten Blutkörperchen (Ribbert). Klärung aller dieser Fragen dürfte erst durch Mitteilung einer größeren Anzahl von Fällen, in welchen auf alle diese Einzelheiten genauer untersucht worden ist, erzielt werden.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, sollen daher, zumal das multiple Myelom immerhin ja nur selten vorkommt, zwei Fälle, welche in kurzer Aufeinanderfolge dahier zur Sektion kamen und pathologisch-anatomisch genauer untersucht wurden, im folgenden kurz mitgeteilt werden:

Fall 1. R. Sektion 21. IV. 05. Anat. Diagnose: Multiple Myelome sterni, costarum et columnae vertebral. Infractio et fractura multiplex costarum. Hypostasis et atelectasis lobor. infer. Bronchitis purulenta.

Was den uns hier interessierenden Knochenprozeß anlangt, so lautet das Protokoll darüber folgendermaßen:

Der Thorax erscheint leicht abgeflacht. Nach Freilegung erweisen sich sämtliche Rippen von der zweiten bis siebenten abwärts beiderseits einige Centimeter nach auswärts von der Knorpel-Knochengrenze frakturiert; desgleichen das Sternum im Manubrium und in der unteren Hälfte des Corpus sterni. Das ganze Manubrium und die untere Hälfte des Corpus sterni sind an ihrer Innenseite durch eine graugelbliche Geschwulstmasse von mittlerer Konsistenz aufgetrieben. Beim Aufsägen zeigt sich, daß

die Corticalis sich gleich am Beginn der Aufreibung in den Tumormassen verliert, die jedoch allseits von Periost überzogen sind. Spongiosabälkchen sind in der Neubildung nicht zu sehen.

Die Knochenmarkhöhle der Rippen ist an den Frakturstellen stark erweitert, die Knochenmembran sehr dünn, das Knochenmark von grau-rötlicher Farbe mit nur hier und da noch sichtbaren Spongiosaresten.

An der siebenten Rippe rechts am Rippenwinkel ein von Periost überzogener walnußgroßer Tumor, auf der Schnittfläche von bräunlicher Farbe. Die Kontinuität der Rippe ist an dieser Stelle unterbrochen und bietet das Bild einer Pseudarthrose.

An den Wirbelkörpern fällt, da das Messer leicht eindringt, die geringe Resistenz der Knochen auf. Es wird deshalb durch die ganze Wirbelsäule ein Frontalschnitt gelegt, dabei bietet die Brust und Lendenwirbelsäule der Säge am wenigsten Widerstand. Auf der Schnittfläche sind die Brust- und Lendenwirbel von zahlreichen linsen- bis haselnußgroßen Geschwulstknoten, welche graugelbe bis graurötliche Farbe und markige Konsistenz haben, durchsetzt. Die Corticalis ist zum Teil stark reduziert, das Maschenwerk der Spongiosabälkchen fehlt im Gebiete der beschriebenen Geschwulstknoten.

Die Knochen des Schädels bieten keine Sonderheiten, desgleichen die Becken- und Extremitätenknochen, soweit eine genauere Untersuchung derselben möglich war.

Keine Metastasen in den inneren Organen, speziell keine Milz- und Drüsenvoränderungen.

Fall 2. Kl. Sektion 29. V. 05. Pathologisch-anatomische Diagnose: Multiple Myelome thoracis, ossium sterni, cost. V sinistr. VIII + IX dextr., columnae vertebral. Tubercul. pulm. chron. lob. sup., Hypostasis lob. inf. utriusque lat. Atrophia fusca cordis. Anaemia universalis.

Aus den genaueren Angaben des Sektionsberichtes wird über die Knochenveränderungen folgendes mitgeteilt:

Beim Eröffnen des Brustkorbes frakturiert das Sternum. Nach Herausnahme läßt sich selbiges im Gebiete der Bruchstelle in der Mitte des Corpus sterni leicht durchschneiden und dabei zeigt sich, daß an der Innenseite in einer Ausdehnung von etwa 2 cm die Corticalis durch eine rötliche von Periost überzogene Geschwulstmasse ersetzt ist.

Der linken fünften Rippe sitzt etwa 6 cm nach außerhalb von der Knorpelkochengrenze von unveränderter Pleura überdeckt ein ovaler auf dem Durchschnitt grauroter Tumor von markiger Beschaffenheit auf, welcher die Kontinuität der Rippen unterbrochen hat, so daß das Gefühl einer Pseudarthrose sich bietet.

Ganz ähnlich verhalten sich spindelförmige geschwulstartige Verdickungen der achten und neunten Rippe rechts.

Die Brustwirbelkörper sind weich und lassen sich durchweg leicht mit dem Messer durchschneiden. Sie sind sämtlich von zum Teil gut abgegrenzten bis zu kirschgroßen Tumoren von braunroter Farbe durch-

setzt. Die Konsistenz derselben ist weich, feine Spongiosabälkchen sind vereinzelt in denselben noch sichtbar.

Bei Eröffnung des Rückenmarkskanals findet sich dem fünften Brustwirbel aufsitzend ein abgeflachter, etwa taubeneigroßer Tumor von mittlerer Konsistenz und dunkelbraunroter Farbe, der an einzelnen Stellen fast hämorragisch erscheint. Auf dem Durchschnitt sind die peripherischen Partien dunkelrot, die zentralen mehr graurot.

Das Rückenmark ist durch diesen Tumor komprimiert und verdünnt, der Zentralkanal an dieser Stelle erweitert.

Die übrigen Knochen zeigen äußerlich keine Sonderheiten, der rechte Oberschenkel bietet auch nach dem Durchsägen keine Veränderungen.

Was die übrigen Organe anbelangt, so ist in bezug der Knochentumoren von Interesse, daß sich keine Metastasen in den inneren Organen, auch keine Drüsenveränderungen fanden.

Es handelt sich also in beiden Fällen um offenbar multipel von vornherein über das Rumpfskelett verteilte, gut gegen ihre Umgebung abgegrenzte Tumoren ohne eigentlichen Primärtumor von graugelblicher bis dunkelbraunroter Farbe, die mit einer ausgedehnten Einschmelzung von Knochensubstanz durch die andringenden Zellelemente einhergehen. Die Neubildungen hatten offenbar keine Tendenz, weiter auf die Umgebung überzugreifen, auch an den Stellen, an welchen die Corticalis bereits durchbrochen war, bleiben sie auf die nächste Nachbarschaft beschränkt, überkleidet von einem intakten Periostüberzug. Metastasen in inneren Organen wurden nirgends gefunden.

Behufs histologischer Untersuchung wurden aus den oben beschriebenen Knochen Stücke im 1. Fall in Formalin, im 2. zudem noch in Alkohol und Zenkerscher Lösung fixiert, so dann gehärtet, in Salpetersäure-Phloroglucin entkalkt und teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin resp. Orange und nach van Gieson gefärbt.

In den zahlreichen Präparaten aus Quer- und Längsschnitten der verschiedensten makroskopisch veränderten Partien des Brustbeins, der Rippen und der Wirbelkörper zeigen alle Tumoren den gleichen Bau. Sie sind zusammengesetzt aus rundlichen, fast kreisrunden Zellen mit großen runden, zum Teil etwas oval erscheinenden Kernen, die fast stets die Mitte der Zellen einnehmen und nur selten etwas exzentrisch gelegen sind, und ziemlich reichlichem Protoplasma.

Der Kern ist mit Kernfarben gut tingierbar, er besitzt einen deutlich sichtbaren Nucleolus und ein zartes sehr regelmäßiges Chromatingerüst und gut hervortretende Kernmembran. Durchweg ist der Kern etwas größer und auch heller gefärbt als bei den gewöhnlichen Lymphocyten, auch tritt das Chromatinnetz besser hervor. Das Protoplasma nimmt die Eosin-, Fuchsin- und Orangefärbung leicht an, ist homogen ohne Körnelung. Diese einzelnen den Myelocyten ähnelnden Elemente liegen dichtgedrängt zusammen und erscheinen dann gegenseitig etwas abgeplattet, so daß leicht polyedrische Zellformen entstehen. Die Größe der einzelnen Zellen bleibt stets die gleiche.

Eingebettet sind diese Zellen in ein zartes, feines, bei van Giesonscher Färbung leicht rot hervortretendes bindegewebiges Stroma mit hier und da deutlich sichtbaren spindelförmigen Kernen. Andersartige Zellen, abgesehen von vereinzelten, einzeln oder in kleinen Anhäufungen liegenden roten Blutkörperchen, finden sich nirgends.

Spongiosabälkchen fehlen inmitten dieser Neubildungen vollständig.

Ganz unmerklich gehen diese Herde in ihre Umgebung, in mehr der Norm sich näherndes Mark über: Die Markzellen werden weniger einheitlich, es treten ein- und mehrkernige Leucocyten und Fettzellen auf mit dazwischenliegenden roten Blutkörperchen. Besonders an den Rippen sind diese Übersichtsbilder an ganzen Querschnitten gut zu verfolgen. Es finden sich wieder schmale matt gefärbte Spongiosabälkchen mit verwaschenen Grenzen. Vielfach haben die Ränder der Knochenbälkchen in diesen Übergangspartien ein unregelmäßig gezacktes Aussehen, man trifft zahlreiche Lacunen, die teils mit Tumorzellen, teils mit Osteoclasten gefüllt sind.

Die Corticalis ist in den den Neubildungen anliegenden Partien zumeist verdünnt, des öfteren unterbrochen, so daß nur noch Bruchstücke des früheren Knochenringes übrig sind. Den Rändern dieser noch erhaltenen Reste der Compacta liegen die Geschwulstzellen dicht an und dringen mit zahlreichen schmalen Ausläufern von Zellgruppen auch in sie hinein. Dadurch entstehen an den Knochenrändern zahlreiche buchtenartige Einkerbungen, so daß die Konturen zackig oder

gezähnt, wie ausgenagt aussehen. Zwischen den einzelnen Corticalislamellen dringen die Geschwulstzellen stellenweise nach außen gegen das Periost zu vor. Das Periost ist hier zum Teil stark verbreitert, an seiner Innenseite ist an wenigen Stellen neugebildetes osteoides Gewebe sichtbar. Die periostale Grenze selbst ist an keiner Stelle durchbrochen.

Die weitestgehende Zerstörung der Knochenrinde durch die Geschwulstmasse war an jenen Stellen der Rippen zu finden, die als Frakturen schon bei der äußeren Besichtigung aufgefallen waren. Hier waren einzelne stellenweise zu kleinen Haufen angesammelte Geschwulstmassen innerhalb der Bindegewebsfasern des Periosts vorhanden; ein Durchbruch nach der Pleura konnte jedoch nirgends gefunden werden.

Nach dem makroskopischen Befunde: Multipel von vornherein in einem größeren Teil des Skeletts auftretend, ohne Metastasenbildung, und dem mikroskopischen Verhalten des nur aus einer einzigen Zellart des Knochenmarks bestehenden Tumorgewebes stimmen also obige beiden Fälle genau mit jenen eben angeführten als echte Myelome zu bezeichnenden Fällen überein, indem eben die Geschwulst vom Knochenmark ausgeht, auch aus Knochenmarkgewebe besteht, also diesem homolog ist.

Um nun zu einer bestimmten Differenzierung der geschilderten Geschwulstzellen zu gelangen, wurden vom zweiten Fall direkt nach der Sektion Ausstrichpräparate von den grautölichen sich makroskopisch scharf gegen das Knochenmark absetzenden Tumorknoten angefertigt, diese, sowie Ausstrichpräparate von den in Formalin (auch des 1. Falles), Alkohol und Zenkers Lösung fixierten und gehärteten Neubildungen, sowie Schnitte nach den für die bisher seitens der Autoren angegebenen verschiedenen Zellarten des multiplen Myeloms charakteristischen Färbungen gefärbt und speziell der Ribbertsche Befund berücksichtigt und auf eventuell vorhandene Granulierung im Sinne Ehrlichs gefahndet.

Der Ribbertsche Fall, welcher im großen und ganzen auf den ersten Blick den bisher beschriebenen aus Markzellen sich zusammensetzenden Myelomen glich, ist insofern eigenartig, als in durch Zenkers Lösung fixierten und gehärteten

Tumorpräparaten Zellen gefunden wurden, welche schon ungefärbt eine den Erythrocyten ähnelnde homogene Protoplasmafarbe hatten und gefärbt mit Hämalaun und Orange oder Eosin dieselbe Tinktion des Protoplasma zeigten, wie die zwischen den Tumorzellen verteilten roten Blutkörperchen, also offenbar hämoglobinhaltig waren. Zur Prüfung auf eine eventuelle Bestätigung dieses von den bisher bekannten Myelomfällen recht abweichenden Befundes wurden daher dünne Gefrierschnitte aus frischem Tumorgewebe angefertigt; aber diese ließen ebenso wie Ausstrichpräparate frisch in Glyzerin untersucht keine den gelben Erythrocyten ähnliche homogene Farbe erkennen. Das war dann auch nicht der Fall, nachdem das Hämoglobin in Äther-Alkohol oder nach der Hayem'schen Methode fixiert und die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin oder Methylenblau-Eosin gefärbt waren. Auch in Formalin, Alkohol und speziell in Zenkerscher Lösung (Ribbert) fixierte und weiter gehärtete Präparate ergaben sowohl ausgestrichen wie in Schnitten, ungefärbt und gefärbt mit Gegenfärbung durch Eosin oder Orange ein gleich negatives Resultat. Selbst die Präparate der Neubildung, welche im 2. Falle bereits die Corticalis des V. Brustwirbels durchbrochen hatten, boten, obwohl makroskopisch von braunroter bis rötlicher, stellenweise fast hämorrhagischer Farbe und so dem Ribbert'schen Befunde am meisten ähnelnd, mikroskopisch keine Anhaltspunkte für die Erythrocytennatur der Tumorzellen. Auch da waren ungefärbt die Erythrocyten deutlich gelb, also hämoglobinhaltig, die Zellen der Neubildung aber völlig farblos und gefärbt die roten Blutkörperchen ganz anders tingiert als das Protoplasma der sich alle gleichmäßig färbenden Tumorzellen.

Einen gleichen negativen Befund hat Herxheimer<sup>28</sup> in seinem Falle von multiplen Myelom bezüglich des Hämoglobingehaltes der Tumorzellen an in Formalin und Alkohol (in Zenkers Lösung fixierte und gehärtete standen ihm nicht zu Gebote) fixierten und gehärteten Präparate erhoben, auch da waren die Tumorzellen völlig farblos und gefärbt das Protoplasma dieser ganz anders tingiert als die roten Blutkörperchen.

Gegen die lymphocytäre Natur der Tumorelemente spricht die Größe der Zellen und speziell der Kerne, sowie ihre durchweg

hellere Tinktion, vor allem aber der verhältnismäßig breite Protoplasmaleib im Gegensatz zu dem schmalen häufig nur halbmondförmigen Protoplasmasaum der Lymphocyten, sowie die fehlende basophile Färbbarkeit des Zelleibes.

Auch auf etwaige Plasmazellennatur wurde geprüft. Es wurde mit Unnas polychromem Methylenblau gefärbt und mit Glycerinäther differenziert, ferner die Methylgrün-Pyronin-Methode nach Pappenheim in Anwendung gebracht. Beiderlei Färbungen boten jedoch keinerlei Anhaltspunkte für die von v. Marschalko präzisierten morphologischen Eigenschaften der Unnaschen Plasmazellen.

Zur Entscheidung der weiteren Frage, ob die Tumorzellen eventuell als Myelocyten aufzufassen seien, wurde die Ehrlich-sche Triacidfärbung in Anwendung gebracht. Neutrophile Granula des Protoplasma, so daß die Zellen als echte Myelocyten sich darstellten, waren in den sofort post sectionem angefertigten Ausstrichpräparaten der Tumoren nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Leider war in dem größeren Teil der Präparate die Schärfe des mikroskopischen Bildes leicht beeinträchtigt durch eine feine Schicht von Fett, dessen Verteilung beim Ausstreichen der Tumorzyteln sich nicht hatte vollständig vermeiden lassen. Wenn auch in einem Teil der Präparate die Zellen das Bild einer leichten Körnelung boten, so blieben doch die Granula an Größe und Farbenschärfe hinter den neutrophilen der Myelocyten von in gleicher Weise hergestellten frischen Knochenmarksausstrichpräparaten zurück.

Schnitte der in Alkohol fixierten und gehärteten Tumoren ergaben in Ehrlich schem Triacidgemisch gefärbt und in verdünnter Essigsäure und absolutem Alkohol differenziert, bezüglich der neutrophilen Granulierung ein negatives Resultat. Leider war es verabsäumt worden, nach dem Vorgehen Sternbergs, welcher in Schnitten neutrophile Granula in dem von ihm mitgeteilten Myelomfalle nachzuweisen vermochte, in Pikrin-Sublimatmischung zu fixieren. Immerhin ist es jedoch auch bei dieser Fixierung schwierig, in Schnitten, wie solche des Knochenmarks beweisen, den Nachweis der neutrophilen Granula durch Ehrlich-sche Triacidfärbung zu erbringen, da es schwer hält, eine geeignete Abstufung der Differenzierung zu erzielen, ohne daß

Entfärbung der Granula eintritt. Es wurde daher versucht, Ausstrichpräparate von fixierten und gehärteten Tumorstückchen nach Art von Blutpräparaten auf etwaige neutrophile Granulierung des Zellprotoplasma zu färben. Gleichzeitig wurde Knochenmark in derselben Weise behandelt. Zwar zeigten die Markzellen entsprechend der Alkoholhärtung nicht die schöne regelmäßige Zellform der frisch ausgestrichenen und fixierten Knochenmarkszellen, aber manches ließ sich doch trotzdem deutlich erkennen. So traten besonders die hämoglobinhaligen Zellen durch gelb bis gelblichrote Tinktion scharf hervor, so daß nicht nur die Erythrocyten, sondern auch die kernhaltigen roten Blutkörperchen leicht erkennbar waren. Die Granulierung des Protoplasma der Knochenmarkszellen im Sinne Ehrlichs war, besonders was Farbenschärfe anbetrifft, nicht so deutlich, wie in frischen und in gleicher Weise gefärbten Ausstrichpräparaten, doch war eosinophile Körnung zuweilen recht gut sichtbar und violett gefärbte Granula des Protoplasma der Myelocytēn waren immerhin zu erkennen. Das war alles bei den in gleicher Weise hergestellten Myelomausstrichpräparaten nicht der Fall, die Zellen wiesen keine Granulierung im Sinne Ehrlichs auf, auch war das Protoplasma gleichmäßig intensiv rot, also ganz anders tingiert als das der in gleicher Weise behandelten Knochenmarkszellen und speziell der Myelocytēn.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse ist es bei dem Fehlen jeglichen Hämoglobingehalts ausgeschlossen, die Tumorzellen der vorliegenden beiden Fälle von multiplem Myelom als kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar die großen Formen als Megaloblasten aufzufassen, wie es von Ribbert in dem im vorigen Jahre von ihm beschriebenen Falle geschah. Ribbert führt die Entstehung dieser Erythroblasten nach Analogie der meisten Geschwülste auf embryonal zurückgebliebene Zellkomplexe von farblosen, kein Hämoglobin enthaltenden Bildungszellen zurück, aus denen sich beim Embryo, wenigstens in der ersten Zeit, die roten Blutkörperchen entwickeln. Er benennt den Tumor, da er als charakteristische Bestandteile, aus denen allein er sich aufbaut, die Vorstufen der roten Blutkörperchen, die Erythroblasten, enthält, Erythroblastom und zählt ihn zu den echten Geschwülsten. Dieser eigenartige

Befund Ribberts scheint doch ein nur selteneres Vorkommen zu sein, wenigstens kann er nicht als allgemein gültig für das multiple Myelom angesehen werden.

Als Plasmom, also aus Plasmazellen bestehend, wie Wright<sup>43</sup> und Hoffmann<sup>47</sup> sie für ihre Myelomfälle, die indes wegen der Metastasenbildung in anderen Organen aus der Reihe der echten Myelome auszuscheiden sind, beschreiben, sind obige Fälle bei dem Ausbleiben der typischen Plasmazellenfärbung ebenfalls nicht zu bezeichnen.

Es können die Tumorzellen, wie oben auseinandergesetzt, aber auch nicht mit den Lymphocyten und Leukocyten, für deren hämatogene bzw. histiogene Abkunft die einzelnen Forscher verschieden eintreten, genetisch in Zusammenhang gebracht werden.

Nach Form und Größe der Zellen und der Beschaffenheit der Kerne den Myelocyten identisch, müssen wir in obigen beiden Fällen die Tumorzellen, da der Nachweis der neutrophilen Granula des Protoplasma bei Ehrlichscher Triacidfärbung wenigstens nicht mit Gewißheit geführt werden konnte, als den Myelocyten entsprechende Zellformen auffassen. Als solche dürfte es am nächstliegenden sein, sie als ungranulierte Vorstufen der Myelocyten, als Pseudomyelocyten aufzufassen. Dafür sprechen dann auch verschiedene Arbeiten über Myelome aus den letzten Jahren, in denen die Zellen des genaueren untersucht worden sind. Bei absoluter Übereinstimmung der sonstigen Zelleigentümlichkeiten von Kern und Protoplasma mit den Myelocyten gelang es von den auf neutrophile Granula prüfenden Untersuchern: Winkler,<sup>19</sup> Mac Callum,<sup>10</sup> Abrikossoff,<sup>24</sup> Herxheimer<sup>28</sup> und Sternberg<sup>26</sup> nur letzterem, solche nachzuweisen, so daß im letzteren Falle die Bezeichnung Myelom am allermeisten gerechtfertigt ist. Es muß also durch die Untersuchung die Richtigkeit der Annahme zugegeben werden, daß in einem Teil der Fälle des multiplen Myeloms die Zellen nicht als echte Myelocyten im Sinne Ehrlichs, sondern als Vorstadien der Myelocyten ohne resp. ohne mit Ehrlich-schem Triacidgemisch färbbare neutrophile Granula des Protoplasma zu deuten sind.

Da von Müller,<sup>48</sup> Wertheim und neuerdings von v. Pappenheim<sup>49</sup> und E. Grawitz<sup>50</sup> eine heteroplastische Neubildung

der roten Blutkörperchen aus farblosen Mutterzellen zugegeben wird, so dürfte wohl, womit auch der Ribbertsche Fall in Einklang zu bringen ist, die Genese der in der Literatur beschriebenen drei Arten von Myelomen mit den charakteristischen Zelleigentümlichkeiten der Myelocyten resp. der Vorstufen dieser, oder der Lymphocyten und Erythroblasten am einfachsten in der Annahme einer mehr indifferenten gemeinsamen Bildungs-Zelle der Knochenmarkszellen zu finden sein (s. Herxheimer). Aus dieser gemeinsamen Mutterzelle würden sich dann durch verschiedene hohe resp. verschiedenartig einwirkende Reize hin obige Zellformen als Lymphocyten, bezüglich Plasmazellen als Erythroblasten und als Myelocyten entwickeln oder die Neubildungselemente blieben auf einer wahrscheinlichen Vorstufe dieser letzteren als Pseudomyelocyten ohne oder mit nicht nach Ehrlich spezifisch färbbaren Granula stehen. Letztere Zellart ist, soweit unter den bisher vorhandenen Mitteilungen echter Myelomfälle die wenigen daraufhin untersuchten 7 (inklusive der beiden obigen) Fälle maßgebend sind, die häufiger (6 mal).

Für die Überlassung des Materials und das Interesse für diese Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Jores an dieser Stelle nochmals meinen Dank auszusprechen.

#### Literatur.

1. v. Rustizky, Multiples Myelom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1873, Bd. III.
2. Buch, Ein Fall von multipler primärer Sarkomatose des Knochenmarkes und eine eigentümliche Affektion der vier großen Gelenke. Inaug.-Diss. Halle 1873.
3. Zahn, Beiträge zur Geschwulstlehre: 1. Über das multiple Myelom, seine Stellung im onkologischen System und seine Beziehungen zur Anaemia lymphatica. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1885, Bd. 22.
4. Kahler, Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Wiener mediz. Presse, 1889.
5. Wieland, 1. Primär multiple Sarkome der Knochen. Inaug.-Diss. Basel, 1893. — 2. Studien über das primär multipel auftretende Lymphosarkom der Knochen. Dieses Archiv 1901, Bd. 166.
6. Spiegelberg, Beiträge zur Kenntnis der multipel auftretenden Knochensarkome. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1894.
7. Hammer, Primäre sarkomatöse Ostitis mit chron. Rückfallfieber. Dieses Archiv Bd. 137, 1894.

8. Markwald, Ein Fall von multiplem intravasculärem Endotheliom in den gesamten Knochen des Skeletts (Myelom, Angiosarkom). Dieses Archiv 1895, Bd. 141.
9. Senator, Berl. klin. Wochenschr., 1899.
10. Rosin, Über einen eigenartigen Eiweißkörper im Harn und seine diagnostische Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr., 1897.
11. Süssmann, Über einen Fall von multipler Myelombildung, verbunden mit hochgradiger Albumosurie. Inaug.-Diss. Leipzig 1897.
12. Seegelken, Über multiples Myelom mit Stoffwechseluntersuchungen bei demselben. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1897, Bd. 58.
13. Marchand, Fall von allgemeiner Markhyperplasie mit Schwund der Knochensubstanz. Berl. klin. Wochenschr., 1886.
14. Pertik, Über multiple Myelome. Pester mediz. chirurg. Presse, 1888.
15. Coates, Glasgow med. Journ., 1891.
16. Kudrewetzyk, Zur Lehre von der durch Wirbelsäulentumoren bedingten Kompressionserkrankung des Rückenmarkes. Zeitschr. f. Heilkunde, 1892, Bd. 13.
17. Weber, General lymphadenomatosis of the bones, one Form of „multiple Myeloma“. The Journ. of Pathol. and Bacteriol., 1898, Vol. V.
18. Ellinger, Über das Vorkommen des Bence-Jonesschen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarks und seine diagnostische Bedeutung. Inaug.-Diss. Königsberg 1898. — Deutsches Archiv f. klin. Med., 1899, Bd. 62.
19. Winkler, Das Myelom in anat. und klin. Beziehung. Dieses Archiv 1900, Bd. 161.
20. Mac Callum, A case of multiple myeloma. Journ. of exper. medic. 1901, VI.
21. Bender, Über ein periostales Rundzellensarkom und ein Myelom mit Kalkmetastasen. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1905, Bd. 63.
22. Jochmann und Schumm, Zur Kenntnis des Myeloms und der sog. Kahlerschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med., 1902, Bd. 46.
23. Harbitz, Multiple primaere svulster i bensystemet (myelosarkomer). Meddelelser fra Rigshospitalets patol. anat. Institut, V., 1902.
24. Abrikossoff, Über einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. Dieses Archiv 173, 1903.
25. Saltykow, Beitrag zur Kenntnis des Myeloms. Dieses Arch. 173, 1903.
26. Sternberg, Zur Kenntnis des Myeloms. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 25, 1904, Abt. Pathol. H. 1.
27. Ribbert, Über das Myelom. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, XV. Bd., Nr. 9, 1904.
28. Scheele und Herxheimer, Über einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, 1904.
29. Jellinek, Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des multiplen Myeloms. Dieses Archiv Bd. 177, 1904.
30. Arnold, Drei Fälle von primärem Sarkom des Schädels. Dieses Archiv Bd. 57, 1873.

31. Sudhoff, Über das primär multiple Karzinom des Knochensystems.  
Inaug.-Diss. Erlangen 1875.
32. Grawitz, Maligne Osteomyelitis und karzinomatöse Erkrankungen usw.  
Dieses Archiv Bd. 76, 1879.
33. Runeberg, Ein Fall von medullärer Pseudoleukämie. Deutsches  
Arch. f. klin. Med., 1883.
34. Waldstein, Ein Fall von progressiver Anämie usw. Dieses Arch.  
Bd. 91, 1883.
35. Dittrich, Prager mediz. Wochenschr., 1896, Nr. 44.
36. Israel, O., Deutsche mediz. Wochenschr., 1890, Nr. 29.
37. Stokvis, Niederländ. Zeitschr. f. Heilkunde, 1891, Nr. 2.
38. Herrick und Hektoen, Myeloma: rep. of a case. Med. News 1894.
39. Buchstab und Schaposchnikow, Über multiple Myelome des  
Rumpfskeletts, verb. mit typischer Albumosurie als charakte-  
ristisches diagnostisches Kennzeichen derselben. Russ. Arch. f.  
Pathol., 1899, Bd. VII.
40. v. Baumgarten, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allge-  
meine Osteosklerose. Arbeiten aus d. Pathol. Inst. Tübingen,  
1899, Bd. II.
41. Funkenstein, Ein Fall von multiplem Myelom. Inaug.-Diss. Straß-  
burg 1900.
42. Sorge, Über einen Fall von Bence-Jonesschem Körper bei Erkrankung  
des Rumpfskeletts. Inaug.-Diss. Jena 1900.
43. Wright, A case of multiple myeloma. Journ. of the Boston Society  
of med. Sciences, 1900, V.
44. Kalischer, Ein Fall von Ausscheidung des Bence-Jonesschen Eiweiß-  
körpers durch den Urin (Albumosurie) bei Rippenmyelomen.  
Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 54.
45. Lubarsch, Arbeiten aus der pathol.-anat. Abteilung des Kgl. hyg.  
Instituts zu Posen, 1901, S. 38.
46. Bechtold, Über das multiple Myelom. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.
47. Hoffmann, Über das Myelom mit besonderer Berücksichtigung des  
malignen Plasmoms, zugleich ein Beitrag zur Plasmazellenfrage.  
Zieglers Beitr. z. path. Anat. und allgem. Pathol., Bd. 35, 1904.
48. Müller, H. F., Sitzungsbericht der Akademie der Wissenschaften in  
Wien, Bd. 98, Abt. III, 1899.
49. v. Pappenheim, 1. Abstammung und Entstehung der roten Blutzelle.  
Dieses Archiv Bd. 151, 1898. — 2. Von den gegenseitigen Be-  
ziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander.  
Dieses Archiv Bd. 160.
50. Grawitz, E., Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1902.
51. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902, I. Teil, S. 496.
52. Kaufmann, }  
Orth, } Lehrbücher der pathologischen Anatomie.  
Ziegler,