

(Aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Geheimrat *Jores*] und der Chirurgischen Universitätsklinik [Direktor: Geheimrat *Anschütz*] zu Kiel.)

Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates).

Von

Privatdozent Dr. **Arthur Schultz**, Dr. **F. Wermbter** und Dr. **H. Puhl**¹⁾.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. März 1924.)

Wie wechselnd auch im Einzelfalle die Bilder der granulomartigen geweblichen Veränderungen sein mögen, die durch die Erreger der sogenannten spezifischen Entzündungen hervorgerufen werden, so wird ihre Abgrenzung gegeneinander wohl nur in seltenen Fällen unüberwindlichen Schwierigkeiten begegnen. Der Histologe wird, insbesondere wenn er auf den Tierversuch verzichten muß, unter Umständen am ehesten noch in Zweifel geraten, wenn es gilt, zwischen Tuberkulose und Syphilis zu entscheiden. Beiden gegenüber können wir heute die Lymphogranulomatose als anatomisch gut charakterisierte Krankheit hinstellen, deren Feststellung allenfalls gegenüber gewissen Tumoren selbst dem Geübten gelegentlich einmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten könnte. Daß es Veränderungen gibt, die mit allen drei genannten Krankheiten verwandte Züge aufweisen und doch in wesentlichen Punkten auch wiederum von ihnen abweichen, lehrte uns eine Beobachtung an einem kürzlich im Kieler Pathologischen Institut zur Obduktion gekommenen 2³/₄jähr. Mädchen mit folgender klinischen Vorgeschichte:

Anamnese: Vater soll viel husten und Auswurf haben. Mutter gesund. Von Geschlechtskrankheiten nichts bekannt; kein Abort oder Frühgeburt. 2 ältere Geschwister des Kindes angeblich gesund, eine ältere Schwester im Alter von 2 Jahren an tuberkulöser Hirnhautentzündung gestorben. Normal geborenes Kind, wurde $\frac{1}{2}$ Jahr lang vollkommen gestillt; bis $\frac{3}{4}$ Jahre Zwiemilchernährung. Bei angeblich ganz normaler Weiterentwicklung allerdings soll es gegen Ende dieser Zeit Drüsenschwellungen am Halse und einen Milchschorf gehabt haben, so daß der behandelnde Arzt den Verdacht der Skrofulose äußerte. Der Ausschlag soll

¹⁾ Der klinische Teil der Arbeit sollte ursprünglich als gesonderte Publikation des einen von uns (*Puhl*) erscheinen. Im Interesse der Geschlossenheit und Vollständigkeit der Veröffentlichung des Falles, dessen Bedeutung u. E. über das rein Kasuistische hinausgeht, schien es jedoch geboten, die klinische Bearbeitung mit der pathologisch-anatomischen zu einem einheitlichen Ganzen zu verschmelzen, zumal in der Deutung und Auffassung der Befunde keine Differenzen bestanden.

aber in den Leistenbeugen am stärksten gewesen sein. In der Folgezeit schwankte das Gewicht dauernd; nie war eine gleichmäßige Gewichtszunahme festzustellen. Gegen Ende des 1. Lebensjahres lernte das Kind laufen, fing mit $1\frac{1}{4}$ Jahren an zu sprechen und soll ein kluges Kind sein. Mit 2 Jahren — kurz vor Weihnachten 1922 — im Anschluß an Masern viel Aufstoßen, kein Erbrechen. Klagen über Schmerzen in der linken Stirnseite und im Nacken. Nach einigen Tagen an der rechten Stirnseite Auftreten einer kleinen blauroten Geschwulst, die im Verlauf einer Woche größer wurde und vom Arzt incidiert wurde. Dabei soll sich viel Eiter und Blut entleert haben. Auch am Hinterkopf entwickelte sich eine kleine Beule, die ebenfalls schmerzhaft war, aber nicht incidiert wurde. In der Incisionswunde eitrig gelbe Massen; sie heilte im Verlauf von 2 Monaten mit einem trockenen Schorf ab. Seit März 1923 ist der Mutter die Blässe des Kindes aufgefallen, die durch Höhensonnenbestrahlung nicht gebessert worden ist. Die Pulsation am Schädel

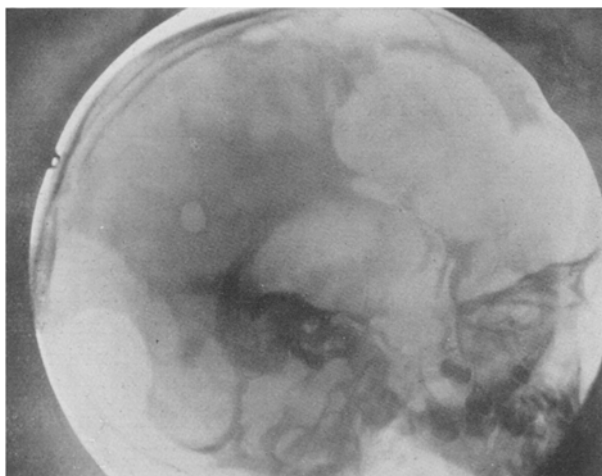


Abb. 1. Röntgenaufnahme des Schädels. Deutliches Hervortreten der umfangreichen Knochendefekte.

ist von der Mutter angeblich im Januar 1923 zuerst beobachtet worden. Ein Trauma wird von der Mutter bestimmt abgelehnt.

Befund (20. V. 1923): Für sein Alter zu kleines, zierlich gebautes, sehr verständiges Mädchen. Haut auffallend durchsichtig, blaß mit leicht strohgelbem Ton; guter Turgor. Fettpolster spärlich, Muskulatur schlaff. Normale Temperatur.

Kopf: Langschädel, an dem eine leichte Asymmetrie auffällt, mit verstrichenen Knochenkonturen an der rechten Stirnseite. Im Bereich des rechten Stirnhirnes deutlich sicht- und fühlbare Pulsation. An der Haut der Stirnhaargrenze findet sich über dem lateralen Rande der rechten Orbitalhöhle eine zehnpfennigstückgroße, trockene, festhaftende Borke (Incisionsstelle). Beim Abtasten fühlt man einen über handtellergroßen Knochendefekt mit scharfem Knochenrand im Os frontale. Der obere Orbitalrand nicht zu fühlen, im oberen Teil des Defektes ein zapfenförmiger, spitzer Knochenvorsprung. Papierknittern wie bei Kraniotabes fehlt vollkommen. Der Defekt nimmt nicht allein den größten Teil des Os frontale ein, sondern geht auf Schläfen- und Scheitelbein über. Knochenränder glatt, nirgends verdickt, auch nicht besonders zugespitzt, erscheinen daher verhältnismäßig normal.

Gleichartiger Defekt von etwa Handtellergröße im Zentrum der Hinterhauptschuppe. Auch hier leichte Vorwölbung der Haut mit sichtbarer Pulsation. Im Röntgenbilde (vgl. Abb. 1) treten die Defekte deutlich hervor, daneben finden sich noch 2 weitere, aber kleinere im rechten Os parietale, nahe der Mittellinie. Struktur des Knochens im Röntgenbilde normal, auch weisen die Röntgenbilder von Hand- und Fußgelenk keine Abweichungen von der Norm auf.

Fontanellen geschlossen, kein stärkeres Vorspringen der Frontal- und Parietalhöcker, kein Quadratschädel.

Gesichtsschädel kinnwärts leicht vorspringend, Gesichtshaut gefältelt, so daß ein älteres Aussehen erfolgt. Auffallend starkes Hervortreten des rechten Auges mit leichter Senkung desselben. Am Augenhintergrund anämische Gefäße, keine Atrophie der Papillen; übriges Auge o. B. Scleren nicht ikterisch.

Nase und Ohren o. B.

Mund: Schleimhaut sehr blaß, Zunge nicht belegt, Rachen blaß; lymphatischer Rachenring nicht hyperplastisch. Tadellose Zähne in guter Stellung.

Hals: Keine Struma. Am hinteren Rand beider Musc. sternocleidomastoidei einige vergrößerte, nicht schmerzhaft Drüsen von einer gewissen Härte; desgleichen auch am Trapeziusrand. Sie erreichen teilweise die Größe einer Haselnuß.

Brustkorb und Brustorgane im wesentlichen normal.

Milz: Ungefähr handgroß, überragt den Rippenbogen um mehr als 5 cm und reicht über die Nabelhöhe hinaus. Sie ist sehr hart mit scharfem, zugespitztem vorderen Rand. Leichte Druckempfindlichkeit.

Leber: Ebenfalls stark vergrößert, überall ca. 2 cm den Rippenbogen überragend. Sie ist aber nicht verhärtet, ihr Rand eben zu fühlen, nicht zugeschärft. Oberfläche glatt.

Nervensystem: Reflexe nicht gesteigert, Achillessehnenreflex, Patellarreflex positiv, Babinski negativ, Bauchdeckenreflexe nicht auszulösen. Radialis- und Tricepsreflex nicht auszulösen, Facialis, Peroneus negativ, Pupillen gleich weit, reagieren auf Licht und Konvergenz. Keine Sensibilitäts- und trophische Störungen.

Urin: Albumen schwach positiv, Sacch., Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen, negativ, Sediment: viele Leukocyten und einige Epithelien, keine Zylinder.

Stuhl: Fest geformt, etwas hart, makrosk. ohne Blut. Keine Wurmeier.

Lumbalpunktion: Normaler Druck, klarer Liquor, in dem die Wassermannsche Reaktion negativ war. Mäßige Hemmung erst bei 1,0.

Blutbild: Erythrocyten	1 210 000	starke Anisocytose und Polychromasie	
Leukocyten	6 900	der Roten, Poikilocytose	
Sahli	26%	große Lymphocyten	4%
Segmentk.	67%	kleine Lymphocyten	16%
Stabk.	10%	Myelocyten	1%
Basoph.	1%	kernhaltige Rote	1%
Mononucl.	1%		

Wassermannsche Reaktion und Sachs-Georgi negativ.

Pirquet negativ, auch bei der 2. Anstellung.

Die erneute Untersuchung des Blutes am 28. V. ergab folgendes Bild:

Erythrocyten . .	1 250 000	starke Anisocytose und Polychromasie,
Leukocyten . .	9 100	geringe Poikilocytose. Unter 200 ge-
Sahli.	17%	zählten weißen Blutkörperchen 8 Nor-
Segmentk. . . .	58%	mo- und Megaloblasten.
Jugendformen .	8%	
Übergangsz. . .	$\frac{1}{2}\%$	große Lymphocyten u. Mononucl. 5%
Eosin.	$\frac{1}{2}\%$	kleine Lymphocyten 28%

Das klinische Bild im allgemeinen vollkommen unverändert. Keine Hautblutungen.

Das war der objektiv zu erhebende Befund, der einer einheitlichen Auffassung des ganzen Krankheitsbildes erhebliche Schwierigkeiten bereitete. Im Vordergrund der Erkrankung standen zunächst die riesigen Knochendefekte am Schädeldach. Sie als Kraniotabes auf rachitischer Grundlage aufzufassen, erwies sich nach der Lokalisation, der Anamnese und den geringen Symptomen überstandener Rachitis am übrigen Skelett bald als unmöglich. Viel eher war an zerstörende Knochenprozesse zu denken, die entweder durch intrakranielle pathologische Verhältnisse oder im Knochen selbst lokalisierte Erkrankungen zustande gekommen wären. Hirndruck bestand zur Zeit der Beobachtung nicht und ist auch nicht als Ursache anzunehmen, da der Augenhintergrund weder eine Stauungspapille noch eine Atrophie zeigte. Knochenatrophie infolge eines Hirntumors oder eines Hydrocephalus war daher abzulehnen. Aus demselben Grunde konnte der sog. vorgewölbte Weischädel, wie er unter ausgesprochen pathologischen Verhältnissen — Hydrocephalus, Spina bifida — (*Engstler, Wieland* u. a.) vorkommt, ausgeschlossen werden. Desgleichen kamen angeborene Verknöcherungslücken nach dem Zeitpunkt der Entstehung nicht mehr in Frage. So blieben nur die im Knochen selbst lokalisierten Prozesse zur Erklärung der gewaltigen Zerstörungen übrig, um so mehr, als die klinische Untersuchung auf Grund der bestehenden Anämie, des großen Milz- und Lebertumors eine Allgemeinerkrankung sicher erscheinen ließ. Außer der etwas verdächtigen Familienvorgeschichte ließen sich keine Symptome einer phthisisch-tuberkulösen Erkrankung nachweisen, mit der zweimal angestellten Pirquetschen Reaktion ließ sich zeigen, daß das Kind überhaupt noch nicht primär infiziert war. Alles deutete, obwohl der Blutbefund im Zusammenhang mit der außergewöhnlich starken Anämie, dem riesengroßen harten Milztumor und der großen weichen Leber einen anderen Verdacht aufkommen ließ, darauf hin, daß es sich um eine angeboren-syphilitische Affektion handelte, die bisher der Beobachtung entgangen war und nun rezidierte. So wären die Symptome am besten auf eine einheitliche Basis zurückzuführen gewesen. Die Knochendefekte waren aber vollkommen reaktionslos, der sonst so charakteristische wallartige Rand fehlte vollkommen, die Epiphysenlinien waren an Hand und Fuß vollständig normal, die WaR. im Blut negativ, im Liquor, der allerdings länger gestanden hatte, ehe er untersucht wurde, unentschieden. Diese ganz erheblichen Zweifel an dieser Diagnose wurden noch verstärkt bei weiteren Blutuntersuchungen, die stets eine hochgradige Schädigung des roten Blutes ergaben, bestehend in starker Anisocytose und Polychromasie, Poikilocytose. Außerdem waren stets kernhaltige Rote, bei der zweiten Zählung auch

Megaloblasten zu finden. Bei der bestehenden hochgradigen Anämie, der Lymphdrüsen-, Leber- und Milzschwellung wurde daher der Verdacht erweckt, daß es sich um den in diesem Alter häufiger zu beobachtenden Jacksch-Hayemschen Symptomenkomplex der *Anaemia pseudo-leucaemica infantum* handeln könne. Weitere Untersuchungen bestärkten uns in dieser Ansicht.

3. VI. Temperatur etwas erhöht, außer der Cystitis und leichtem Rachenkatarrh kein pathologischer Befund festzustellen. Der strohgelbe Ton der Haut ist mehr einer fahlen Blässe gewichen.

6. VI. Blutbild:

Erythrocyten . . .	1 330 000	unter 200 gezählten Leukocyten 11
Leukocyten . . .	5 000	Normoblasten und 2 Megaloblasten,
Sahl.	17%	reichlich basophil punktierte Erythrocyten.
Segmentk.	55 1/2%	große Lymphocyten u. Mononücl. 21%
Jugendformen . . .	5 1/2%	kleine Lymphocyten 12%
Eosin.	1 1/2%	Myeloblasten 1%
Basophile	4%	Myelocyten 1 1/2%
Intramuskuläre Injektion von 6 ccm Blut von der Mutter.		

9. VI. Auf der Rückenhaut sind zahlreiche, punktförmige Hämorrhagien zu sehen. Temperatur erhöht, außer der Cystitis kein pathologischer Befund zu erheben. Protrusio bulbi vielleicht etwas stärker geworden, desgleichen sind die Drüsen an beiden Halsseiten größer geworden.

10. VI. Kein Ikterus. Resistenzbestimmung: Beginnende Hämolyse bei 0,45%. Rumpel-Leede negativ.

13. VI. Auch auf der Bauchhaut einige Petechien. Rumpel-Leede negativ. Kopfumfang 50 1/2 cm, Bauchumfang 51 cm.

14. VI. Zahlreiche Petechien auf der Brusthaut und am Halse. Blut im Stuhl stark positiv. Blutbild:

Erythrocyten . . .	980 000	Hochgradige Anisocytose und Polychromasie, Poikilocytose. Auf 100 gezählte Leukocyten 21 Normoblasten.
Leukocyten . . .	17 800	
Sahl.	14%	
Segmentk.	50%	Große Lymphocyten u. Mononücl. 7%
Jugendformen . . .	6%	Kleine Lymphocyten 36%
Übergangsz.	1%	

Thrombocytenzahl im Kubikmillimeter 40 000.

Blutungszeit 18 Min., Gerinnungszeit 1 Min.

Nachmittags kalte Acren und Nasenspitze, außerordentliche Mattigkeit. Herztöne leise. Der Zustand verschlechtert sich schnell, der Puls wird immer kleiner, so daß gegen Abend der Tod eintritt.

Wir sehen also im Verlaufe der Erkrankung die Anämie immer hochgradiger werden, die Zahl der Roten sinkt weiter, es treten immer zahlreicher Jugendformen des roten Blutbildes auf und schließlich auch Blutungen, kurzum das Bild, wie wir es bei der perniziösen Anämie finden. Nehmen wir hinzu die enorme Vergrößerung der Milz, Leber und Lymphknoten, so haben wir das Krankheitsbild der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* — *Anaemia splenica*, Jacksch-Hayemsche Anämie — vor uns. Ein Befund ließ sich zunächst darin nicht ein-

fügen, nämlich die geringe Zahl der Leukocyten bei den ersten Zählungen. Doch stellten *Aschenheim* und *Benjamin* auf Grund eigener Untersuchungen und an Hand der Literatur bereits fest, daß die von *Jacksch* geforderte Leukocytose durchaus nicht vorhanden zu sein braucht. Auch konnten wir uns wegen der bei der einen Untersuchung gefundenen Leukopenie nicht zu der Annahme entschließen, daß es sich um eines der seltenen Krankheitsbilder der hepato-lienalen Erkrankungen handelte, bei denen Leukopenie die Regel ist. Gegen Morbus Banti — 2. Stadium — sprach außer der äußerst kurzen Dauer des l. vor allem das rote Blutbild, gegen Splenomegalie Typus Gaucher neben dem pathologischen Befund der Roten das sporadische Auftreten der Erkrankung in der Familie und das Fehlen der sonst charakteristischen braunen Verfärbung der Haut. Und für Malaria und Kala-Azar lagen weder anamnestisch noch klinisch Anhaltspunkte vor; Erreger wurden nicht gefunden. Dieser Zweifel wurde durch die letzte Blutuntersuchung auch behoben, denn hier war die charakteristische Leukocytose vorhanden, obwohl Infekte nicht nachzuweisen waren — von der schon früher vorhandenen Cystitis abgesehen. Mit der Einreihung des Krankheitsbildes in den Jacksch-Hayemschen Symptomenkomplex war die Frage nach der Entstehung der Knochendefekte in der Schädelkapsel noch keineswegs geklärt. Handelte es sich bei diesen vielleicht um zellige Infiltrate, wie sie die Schwellung der Leber und Milz bedingen sollen, die den Knochen zum Schwund gebracht hatten, ähnlich vielleicht wie beim Myelom oder Chlorom, oder war bei dem Fehlen einer Tumorbildung und jeglicher Reaktion an den angrenzenden Schädelknochen eher an eine akute Atrophie unbekannter Ursache zu denken? Nach der zusammenfassenden Darstellung *Isaacs* handelt es sich bei den Myelomen um primäre, vornehmlich in platten und kurzen Knochen auftretende Geschwülste, die zu Defekten führen können, bei denen eine Mitbeteiligung der Leber, der Nieren, des ganzen lymphatischen Apparates, der Ovarien, Hoden und Nebennieren spezifischer Art beobachtet worden ist. Die Schwellung der Milz soll unspezifischer Art und möglicherweise auf interkurrente Infekte zurückzuführen sein. Im Hinblick auf die riesige Schwellung der Milz und das Bild der Knochendefekte im vorliegenden Fall, die bei denen durch Myelome entstandenen durch dünne und weit unterminierte Ränder charakterisiert sein sollen, konnten wir uns nicht zu der Ansicht entschließen, daß wir es mit einem solchen Krankheitsbild zu tun hätten. Auf Grund der klinischen Untersuchungen war also eine erschöpfende Diagnose nicht zu stellen. Die Sektion (Dr. *Wermbter*) hatte folgendes Ergebnis:

87 cm lange weibliche Kinderleiche in gutem Ernährungszustand. Hautfarbe blaßgelblich; auf der Bauchhaut zahlreiche punktförmige Blutungen; keine Ödeme. Leib etwas aufgetrieben.

Kopfhöhle: Oberhalb der rechten Orbita ein ca. zehnpfennigstückgroßer Hautdefekt, der mit einer trockenen Borke bedeckt ist. Nach Abziehen der Kopfhaut finden sich die oben beschriebenen Defekte im Stirnbein (vgl. Abb. 2) und in der Hinterhauptschuppe. Außerdem auf dem rechten Scheitelbein 3 etwa die Zeigefingerkuppe aufnehmende, runde Lücken, eine weitere auf dem linken Scheitelbein, ebensogroß, aber mehr oval. An Stelle des Knochens liegt im Bereich der Defekte eine sehnig glänzende, derbe häutige Membran vor, die auf der Innenseite von der Dura bedeckt ist. Nach Herausnahme des Gehirns zeigt sich, daß auch in der Schädelbasis eine ausgedehnte Einschmelzung von Knochengewebe stattgefunden hat. Große Teile der Orbitae, des Keilbeinkörpers, des Clivus Blumenbachi sowie des linken Felsenbeins sind in ein derbes, fibröses, bräunlich pigmentiertes Gewebe umgewandelt. Sonst knöcherner Schädel unverändert. Längsblutleiter von fest anhaftenden, weißlichen Thrombusmassen ausgefüllt. Die weichen Hirnhäute sind etwas verdickt und getrübt, piale Venen teilweise von weißlichen Thromben ausgefüllt. Das Gehirn ist sehr anämisch, sonst unverändert.

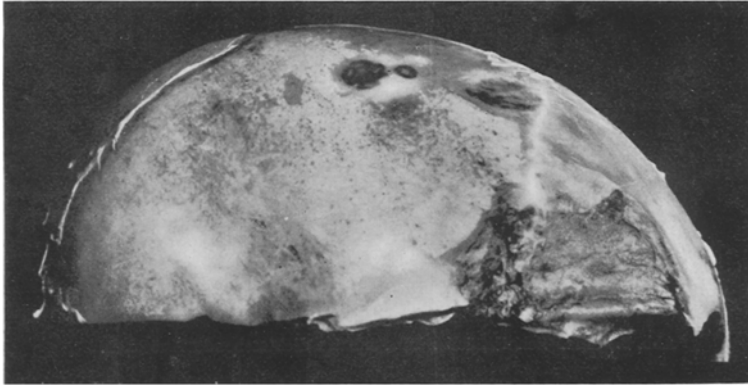


Abb. 2. Schädeldach mit ausgedehnten Knochendefekten. Dura teilweise entfernt.

Brusthöhle: Die serösen Höhlen ohne pathologischen Inhalt; die sie auskleidenden Häute glatt und zart.

Lungen sinken nur wenig zurück; Konsistenz ist in allen Abschnitten von ungewöhnlicher Derbheit. Luftgehalt überall herabgesetzt. Auf der Schnittfläche ist ein sehr feines, aus weißlichen Gewebszügen bestehendes Netzwerk erkennbar, dessen Maschen von kleinsten graugelblichen Körnchen ausgefüllt sind. Nirgends finden sich auffallende herdförmige Veränderungen, insbesondere keine solchen, die an Tuberkulose erinnern. Schleimhaut der Bronchien und der Trachea ist leicht gerötet, mit glasigem Schleim bedeckt. Bronchiale und tracheale Lymphknoten beträchtlich vergrößert (bis zu etwa Haselnußgröße); Schnittfläche von fleckigem, dunkelgraurotem Aussehen. Das Herz entspricht in seiner Größe etwa der Leichenfaust. Das Myokard ist von blasser, etwas gelblicher Farbe. Über dem Endokard deutliche „Tigerung“. Klappen intakt. Thymus wiegt 3 g.

Mundhöhle: Schleimhaut blaß. Lymphatischer Rachenring nicht hyperplastisch.

Bauchhöhle: Kein fremder Inhalt. Bauchfell glatt und spiegelnd. Die Milz ist erheblich vergrößert. Maße: 14 : 5 : 8 cm. Gewicht 300 g. Konsistenz ziemlich derb. Die Oberfläche ist im allgemeinen glatt, von blauroter Farbe; die Kapsel

ist fibrös verdickt. An einigen Stellen schimmern größere und kleinere weißliche Herde durch. Auf der Schnittfläche sind zahlreiche dichtstehende, mohnkorn- bis reichlich hirsekorngroße weißliche Knötchen erkennbar (vgl. Abb. 3), die schon makroskopisch Nekrosen im Zentrum vermuten lassen. Das Bild erinnert einerseits an das einer miliaren Tuberkulose; anderseits besteht stellenweise eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Aussehen einer „Porphyrmilz“. Einige größere infarktähnliche Herde finden sich nahe der Oberfläche. Die zwischen den dicht stehenden Knötchen nur spärlich vorhandene Pulpa ist fest, dunkelgraurot, nicht abstreichbar. Follikel und Trabekel nirgends deutlich zu erkennen.

Pankreas: Von gewöhnlicher Größe, ziemlich derb. Die Lappchenzeichnung gut ausgeprägt. Die *Leber* ist etwas vergrößert, von glatter Oberfläche, blaß-bräunlicher Farbe und ziemlich derber Konsistenz. Auf der Schnittfläche ist die Lappchenzeichnung gut erkennbar. Das periportale Bindegewebe erscheint stellenweise verbreitert. Zerstreut im Parenchym finden sich kleinste weißliche Stippchen und Knötchen. Die Gallenblase enthält goldgelbe, dünnflüssige Galle.

Magen: o. B. *Darm:* Peyersche Haufen, insbesondere nahe der Ileocöcalklappe, beträchtlich geschwollen, jedoch ohne geschwürige Veränderungen, Ebenso



Abb. 3. Milz. Schnittfläche. Massenhafte dichtstehende Knötchen.

Solitärfollikel des Dün- und Dickdarmes deutlich vergrößert. Sonst Schleimhaut unverändert. *Mesenteriale* und *retroperitoneale Lymphknoten* sehr erheblich geschwollen, bilden mächtige knollige, auffallend dunkelrote Pakete — wobei die einzelnen, bis walnußgroßen Drüsen jedoch gut gegeneinander abgrenzbar sind —. Schnittfläche von fleckiger Zeichnung, indem kleine gelblichweiße, anscheinend nekrotische Herde sich deutlich von dem roten Grunde abheben. Auch *inguinale Lymphknoten*, insbesondere links, bis zu Walnußgröße geschwollen, auf der Schnittfläche von gleicher Zeichnung.

Nebennieren und Nieren sehr blaß, sonst o. B. Die *Ureteren* fallen durch eine eigentümliche Wandverdickung auf, die ihnen eine gewisse Starrheit verleiht.

Harnblase und Geschlechtsorgane o. B.

Knochensystem: Abgesehen von den bereits erwähnten Knochendefekten am Schädel zeigt auch das gesamte übrige Skelett Veränderungen, die in unregelmäßigen gelblich-weißlichen Einsprengungen in der Spongiosa der langen Röhrenknochen und der Wirbelkörper bestehen, an Tumormetastasen erinnernd. Epiphysenlinien der Tibia und der Rippen gerade, nicht verbreitert. Linke 4. Rippe winklig geknickt unter Bildung einer callusartigen Wucherung. Eine andere Rippe zeigt eine spindlige Auftreibung.

Die *mikroskopische* Untersuchung ergab folgendes:

Milz: Die normale Organstruktur ist nirgends mehr zu erkennen. Insbesondere bei Lupenvergrößerung (vgl. Abb. 4) zeigt sich, daß die Milz aufs dichteste von

kleinen Knötchen durchsetzt ist, die vielfach einander berühren oder durch Konfluenz größere Knoten bilden. Im Zentrum der Knötchen liegt mitunter eine kleine Arterie, von einem schmalen Lymphocytenmantel umgeben, so daß der Eindruck entsteht, als ginge die Knötchenbildung von den *Malpighischen* Körperchen aus. An zahlreichen Stellen sind Nekrosen mit Kerntrümmern erkennbar. Das Grundgewebe der Knötchen besteht in einem sehr reichlich entwickelten, mit van Gieson-Färbung gut darstellbarem, netzartigem Gerüstwerk aus kollagenen Fasern, in dessen Maschen eigentümliche große Zellen liegen, deren Auftreten charakteristisch für die ganze vorliegende Erkrankung ist; wir werden ihnen im gesamten hämatopoetischen System und auch in anderen Organen wieder begegnen. Größe und Form der Zellen wechseln außerordentlich; ja es besteht eine fast an bösartige Gewächse erinnernde Polymorphie. Die kleinsten Elemente übertreffen einen Leukocyten an Größe immerhin um das Mehrfache; andererseits bestehen wahre Riesenformen. In gleicher Weise wechseln Form und Größe der Kerne. Im all-

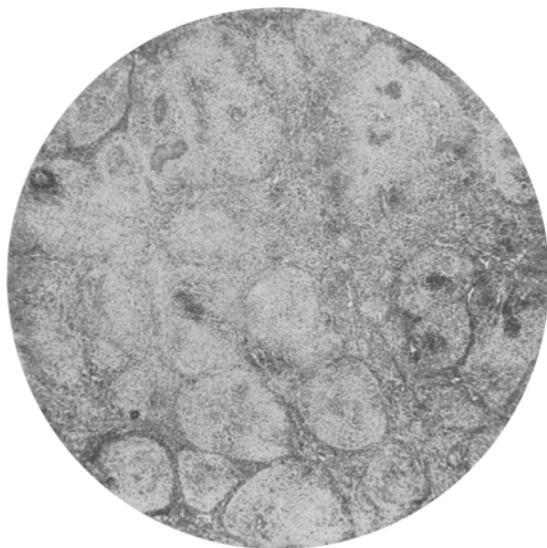


Abb. 4. Milz, Lupenvergrößerung. Nekrosen im Zentrum der Knötchen. Periarterielle Follikelreste. H.-E.-Präparat.

gemeinen sind letztere blaß gefärbt; das Chromatingerüst tritt wenig hervor. Deutliche Kernkörperchen werden vermißt. Meist ist der Kern randständig, von unregelmäßiger, länglicher Form, mit mehrfachen Einkerbungen versehen. Häufig begegnet man S- oder Z-förmigen oder ganz unregelmäßigen Kerngebilden, so daß es mitunter schwer fällt zu entscheiden, ob nicht mehrere Kerne vorhanden sind. Letzteres ist aber zweifellos oft der Fall; 5, 6 bis 10 Kerne sind deutlich zu zählen. Niemals jedoch begegnet man Zellformen, die Langhansschen oder Sternbergschen Riesenzellen gleichen. Auffallend häufig ist die Kernsubstanz in Form feinsten Chromatinbröckel zu erkennen, bei fehlender Kernmembran, aber sonst intakter Zelle. Teils handelt es sich wohl um atypische Mitosen, meist aber wohl um beginnende Karyorrhexis. Das Protoplasma der großen Zellen färbt sich stark mit Eosin, ist nahezu homogen oder zeigt eine feinwabige Struktur. Nur selten finden sich größere Vakuolen. Sehr viele Zellen, insbesondere die größeren Elemente, enthalten Protoplasmaeinschlüsse, meist Hämoglobin oder die Turnbull-Blau-

Reaktion gebendes körniges, braunes Pigment, seltener phagocytierte weiße und rote Blutzellen. Frei zwischen den großen Zellen liegen spärliche Blutelemente; nur in einzelnen Knötchen sind Erythrocyten in reichlicher Menge zwischen die Zellen eingestreut. Jedoch sei ausdrücklich bemerkt, daß die Knötchen selbst so gut wie vollkommen gefäßlos sind, was wohl ihre Neigung zu zentraler Nekrose verständlich macht. Mit Scharlachrot gefärbte Schnitte zeigen, daß insbesondere am Rande der Nekrosen die großen Zellen reichlich mit Fetttropfen beladen sind, aber auch an anderen Stellen ist dies nicht selten der Fall. Die Färbungen nach *Smith-Dietrich* und *Spielmeyer* waren negativ. Mit dem Polarisationsapparat waren in Spuren doppelbrechende Substanzen nachweisbar. Das Milzgewebe außerhalb der Knötchen besteht aus kernreichem Bindegewebe, das mit seinen parallel angeordneten Faserzügen gleichsam ein grobmäschiges Netzwerk darstellt, die Knötchen umspinnend, an Masse aber hinter letzteren vielfach zurücksteht. Es enthält auch die Trabekel, die an sich unverändert erscheinen. Ebenso finden wir hier zahlreiche venöse Sinus mit teils weitem, teils spaltförmigem, wie komprimiert erscheinendem Lumen und knopfförmig vorspringenden rundlichen oder länglichen Kernen der auskleidenden Endothelzellen, die selbst vollkommen normal sind. Frei im Lumen der Sinus und vereinzelt auch der in den Trabekeln verlaufenden größeren Venen begegnen wir jenen großen Zellen wieder, welche die Knötchen bilden. *Nirgends besteht der Eindruck, als entstünden sie aus den Endothelien der venösen Gefäße*; vielmehr handelt es sich wohl um eingeschwemmte Zellen. Mehr oder weniger zahlreich sind in den Bindegewebszügen runde lymphocytäre Elemente anzutreffen, vereinzelt auch Plasmazellen und eosinophile Leukocyten. Die infarktartigen Herde nahe der Oberfläche erwiesen sich als aus einem teils kern- und gefäßarmen, teils sehr gefäßreichen jugendlichen Narbengewebe zusammengesetzt. Von besonderem Interesse erschien uns die Frage nach der Herkunft der großen, knötchenbildenden Zellen. Die schon bei van Gieson-Färbung sehr deutlich hervortretende retikuläre Struktur der Knötchen legte von vornherein den Gedanken nahe, die sie zusammensetzenden großen Zellen als gewucherte retikuläre Zellen anzusehen. In diesem Sinne sprechen auch ihre ausgesprochenen phagocytären, lipoid- und pigmentspeichernden Eigenschaften. Den tatsächlich engen Zusammenhang zwischen den großen Zellen und dem Reticulum zeigt am besten die Silberimprägnation der Bindegewebsfibrillen und Gitterfasern nach *Bielschowsky-Maresch*. An den die Trabekel und venösen Sinus enthaltenden derbfaserigen Bindegewebszügen inseriert ein zierliches Gitterwerk tief schwarzer Fibrillen, dessen Maschen von den großen Zellen ausgefüllt werden. Letztere scheinen häufig noch in inniger Verbindung mit den Fibrillen zu stehen; mitunter liegen sie jedoch auch frei in den Maschenräumen (vgl. Abb. 5). Verglichen mit dem Reticulum einer normalen Milzpulpa ist das Gitterwerk in unserm Falle von ganz ungewöhnlich starker Ausbildung. Man hat den entschieden Eindruck, daß gleichzeitig mit der Hyperplasie der Reticulumzellen auch die Fasern übermäßig entwickelt sind. Sehr auffallend ist ein immer wiederkehrendes Verhalten des Reticulums, nämlich eine besonders gute Silberimprägnation und auch Verdickung der Fibrillen im Bereich der Nekrosen oder deren unmittelbaren Nachbarschaft. Offensichtlich handelt es sich um Quellungs Zustände, die dem Untergange vorausgehen; denn obwohl von größerer Widerstandsfähigkeit als die Zellen unterliegen schließlich auch die Fasern dem Gewebezzerfall. Chemische Umwandlungen vor dem Zugrundegehen zeigen sich auch darin, daß die Fasern sich gut mit der *Weigert* schen Fibrinfärbung darstellen lassen. Von Wichtigkeit war ferner, zu entscheiden, ob die Knötchenbildung von den Lymphfollikeln oder der Milzpulpa ausgeht. Erwähnt wurde bereits, daß der vereinzelte Befund von kleinen Arterien mit Lymphocytenmänteln im

Zentrum der Knötchen für erstere Entstehungsart spricht. Andere Bilder wiederum machen es hingegen wahrscheinlich, daß wohl vorwiegend die Pulpa an der Bildung der Knötchen beteiligt ist, so daß man wohl die Lymphocytenmängel um die Zentralarterien als Reste des von der vordringenden Pulpa verdrängten und atrophischen lymphatischen Gewebes auffassen muß.

Der mikroskopische Befund in den verschiedensten *Lymphknoten* ist im großen und ganzen stets der gleiche. Die normale Struktur ist fast vollkommen aufgehoben. Vereinzelt sieht man am Rande gelegene Follikel (Rindenknötchen) mit typischen Keimzentren. Markstränge sind andeutungsweise vorhanden. Beherrscht wird das Bild wiederum von jenen großen Zellen, die in der Milz die Knötchen bilden. Sie füllen einmal in dichtester Anordnung die stark

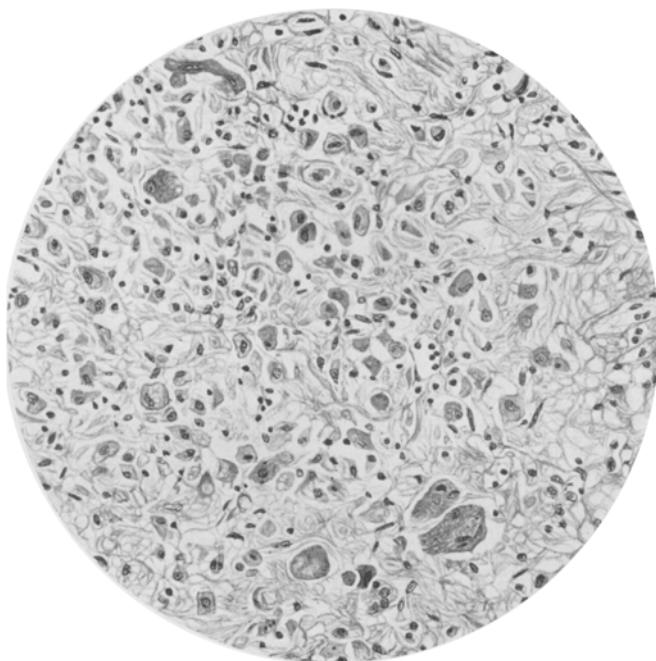


Abb. 5. Milz. Randpartie eines Knötchens mit sehr reichlichem Reticulum und zahlreichen „großen Zellen“ und mehrkernigen Riesenzellen. H.-E.-Präparat. Ölimmersion Leitz $\frac{1}{7}$ a. Okular 3.

erweiterten Randsinus aus und verbreiten sich durch das gesamte Mark in großen Nestern und Zügen, das lymphatische Gewebe mehr oder weniger vollständig zum Schwinden bringend. Helle, vielgestaltige Kerne, Mehrkernigkeit und acidophiles, reichlich vorhandenes Plasma sind auch für sie charakteristisch. Phagocytose und Pigmentspeicherung trifft man relativ selten an. Feinste sudanophile Tröpfchen enthält ebenfalls nur ein Teil der Zellen. Auch Nekrosen sind weit spärlicher vorhanden als in der Milz; in manchen Lymphknoten fehlen sie gänzlich. Vielfach, so besonders in den inguinalen, mesenterialen und retroperitonealen Drüsen begegnet man sehr zahlreichen, prall gefüllten Gefäßen, die infolge Einreißen — oder vielleicht „Aufspaltung“ (*Herzog*) — zu ausgedehnten Blutungen Veranlassung gegeben haben. Vereinzelt finden sich auch große, subkapsulär gelegene, wohl dem Randsinus entsprechende Räume, die prall mit Blut gefüllt sind. Bielschowsky-

Präparate zeigen nun deutlich, daß in erster Linie die Lymphräume vollgestopft sind mit den großen Zellen. Der Ort ihrer Entstehung ist zweifellos das Reticulum der Sinus bzw. der Lymphbahnen (vgl. Abb. 6); aber auch im Reticulum des lymphadenoiden Gewebes entstehen mehr vereinzelt große Zellen. Die den Lymphbahnen anliegenden Randteile der Follikel und Markstränge weisen ein verstärktes Reticulum argentophiler Fibrillen auf, in dessen Maschen große Zellen mit Lymphocyten untermischt liegen. Andererseits finden sich Herde gewucherter „großer Zellen“, innerhalb denen das Reticulum scheinbar fehlt. Offensichtlich handelt es sich hier um in die Lymphbahnen hinein abgestoßene Zellen, die den Zusammenhang mit dem Reticulum verloren haben. Die Entstehung der „großen Zellen“ aus Lymphocyten ist mit Sicherheit auszuschließen; vielmehr spricht alles

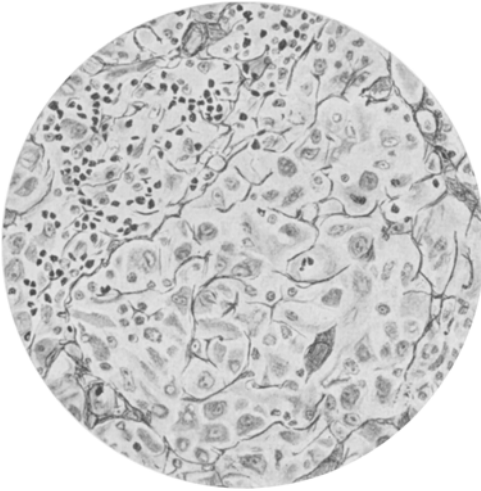


Abb. 6. Lymphknoten. Silberpräparat. Herdförmige Ansammlung „großer Zellen“, zwischen denen Reste des Reticulums erkennbar sind. Ölimmersion Leitz $\frac{1}{4}$ a. Okular 3.

dafür, daß sie auch in den Lymphknoten als Abkömmlinge retikulärer Zellelemente anzusehen sind. Die losgelösten und beweglich gewordenen „großen Zellen“ trifft man in zahlreichen Exemplaren in den Vasa efferentia und den Venen am Hilus der Drüsen an. Im gleichen Sinne wie die Lymphknoten sind auch die Peyerschen Haufen im unteren Dünndarm verändert, deren Schwellung ja schon makroskopisch sehr deutlich hervortritt. Infolge herdweiser Wucherung typischer „großer Zellen“ tritt das eigentliche lymphatische Gewebe stark in den Hintergrund, Riesenzellen und Nekrosen werden vermißt. Auch die Lymphfollikel der Appendix nehmen an dem eigentümlichen Umwandlungsprozeß teil.

In der gesamten Submucosa finden sich reichlich „große Zellen“ neben massenhaften Ansammlungen von eosinophilen Leukocyten. Im Gegensatz zum gesamten übrigen lymphatischen System fanden sich in den Tonsillen keine oder jedenfalls nicht sichere „spezifische Veränderungen.“ Nächst Milz und Lymphknoten beansprucht die Leber eine eingehende mikroskopische Analyse. Bei im allgemeinen gut-erhaltener Acinuszeichnung fällt zunächst eine Verbreiterung der periportalten Bindegewebszüge auf. Dieselben sind sehr zellreich und senden unregelmäßige Fortsätze in das Leberparenchym hinein. In größerer Anzahl finden sich neugebildete Gallengänge, teilweise solide Sprossen darstellend. Bei stärkerer Vergrößerung fallen einem sofort die zahlreichen, scheinbar frei in den Maschen des portalen Bindegewebes liegenden großen Zellen auf, die genau den in Milz und Lymphknoten beschriebenen gleichen. Neben ihnen finden sich spindelige, fibroblastenähnliche Zellen und ziemlich zahlreiche Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten, unter den eosinophil gekörnte überwiegen. Vereinzelt erkennt man auch isolierte vakuolige Leberzellen. Die Gallengänge enthalten vielfach Gallethromben. Die Verzweigung der Leberarterien sind unverändert. In den Pfortaderästen begegnet man zahlreichen „großen Zellen“, ebenso auch in den Lebervenen. Betrachtet man die Randpartien der vom periportalten Bindegewebe ausgehenden zelligen Wucherungen, so gewinnt

man durchaus den Eindruck, daß diese unter Zerstörung des Leberparenchyms vor sich gehen. Die Leberzellen sind hier blaß gefärbt, ihre Kerne pyknotisch; stellenweise sieht man nur noch Zellschatten. Aber auch mitten in den Läppchen treten umschriebene Nekrosen der Leberzellen auf, offensichtlich hervorgerufen durch Wucherung „großer Zellen“. Die Ubiquität der letzteren im ganzen Leberparenchym ist eine erstaunliche. Es zeigt sich nämlich bei genauerem Zusehen, daß sämtliche Capillaren dicht mit ihnen angefüllt sind. Sie liegen teils frei im Lumen, teils der Wand aufs engste an, so daß — zumal unveränderte Sternzellen so gut wie gänzlich vermißt werden — mit Sicherheit anzunehmen ist, daß es die hyperplastischen Capillarendothelien selbst sind, die abgestoßen hier in den Kreislauf gelangen. Zweifellos wird ein Teil von ihnen auch eingeschwenmt sein; das beweist ihr Vorkommen in den Ästen der Milzvene und der Pfortader. Auch in den Lebercapillaren trifft man oft mehrkernige Zellen und Riesenformen an. Wir zählten einmal bis zu 12 Kernen. Am auffallendsten treten auch gerade in der Leber die phagocytierenden Eigenschaften der großen Zellen in Erscheinung. Rote und namentlich weiße Blutkörperchen finden sich häufig als Zeileinschlüsse. Auffallend gering ist jedoch der Gehalt an Hämosiderinpigment. Außerordentlich lehrreiche Bilder ergeben wiederum die Silberimpragnationen nach *Bielschowsky-Maresch*. Die mächtig vergrößerten Sternzellen werden auf diese Weise fast elektiv zur Darstellung gebracht (vgl. Abb. 7); ihre engen Beziehungen zur Capillarwand treten an vielen Stellen deutlich hervor. Mit keiner anderen Färbung ließ sich auch so augenfällig zum Ausdruck bringen, wie die Endothelien selbst im hyperplastischen Zustand immer noch ihre ursprüngliche „Sternform“ — wenigstens andeutungsweise — beibehalten. Verglichen mit den „großen Zellen“ der Milz und Lymphknoten fällt ferner an ihnen auf, daß ihr Protoplasma eine sehr reichliche argentophile Körnelung besitzt. Scharlachrotfärbungen zeigen einen ziemlich reichlichen Fettgehalt der Leberzellen, während die gewucherten Capillarendothelien stets frei davon sind.

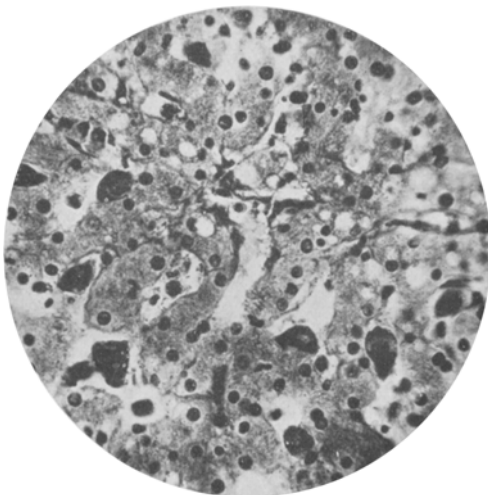


Abb. 7. Leber. Silberpräparat. Vergrößerte, zum Teil desquamiierte Kupffersche Sternzellen, die sich durch ihre dunkle Färbung gut von den Leberzellen abheben. Ölimersion Leitz $\frac{1}{4}$ a. Okular 3.

Unter den hämatopoetischen Organen war das *Knochensystem* dem makroskopischen Befund nach in besonders hervortretender Weise verändert. Dem entsprechen auch sehr tiefgreifende mikroskopische Veränderungen, die sowohl das Markgewebe wie die Knochensubstanz betreffen. Betrachten wir zunächst die Defekte im Schädeldach, so stellen wir fest, daß hier der Knochen völlig zur Einschmelzung gelangt ist. Geschieht dies manchmal unter Bildung einer etwas zackigen Grenze, so markiert diese sich doch stets außerordentlich scharf (vgl. Abb. 8). Manche Lücken erscheinen wie ausgestanzt mit dem Lochseisen. Die den Defekt überbrückende häutige Membran besteht aus einem sehr zellreichen

Gewebe, das nur in den dem erhaltenen Periost anliegenden Schichten einen größeren Faserreichtum aufweist. Ganz spärlich nur sind solche faserreiche, spindelige Zellen führende Gewebiszüge auch im Innern der Membran anzutreffen. Auf den ersten Blick fallen zahlreiche „große Zellen“ und Riesenzellen auf, die ihrem Aussehen nach zum Teil an Osteoclasten erinnern, letztere jedoch an Größe meist übertreffen. Andererseits finden sich Zellen, die durch die Randständigkeit der Kerne mehr dem *Langhansschen* Typ ähneln. Endlich begegnet man Formen mit vielen, ganz unregelmäßigen Kernen, die keinem der bekannten Typen zuzuzählen sind, auch von den *Sternbergschen* Riesenzellen abweichen. Es handelt sich um die gleichen „großen Zellen“, die in den bisher besprochenen Organen das histologische Bild beherrschen; nur daß hier im Knochen die Riesenformen unter ihnen besonders zahlreich vertreten sind. Von hämoblastischem Markgewebe ist keine Spur mehr zu erkennen. Zahlreiche rote Blutkörperchen liegen indessen zwischen



Abb. 8. Schädeldefekt. Randbezirk bei Lupenvergrößerung.

den großen Zellen verstreut, vereinzelt auch Leukocyten. Größere Ansammlungen von letzteren trifft man ab und zu in der Umgebung der ziemlich spärlich vorhandenen Gefäße, ebenso in den faserreichen Partien nahe der Oberfläche. Fast ausschließlich handelt es sich um Eosinophile. Bemerkenswert sind ferner zahlreiche kleine Nekrosen, in deren Umgebung die „großen Zellen“ mit Fetttropfchen finden sich häufig als Zelleinschlüsse. Die Einschlüsselung des Knochens geht auf dem Wege lacunärer Resorption durch Osteoclasten vor sich. In den Markräumen der den Defekten benachbarten Diplöe sieht man nun allenthalben den Beginn desjenigen Prozesses, der zum Knochenschwund führt, nämlich Wucherungsprozesse der Reticulumzellen; denn diese kommen wohl allein als Ursprungszellen der großen Zellelemente in Frage ganz in Analogie zu den Wucherungen der Reticulumzellen in Milz, Leber und Lymphknoten. Die Markräume der Diplöe enthalten aber stellenweise noch reichlich blutbildendes Mark mit kernhaltigen roten Blutkörperchen und myeloischen Zellen in allen Stadien der Ausreifung. Eine besondere Erwähnung verdienen die mikroskopischen Befunde an den ausgedehnten

Knochendefekten der Schädelbasis, insofern nämlich, als hier mit den großzelligen Wucherungen ausgedehnte Narbenbildung vergesellschaftet vorkommt. Untersucht wurde ein aus dem Keilbeinkörper stammendes Gewebsstück, das nur einige spärliche Knochenreste enthielt. Der Clivus Blumenbachi wird stellenweise von einer nur etwa 2—3 mm dicken Membran dargestellt, die mikroskopisch aus verdicktem Periost besteht, zwischen dessen beiden Blättern sich in schmäler Schicht, gleichsam komprimiert, typische, hämosiderinhaltige „große Zellen“ befinden. Frontalwärts nimmt alsdann das Keilbein an Dicke zu. Unter der stark verdickten Dura finden sich einige schmale Knochenspangen, von zahlreichen Osteoclasten in Howshipschen Lacunen angenagt. Spongiosabälkchen finden sich nur mehr an einer umschriebenen Stelle; von normalem Mark ist nirgends eine Spur zu sehen. Die Hauptmasse des ehemaligen Keilbeins wird teils von einem derbfaserigen, zellarmen Bindegewebe, teils von mächtigen, sehr faserarmen Zellanhäufungen gebildet. In letzteren wiegen stellenweise wiederum die „großen Zellen“ und vielkernigen Riesenzellen, häufig untermischt mit zahlreichen roten Blutkörperchen, vor. An anderen Stellen finden sich größere Lymphocytenansammlungen, und schließlich begegnet man faserreicheren Gewebszügen, die neben großen Zellen sehr reichliche spindelige Kerne aufweisen. Diese Faserzüge leiten über zu dem völlig ausgereiften, breite kollagene Bündel führenden Gewebe, das insbesondere an der dem Rachen zugekehrten Seite des Keilbeins unter dem stark verdickten Periost an die Stelle des Knochens getreten ist. Zwischen den Faserbündeln dieses Gewebes liegen immer wieder schmale, lang ausgestreckte Nester „großer Zellen“, mitunter auch isolierte, manchmal gruppenweise zusammenliegende Osteoklasten von ganz ungewöhnlichen Ausmaßen. Innerhalb der rein zelligen Gewebspartien finden sich Nekrosen; die großen Zellen sind fast überall stark verfettet. Auch den schmalen Kernen des Bindegewebes sind reichlich feinste Fetttropfen angelagert. Ein kleiner Bezirk mit gut erhaltenen Spongiosabälkchen führt zellreiches Fasermark, durchsetzt von „großen Zellen“. Sehr auffallend ist eine mächtige Verdickung der *Schleimhaut der Keilbeinhöhle*. Das submuköse Gewebe ist ödematös aufgelockert und enthält in besonders schönen Exemplaren zahlreiche „große Zellen“, deren Protoplasma ausgesprochen eosinophil ist und sehr reichliche Fetttropfen aufweist. Außerdem bemerkt man zahlreiche polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten, besonders in der Umgebung der Gefäße. Größere Herde von Knocheneinschmelzung fanden sich außer am Schädel nur noch an einigen *Rippen*, wodurch eine Fraktur bedingt war. Die mikroskopischen Bilder gleichen hier im wesentlichen den oben beschriebenen. Besonders hervorgehoben sei das gänzliche Fehlen von Knochenneubildung. Lediglich in Verdickungen des Periosts sowie Bildung eines kleinen periostalen, rein knorpeligen Callus kommt ein gewisses Regenerationsbestreben zum Ausdruck (vgl. Abb. 9).

Bemerkenswerte mikroskopische Veränderungen, die makroskopisch, wie erwähnt, sich lediglich in einer fleckigen Zeichnung der Spongiosa zu erkennen gaben, zeigen ferner die langen Röhrenknochen. Untersucht wurde die proximale Epiphyse und Metaphyse der Tibia. Hervorgehoben sei zunächst, daß hier die Knochen-substanz selbst vollkommen unverändert ist. Spongiosa und Compacta sind normal gebildet und zeigen nirgends Abbauvorgänge. Auch die Epiphysenlinie zeigt eine vollkommen regelrechte enchondrale Ossification. Das Knochenmark hingegen ist fast überall pathologisch verändert und zeigt nur an wenigen Stellen — so in der Epiphyse und innerhalb der Metaphyse, besonders in einer der Epiphysenlinie anliegenden schmalen Zone — die für das Alter der Leiche zu erwartende Beschaffenheit, d. h. myeloides Mark mit Jugendformen der roten und weißen Blutzellen und vereinzelte Megakaryocyten. In den übrigen Bezirken ist das blutbildende Gewebe mehr oder weniger stark durch die gewucherten Reticulumzellen

verdrängt. Alle Stadien dieses Prozesses lassen sich sehr schön gerade hier verfolgen. Es entsteht schließlich ein Gewebe, das in einem Netzwerk zarter kollagener Fasern-Zellen mit spindeligen Kernen, zahlreiche „große Zellen“ und Riesen-

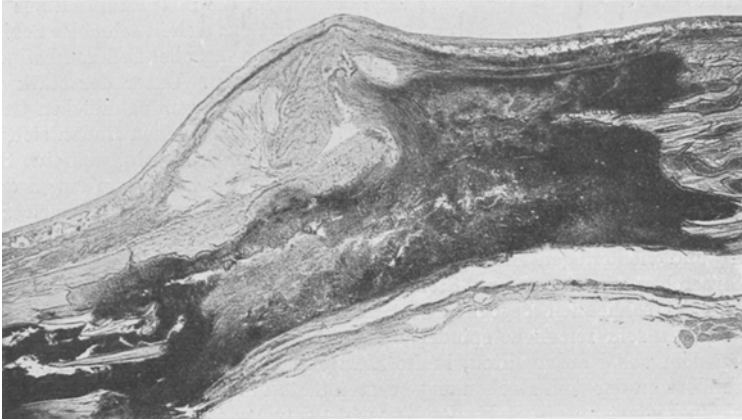


Abb. 9. Rippendefekt. Periostaler knorpeliger Callus. Lupenvergrößerung.

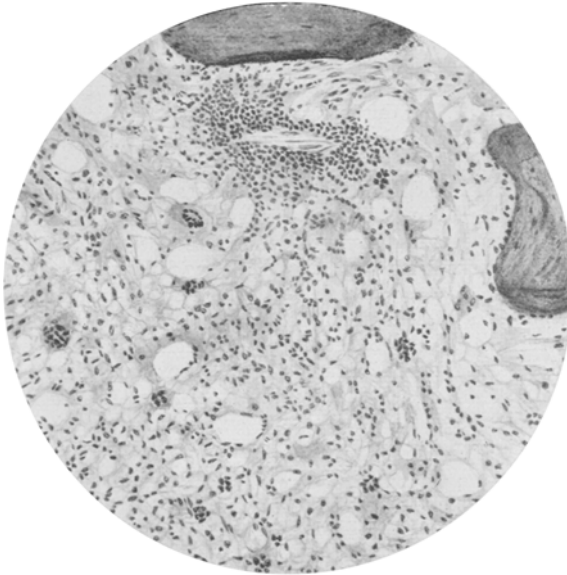


Abb. 10. Spongiosa der Tibia. Schwund des myeloischen Gewebes. Großzellige Wucherung der Reticulumzellen. Perivaskuläre Zellanhäufung. Zeiss-Apochromat 8 mm. Okular 3.

zellen enthält (vgl. Abb. 10), zwischen die nur spärliche Leukocyten (meist eosinophile), Lymphocyten und Plasmazellen sowie große Fettzellen eingestreut sind. Riesenzellen von ganz übermäßiger Größe (bis zu 50 Kerne enthaltend) mit reichlich phagocytierten roten und weißen Blutzellen sowie bräunlichen Pigmentschollen kommen

hier zur Beobachtung. Zumeist ist ihr Protoplasma auch aufs dichteste mit lipoiden Substanzen angefüllt, so daß die Fettfärbung mit Scharlachrot recht imposante Bilder liefert. Nekrosen fehlen. Kleine Arterien und capillare Gefäße sind von Zellmänteln, hauptsächlich aus Leukocyten sowie spärlichen Lymphocyten und Plasmazellen bestehend, umschichtet. Wiederum besondere Befunde ließen sich in den *Wirbelkörpern* erheben. Die Wucherungen der Reticulumzellen haben hier einen ausgesprochen herdförmigen Charakter. Schon makroskopisch erkennbaren, fleckförmigen, helleren Abschnitten entsprechen mikroskopisch ziemlich scharf abgegrenzte Herde, die vorwiegend aus „großen Zellen“ mit nur vereinzelt Riesensformen bestehen. Gefäße sind spärlich vorhanden. Hingegen liegen zahlreiche Erythrocyten frei zwischen den Zellen. Mehrfach begegnet man Nekrosen. Die Knochenbälkchen innerhalb der Herde erscheinen infolge lacunärer Resorption stark verschmälert. Das übrige Knochenmark der Wirbelkörper ist völlig intakt.

In verschiedenen Organen auch außerhalb des hämatopoetischen Apparates begegnet man den eigenartigen „großen Zellen“ wieder. So finden sich im *Pankreas* interstitielle zellige Herde, die unter Bindegewebsneubildung zum Parenchymuntergang führen und neben sehr reichlichen eosinophilen Leukocyten vereinzelte, aber durchaus typische „große Zellen“ enthalten. Letztere sind auch im interstitiellen Bindegewebe des *Herzmuskels*, stellenweise sogar ziemlich reichlich anzutreffen, und zwar in Gemeinschaft mit Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen, so daß man hier ebenso wie im Pankreas den Eindruck entzündlicher Veränderungen gewinnt. Die Herzmuskulatur ist teilweise stark verfettet. Auch in den weichen *Hirnhäuten* trifft man zahlreiche „große Zellen“, deren Protoplasma rote Blutkörperchen, Pigment und Lipoidtropfen enthält. Sie unterscheiden sich deutlich von den unter anderen Umständen nicht selten anzutreffenden Makrophagen der *Leptomeninges*. Da deutliche Beziehungen unserer „großen Zellen“ zu den Gefäßen nicht erkennbar sind, möchten wir es als sicher hinstellen, daß autochthone Entstehung und keine Emigration vorliegt. Im Gehirn selbst fanden sich abgesehen von mäßig starker Verfettung der Capillarendothelien keine Veränderungen. In der verdickten Wandung der Ureteren fanden sich mikroskopisch lediglich Anzeichen einer chronischen unspezifischen Entzündung.

Komplizierte und schwer zu deutende histologische Befunde haben wir in der *Lunge* vor uns. Wo gruppenweise lufthaltige Alveolen vorhanden sind, ist es zu einer starken Erweiterung derselben und zu einem Einreißen der Septen gekommen, so daß große, vielfach gebuchtete Räume entstehen, die mit einem niedrigen Epithel ausgekleidet sind. An anderen Stellen ist die alveoläre Struktur zwar noch einigermaßen gut erhalten; die Lungenbläschen sind jedoch mehr oder weniger dicht mit Zellen angefüllt, unter denen wir einen Teil wohl als desquamierte Epithelien ansprechen müssen. Vorwiegend aber handelt es sich um nicht zu verkennende „große Zellen“, die durch ihre Größe, die ausgesprochene Eosinophilie des Protoplasmas, die unregelmäßigen und oft in der Mehrzahl und Vielzahl vorhandenen Kerne sich deutlich von Alveolarepithelien unterscheiden. Leukocyten fehlen fast gänzlich. Außer spärlichem Luftgehalt ist mitunter etwas geronnene Exsudatflüssigkeit nachzuweisen. An vielen Stellen ist die normale Struktur vollkommen verwischt. In ganz unregelmäßig gestalteten Räumen, die streckenweise mit kleinen kubischen Epithelien ausgekleidet sind, und die ohne Zweifel miteinander kommunizierenden Alveolen entsprechen, finden sich dichte Anhäufungen „großer Zellen“, denen nicht selten Erythrocyten beigemengt sind. Andere, mehr spaltförmige Räume, die einen oft unterbrochenen Endothelbelag erkennen lassen, sind als Gefäße anzusprechen. Wiederum andere Hohlräume, deren Wandung ebenfalls zum Teil vollkommen zerstört ist, zeigen stellenweise deutliche Bronchialschleimhaut. Die Abgrenzung aller dieser Räume gegen das interstitielle Gewebe

ist somit oft unscharf. Letzteres ist stark verbreitert, mit Lymphocyten und auch „großen Zellen“ durchsetzt. Vereinzelt finden sich größere Lymphocytenansammlungen. Capillaren sind an vielen Stellen nicht mehr zu erkennen. Rote und spärliche weiße Blutzellen liegen regellos im Gewebe zerstreut. Sehr lehrreich sind nun Elastinfärbungen, weil sie die umfangreichen Zerstörungen des Lungengerüsts und vor allem die Verhältnisse an den Gefäßen gut zur Darstellung bringen. Es läßt sich auf diese Art nachweisen, daß offensichtlich nicht selten auch die Wandung der präcapillaren Gefäße zerstört ist. Das Lumen solcher Gefäße ist vollgestopft mit „großen Zellen“. Solche Bilder geben uns ohne weiteres deutliche Fingerzeige für die Pathogenese der in den Lungen vorliegenden Veränderungen. In Milz, Leber und Lymphknoten sahen wir regelmäßig die abführenden Gefäße „große Zellen“ enthalten, die naturgemäß mit dem Venenblut in die Aufzweigungen der Lungenarterien gelangen müssen und hier vermutlich infolge ihrer Größe leicht zu Capillarverstopfungen Veranlassung geben. Die ausgesprochene Fähigkeit der Zellen, Gewebe zu zerstören, haben wir ja überall, namentlich im Knochen, kennengelernt. So darf es uns nicht wundernehmen, daß es auch in der Lunge im Anschluß an die Capillarembolien gleichsam zu destruirenden Metastasen kommt ganz in Analogie zu denjenigen bösartiger Gewächse. Inwieweit autochthone Entstehung und selbstständige Vermehrung der einmal eingeschwemmten Zellen in Frage kommt, läßt sich natürlich schwer sagen.

Fassen wir das wesentliche Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung noch einmal kurz zusammen, so läßt sich etwa folgendes sagen. Es handelt sich in der *Milz* um nahezu gefäßlose, knötchenförmige Wucherungen eigentümlicher großer Zellen mit hellen, unregelmäßigen, ziemlich großen Kernen und reichlichem acidophilem Protoplasma, das häufig phagocytäre Einschlüsse (Zellen, Pigment) aufweist. Auch vielkernige Riesenzellen kommen vor. Die Zellen liegen in den Maschen eines sehr deutlich ausgeprägten bindegewebigen Reticulums und sind somit als *gewucherte Reticulumzellen* aufzufassen. Vielfach finden sich zentrale Nekrosen. Die Lymphfollikel sind bis auf kleine Reste geschwunden, die venösen Sinus um die Trabekel herum zusammengedrängt. Ihr Endothel ist unverändert; „große Zellen“ finden sich frei im Lumen. In der *Leber* liegt eine zellreiche Vermehrung des periportalen Bindegewebes vor, die mit Untergang von Leberparenchym einhergeht. Große Zellen vom Charakter der in der Milz beschriebenen und eosinophile Leukocyten sind an diesen Wucherungsvorgängen innerhalb der Glissonschen Scheide stark beteiligt. Gallengangswucherungen treten auf. Die Acini sind im allgemeinen gut erhalten; sehr auffallend ist jedoch eine Anfüllung der intraacinösen Capillaren mit „großen Zellen“, die, insofern sie im Zusammenhang mit der Capillarwand stehen, teilweise also sicherlich hyperplastische Sternzellen darstellen. Auch diese Zellen, die außer in den Capillaren auch in den Verzweigungen der Pfortader und der Lebervene gefunden werden, ähneln sehr den in der Milz vorkommenden und enthalten ebenfalls oft mehrere Kerne sowie phagocytäre Protoplasmaeinschlüsse. Unter besonders starker Wucherung „großer Zellen“ kommt es verschiedentlich zur Entstehung kleiner um-

schriebener Nekrosen der Leberzellen. Im Knochensystem treten ebenfalls großzellige Wucherungen retikulärer Zellen mit spärlicher Bindegewebsentwicklung auf unter Zugrundegehen des blutbildenden Markes und Einschmelzung des Knochens. Die höchsten Grade erreicht dieser Prozeß am Schädel und an den Rippen, während in den langen Röhrenknochen die Knochensubstanz intakt bleibt. Riesenzellen, meist vom Typ der Osteoclasten, mit reichlichen Lipoid- und Pigmentablagerungen sowie cellulären Einschlüssen finden sich in großer Anzahl. An der Schädelbasis kommt es schließlich zu fibröser Narbenbildung. In sämtlichen untersuchten *Lymphdrüsen* wird Schwund des lymphatischen Gewebes festgestellt, an dessen Stelle ausgedehnte Herde großzelliger Wucherungen treten, die vom Reticulum der Sinus und der Lymphbahnen ihren Ausgang nehmen. In derselben Weise sind die Peyerschen Haufen des unteren Dünndarms verändert. „Große Zellen“ finden sich außerhalb der hämatopoetischen Organe noch in der *Submucosa der Keilbeinhöhle*, im interstitiellen Gewebe des *Herzmuskels* und des *Pankreas*, in letzterem vergesellschaftet mit eosinophilen Leukocyten bei gleichzeitigem Schwund des Parenchyms. Vor allem aber kommt es in der Lunge zu massenhaften Ansammlungen „großer Zellen“, die hier offensichtlich mit dem Blutstrom der Lungenarterie eingeschleppt werden, die kleinen Gefäße verstopfen und in die Alveolen und das Zwischengewebe austreten, das Lungengerüst vielfach zerstörend.

Was nun die Deutung der pathologisch-anatomischen Befunde anlangt, so ist zunächst als aus mancherlei Gründen naheliegend die Frage zu diskutieren, ob eine *atypische Tuberkulose* vorliegt. Insbesondere kommen hier die Veränderungen in der Milz in Betracht, die ja schon makroskopisch ein an miliare Tuberkulose mit massenhafter Aussaat ungewöhnlich großer Knötchen erinnerndes Bild bot. Auch bei mikroskopischer Betrachtung muß auf den ersten Blick der Gedanke an tuberkulöse Knötchen auftauchen. Die ausgedehnten, durchaus wie Verkäsung aussehenden zentralen Nekrosen, die großen, Epitheloidzellen mitunter nicht unähnlichen Zellelemente bestärken diesen Eindruck. Hinzu kommt ein fast gänzlicher Mangel an Gefäßen. Aber die Übereinstimmung mit echten Tuberkeln ist doch eine mehr äußerliche. Es spricht dagegen das Aussehen der meisten „großen Zellen“: ihre Kernformen, der gut abgrenzbare, ausgesprochen acidophile Protoplasmaleib mit den mannigfaltigen phagocytären Einschlüssen, das Fehlen von Riesenzellen vom Langhansschen Typ. Auch das sehr gut ausgeprägte Reticulum, das an Deutlichkeit das normale Reticulum der Milz übertrifft, würde ein Tuberkel sicherlich vermissen lassen. Ferner fehlt eine lymphocytäre Randzone in der Peripherie der Knötchen. Sind somit die histologischen Bilder in der Milz als von den bei Tuberkulose vorkommenden abweichend zu bezeichnen, so gilt das um so

mehr von den Veränderungen in den Lymphdrüsen, in Leber und Knochenmark. Am ehesten könnte vielleicht das Vorkommen der „großen Zellen“ in den Alveolen der Lunge an eine beginnende käsig-pneumonie erinnern mit Rücksicht auf die bei letzterer stets zu beobachtenden großen Exudatzellen. Aber diese sehen doch anders aus, und die völlige Übereinstimmung der Zellen in den Alveolen mit denjenigen in den Lungengefäßen und den in anderen Organen vorkommenden läßt keinen Zweifel daran aufkommen, daß es sich in unserem Falle wohl lediglich um mit dem Körperven Blut eingeschwemmte Elemente handelt. Auch fehlt die Verkäsung vollkommen. Ebenso sind Knötchen aus tuberkulösem Granulationsgewebe an keiner Stelle in der Lunge zu beobachten. Schließlich waren alle Bemühungen, Tuberkelbacillen in Ausstrich- und Schnittpräparaten verschiedener Organe färbend nachzuweisen, von keinem Erfolge begleitet. Der Tierversuch war leider versäumt worden. Gegen die Diagnose Tuberkulose läßt sich aber auch das klinische Verhalten des Falles verwerten, indem der zweimal angestellte Pirquet negativ ausgefallen war.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der *Syphilis*. Vor allem die ausgedehnten Defekte am Schädeldach hätten vielleicht an eine solche denken lassen können. Allein schon das makroskopische Aussehen muß starke Zweifel an der Richtigkeit dieser Diagnose erwecken. Die angeborenen syphilitischen Schädeldefekte gehen stets mit einer Beteiligung des Periosts (Periostitis ossificans), meist auch der Dura mater einher, oder es kommt zu diffuser Hyperostose. Gerade das völlige Fehlen von Knochenneubildung ist charakteristisch für unsern Fall. Dasselbe gilt für die übrigen Veränderungen am Knochensystem. Der Prozeß geht lediglich vom Mark aus ohne die geringste Beteiligung des Periosts und ohne reparatorische osteoplastische Neubildung. Auch die Röntgenuntersuchung ließ überall schlanke Diaphysen erkennen. Ebenso wenig entsprechen die mikroskopischen Veränderungen am Knochen und auch an den übrigen Organen den Erscheinungsformen der angeborenen oder erworbenen Lues aus den bereits gegen die Tuberkulose geltend gemachten Gründen. Spirochäten konnten in Levaditi-Präparaten nicht nachgewiesen werden. Anamnese und negative WaR. (die zweifelhafte Reaktion im Liquor war technisch nicht einwandfrei) ließen auch bereits den Kliniker Syphilis ausschließen. Andere seltene Infektionen wie Lepra, Kala-Azar kommen auf Grund des klinischen und anatomischen Befundes ebenfalls nicht in Betracht.

Ernstliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen jedoch, wenn man sich die Frage vorlegt, ob vielleicht eine *Lymphogranulomatose* vorliegt. Das ungemein wechselnde Verhalten der Krankheitsäußerungen in klinischer und anatomischer Beziehung bei dieser Erkrankung ist zur Genüge bekannt und von vielen Untersuchern, so neuerdings wieder von

Lubarsch hervorgehoben worden. Das Vorkommen im frühen Kindesalter ist zwar ungewöhnlich, aber doch wiederholt beobachtet worden (*Hüttenbrenner*, *Hirschfeld*, *Lehndorff* u. a.). Nach der Statistik von *Fabian* ist das niedrigste Alter das von $5\frac{1}{2}$ Monaten. Sämtliche der in unserem Falle beteiligten Organe können auch von Lymphogranulomatose betroffen sein. Das gilt insbesondere für die Veränderungen am Knochensystem, dessen ungemein häufiges Befallensein bei vielen Sektionen in nicht hinreichendem Maße berücksichtigt werden dürfte. Freilich müßten wohl so imponierende Zerstörungen wie am Schädeldache unseres Falles zu den größten Seltenheiten gehören. Über schwere destruierende Prozesse, die sogar zu Spontanfraktur Veranlassung gaben, ist von *Beitzke* und *Askanazy* berichtet worden. Bezüglich der makroskopischen Veränderungen wurde bereits erwähnt, daß die Schnittfläche der Milz wenigstens stellenweise der für Lymphogranulomatose so charakteristischen „Bauernwurstmilz“ etwas ähnelte. Die feineren geweblichen Veränderungen in unserem Falle müssen allerdings als zum mindesten sehr ungewöhnlich bezeichnet werden trotz mancher Anklänge an Lymphogranulomatose, wie uns auch Herr Professor *Sternberg* bestätigte, dem wir für die Durchsicht einiger Schnitte zu Dank verpflichtet sind. Von den „Gewebstypen“, die *K. Ziegler* in seiner Monographie aufstellt, käme fast ausschließlich der zweite in Betracht. Für diesen ist das Fehlen der leukocyären Infiltration bezeichnend. Unter völligem Schwund des lymphatischen Gewebes in den Lymphdrüsen schwellen die lebhaft wuchernden retikulären und endothelialen Zellelemente und wachsen sich schließlich zu Riesenzellen vom Sternbergsehen Typ aus. Acidophilie des Protoplasmas wird mehrfach, so von *Hauck* und *Russell* hervorgehoben. Auch in unserem Falle ist sie sehr ausgesprochen, nur daß die Zellen im allgemeinen größer sind als für gewöhnlich bei der Lymphogranulomatose und die Riesenformen nur ganz ausnahmsweise den Sternbergschen Riesenzellen ähneln. Ungewöhnlich ist ferner die ganz vorwiegende Beteiligung der retikulären Zellen an den Wucherungsvorgängen, wie sie insbesondere an manchen Lymphknoten zutage tritt. Nirgends treten solche an den übrigen Zellelementen des Stützgewebes, wenigstens primär deutlich hervor. Wo Bindegewebsneubildung vorhanden ist, hat man vielmehr den Eindruck sekundärer Narbenbildung. Was speziell die Knochenveränderungen betrifft, so wäre in unserem Falle auch hier die geringe Neigung zu primärer bindegewebiger Umwandlung ungewöhnlich. Indessen besteht eine gewisse Übereinstimmung mit den histologischen Bildern, die *Askanazy* in einem Falle von sicher lymphogranulomatöser Wirbelcaries beschreibt. Die sehr auffälligen Wucherungsprozesse an den Kupfferschen Sternzellen der Leber sind auch bei Lymphogranulomatose bekannt. *K. Ziegler* spricht von desquamierten Endothelien mit

phagocytären Einschlüssen, die sich z. T. auch zu Riesenzellen umbilden und dann die Capillaren vollkommen ausfüllen. Er beschreibt auch miliare Degenerationsherde mit wuchernden großen Zellen, die nach den Abbildungen, die der Autor gibt, gut mit den von uns beobachteten Veränderungen übereinstimmen. Auf Beziehungen zur Lymphogranulomatose deutet schließlich das Vorkommen relativ zahlreicher eosinophiler Leukocyten hin, das in den Herdveränderungen der Leber, der Knochen und besonders des Pankreas festzustellen ist. So ergeben sich mancherlei verwandtschaftliche Züge mit der Lymphogranulomatose, die uns indessen in Anbetracht der gleichzeitig vorhandenen Abweichungen nicht ausreichend erscheinen, die Diagnose auf diese Erkrankung ohne Bedenken zu stellen.

Käme eine *leukämische Systemerkrankung* bzw. Pseudoleukämie in Frage? Wir glauben, dies bestimmt verneinen zu müssen. Weder das Blutbild noch die histologischen Organveränderungen sprechen in dem Sinne. Nirgends zeigen die großen Zellen das morphologische und färberische Verhalten unreifer weißer Blutelemente. Granula sind mit der panoptischen Färbung nach Pappenheim nicht nachzuweisen; auch die Dopa-Reaktion ist negativ. Zudem ist die Abstammung der Zellen von den Reticulumzellen der hämatopoetischen Organe, besonders im Knochenmark, so augenscheinlich, daß schon aus diesem Grunde eine leukämische Erkrankung auszuschließen ist.

Ähnlich liegen die Dinge bezüglich des *Myeloms*. Die herdförmigen Knochenveränderungen, namentlich im Schädeldach, legten bereits dem Kliniker und auch dem Pathologen bei der Sektion den Gedanken nahe, daß es sich um multiple Myelome handeln könnte. Dagegen sprach freilich von vornherein die starke Beteiligung der übrigen blutbildenden Organe, die nach *Isaac* freilich ausnahmsweise vorkommen soll. Die Diagnose Myelom mußte vollends ausscheiden, als die mikroskopische Untersuchung die Nichtübereinstimmung der wuchernden Zellen mit Blutelementen erwies.

Somit bleibt nur übrig, den eigentümlichen Krankheitsprozeß als *systemartige Hyperplasie retikulärer Zellen* zu bezeichnen und die Frage aufzuwerfen: Liegt eine *entzündliche Hyperplasie* vor, handelt es sich um Wucherungsvorgänge, die dem *echten blastomatösen Wachstum* nahe stehen, oder müssen wir endlich an eine auf vererbter konstitutioneller Basis beruhende morphologische und funktionelle Anomalie des retikuloendothelialen Stoffwechselapparates denken, ähnlich wie beim *Morbus Gaucher*? Bei diesem kommt es, wie neuere Arbeiten deutscher, holländischer und amerikanischer Autoren gezeigt haben, zu einer familiär auftretenden, das weibliche Geschlecht bevorzugenden systemartigen Hyperplasie retikulärer und wohl auch endothelialer Zellen in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark. Ausgedehnte destruieren-

de Prozesse im Knochensystem sind in jüngster Zeit von *Pick* beschrieben worden; über einen ähnlichen Fall berichtet *Zadek* in der Diskussion zu dem Vortrage von *Pick*. Bei der *Gaucherschen* Krankheit entstehen in den genannten Organen (aber auch nur in diesen) sehr große, blasige Zellen mit kleinen Kernen, deren Protoplasma einen eigenartigen Eiweißkörper und chemisch, nicht jedoch färberisch nachweisbare Lipotide enthält. Eine einzige Ausnahme hiervon macht scheinbar die Beobachtung *Siegmunds*, der in einem von ihm als Frühstadium des Morbus *Gaucher* angesprochenem Falle bei einem 9 Monate alten Mädchen Phosphatide in den hyperplastischen Reticulumzellen nach der *Smith-Dietrichschen* Methode färberisch nachweisen konnte. Auch wir waren anfangs geneigt, in Anbetracht der systemartigen Wucherung retikulärer Zellen unsern Fall als der Splenomegalie *Gaucher* sehr nahestehend anzusehen. Ein Vergleich mit mikroskopischen Präparaten einer echten *Gaucher*-Milz, die wir dem lebenswürdigen Entgegenkommen von Herrn Professor *L. Pick* verdanken, lehrte uns jedoch, daß wesentliche Unterschiede im histologischen Bilde bestehen. Herr Professor *Pick* selbst, der die Freundlichkeit hatte, einige unserer Präparate durchzusehen, lehnte die Diagnose Morbus *Gaucher* ebenfalls entschieden ab.

Es wäre weiterhin zu erwägen, ob die Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates in unserem Falle als echte Tumorbildung aufzufassen sei, etwa im Sinne diffuser Endotheliome, wie sie teils systemartig in Leber und Milz (*Pentmann*), teils isoliert in der Leber vorkommend (*B. Fischer*, *Löhlein*, *Kothny* u. a.), beschrieben worden sind. Die echte Blastomnatur der diffusen Endothelwucherungen erwies sich in diesen Fällen durch das gleichzeitige Vorhandensein teils kavernomartiger, teils sarkomatöser Geschwulstknoten. *Pentmann* spricht von diffuser Hamartie der Blutgefäßendothelien und erklärt das Vorkommen großer Zellen auch in der Milzpulpa mit einem Einwandern aus den in der Hauptsache befallenen Sinus, deren Endothelien sich in starker Wucherung und Desquamation befinden. Ebenso wuchern die Endothelien der Lebercapillaren unter Bildung bizarrer, syncytiumartiger Riesenzellen, die frei im Lumen erscheinen. Das Knochensystem war an der Gewebsefehlbildung nur insofern beteiligt, als sich im I. Lendenwirbel ein kleines kavernöses Hämangiom fand. Schon aus dieser Beschreibung geht hervor, daß im Falle *Pentmanns* ein wesentlich anderer Prozeß vorliegen hat als in unserem Falle, wo die Wucherung retikulärer Elemente im Vordergrund steht. Nirgends konnten wir Wucherungsvorgänge an den Sinusendothelien der Milz feststellen. Noch weniger lassen sich unsere Befunde mit den Beobachtungen von *B. Fischer* und den ihr nahestehenden von *Löhlein* und *Kothny* in Übereinstimmung bringen. Schon ein Blick auf die sehr lehrreichen Abbildungen *B. Fischers* lehrt, daß hier ganz andere Veränderungen vorliegen, an deren echtem Geschwulst-

charakter (stellenweise typisches Sarkom) kein Zweifel bestehen kann. Das Bemerkenswerte des Falles besteht darin, daß „der primäre geschwulstbildende Bezirk sich über ein ganzes Organ erstreckt“, d. h. man kann überall den Beginn der Tumorbildung an einer diffusen Hyperplasie der Gefäßendothelien beobachten. Aber es ist eben nur *eine* Zellkomponente, nämlich die Gefäßwandzelle der Lebercapillaren, die in geschwulstmäßige Wucherung gerät, während in unserem Falle zwar Elemente eines funktionell einheitlichen Systems, des sog. retikuloendothelialen Apparates, hyperplastisch werden und sich vermehren, es sich aber doch um verschiedenen Organen angehörige und morphologisch verschiedene Zellen handelt. Denn daß in Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark und vielleicht auch noch in anderen Organen eine Wucherung autochthoner Zellelemente vorliegt, ist als sicher anzunehmen. Geschwulstbildung eines so komplizierten Systems dürfte wohl zum mindesten als unwahrscheinlich anzusehen sein.

Nur spärliche Beobachtungen über systemartige Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates bzw. seiner beiden Komponenten (der retikulären und endothelialen Zellen) liegen in der Literatur vor, wenn wir vom Morbus *Gaucher* absehen und jenen systemartigen Lipoidzellhyperplasien, wie sie bei diabetischer Lipämie (*W. H. Schultze, Lutz*) und bei experimenteller Cholesterinämie (*Anitschkow*) beobachtet worden sind. Es ist da zunächst der vielumstrittene Fall von *Anna Borissowa* anzuführen, der von der Autorin fälschlich für den Morbus *Banti*, von anderer Seite ebenso zu Unrecht für den Morbus *Gaucher* in Anspruch genommen ist. Der riesige Milztumor einer 52jähr. Frau zeigte mikroskopisch eine geringe Fibroadenie und große Zellen in den venösen Sinus und spärlich auch in der Pulpa, die von der Verfasserin als gewucherte und desquamierte Gefäßendothelien aufgefaßt werden. Die gleichen großen Zellen, die nur einen kleinen Protoplasmaleib besitzen und sich nicht zu Riesenzellen ausbilden, finden sich auch in den stark erweiterten Lebercapillaren und im Knochenmark. Die Lymphdrüsen waren nicht verändert. Die Befunde weichen somit in wesentlichen Punkten von den unsrigen ab, ein Eindruck, der durch einen Vergleich mit den der *Borissowa*schen Arbeit beigegebenen Abbildungen noch bestärkt wird. Größere Übereinstimmung mit unserem Falle zeigt hingegen eine kürzlich von *Goldschmid* und *Isaac* mitgeteilte Beobachtung, die eine 54jähr. Frau betrifft. Die 1780 g schwere Milz zeigte makroskopisch auf der Schnittfläche ein ziemlich gleichmäßiges grau-rotes Aussehen, keine Einlagerungen. Mikroskopisch ist die Struktur vollkommen verwischt; die Follikel sind geschwunden. Die Pulpa enthält im wesentlichen Gefäßräume, die von großen Zellen angefüllt und umgeben sind. Unter diesen fallen sehr zahlreiche Riesenzellen auf, die das Bild völlig beherrschen. Sie enthalten einen großen oder mehrere

kleine Kerne von unregelmäßigen Formen; der Protoplasmasaum ist schmal, gut mit Eosin färbbar. Die venösen Sinus und größeren Gefäße haben kubische Endothelien, die in lebhafter Desquamation begriffen sind. In der ebenfalls beträchtlich vergrößerten Leber, deren Läppchenstruktur jedoch im allgemeinen gut erhalten ist, enthalten die Capillaren ebenfalls sehr zahlreiche Riesenzellen mit bizarren Kernformen, so daß megakaryocytenähnliche Gebilde entstehen. Diese Zellen werden ebenso wie die Riesenzellen in der Milz von den Gefäßendothelien abgeleitet. Auch im Knochenmark wird das mikroskopische Bild beherrscht von Riesenzellen gleichen Aussehens, die hier ganz besonders zahlreich sind. Die Lymphknoten sind nirgends verändert. Die Verfasser fassen den Prozeß auf als systemartige Endothelhyperplasie des hämatopoetischen Apparates und betrachten ihn als einen Analogon zur *Gaucher-Schlagenhauferschen* Erkrankung, „mit dem Unterschied, daß bei dieser eine Proliferation der retikulären Zellen der blutbildenden Organe eingetreten ist, bei der von uns (*G.* und *I.*) beschriebenen eine solche der Endothelien.“ Es wird damit ein neuer Krankheitstypus aufgestellt, zugleich aber dargestellt, daß zu den Fällen von *Borissowa*, *Pentmann*, *B. Fischer*, *Löhlein*, *Kothny* u. a. einerseits, zu den leukämischen Erkrankungen andererseits verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. Letztere werden damit begründet, daß „die Endothelien der extramedullären hämatopoetischen Organe . . . wahrscheinlich die Stammzellen des auf pathologische Reize in diesen gebildeten myeloiden Gewebes“ seien. Im Falle von *Goldschmid-Isaac* wären somit die Stammzellen selbst gewuchert ohne weitere Differenzierung. Der Unterschied zwischen den Befunden der genannten Autoren und unserem Falle besteht in erster Linie darin, daß im Falle von *Goldschmid* und *Isaac* ebenso wie in dem von *Borissowa* ausschließlich die Gefäßwandzellen wuchern. Ausdrücklich wird von den ersteren hervorgehoben, daß das Milzreticulum und die Gitterfasern der Leber in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit den pathologischen Zellen stehen. Auch die Morphologie der Zellen ist abweichend. Die Kern-Plasma-Relation in jenen großen Zellen ist im Gegensatz zu unserem Falle sehr zugunsten der Kerne verschoben. Insbesondere scheinen die Riesenzellen wesentlich anders geartet zu sein. Nirgends beobachteten mir megakaryocytenähnliche Formen. Herr Professor *Goldschmid* bestätigte uns, daß seine Befunde mit den unserigen nicht zu identifizieren seien.

Somit scheint es fast, als stehe unsere Beobachtung ohne Beispiel in der Literatur da. Wenn es überhaupt angängig ist, sich über *Ätiologie*, *Pathogenese* und *Wesen* der eigenartigen Systemerkrankung bestimmtere Vorstellungen zu bilden, so sind wir, wie schon im Titel und in der Einleitung angedeutet wurde, am ehesten geneigt, den Prozeß als einen *granulomartigen* aufzufassen und somit in die Reihe der sogenannten

„spezifischen Entzündungen“ zu stellen. Unter diesen scheint es namentlich die *Lymphogranulomatose* zu sein, mit der unser Krankheitsprozeß einige charakteristische Merkmale gemeinsam hat, wie ausführlich dargelegt wurde. Tatsächlich sind in einigen Organen, so in Leber, Knochenmark, Pankreas und im Herzen Anzeichen von *Entzündung* vorhanden. Das Vorwiegen der eosinophilen Leukocyten ist ja auch gerade für die Lymphogranulomatose sehr bezeichnend. Auffallend bleibt gewiß die Beteiligung des hämatopoetischen Systems oder genauer gesagt des retikuloendothelialen Apparates in seiner gesamten Ausdehnung und innerhalb desselben wiederum die vorwiegende Wucherung einer bestimmten Zellart, nämlich der retikulären Zellen. Allein wir sehen ja auch, wie gerade bei der Lymphogranulomatose und in gewisser Hinsicht auch bei der Tuberkulose und Syphilis das gleiche System Lieblingssorte darstellt, und wie beim Aufbau der spezifischen Granulationsgeschwülste sich gerade endotheliale bzw. retikuloendotheliale Elemente beteiligen, indem sie sich zu großen epithelioiden Zellen und Riesenzellen umbilden. Schließlich lassen sich die ausgedehnten Nekrosen — namentlich in den Knötchen der Milz — am einfachsten als Auswirkung eines infektiös-toxischen Momentes erklären. Den Nachweis des Erregers müssen wir freilich schuldig bleiben. Alle Bakterienfärbungen ergaben ein negatives Resultat, insbesondere ließen sich keine Tuberkelbacillen, keine Spirochäten und auch keine *Much*schen Granula auffinden. Eine bedauerliche Lücke in unserer Untersuchung stellt der unterbliebene Tierversuch dar. Möglich, daß mit seiner Hilfe sich die eigenartige Affektion doch als tuberkulöser oder jedenfalls infektiöser Natur entpuppt hätte. Der mutmaßliche Erreger — wenn wirklich ein solcher im Spiele sein sollte — würde ja zweifellos kein neues, unbekanntes Virus darstellen. Es würde sich vielmehr nur um eine besondere Art der Reaktion handeln, mit welcher der Organismus auf die eingedrungene Schädlichkeit anspricht. Weniger die Besonderheit des Virus als eine wohl konstitutionell bedingte, eigenartige Reaktionsfähigkeit des betroffenen Individuums stellt hier das ausschlaggebende Moment dar.

Angesichts dieser Ergebnisse der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung erscheint das *klinische Bild* der Erkrankung einheitlich und verständlich. Die pathologischen Organbefunde an Milz, Leber, Lymphknoten und besonders die großen Knochendefekte am Schädeldach sind genetisch auf einen Prozeß zurückzuführen, der überall in gleicher Weise eklatant hervortritt und zu einer Hyperplasie der betroffenen Organe bei gleichzeitigem Schwund des spezifischen Parenchyms geführt hat oder führt. Auf Grund dieser Tatsachen werden wir auch die hochgradige Anämie, der das Kind schließlich erlegen ist, besser verstehen, insofern wir annehmen müssen, daß infolge der pathologi-

sehen Zellwucherung im Mark aller untersuchten Knochen eine Verringerung des produzierenden Parenchyms zustande gekommen ist. Dabei ist ein weiterer Faktor nicht auszuschließen, nämlich eine vermehrte Zerstörung der Roten durch stärkere Erythrophagie der gewucherten Zellen, die ebenfalls in allen Organen beobachtet werden konnte. Doch ist dabei zu betonen, daß diesem Umstand sicher die hervorragendste Rolle nicht zuzusprechen ist. Würde die Anämie durch eine vermehrte Zerstörung der Roten zustande kommen, so müßte die Eisenspeicherung der retikulären Zellen ganz andere Grade annehmen, denn sie gibt ja in gewissem Sinne einen Maßstab für den durch die Tätigkeit der Makrophagen abgebauten Blutfarbstoff — d. h. für die Blutmauserung — ab. Außerdem spricht gegen eine solche Annahme das Fehlen von Urobilin und Urobilinogen im Harn. Da die eisenhaltigen Zellen jedoch verhältnismäßig spärlich sind, so können wir einen erhöhten Blutabbau nicht als ursächlich für das Zustandekommen der Anämie ansehen. Wir können aber um so deutlicher in den mikroskopischen Bildern feststellen, wie das blutbildende Parenchym des Knochenmarks zugunsten der gewucherten Zellelemente stark reduziert ist, und werden daher verstehen, daß eine quantitativ gestörte Blutbildung festzustellen war. Die qualitative Änderung des Blutbildes ist dagegen schwieriger zu verstehen. Sie war es ja auch, die zunächst im Zusammenhang mit der stark vergrößerten Leber und Milz an eine Jacksch-Hayem'sche Anämie denken ließ, obwohl die Einreihung aller Symptome, vor allem der Schädeldefekte, dieser Diagnose erhebliche Schwierigkeiten in den Weg legten. Obgleich das genannte Krankheitsbild ätiologisch noch nicht geklärt ist und die allerverschiedensten Ansichten dafür herangezogen worden sind, die allerdings alle eine primäre Blutschädigung annehmen (*Aschenheim* und *Benjamin*, *Kleinschmidt*, *Schwenke* u. a.), haben wir durch die tierexperimentellen Arbeiten von *Reckzeh* einen besseren Einblick in die eigenartigen Verhältnisse der Regeneration des Blutes, vor allem in bezug auf die Leukocytose bei dieser Erkrankung erhalten. *Reckzeh* konnte zeigen, daß ganz allgemein junge Tiere auf hämolysierende Gifte mit einer enormen Leukocytose reagierten, wobei das Bild dieser Erkrankung entsteht, mit Bildung neuer blutbildender Herde in Leber, Milz und Lymphknoten, während bei älteren Tieren das Bild der Perniciosa zustandekommt. Auf Grund dieser Untersuchung bezeichnet *Naegeli* die Anaemia pseudoleucaemica infantum als eine „in dieser Weise nur in den ersten Lebensmonaten mögliche Variante jeder beliebigen Anämie“. So werden wir auch verstehen, daß gelegentlich bei jungen Kindern ein ähnliches Blutbild in Fällen beobachtet wird, wo, wie im vorliegenden, die enorme Schwellung der Leber, Milz und Lymphknoten gar nicht auf die Bildung neuer Blutbildungsherde zurückgeführt werden kann, denn eine solche war in den histologischen

Bildern nicht festzustellen. Auch *Fahr* und *Stamm* machten eine ähnliche Beobachtung bei einem Falle von Gaucherscher Krankheit. Im übrigen betrifft die mangelhafte Regeneration nicht allein die Roten, sondern macht sich auch in der Zahl der Blutplättchen geltend. Sie sind prozentual etwa im gleichen Verhältnis vermindert wie die roten Blutkörperchen, und es ist denkbar, daß die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese, die sich in den letzten Tagen ante exitum bemerkbar machten, auf diesen Umstand zurückzuführen sind. Wie oben schon erwähnt, bereitete das stark wechselnde Verhalten der Leukocyten der Diagnose Schwierigkeiten, insofern bei verschiedenen Zählungen Leukocytose und Leukopenie abwechselten, obgleich neu aufgetretene infektiöse Prozesse nicht nachzuweisen waren. Einen bezüglich der Leukocyten konstanten Blutbefund scheint demnach das vorliegende Krankheitsbild nicht aufzuweisen. Nach all dem können wir die Anämie nicht als eine primäre auffassen, sondern müssen annehmen, daß es sich um eine durch die enorme Wucherung der retikulären Zellen bedingte Reduktion des blutbildenden Parenchyms handelt, das nun seinerseits noch versucht hat, den Verlust so gut wie möglich auszugleichen. So werden wir auch die teilweise recht beträchtliche Zahl kernhaltiger Roter verstehen können.

Im ganzen betrachtet gehört der Fall klinisch in die Gruppe der Pseudo-leukämien, wenn es überhaupt noch angebracht ist, bei dem vollkommen eindeutigen histologischen Befund diesen Ausdruck anzuwenden. Es erscheint uns aber lehrreich und wichtig, auf die in vielen Punkten bestehende Analogie hinzuweisen, die das Krankheitsbild mit dem der Leukämie hat. Von vornherein sei hier betont, daß wir nicht an ein proleukämisches Stadium einer Myelose oder Lymphadenose denken. An keiner Stelle konnte in den mikroskopischen Bildern irgendein Anhaltspunkt dafür gewonnen werden, daß wir es mit Zellen der myeloischen oder lymphatischen Zellreihe oder Übergängen zu solchen zu tun hatten. Vor allem fiel auch die Oxydasereaktion in allen Schnitten negativ aus. Wir konnten dagegen feststellen, daß es sich um eine besondere Zellgruppe handelte — nämlich um die histiocytären Zellen —, der die teilweise erhebliche Vergrößerung der Organe des hämatopoetischen Systems zur Last zu legen war, so daß der Ausdruck „Systemerkrankung“ uns berechtigt erscheint. Wie bei der Myelose und Lymphadenose das histologische Bild der hämatopoetischen Organe eine vollkommen verwischte Struktur zeigt infolge der diffusen Zellinfiltrate der myeloischen oder lymphatischen Reihe, so war im vorliegenden Falle ganz dasselbe zu beobachten, nur daß es sich nicht um die genannten, sondern um die histiocytären Zellen handelte. Der Übertritt dieser Zellen ins Blut war in den mikroskopischen Schnitten des Knochenmarks, der Leber, der Milz und der Lymphdrüsen einwandfrei zu ver-

folgen. Bei dieser Betrachtung gewinnt der Blutbefund erneut an Bedeutung, vor allem insofern, als sich in jüngster Zeit eine trialistische Auffassung in der Bewertung der Entstehung des weißen Blutes Geltung verschafft hat. Diese versucht, die Monucleären des Blutes als ein drittes Zellsystem von den myeloischen und lymphatischen Zellen abzusondern, dessen Mutterzellen die Zellen des retikuloendothelialen Apparates darstellen sollen. Vor allem hat *Kiyono* mit seinen Untersuchungen über die vitale Carminfärbung sehr zur Klärung dieser Frage beigetragen. Er konnte nachweisen, daß sich im strömenden Blute bei starker Speicherung vital gefärbte Zellen finden lassen, die in ihrem Aussehen vollkommen den Monucleären, andererseits den Retikuloendothelien gleichen. Da sie auch in den Venen der Organe, in denen der R.-E.-Apparat am stärksten entwickelt ist — wie Milz, Leber, Knochenmark — in größter Zahl zu finden waren, so nahm er an, daß es sich bei den Mononucleären des strömenden Blutes um abgelöste Retikuloendothelien handelte. Für diese Ansicht waren gewisse klinische Belege teils vorhanden, teils wurden sie in der folgenden Zeit beigebracht. So wurde von *Reschad* und *Schilling* gleichzeitig mit der Arbeit *Kiyonos* eine Monocytenleukämie beschrieben und ihre Ansichten später von *Hirschfeld* und *Bingel* bestätigt. Gewöhnlich ging der ablosen und relativen Monocytose eine Vermehrung der Zellen des R.-E.-Apparates parallel, an denen Wucherung und Ablösungserscheinungen deutlich festzustellen waren. Am ausgeprägtesten fand sich dieses Bild in einem Fall von Stammzellenleukämie, der von *Ewald* beschrieben und als leukämische Retikuloendotheliose aufgefaßt wurde. Als Anhänger der unitaristischen Auffassung leitet er die im Blut gefundenen Stammzellen von den Retikuloendothelien ab, da er in den diesen Apparaten beherbergenden Organen ausgeprochene Proliferation und Ablösungserscheinungen der betreffenden Zellen feststellen konnte. *Ewald* will auch die Monocytose *Schillings* als Retikuloendotheliose aufgefaßt wissen. Doch sind unseres Erachtens die Befunde insofern nicht übereinstimmend, als die Stammzellen bei der Oxydasereaktion eine gleichmäßige, starke Granulierung aufwiesen, während von *Kiyono* und *Schilling* der negative Ausfall der Oxydasereaktion immer wieder betont worden ist. Es erscheint uns daher fraglich, ob der von *Ewald* beschriebene Fall in diese Gruppe gehört, und wir halten es wohl für möglich, daß es sich um einen jener Fälle handelt, die der Myoblastenleukämie nahestehen oder in sie übergehen. Die Wucherungserscheinungen am R.-E.-Apparat sind allerdings dabei sehr auffällig. *Schilling* hält auch in einer weiteren Arbeit an der trialistischen Auffassung fest und betont diesen Standpunkt bezüglich der bei chronischen Infektionen und septischen Erkrankungen auftretenden Monocytosen. Im Gegensatz dazu glaubt *Naegeli*, daß die Monocytenleukämie oft nur eine vorübergehende Anfangsstufe der

Myeloblastenleukämie darstellt, in die sie nach genügend langer Dauer übergeht. Wir sehen, eine einheitliche Auffassung über die Herkunft der Mononucleären des strömenden Blutes ist in keiner Weise erzielt, wenn auch experimentell und klinisch gut gestützte Befunde für die Abstammung derselben vom R.-E.-Apparat sprechen. Wie wir nun oben mehrfach feststellten, handelt es sich im vorliegenden Fall um eine ganz erhebliche Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates, bei der einwandfrei der Übertritt der Zellen in die Blutgefäße beobachtet werden konnte. Wo sind diese Zellen geblieben, da sie in erheblicher Menge nicht im peripheren Blut angetroffen wurden? Die histologische Untersuchung der Lungenstücke geben uns u. E. darauf eine Antwort und bestätigen die Auffassung von *Aschoff* und *Kiyono*, nach der ein großer Teil der gespeicherten Mononucleären des venösen Blutes in den Lungencapillaren abgefangen werden. *Kiyono* hat deshalb von Pseudospeicherung der Lungen, in denen der R.-E.-Apparat normalerweise nur gering entwickelt ist, gesprochen, eine Ansicht, die von *Nissen* später geteilt worden ist. Wir halten es für sehr wohl möglich, daß die ins Blut übergetretenen Zellen auch in unserem Falle in den Lungencapillaren zum größten Teil abgefangen worden sind, und möchten glauben, daß eine Untersuchung von Venenblut aus Leber, Milz, Lymphknotenvenen oder der Vena cava andere Resultate gehabt hätte. Den gewucherten retikulären Zellen genau gleichende Zellen haben wir im Capillarblut jedenfalls nicht beobachten können. Infolgedessen halten wir uns nicht für berechtigt, im vorliegenden Fall von einem leukämischen oder proleukämischen Stadium einer Retikuloendotheliose zu sprechen. Die Mononucleären hielten sich bei den meisten Zählungen in normalen Grenzen oder waren nur wenig vermehrt. Nur bei einer Untersuchung wurde eine Zahl von 21% gefunden, worunter allerdings die großen Lymphocyten mit eingerechnet wurden. Leider wurde bei dieser Zählung die genaue Differenzierung versäumt. Ein weiterer Faktor scheint uns aber dafür zu sprechen, daß die Mononucleären des Capillarblutes im vorliegenden Falle mit den gewucherten Zellen der Organe nicht übereinstimmen, das war die Basophilie des Protoplasmas der ersteren bei May-Grünwald-Giemsafärbung im Gegensatz zur Acidophilie der gewucherten Retikuloendothelien bei der panoptischen Färbung im Schnitt nach Pappenheim. Stammzellen im Sinne von *Ewald* waren im peripheren Blut nicht vorhanden. So müssen wir feststellen, daß im vorliegenden Falle, trotz weitgehender Übereinstimmung, eine leukämische oder proleukämische Systemerkrankung der dritten Zellreihe des weißen Blutes nicht vorliegt, wenn auch mancherlei Parallelen zu den entsprechenden Stadien einer Myelose oder Lymphadenose bestehen und auch hier ein chronischer Infekt unbekannter Art wahrscheinlich für die gewaltige Hyperplasie verantwortlich zu machen ist.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Anitschkow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — ²⁾ *Aschenheim* und *Benjamin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909. — ³⁾ *Aschoff* und *Kiyono*, Fol. haematol. **15**, H. 3. 1913. — ⁴⁾ *Askanazy*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 18. Tag. 1921, S. 78. — ⁵⁾ *Beitzke*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 13. Tag. 1909, S. 224. — ⁶⁾ *Borissowa*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. — ⁷⁾ *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen, S. 421. Berlin 1920. — ⁸⁾ *Ewald*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 222. — ⁹⁾ *Fabian*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **22**, 145. 1911. — ¹⁰⁾ *Fahr* und *Stamm*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **26**. — ¹¹⁾ *Fischer, B.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 399. 1913. — ¹²⁾ *Goldschmid* und *Isaac*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 291. 1922. — ¹³⁾ *Gräff*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125/126**. 1918. — ¹⁴⁾ *Hauck*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, 225. 1918. — ¹⁵⁾ *Hirschfeld*, Fol. haematol. **15**, 183. 1913. — ¹⁶⁾ *v. Hüttenbrenner*, Jahrb. f. Kinderheilk. **4**, 157. 1871. — ¹⁷⁾ *Isaac*, Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. **14**. 1920. — ¹⁸⁾ *de Josselin de Jong* und *Siegenbeek van Heukelom*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**, 598. 1910. — ¹⁹⁾ *Kaznelson*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. 1919. — ²⁰⁾ *Kleinschmidt*, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**. 1916. — ²¹⁾ *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — ²²⁾ *Lehndorff*, Jahrb. f. Kinderheilk. **67**, 430. 1908. — ²³⁾ *Lehndorff*, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. 1904. — ²⁴⁾ *Lubarsch*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 18. Tag. 1921. — ²⁵⁾ *Lutz*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 273. 1914. — ²⁶⁾ *Mandelbaum* und *Downey*, Fol. haematol. **20**, H. 3, S. 139. 1916. — ²⁷⁾ *Matsui*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 271. 1915. — ²⁸⁾ *Naegeli*, Blutkrankheiten. Berlin und Leipzig 1919. — ²⁹⁾ *Nissen*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**. 1922. — ³⁰⁾ *Pentmann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916. — ³¹⁾ *Pick*, Med. Klinik 1922, Nr. 44. — ³²⁾ *Reckzeh*, Zeitschr. f. klin. Med. **54**. — ³³⁾ *Reschad* und *Schilling*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36, S. 1981. — ³⁴⁾ *Risel*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1909. — ³⁵⁾ *Rösle* und *Yoshida*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**, 110. 1909. — ³⁶⁾ *Russell*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 516. 1914. — ³⁷⁾ *Schilling*, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Nr. 88, S. 377. — ³⁸⁾ *Schlagenhauer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187**, 32. 1907. — ³⁹⁾ *Schultze*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 15. Tag. 1912. — ⁴⁰⁾ *Schwenke*, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. **88**, 1918. — ⁴¹⁾ *Siegmund*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges., 18. Tag. 1921. — ⁴²⁾ *Sternberg*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. usw. Bd. **9**. II. 1903. S. 502. — ⁴³⁾ *Westhues*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — ⁴⁴⁾ *Ziegler, K.*, Die Hodgkinsche Krankheit. Jena 1912