

(Aus dem Leningrader Staatsinstitut für Tuberkuloseforschung. — Direktor: Prof. *A. Sternberg*. Vorstand der Pathologischen Abteilung: Prof. *Th. Syssojew*.)

## Ein Beitrag zur Frage der Hämopoese im Nierenbecken.

Von

Dr. Maximilian Mandelstamm.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juni 1924.)

Unter extramedullärer Blutbildung versteht man das Auftreten von Hämopoese in verschiedenen Organen eines erwachsenen Organismus, die normalerweise keine Stätten der Blutbildung aufweisen. Dabei kann es sich handeln, entweder um das gleichzeitige Auftreten aller Elemente des Knochenmarkes, also der Myelocyten, Erythroblasten und Megacaryocyten, oder aber es können diese Elemente auch gesondert voneinander auftreten: in diesem Falle könnte man von einer Myelopoese bzw. Erythropoese reden. Je nach der Stärke des Vorganges können es entweder bloß einige kleine Zellhaufen sein, die im Parenchym oder Gerüst des Organs verstreut liegen, oder es kommt zur Bildung ausgedehnter, scharf abgegrenzter Herde myeloischen Gewebes, das sich auf Kosten des spezifischen Gewebes im Organ ausbreitet, — solche Fälle werden als myeloische Metaplasie bezeichnet.

Diese Erscheinungen wurden gewöhnlich entweder als Systemerkrankung (z. B. Leukämie) beurteilt oder auch als Zeichen eines kompensatorischen Vorganges angesehen bei Leistungsunfähigkeit des Knochenmarks (z. B. bei Anämien, Tumoren des Knochenmarks, Infektionen). Neuerdings ist von *Kuczynsky* noch eine dritte Möglichkeit hervorgehoben worden, um manche Erscheinungen dieser Art zu erklären: die Hämopoese lympho-leukocytärer Zellen hat, seiner Ansicht nach, Beziehungen zur Ernährung und zum Abbau der Nährstoffe.

Von welchem dieser drei Standpunkte man auch das Auftreten einer Hämopoese beurteilen mag, immerhin am interessantesten ist dieser Vorgang, wenn er an Stellen auftritt, die überhaupt in keinen Beziehungen zur Blutbildung stehen. Solche Stellen — anschließend an die heterotope Knochenbildung und auch ohne diese — wurden mehrmals beschrieben, so fand man dieselben z. B. in der Nebenniere, im Nierenbecken und auch anderen Orten. Die Beurteilung und Erklärung der Blutbildung gerade an diesen Stellen verlangt noch weiteres eingehendes Studium.

Das Studium der Hämopoese im Nierenbecken war vorzüglich Gegenstand experimenteller Untersuchungen. Nachdem *Frattin* und *Sacerdotti* gefunden hatten, daß die Unterbindung der Blutgefäße der Niere beim Kaninchen zur Bildung von Knochen- und Knochenmarksgewebe führt, die sich im Nierenbecken entwickeln, wurden diese Befunde von *Maximow*, *Slivinsky* und *Ssyssojew* genauer untersucht und bestätigt; auch wurde der Vorgang der Hämopoese genauer beschrieben. Nach diesen Untersuchungen bestehen die Veränderungen im Nierenbecken im folgenden: Das auskleidende Epithel erleidet fast keine Veränderungen; das Bindegewebe ist in den ersten Stadien etwas ödematos, weiterhin schwellen die einzelnen Bündel an und verwandeln sich in Knochengewebe. Die Zellformen vermehren sich und die Zellen werden größer; es findet eine Emigration von Leukocyten aus den erweiterten Gefäßen statt. Myeloisches Gewebe tritt auf am Ende der 5. Woche nach der Unterbindung der Gefäße, jedoch treten die ersten Zellen dieses Gewebes auch schon von der 2. Woche an auf. Dieser Vorgang findet statt an den Winkeln des Nierenbeckens und ist an die stark erweiterten Venen und Capillaren gebunden. Das Blut dieser Gefäße weist einen auffallenden Reichtum an Lymphocyten auf; sehr bald kommt es auch zu ihrem Auftreten in der Umgebung der Blutgefäße. Die großen Lymphocyten können wie intra- so auch extravasculär sich aus den kleinen Lymphocyten entwickeln und differenzieren weiter zu Myelocyten, Normoblasten und Megacaryocyten.

Außer diesen rein experimentellen Ergebnissen über die Bildung von myeloischem Gewebe im Nierenbecken liegen auch einige klinische Beobachtungen vor. Eine Zusammenfassung diesbezüglicher spärlicher Literatur findet man in der Arbeit von *Herzenberg*, die ebenfalls 2 weitere Fälle beschrieben hat. In den Fällen von *Herzenberg* handelte es sich um Befunde bei *Anaemia splenica*, in den anderen Fällen um solche bei Leukämie und *Anaemia splenica*; in allen Fällen wurde der Vorgang als eine kompensatorische Entwicklung des Knochenmarks angesehen.

Fassen wir somit die Literaturangaben zusammen, so ergibt sich, daß Hämopoese im Nierenbecken einerseits bei schweren lokalen Eingriffen am Zirkulationsapparat, andererseits bei Erkrankungen des gesamten hämopoetischen Systems beschrieben worden ist. Da sich diese beiden Umstände schwer verbinden lassen, dürfte somit die allgemeine Pathologie dieser Erscheinung nicht völlig geklärt sein, und weitere Beobachtungen könnten daher Interesse bieten.

Es schien mir deshalb angebracht, etwas ausführlicher über einen Fall von Hämopoese im Nierenbecken eines Meerschweinchens zu berichten, wo diese Erscheinung als zufälliger Nebenbefund bei chronischer Tuberkulose aufgedeckt wurde. Es handelte sich um ein Meerschweinchen, das an einer spontanen Tuberkuloseinfektion zugrunde ging, ohne vorher irgendwelche sichtbaren Zeichen einer Tuberkulose zu zeigen und ohne an Gewicht einzubüßen. Mehrere Monate vorher war es kastriert worden. Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung ergab keine Zeichen eines spezifischen Zerfalls, dagegen eine mächtige Wucherung von Bindegewebe in Lungen und Leber, fibröse Umwandlung der Lymphknoten unter Schwund von Lymphocyten, eine mäßige Hyperplasie der Milz; in allen diesen Organen waren zahlreiche Tuberkel vorhanden. Das Knochenmark wurde nicht untersucht. Die

Niere bot makroskopisch keine Besonderheiten. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde in derselben folgendes gefunden:

Keine Tuberkele, die Blutgefäße überall mäßig erweitert und mit Blut gefüllt; das Epithel der gewundenen Kanälchen färbt sich schlecht, und die Zellen sind vergrößert, so daß es in einzelnen Kanälchen zur Okklusion des Lumens kommt. Das Lumen anderer Kanälchen enthält eine körnige und stellenweise eine homogene, diffus färbbare Masse. Das Epithel der geraden Kanälchen bietet keine Veränderungen; im Lumen dieser Kanälchen trifft man stellenweise einzelne isolierte Epithelzellen. — Das Epithel des Nierenbeckens ist unverändert. Die subepitheliale Schicht enthält viele erweiterte, mit Blut gefüllte Gefäße; stellenweise stößt man auf frische Blutergüsse. Die Erweiterung betrifft die Venen und die Capillaren; das Endothel der letzteren ist gequollen und die Zellen sind vergrößert. Die Arterien weisen keine Veränderungen auf. Im Lumen der erweiterten Venen und Capillaren trifft man in geringer Anzahl pseudoeosinophile Leukocyten, weit mehr findet man Lymphocyten, von denen viele den Charakter von großen Lymphocyten aufweisen. Das subepitheliale Bindegewebe ist gelockert und ödematos, die Zwischenräume zwischen den einzelnen Fibrillen sind erweitert, die Fibrillen selbst sind von größerer Dicke. Die fixen Elemente des Bindegewebes sind ebenfalls verändert: die Fibroblasten sind vergrößert, ihre Form ist eine runde, der Kern ist bedeutend vergrößert; die Zellen färben sich recht stark in einen basophilen Ton. Mitosen in den Fibroblasten ließen sich nicht feststellen, jedoch ist die Anzahl dieser Zellen vergrößert. In den Stellen, wo das Bindegewebe viel Capillaren enthält, d. h. neben den Stellen, wo der Rand der Rindensubstanz nach innen einbiegt (die Ecken des Hilus), sind diese Erscheinungen am kräftigsten; an diesen Stellen trifft man besonders viel ins Bindegewebe ausgewanderte pseudoeosinophile Leukocyten und Lymphocyten. In diesen Bezirken stößt man auf einzelne Gruppen von Zellen, die, ihren morphologischen Eigenschaften gemäß, als Ausdruck einer örtlichen Hämopoese angesehen werden müssen. Es handelt sich um Gruppen von Zellen zweierlei Art, beide liegen perivascular dicht an der adventitiellen Schicht der Capillaren. Die eine Gruppe läßt sich folgendermaßen charakterisieren: Es sind große Zellen mit schwach basophilem Protoplasma und mit einem großen runden Kern, der sich blaß färbt und einige Nucleolen enthält. Diese Zellen bilden die erste Schicht, die der Adventitia anliegt. Die folgende Schicht bilden Zellen, die aus den beschriebenen stammen; im basophilen Protoplasma tritt eine feine eosinophile Körnelung auf, der Kern ist noch blaß; weiterhin stößt man auch auf Zellen, wo der Kern sich bedeutend basophiler färbt und seine Größe zugunsten des Protoplasmas abnimmt; in diesen Zellen ist die Körnelung schon deutlich ausgeprägt und erstreckt sich auf das ganze Protoplasma.

Somit haben wir in dieser Gruppe die ersten Stufen der Leukopoese: Stammzelle, Promyelocyt und Myelocyt. Zwischen diesen Zellen liegen zerstreut vereinzelte kleine Lymphocyten (Abb. 1).

Die zweite Gruppe von Zellen besteht aus folgenden Gebilden: Es sind Zellen von der Größe eines mittleren Lymphocyten, deren Kern stark basophil ist, deren Protoplasma ebenfalls einen starken basophilen Ton aufweist. Der Kern ist kompakt und seine Chromatinteilchen haben eine radiäre Anordnung. Wir haben es also mit basophilen Erythroblasten zu tun. Manche von diesen Zellen haben eine mehr violette Färbung, geben somit einen Hinweis auf Polychromatophilie, jedoch

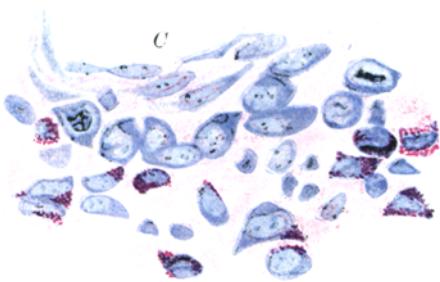


Abb. 1. (Leitz Ok., 1 Hom. Im.  $1/12$ ) Myelopoiesis. C = Capillarlumen. Die Endothelzellen der Capillarwand z. T. abgerundet und sich loslösend. Die Adventitialzellen vergrößert, abgerundet, eosinophil gefärbt. Unterhalb der Capillarwand eine Reihe von Stammzellen. Weiter nach unten große Zellen mit acidophiler Körnelung — Myelocyten. Dazwischen zerstreut kleine Lymphocyten, vereinzelte pseudoeosinophile Leukozyten und Fibroblasten.

Elemente anbetrifft, so handelt es sich, allem Anschein nach, um einen autochthonen Prozeß; Myelocyten bzw. Erythroblasten konnten in den

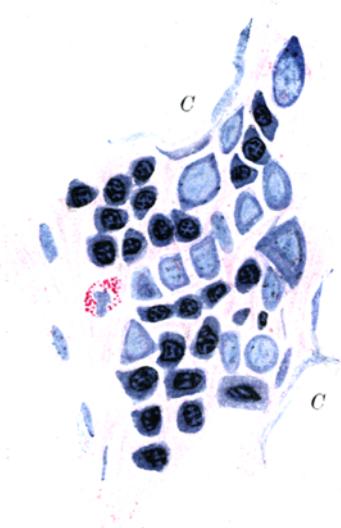


Abb. 2. (Leitz Ok., 1 Hom. Im.  $1/12$ ) Haufen von Erythroblasten im Blindege- webe zwischen zwei Capillaren. C = Capillarlumen.

derzellen gehört. Bei dieser Deutung hätten wir im „großen Lymphocyt“<sup>1</sup>, als Stammzelle, ein weiteres Entwicklungsstadium bezeichneter Zellen bei der Differenzierung derselben zu den Elementen des myeloischen Gewebes.

trifft man keine deutlich ausgeprägten polychromatophilen Erythroblasten (Abb. 2).

Somit also äußert sich der hämopoetische Vorgang in unserem Falle bloß in zwei Richtungen: der Leukopoese und Erythropoese; Megacaryocyten wurden in keinem Präparat von Serienschnitten festgestellt. Wir haben also nur eine partielle Erscheinung, zudem bloß in den Anfangsstadien. —

Was die Entstehung dieser Blutgefäßen nicht entdeckt werden, und Anzeichen einer Emigration von myeloiden Elementen ließen sich nicht feststellen. Dieser Prozeß verläuft zudem extravasculär — niemals konnten Zeichen einer intravasculären Vermehrung bzw. Differenzierung der Blutelemente beobachtet werden. Es lässt sich schwer entscheiden, aus welchen Elementen die Myelocyten bzw. Erythroblasten entstanden sein können, jedenfalls müssen zwei Möglichkeiten im Auge behalten werden: Einerseits kann die beschriebene Stammzelle ein großer Lymphocyt sein, andererseits kann dieselbe im Zusammenhang mit den Adventitzellen stehen (im Sinne *Marchands*). Im letzteren Falle würde es diejenige Gruppe von Zellen sein, die von *Aschoff* zu den Histiocyten zugerechnet wird und die nach *Maximow* in die Reihe der ruhenden Wan-

Der beschriebene Vorgang, der sich im Nierenbecken abspielte, war gewissermaßen ein Zeichen eines selbständigen örtlichen Prozesses, denn was die Blutbildungsherde in den anderen Organen betrifft, so konnten nur in der Milz, allerdings in großer Anzahl, Promyelocyten und Myelocyten gefunden werden. Dieselben lagen zwischen großen und kleinen Lymphocyten verstreut, teilweise an der Peripherie der Malpighischen Follikel, teilweise in der roten Pulpa. Sie stellten große Zellen vor mit basophilem Protoplasma und einem schwach färbbaren Kern, die in größerer oder geringerer Anzahl eine feine eosinophile Körnelung im Protoplasma enthielten. — Nun wurde aber von *Klieneberger* hingewiesen, daß das Vorkommen von Myelocyten in der Milz des Meerschweinchens auch unter normalen Verhältnissen beobachtet werden kann; es ist deshalb kaum möglich, im vorliegenden Falle von einer Blutbildung in der Milz zu sprechen und dieselbe in einen Zusammenhang mit den Herden im Nierenbecken zu stellen. Dieses um so mehr, als in der Leber, in den Nebennieren und in den Lymphknoten keine myeloischen Elemente gefunden wurden.

Aus der obenangeführten Beschreibung läßt sich ersehen, daß der vorliegende Fall gewisse Ähnlichkeitszüge hat mit den Veränderungen im Nierenbecken der Kaninchenniere in den früheren Stadien der Experimente von *Slivinsky*, *Maximow* und *Ssyssojew* — dies bezieht sich auf die Veränderungen im subepithelialen Gewebe. Da in unserem Falle ebenfalls eine ausgesprochene Blutstauung in der Niere statthatte, so wäre es anzunehmen, daß dieselbe den Anstoß zur Bildung der beschriebenen Erscheinungen gab. *Ssyssojew* macht eben den verlangsamten Blutumlauf bei gleichzeitiger reicher Vascularisation verantwortlich für die Entstehung des myeloischen Gewebes an den Ecken des Nierenbeckens in seinen Versuchen. — Es wäre dann bloß zu bemerken, daß diese Kreislaufstörungen offenbar auch in der Folge von chronischen Infektionen zu ähnlichen Bildern führen können; somit würde vielleicht auch das Nierenbecken weiterhin Beachtung verdienen, wenn bei chronischen Infektionen hämatologische Fragen studiert werden.

#### Literaturverzeichnis.

- Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1908. — *Frattin* und *Sacerdotti*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. 1902. — *Slivinsky*, *J.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1906. (Russisch.) — *Maximow*, *A.*, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **41**. 1907. — *Ssyssojew*, *Th.*, Experimentelle Untersuchungen über die myeloische Metaplasie. (Vortrag, gehalten in der Petersburger Pathologischen Gesellschaft 1921.) — *Kuczynski*, *M.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Herzenberg*, *E.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Klieneberger*, Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1908.