

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend. — Direktor: Prof. Ceelen.)

Über Riesenzellbildungen bei Leukämie. („Leukämische Endotheliose“.)

Von
Dr. H. Barth.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Dezember 1924.)

Die Literatur über die myeloische Leukämie ist heute eine außergewöhnlich große. Bei Durchsicht derselben findet man die Histopathologie der Leukämien genügend berücksichtigt. Trotzdem sind nur ganz vereinzelte Fälle bekannt, wo man bei der myeloischen Gewebsumwandlung eine so hochgradige Wucherung der Endothelien und Abstoßung in die Blutgefäße findet, daß dieser Prozeß in den Vordergrund der histologischen Veränderungen gerückt wird. Eine solche Endotheliose wurde im hiesigen Institut bei der mikroskopischen Untersuchung eines Falles gefunden, der klinisch und pathologisch zu dem Krankheitsbild der myeloischen Leukämie zu rechnen ist. Auf Veranlassung von Herrn Professor Ceelen möchte ich unsere Befunde mitteilen¹⁾.

Krankengeschichte aus dem Rudolf-Virchow-Krankenhaus:

Pat. M. St. Ehefrau, 61 Jahre alt. Aufgenommen am 16. IX. 1921. Entlassen am 22. X. 1921. Diagnose: Myeloische Leukämie.

Vorgesichte: Familienanamnese o. B.

Eigene Vorgesichte: Als Kind häufig Ohnmachtsanfälle. Mit etwa 15 Jahren Nervenfieber. Menstruation mit 17 Jahren, stets sehr stark, aber regelmäßig. Später nach einigen Geburten öfters Ohnmachtsanfälle kurz vor Beginn der Menses. Seit dem 50. Lebensjahr Menopause. Seit 16 Jahren hin und wieder Senkungsbeschwerden und Kreuzschmerzen. 6 Wochen vor der Aufnahme trat eine geringe Genitalblutung ein. Es wurde von ärztlicher Seite eine Auskratzung gemacht, seitdem keine Blutungen mehr. Kein Fieber, kein Schüttelfrost, Eßlust gut, häufig Verstopfung. Hin und wieder Kopfschmerzen und leichte Ohnmachtsanfälle.

¹⁾ Freundlicherweise wurden mir zu diesem Zwecke von der Direktion des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin und von dem dirigierenden Arzt der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend Herrn Oberarzt Dr. Schultz die Krankengeschichten zur Verfügung gestellt. Ferner danke ich Herrn Dr. Herms, der die Patienten draußen behandelt hat, für die Angaben über den Krankheitsverlauf.

14 Tage vor der Aufnahme bemerkte Pat. zufällig eine Geschwulst in der linken Seite. Sie ging deshalb ins Krankenhaus Lankwitz, wo das Blut untersucht wurde; von dort wurde sie zwecks ärztlicher Behandlung dem Virchow-Krankenhaus überwiesen.

Befund: Blasse Frau in nur mäßigem E.-Z. Die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Halsdrüsen nicht palpabel. Lymphatischer Rachenring deutlich vergrößert. Brustorgane o. B. Leib weich, nicht ausgetrieben, nirgends druckempfindlich. Leber: 3 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar, Rand glatt und hart. Milz reicht als harte Geschwulst bis 2 Querfinger unter den Nabel. Extremitäten: Tibia beiderseits stark druckempfindlich, kein sternaler Klopfschmerz. Nervensystem o. B. Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen und Urobilin negativ, Sediment o. B. Blutstatus: Erythrocyten 3 580 000 Hämogl. 60%, F. I. 0,9. Leukocyten 25 000. Differenzialbild: Polynukleäre 47%, Myelocyten 28%, eosinophile Myelocyten 1%, Myeloblasten 4%, Lymphocyten 12%, Übergangszellen 4%, große Mononukleäre 4%.

Verlauf: Am 24. IX. Differenzialbild: Neutrophile 52%, Eosinophile 1%, Basophile 3%, Myelocyten 13,5%, Promyelocyten 6,5%, Myeloblasten 1%, Lymphocyten 14,5%, große Mononukleäre 6,5%, Thrombocyten 350 000 im cbmm.

29. IX. Leukocyten 20 900. 30. IX. Bestrahlung. 2. X. Leukocyten 25 100. 8. X. Bestrahlung. 11. X. Leukocyten 34 000. 20. X. Leukocyten 28 000; Bestrahlung. 21. X. Leukocyten 37 000. Differenzialbild: Leukocyten 38%, neutrophile Myelocyten 21%, basophile Myelocyten 4%, Promyelocyten 3%, Promyelocyten mit Mastgranulis 18%, Myeloblasten 4%, Mastzellen 4%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 13%, Mononukleäre 4%.

19. X. Harnsäure 9,56 mg im Harn, im Blut negativ.

20. X. Bilirubin 1,0 im Blut, Rest-N 36mg%.

21. X. Durchleuchtung. Zwerchfell etwas höherstehend als normal, aber gut gerundet. Beide Lungen scheinen vom Hilus ausgehend leicht gefleckt. Einige kalkige Einlagerungen in beiden Hil. Rechts geht vom Hilus aus eine querfingerbreite Streifung nach unten.

Temperatur schwankt zwischen 36 und 37°.

Vom 30. X. 1921 bis 17. I. 1922 war Pat. in demselben Krankenhaus in ambulatorischer Behandlung. In der Zeit wurde sie 8 mal bestrahlt. Die Leukozytenzahl sank von 37 000 auf 7300. Erythrocyten 4 300 000. Die Milz reichte bei der letzten Untersuchung am 10. II. 1922 bis einen Querfinger oberhalb des Nabels, 2 Querfinger links von der Mittellinie. Pat. fühlt sich wohl.

Nach der Entlassung hat Pat. ein Jahr arbeiten können. Dann wurde sie schwächer und mußte seit Juli 1923 das Bett hüten. Sie wurde von Herrn Dr. Herms behandelt, der mir liebenswürdigerweise folgende Angaben machte: Im Juli 1923 wurde auf Grund des Blutbefundes die Diagnose: Myeloische Leukämie gestellt. Die harte Milz reichte bis zur Mittellinie, den ganzen linken Bauch ausfüllend. Anfangs Behandlung mit Arsen innerlich; später symptomatisch, ohne jede Wirkung. Im Februar 1924 zunehmender Verfall. Am 1. III. Aufnahme im Krankenhaus Westend.

Krankengeschichte aus dem Krankenhaus Westend:

Pat. gibt noch an, daß seit einem Vierteljahr die Beine angeschwollen sind und die schon früher bestehende Atemnot stärker wurde, so daß dieses jetzt ihre Hauptbeschwerde ist.

Befund: Stark abgemagerte ältere Frau von blasser Hautfarbe. An beiden Unter- und Oberschenkeln starke Ödeme. An beiden Unterschenkeln starke Varicen. Cyanose der Lippen. Starke Dyspnoe. Mund: Zunge trocken, Rachen

o. B. Thorax flach. Lungen: Unterer Lungenrand rechts am unteren Rand der 5. Rippe. Rechts h. u. zweiquerfingerbreite Dämpfung, keine Geräusche. Herz leicht nach links verbreitert, Töne nicht betont, leichtes systolisches Geräusch an der Spitze. R. R. 109/43. Abdomen: Alte Striae und erweiterte Venen. Leib stark aufgetrieben, besonders die linke Seite fast bis zum Nabel. Bauchumfang in Nabelhöhe 85 cm. Rechts fühlt man die Leber als harten Tumor, der den Rippenbogen um 12 cm überragt. Die linke Bauchseite wird von der vergrößerten Milz eingenommen, die bis zum Nabel und nach abwärts bis 3 cm über die Symphyse ragt. Kein Ascites. Nervensystem o. B. Urin o. B. Blutbild: Erythrocyten 2 968 000, Hämoglobin 40/77 Leukocyten 36 200. Im Ausstrich Myeloblasten, Promyelocyten, Myelocyten, neutrophile Leukocyten.

Indirekte und direkte Bilirubinreaktion negativ. Temperatur 36—37°. Am 3. III. zunehmende Atemnot. Puls klein, 76 Schläge in der Minute. Am 4. III. Tod.

Sektionsprotokoll Nr. 199/24. Frau M. St. 64 Jahre. Gestorben 4. III. 1924. Seziert am 6. III. 1924. Klinische Diagnose: Myeloische Leukämie. — Äußere Besichtigung: Kleine weibliche Leiche im mäßigen E. Z. Totenstarre leicht löslich. Blaurote Totenflecke in den abhängigen Teilen. Ödem der Untergliedmaßen. — *Hirnhäute und Gehirn*: Die harte Hirnhaut ist an ihrer Innenseite über der Konvexität der rechten Großhirnhemisphäre, bis zum Sinus sagittalis superior reichend, mit dunkelroten, der Dura ziemlich fest anhaftenden Blutmassen bedeckt. Basalgefäß mäßig sklerotisch verdickt. Gehirn o. B. *Rückenmark* nicht seziert. — *Situs der Brusthöhle*: Zwerchfellstand r. 3. I. C., l. 4. I. C. Beide Lungenspitzen mit der Brustwand leicht verwachsen. Lungen sinken bei Eröffnung des Brustkorbes nur wenig zurück. Herzbeutel liegt in Dreiecksform vor. — *Herz* ist etwas größer als die Faust der Leiche. Am Epikard finden sich vereinzelte umschriebene weißgelbe Verdickungen (Sehnenfleck). Die Sehnenfäden der Mitrals sind verkürzt, die Schließungsräder verdickt. Die Aortenklappen sind sklerotisch. Der rechte Ventrikel ist stark, der linke im mäßigen Grade erweitert. — *Lungen*: Die rechte Lungenoberfläche zeigt flächenhafte, graurötliche Beläge und umschriebene, sehr derbe, zum Teil verkalkte Verdickungen der Pleura. Die Schnittfläche der Lunge ist sehr blutreich. Beim Aufschneiden fließt spontan sehr viel schaumige Flüssigkeit ab. Die Bronchialschleimhaut ist gerötet und mit Schleim bedeckt. — *Halsorgane*: Die Gaumenmandeln sind klein und zerklüftet, auch sonst ist der lymphatische Rachenring nicht vergrößert. Am linken Stimmband befinden sich kleine punktförmige Blutungen. Die Schilddrüse ist leicht vergrößert, knotig; im Gewebe zeigen sich bis erbsengroße Kalkeinlagen. — *Große Blutgefäße und Lymphknoten*: Im abdominalen Teil der Aorta leichte sklerotische Veränderungen. Die inguinalen Lymphknoten sind leicht angeschwollen, sonst zeigen die Lymphknoten des gesamten Körpers makroskopisch nur geringe Anschwellungen. — *Situs der Bauchhöhle*: Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger. Die Milz ist stark vergrößert und reicht nach unten bis 2 Querfinger oberhalb der Symphyse, nach der Seite bis zum Nabel. Das Netz ist mit der vorderen Bauchwand in ausgedehntem Maße verwachsen. Die linke Niere ist sehr beweglich. — *Milz*: Gewicht 2750 g, Masse 30:15:9 cm. An der Oberfläche zeigt sich eine tiefe, dellenförmige weißgelbe Einziehung. Daneben bestehen frische fibrinöse Auflagerungen. Die Schnittfläche zeigt mehrere am Rand gelegene Blutungsserde. Die Farbe auf dem Schnitt ist rotbraun; die Zeichnung gleichmäßig, nur springen vereinzelte erbsengroße weiße Knoten hervor. — *Magen und Darm*: Die Magenschleimhaut ist leicht verdickt. Darm o. B. — *Leber*: Gewicht 4650 g. Maß 33:30:10 cm. Leber stark vergrößert, die Kapsel glatt. An der Oberfläche und im Gewebe findet man reichlich linsen- bis erbsengroße, weißgraue Infiltrate. Die Konsistenz ist mäßig derb. Die Läppchenzeichnung ist deutlich. Die Farbe auf dem Schnitt ist braungelb.

— *Pankreas*: Farbe braungelb, Läppchenzeichnung deutlich; Konsistenz mäßig derb. — *Nebennieren o. B.* — *Nieren*: Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche leicht granuliert. Die Rinde ist in mäßigem Grade geschwollen. Auf der Schnittfläche findet man vereinzelte weißgraue Infiltrate wie in der Leber. In der Nierenbeckenschleimhaut finden sich punktförmige Blutungen. — *Harnblase*: Graurote Pigmentation im Trigonum. — *Geschlechtsorgane*: Uterus klein; Portio vergrößert mit narbigen Einziehungen. Die Uterusschleimhaut ist verdickt; am Fundus uteri finden sich polypenartige Wucherungen. Die Ovarien sind mandelgroß. — *Knochenmark*: Das Femurmark ist fetthaltig, nur im oberen Teil finden sich vereinzelte diffuse rote Herde.

Pathologisch-anatomische Diagnose: *Myeloische Leukämie*. *Hochgradige leukämische Schwellung der Milz* (2750 g) und der Leber (4650 g). *Geringe leukämische Veränderungen im Knochenmark* (in der oberen Hälfte des rechten Femur). *Nahezu völlig fehlende Beteiligung der Lymphknoten*. *Keine Schwellung des lymphatischen Rachenrings*. *Vereinzelte leukämische Infiltrate in der Niere*. *Blutungen im Nierenbecken und im linken Stiomband*. *Schwere Pachymeningitis haemorrhagica interna über der rechten Großhirnhemisphäre*. *Zahlreiche Schrumpfherde in der Nierenrinde beiderseits*. *Hochgradiges Ödem beider Lungen*. *Struma colloides nodosa*. *Endometritis polyposa*. *Narbenbildung an der Portio mit partieller Portiohypertrophie*. *Geringe Sklerose der Aorta*.

Mikroskopische Untersuchung: Es wurden Stücke aus der Milz, Leber, den inguinalen Lymphknoten, Rachenring, Knochenmark, Niere und Lunge untersucht. Die Stücke wurden in Formalin gehärtet und entweder nach der Gefriermethode geschnitten oder in Paraffin eingebettet. Es wurden die üblichen Fär bemethoden angewandt (Hämalaun-Eosin, Hämalaun-Sudan, Eisenhämatoxylin—v. Gieson, Giemsa).

Milz: Die Milzkapsel ist verdickt, die Trabekel sind hochgradig hypertrophisch. Selbst bei der Durchsicht verschiedener Milzstücke findet man nur noch Reste von lymphatischem Gewebe. Die sehr maschenreiche Pulpa hat sich fast vollständig in myeloisches Gewebe umgewandelt und besteht aus Leukocyten, Neutrophilen und eosinophilen Myelocyten und vereinzelten Myeloblasten. Ferner zeigen sich im myeloischen Gewebe eine große Anzahl von Riesenzellen, die die 2—5fache Größe eines weißen Blutkörperchens haben. Man kann mitunter im Gesichtsfeld bei schwacher Vergrößerung 50 Stück dieser Zellen zählen. Ihre Form ist eine sehr mannigfaltige; neben runden und langgestreckten Typen kommen ganz bizarre Zellgestalten zum Vorschein, wobei man sich nicht des Eindruckes erwehren kann, daß die Zellform von der Umgebung beeinflußt wird (siehe weiter unten). Das Zellprotoplasma tritt gewöhnlich deutlich zutage und färbt sich mit Eosin gut rosa. Das Protoplasma ist homogen und frei von jeder Granulierung. Die Zellen sind in der Hauptmasse einkernig, aber auch mehrkernig, wobei die Kernlagerung exzentrisch und konzentrisch sein kann. Sind die Zellen mehrkernig, so liegen die Kerne bald zu dritt und viert nebeneinander, bald sind sie rosettenförmig angeordnet, bald haben sich die einzelnen Kernsegmente übereinander verschoben. Die Riesenzellen geben keine Oxydasereaktion. Leukocyten und Erythrocyten oder Trümmer derselben findet man nicht im Zelleib. Es fehlen jegliche Zeichen einer phagozytären Tätigkeit.

Betrachtet man bei stärkerer Vergrößerung das Verhalten der Riesenzellen zu ihrer Umgebung, so sieht man, daß diese stets innerhalb der Blutgefäße oder -räume liegen. Hier findet man sie entweder mitten im myeloischen Blute, oder sie schmiegen sich eng der Endothelauskleidung der Blutgefäße an. Mitunter wird eine, im Schnitt quergetroffene Capillare nur von einer einzigen Riesenzelle ausgefüllt. Auch in den größeren Venen erscheinen sie ebenfalls, hier öfters zu mehreren Zellen.

Auffallend ist es, daß die Endothelzellen nicht immer ihre normale Beschaffenheit bewahrt haben, sondern sich sehr häufig in eine mehr langgestreckte oder kubische Form verändert haben. Es wurde bereits erwähnt, daß die Riesenzellen sich dem Endothelbelag sehr anschmiegen können, ja häufig scheint der Verdacht begründet, als ob die Endothelauskleidung unterbrochen ist und an ihre Stelle Riesenzellen treten.

An verschiedenen Stellen findet man Schwienenbildung mit Hämosiderinablagerung. Diese ist auch subkapsulär nachweisbar, wo Hyperämie besteht.

Besonders ist noch zu betonen, daß die Reticulumzellen in keiner Weise ihre Form verändert haben. In den bindegewebigen Teilen der Milz findet man auch die erwähnten Riesenzellen, aber auch hier ist auffallend, daß sie vorwiegend innerhalb der Gefäße liegen.

Leber: Die Kapsel ist nicht verdickt. Die Leberstruktur ist erhalten. Die Leberzellbalken sind aber stellenweise außerordentlich stark verschmälert, während die dazwischenliegenden Capillaren erweitert sind; vor allem erscheint die Vena centralis stark erweitert. Zwischen den Leberzellbalken zeigen sich diffuse leukämische Infiltrationen. Auch hier finden wir wiederum Riesenzellen, die den in der Milz beschriebenen Zellarten außerordentlich ähnlich sind, sowohl in Form, wie in Protoplasma und Kernbeschaffenheit. Bemerkenswert ist die Lagerung der Riesenzellen. Sie sind weniger in den größeren Venen, als hauptsächlich in den zwischen den Leberzellbalken verlaufenden Capillaren vorhanden. Entweder sind sie vom myeloischen Blut umspült, oder sie füllen das Lumen einer quergetroffenen Capillare vollständig aus.

Wie in der Milz die Endothelien, so haben sich in der Leber zum großen Teil die Kupfferschen Sternzellen verändert. Neben Sternzellen, die ihre typische Form bewahrt haben, finden wir des öfteren Zellen, die sich nicht nur verlängert, sondern auch verbreitert haben, so daß sie den beschriebenen Riesenzellen an Gestalt sehr nahe kommen. Auch ihre Kernstruktur ist denen der Riesenzellkerne sehr ähnlich. Es fällt oft die Entscheidung außerordentlich schwer, ob wir es mit veränderten Sternzellen oder mit Riesenzellen zu tun haben. Beide Zellformen geben keine Oxydasereaktion.

In den atrophischen Leberzellbalken findet sich Hämosiderinablagerung in wechselndem Grade. Auch findet man stellenweise diffuse Leerverfettung.

Lymphknoten: Es wurden inguinale Lymphknoten und der lymphatische Rachenring untersucht. Hier ergaben sich gemeinsame Veränderungen, so daß der Befund zusammengefaßt werden kann.

Die Lymphknötchen sind hochgradig atrophisch, so daß stellenweise nur noch Reste derselben erhalten sind. Es hat eine Umwandlung in myeloisches Gewebe stattgefunden. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen, wie in Milz und Leber, zahlreiche Riesenzellen auf, die den oben beschriebenen Zellen durchaus gleichen, stellenweise aber in noch größerer Anzahl vorhanden zu sein scheinen. Sie liegen nicht nur in den Gefäßen, sondern auch in den Lymphsinus. Auch hier haben sich die Endothelien in dem oben genannten Sinne verändert.

Knochenmark: Es wurden Stücke aus dem makroskopisch als leukämisches Mark imponierenden Knochenmark entnommen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß hier noch reichlich Fettmark erhalten ist und nur mehr oder weniger breite Zellbrücken zwischen den Fettalveolen bestehen. Diese Zellbrücken setzen sich hauptsächlich aus myeloischem Gewebe zusammen. Es ist bemerkenswert, daß die in Milz, Leber und Lymphknoten auftretenden Riesenzellen hier nur in geringer Anzahl vorhanden sind.

Lunge: Ödem und Hyperämie. Vereinzelte Corpora amylacea. Peribronchiale Ablagerung von anthracotischem Pigment. In den größeren Venen findet sich

myeloisches Blut, wobei nur selten Riesenzellen sichtbar sind. Diese zeigen sich dagegen wieder, wenn auch nur vereinzelt, in den Capillaren. Sind letztere quergetroffen, so füllt die Riesenzelle das ganze Lumen aus. Bei den mehr längsgetroffenen Capillaren passen sich die Riesenzellen deutlich dem Capillarverlauf an, so daß bald eine hufeisenförmige, bald eine mehr spiralenartige Verzerrung der Zellen, speziell ihrer Kerne zustande kommt.

Niere: Zahlreich umschriebene Schrumpfherde mit hyalinen Glomeruli, leicht atrophischen Harnkanälchen. Periglomeruläre und perivasculäre Rundzelleninfiltrate. Hyperämie. Bindegewebsvermehrung, hauptsächlich zwischen den geraden Harnkanälchen. Vereinzelter umschriebene myeloische Gewebsbildung mit den bereits beschriebenen Riesenzellen, die auch hier nur innerhalb der Gefäße liegen oder sich den Gefäßwandungen eng anschmiegen. Es ist bemerkenswert, daß hier wie in der Lunge Riesenzellen vorkommen, die, isoliert von dem anderen myeloischen Gewebe, in den engen Capillaren zwischen den geraden Harnkanälchen auftreten und ihr Lumen auffüllen. Auch in den Glomerulusschlingen findet man sie, gewöhnlich allein auftretend, seltener zu zweien oder zu drei, in einem Glomerulus. Hier passen sie sich in außerordentlichem Grade dem Schlingenverlauf an, so daß die Riesenzellen, speziell ihre Kerne, ganz bizarre Formen annehmen. Man gewinnt den Eindruck, als seien sie embolisch in die Glomerulus-schlinge hineinverschleppt.

Epikrise.

Im vorliegenden Falle handelt es sich also um eine 64 Jahre alte Patientin, die angeblich bis zu ihrem 61. Lebensjahr gesund war. Die ersten Symptome ihrer Erkrankung stellte sie $2\frac{1}{2}$ Jahre vor dem Tode fest. Auf Grund der Vorgeschichte kann man keinen genauen Zeitpunkt für den Beginn ihres Leidens angeben. Bis kurz vor der Aufnahme ins Krankenhaus hat sie sich ganz wohl gefühlt. Äußere Blutungen bestanden nur am Genitale, und diese verschwanden nach einer Auskratzung wieder. Ihre Hauptbeschwerde war eine Geschwulst im Leibe. Diese gab ihr die Veranlassung zu einer ärztlichen Untersuchung. Im Virchow-Krankenhouse und auf der hiesigen II. Inneren Abteilung sowie von privatärztlicher Seite wurde die Diagnose myeloische Leukämie gestellt. Zu dieser Diagnosenstellung war man auf Grund der Untersuchungsergebnisse berechtigt. Übereinstimmend fand sich eine Vergrößerung der Leber und hauptsächlich der Milz. Letztere reichte bei der ersten Untersuchung bis zwei Querfinger unter den Nabel, verkleinerte sich auf Grund der Behandlung mit Röntgenbestrahlung etwas, nahm aber dann im Laufe von 2 Jahren so zu, daß der untere Milzpol kurz vor dem Tode der Patientin 3 Querfinger über der Symphyse getastet werden konnte. Daneben fiel allgemein eine Schwäche und Abmagerung auf, so daß der Verdacht auf eine Erkrankung des hämatopoetischen Apparates berechtigt war.

In erster Linie mußte aber für die Diagnose der myeloischen Leukämie der Blutbefund ausschlaggebend sein. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug vor dem Tode 2 968 000 im cmm. Dazu bestand eine leichte Polikilocytose, und anfangs wurden auch zwei Normoblasten im Blut-

ausstrich gefunden. Der Hämoglobingehalt schwankte um 60%; er war also herabgesetzt. Die weißen Blutkörperchen waren vermehrt. Anfänglich wurden 25 000 Leukocyten im cmm festgestellt, dann erreichte die Zahl bei Beginn der Bestrahlungstherapie eine maximale Höhe von 37 000, fiel aber nach ca. 4 monatiger Behandlung auf 7300. Im hiesigen Krankenhouse wurden kurz vor dem Tode 36 200 Leukozyten gezählt.

Das Differenzialbild ist in einer Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle.

Datum	Leukozyten	Basophile %	Eosinophile %	Myeloblasten %	Promyelozyten %	Myelozyten %	Neutrophile %	Lymphocyten %	Gr. Mononucleäre %
16. IX. 21	25 000	—	—	4	—	29	47	12	8
24. IX. 21	—	5	1	5	12	29	38	8	2
26. IX. 21	—	3	1,5	1,5	6,5	15,5	52	14	6,5
29. IX. 21	20 900								
									Bestrahlung (30. IX. 21)
2. X. 21	25 100								Bestrahlung (8. X. 21)
11. X. 21	34 000	—	—	—	—	—	—	—	—
20. X. 21	28 000								Bestrahlung
21. X. 21	37 000	4	1	4	11	25	38	13	4
17. I. 22	7 300								nach 8 maliger Bestrahlung
1. III. 24	36 200								Myeloblasten, Myelocyten, neutrophile Leukocyten

Hieraus ist ersichtlich, daß man es mit einem Blutbefund zu tun hat, der vollständig in den Symptomenkomplex der myeloischen Leukämie hineinpaßt. Die Zahl der Leukocyten ist für diese Erkrankung nicht besonders hoch. *Gravitz* weist aber darauf hin, daß die Vermehrung der Leukocyten bei der Leukämie zwischen einigen Zehn- und einigen Hunderttausend schwanken kann und daß sie für die Diagnosenstellung weniger wichtig als das Differenzialbild ist. Die Anämie, die leichte Poikilocytose, das gelegentliche Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen spricht weiterhin für die Diagnose. Dazu kommt noch der langsame, jahrelange Verlauf mit einer Remission und die zunehmende Kachexie mit ihrer Ödembildung an den Unterextremitäten.

Das Sektionsergebnis bestätigte die Auffassung der Kliniker. Hier fand sich makroskopisch eine starke leukämische Milz- und Leberschwellung, vereinzelte leukämische Niereninfiltrate, eine fast nahezu völlig fehlende makroskopische Beteiligung der Lymphknoten. Dazu kommen noch kleine frische Blutungen in der Milz, im Nierenbecken, im linken Stimm- band, ferner die Pachymeningitis haemorrhagica interna. Nicht ganz typisch für den Sektionsbefund der myeloischen Leukämie sind in diesem Falle die geringen leukämischen Veränderungen im Knochenmark. *Naegeli* betont aber als wichtige Tatsache, daß selbst bei der chronischen Myelose die Röhrenknochen Fettmark enthalten können.

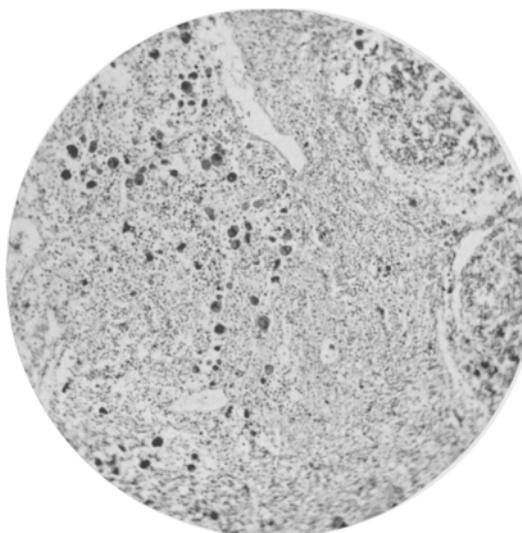


Abb. 1. Lymphknoten. 75fache Vergr. Links erhaltenes lymphatisches Gewebe. In der Mitte umgewandeltes myeloisches Gewebe mit einer großen Anzahl von Riesenzellen (Sinus) endothelialer Herkunft.

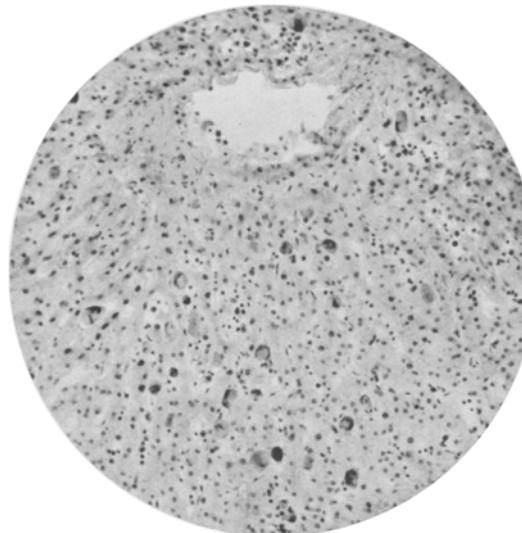


Abb. 2. Leber. 130fache Vergr. Erweiterung der Vena centralis. Atrophie der Leberzellenbalken mit Erweiterung der Lebercapillaren. Zahlreiche Riesenzellen, von den Kupfferschen Sternzellen hinreichend.

teristisch. Es ist noch kurz auf das Auftreten in Lymphknoten und Nieren hinzuweisen. Bemerkenswert ist die

Bei der kritischen Besprechung des histologischen Befundes muß zunächst die Frage erörtert werden, wie weit hier die Diagnose der myeloischen Leukämie gerechtfertigt ist. In der Milz findet sich eine hochgradige Atrophie der Lymphknöpfchen und eine Umwandlung der Pulpaa in myeloisches Gewebe. In diesem zeigen sich neben den Riesenzellen, die später eingehender besprochen werden sollen, hauptsächlich neutrophile Leukozyten, zahlreiche Myelocyten (neutrophile und eosinophile), vereinzelt Myeloblasten, kurz das histologische Bild der Myelose. Die Venen sind mit myeloischem Blut gefüllt. Die Schwielenbildung in der Milz ist ein häufiger Befund. Die Vermutung ist berechtigt, daß sie hier eine Folge der Röntgenbehandlung ist.

Die histologischen Veränderungen in der Leber mit der inter- und intraacinösen Ansammlung myeloischer Zellen und die Erweiterung der Capillaren wie der Vena centralis, sind charak-

geringe Mitbeteiligung des Röhrenmarkes am gesamten Prozeß. Es sind also hauptsächlich die extramedullären Organe erkrankt. Aber auch damit kann die Diagnose nicht umgestoßen werden. Man spricht in solchen Fällen von atypischer leukämischer Myelose (*Schriddé*).

Von bedeutend größerem Interesse als die bisher besprochenen histologischen Veränderungen ist das Auftreten von Riesenzellen. Ihre Form, Protoplasma und Kernbeschaffenheit ist oben ausführlich beschrieben worden. Daraus ist ersichtlich, daß sie nur wenig Ähnlichkeit mit den bisweilen im Granulationsgewebe auftretenden Riesenzellen haben. Von den Megakaryocyten unterscheiden sie sich durch ihr homogenes Protoplasma, das frei von jeglicher Granulation ist, und durch ihre Kernstruktur.

Die Riesenzellen sind nun in allen mikroskopisch untersuchten Organen nachweisbar. Am stärksten vertreten finden sie sich in Milz, Leber und Lymphknoten. Auffällig ist dabei, daß sie sich nur innerhalb der Blutgefäße und der Lymphsinus nachweisen lassen, also an Stellen, die mit Endothel ausgekleidet sind. Hier liegen die Riesenzellen teils mitten unter myeloischen Zellen, teils füllen sie eine Capillare bzw. einen Sinus vollständig aus, teils schmiegen sie sich der Endothelauskleidung so eng an, daß dieser Zellring unterbrochen erscheint. Auf der anderen Seite haben wir Wucherungsvorgänge an den Endothelien selbst. Diese verändern häufig ihre Form und nehmen dabei Gestalten sowohl im Protoplasma wie in ihrer Kernstruktur an, die als Vorstufen der Riesenzellbildung gedeutet werden müssen. Besonders stark ist die Veränderung an den Kupfferschen Sternzellen, die ja in die Reihe der Endothelien zu rechnen sind, ausgeprägt. Diese lockern sich deutlich aus ihrem Zellverband, als ob sie in die freie Blutbahn übergehen wollten. Im Knochenmark finden sich nur wenige Riesenzellen, eine Tatsache, die aber bei der mangelhaften Mitbeteiligung des Markes am gesamten Prozeß nicht weiter zu verwundern ist. Die Frage, ob die Riesenzellen Knochenmarksprodukte sind, die embolisch in die Organe verschleppt wurden, oder ob es sich um an Ort und Stelle entstandene Gebilde handelt, muß sicherlich im letzteren Sinne entschieden werden. Es bestehen zweifellos starke verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Riesenzellen und Endothelien. Beide Zellarten sind sich oft so ähnlich, daß sie sich nicht unterscheiden lassen. Bedenkt man ferner, daß gerade die Beteiligung des Knochenmarkes im vorliegenden Falle auffallend gering und die Riesenzellbildung in ihm am schwächsten ausgeprägt ist, daß auf der anderen Seite geschwollene Endothelien sich aus ihrem Zellverbande lockern und loslösen können, so ist wohl die Ansicht berechtigt, die Riesenzellen als unmittelbare Abkömmlinge des Endothels anzusehen, die an Ort und Stelle der einzelnen am myeloischen Prozeß beteiligten Organe entstanden sind und von hier in die Blutbahn übergehen können.

Leider stand mir nur ein Blutausstrich zur Verfügung. Riesenzellen waren darin nicht zu finden. Über das Verhalten derselben im strömendem Blut können keine Angaben gemacht werden.

Wie in Milz, Leber und Lymphknoten, so sind die Riesenzellen sicherlich auch in der Niere (allerdings nur an den Stellen der myeloischen Gewebsbildung) an Ort und Stelle entstanden. Hier findet man aber auch Riesenzellen, die ganz isoliert in den Capillaren zwischen den geraden Harnkanälchen und in den Glomerulusschlingen auftreten, wobei sie ganz bizarre Formen annehmen und sich dem Verlauf der Gefäßschlingen anpassen. Es ist der Wahrscheinlichkeitsschluß berechtigt, daß sie auf dem Blutweg, also embolisch dorthin gelangt sind. Genau dasselbe Bild zeigt sich in den Lungencapillaren. Auch hier ist es fraglich, ob an diesen Stellen die Riesenzellen lokal entstanden sind. Auch hier muß man wohl an eine Embolie denken. Riesenzellenembolien sind von *Lubarsch* und seinen Schülern vielfach beschrieben worden (Lit. *Schwarz*).

Ein besonderes Gewicht muß darauf gelegt werden, daß der endothiale Apparat für den gesamten Prozeß eine große Rolle spielt, daß aber die Reticulumzellen fast unbeteiligt gefunden werden.

In der Literatur sind nur ganz vereinzelte Fälle aufzufinden, wo bei leukämischen bzw. aleukämischen Myelosen Riesenzellen in großer Menge in den einzelnen Organen beschrieben wurden. Es ist vorwegzunehmen, daß über die Herkunft der Riesenzellen, die sich an Gestalt ähnlich sind, große Meinungsverschiedenheiten bestehen.

Schwarz stellte bei einer myeloischen Leukämie, die anscheinend erst im Beginn war, Riesenzellen in Leber, Milz, Nieren (Glomerulusschlingen) und in besonders hohem Maße im Mark der platten Knochen fest, während die Röhrenknochen infolge einer Sklerose am Prozeß unbeteiligt waren. *Schwarz* sieht die Zellen als Megakaryocyten an und glaubt, daß diese vom Knochenmark aus auf embolischem Wege in die einzelnen Organe gelangt sind.

Hindenburg fand in 2 Fällen von myelo-lienaler Leukämie Riesenzellen in Lymphknoten, Milz und Lebercapillaren. Er sieht sie als Myelopläxen an. Ihre Genese kann er sich nicht erklären. Ebenso verhält es sich in einem Fall, den *Müller* veröffentlicht. *Müller* erwähnt eine Schwellung der Endothelien und glaubt an eine lokale Entstehung der Riesenzellen, die er mit dem fehlenden Nachweis der Riesenzellen im fließenden Blut zu begründen versucht.

Hirschfeld beschreibt bei einer aleukämischen Myelose — klinisch war die Diagnose Bantische Krankheit gestellt worden — echte Knochenmarksriesenzellen in dem Lymphsinus. Er hält eine Embolie dieser Zellen vom Knochenmark aus für unwahrscheinlich.

Man sieht also, daß in den erwähnten Fällen die Entstehung der Riesenzellen nicht einheitlich und meist unklar ist. Durchweg wird aber von Knochenmarksriesenzellen oder Myelopläxen gesprochen. *Goldschmid* und *Isaak* betonen in ihrer Arbeit, auf die weiter unten näher eingegangen wird, daß es naheliegt, gewucherte Endothelzellen mit Knochenmarksriesenzellen zu vergleichen, obwohl beide Zellarten

morphologisch nicht übereinstimmen. Beide Verfasser weisen aber auf die Tatsache hin, daß es degenerative Formen von Megakaryocyten gibt, die den geschwollenen Endothelien durchaus ähnlich sind. Ob es sich in den oben angeführten Arbeiten um Knochenmarksriesenzellen oder um Endothelprodukte handelte, kann nicht mit Sicherheit nachgeprüft werden. Es muß betont werden, daß die Zellen, wie *Schwarz* sie als Knochenmarksprodukte beschreibt, den unsrigen außerordentlich ähnlich sind und daß sie nicht das typische Bild der Megakaryocyten aufweisen.

Barnewitz demonstrierte s. Zt. in der Kieler Med. Gesellschaft (1921) die histologischen Befunde einer atypischen Leukämie. In Milz, Leber, Nieren und Lymphknoten war es zu einer Wucherung des Reticulumendothels und zu einem Parenchymuntergang durch Druckatrophie gekommen. Das Knochenmark war an dem Prozeß nicht beteiligt. *Barnewitz* will den Nachweis geführt haben, daß die Retikulumzellen in myeloische Zellen übergehen. Der im Bericht über diese Demonstration angekündigte ausführliche Bericht ist, wie Herr *Barnewitz* mir liebenswürdigerweise selbst mitteilte, nicht erfolgt. Leider läßt es sich deshalb nicht feststellen, wie der Beweis vom Übergang der Reticulumzelle in die myeloische Zellform geführt worden ist.

In den bisher angeführten Zellen handelt es sich um Riesenzellbildungen, die zusammen mit myeloischem Gewebe auftraten. Es sind aber auch mehrere Arbeiten erwähnt worden, wo es ebenfalls zur Entstehung so großer Zellen gekommen ist, wo aber ein gleichzeitiges Vorhandensein von myeloischem Gewebe fehlte oder dieses stark im Hintergrunde stand.

So beschrieben *Goldschmid* und *Isaak* Riesenzellen in großer Anzahl in Milz, Knochenmark und Lebercapillaren, ohne dabei leukämische Gewebsveränderungen festgestellt zu haben. Klinisch war schwere Anämie mit großem Milztumor und Leberschwellung diagnostiziert worden. Die Riesenzellen lagen nur in den Lebercapillaren und Milzsinus und werden als Endothelabkömmlinge aufgefaßt. Das Reticulum war am Prozeß nicht beteiligt.

Letterer beschrieb kürzlich eine Systemerkrankung aller lymphatischer Apparate mit Riesenzellbildung. Diese bringt er aber vorwiegend mit dem Reticulum in Zusammenhang, während von den Endothelzellen nur die Kupfferschen Sternzellen in Wucherung übergegangen wären.

Ewald beobachtete eine Reizung des Reticulumendothels, die zur Zellneubildung führte. In den neugebildeten Zellen glaubte er Stammzellen zu sehen, aus denen sich später Zellen der myeloischen und der lymphatischen Reihe bilden können. Diese Stammzellen fanden sich zu 94,75% im kreisenden Blut. *Schilling* beobachtete bei seiner Monocytenleukämie Wucherungsvorgänge am Reticulumendothel.

Wie aus den Arbeiten *Goldschmid-Isaak*, *Letterer*, *Barnewitz*, *Ewald* und *Schilling* ersichtlich ist, werden hier die Zellen entstehungsgeschichtlich in Zusammenhang mit dem Reticulumendothel gebracht, wobei bald das gesamte System, bald nur der Endothelapparat für sich allein (unser

Fall, *Goldschmid-Isaak*) erkrankt sein kann*). Ob hier bestimmte Gesetzmäßigkeiten vorliegen, kann man auf Grund der bisher nur spärlichen Beobachtungen nicht sagen. Es ist nur so viel ersichtlich, daß es reine Endotheliosen gibt, oder wie *Goldschmid-Isaak* betonen, daß der retikulär-endotheliale Apparat nicht immer einheitlich auf pathologische Reize hin reagiert. Daß es auf der anderen Seite auch reine Retikulosen gibt, wissen wir von dem histologischen Bild des Morbus Gaucher her (*Pick*).

In unserem Falle haben wir aber neben der Endotheliose auch eine myeloische Gewebsbildung. Man könnte daran denken, daß die Endothelwucherung das sekundäre und durch einen Reiz entstanden sei, den die zerfallenden, wenig widerstandsfähigen Zellen der myeloischen Reihe ausgeübt hätten. Dies hätte zur Voraussetzung, daß die Endotheliose nicht schon bei Beginn der myeloischen Erkrankung bestanden hat, sondern erst später hinzugereten ist. Ich halte es aber für wahrscheinlicher, zumal eine phagocytaire Eigenschaft der Riesenzellen nicht nachzuweisen ist, daß hier die Endotheliose mit der Myelose Hand in Hand geht. Man sieht ja gerade das Entstehen der Leukämie als Folge einer indirekten Metaplasie der Capillarendothelien an (*Schridde*). Es ist deshalb naheliegender, daß wir entweder in den gewucherten Endothelzellen Stammzellen vor uns haben, aus denen sich myeloisches Gewebe entwickeln kann, oder daß wir in den Riesenzellen besondere, vorwiegend die Kerne betreffende Reizzustände der Endothelien sehen, die durch dasselbe Gift hervorgerufen sind, wie die leukämische Erkrankung. Es handelt sich bei dieser Auffassung um eine Theorie, deren Richtigkeit erst durch weitere kasuistische Mitteilungen über ähnliche Befunde geprüft und sichergestellt werden muß.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Barnewitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — ²⁾ Damberg, Folia haematologica Arch. 1913. — ³⁾ Dieckmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. — ⁴⁾ Ewald, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — ⁵⁾ Goldschmidt-Isaak, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**. 1923. — ⁶⁾ Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig: Thieme 1911. — ⁷⁾ Hertz, Folia haematologica Archiv 1914. — ⁸⁾ Hindenburg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. — ⁹⁾ Hirschfeld, Folia haematologica Arch., 2. Jg., Nr. 10. — ¹⁰⁾ Kuczynski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. 1921. — ¹¹⁾ Letterer, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**. 1924. — ¹²⁾ Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1891. — ¹³⁾ Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. 4. Aufl. Vereinigung wissenschaftl. Verleger. Berlin-Leipzig. — ¹⁴⁾ Pick, Med. Klinik 1924, Heft 40/41. — ¹⁵⁾ Schilling, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 2. Aufl. Jena: Fischer 1922. — ¹⁶⁾ Schridde, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Aschoff. 5. Aufl. Jena: Fischer 1921. — ¹⁷⁾ Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. **22**. 1901.

*) Auf experimentellem Wege ist es gelungen, Riesenzellbildungen zu erzeugen. Aber auch dabei bestehen Unterschiede in der Auffassung über die Entstehung dieser Zellen (Arbeiten u. a. von *Dieckmann*, *Damberg*, *Hertz*, *Kuczynski*). Es liegt außerhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit, näher auf diese Mitteilungen einzugehen.