

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Wieden in Wien.
Vorstand: Professor Dr. *Carl Sternberg*.)

Über Wucherung der Retikulo-Endothelien in Milz- und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen.

Von

Dr. **Ryuichi Akiba** (Tokio, Japan).

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Oktober 1925.)

Vor einigen Jahren gelangten *Goldschmid* und *Isaac* auf Grund einer eigenen Beobachtung und einer kritischen Durchsicht der Literatur „zur Aufstellung eines neuen Krankheitstypus, der zu charakterisieren wäre als Systemerkrankung der Endothelien des hämatopoetischen Apparates“ und in naher Verwandtschaft zu den leukämischen Erkrankungen stehen soll. Des Weiteren haben *Schultz*, *Wernbter* und *Puhl* eine „eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikulo-endothelialen Apparates)“ beschrieben. Das Krankheitsbild bot zwar klinisch manche Ähnlichkeit mit jenem der Leukämie, doch führte eine genauere Untersuchung zu der Feststellung, daß „trotz weitgehender Übereinstimmung eine leukämische oder proleukämische Systemerkrankung der dritten Zellreihe des weißen Blutes nicht vorliegt“. Endlich hat *Letterer* vor kurzem eine Beobachtung mitgeteilt, in welcher eine ausgedehnte und systematische Wucherung der Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten, Haut und teilweise auch im Knochenmark vorlag. Da derartige „proliferative Erkrankungen des retikulo-endothelialen Apparates oder einer seiner Komponenten prinzipiell zu den leukämischen bzw. pseudoleukämischen Erkrankungen zu rechnen sind“, schlägt *Letterer* für seinen Fall die Bezeichnung „aleukämische Retikulo-Endotheliose“ vor. Eine eigene Beobachtung, die weitgehende Übereinstimmung mit dem von *Letterer* mitgeteilten Fall aufweist, bietet uns die Veranlassung, zu der Frage nach den Beziehungen zwischen diesen Erkrankungen und den Leukämien Stellung zu nehmen.

In dem von uns untersuchten Falle handelt es sich um ein 10 Monate altes Mädchen, das von gesunden Eltern stammte und bis zu seiner gegenwärtigen Erkrankung vollkommen gesund war. 1 Woche vor der Spitalsaufnahme erkrankte

das Kind unter Fieber und Appetitlosigkeit, vor einigen Tagen trat ein Ausschlag am Körper auf. Bei der Aufnahme in das St. Josefs-Kinderspital (Primarius *Rach*) bestand eine hochgradige Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, dabei fanden sich am ganzen Körper verstreute, teils kleinleckige, teils knötchenförmige, mohnkorn- bis kleinlinsengroße Blutungen. An beiden Tonsillen, namentlich an der rechten, hafteten Beläge, am oberen Pol der rechten Tonsille bestand ein zerklüftetes, tiefgreifendes Geschwür. Die Untersuchung ergab eine Bronchitis, die Milz war deutlich fühlbar, im Abstrich von den Gaumenmandeln fanden sich massenhaft Kokken, *Bacillus fusiformis* und *Spirochäten*. Die Temperatur fiel an den folgenden Tagen ab, um im Verlauf der 2. Woche wieder auf 39° anzusteigen; gleichzeitig trat ein Nachschub des purpuraartigen Ausschlags am ganzen Körper, sowie an der Schleimhaut der Wangen und des Gaumens auf. Auch entwickelte sich eine starke Enteritis. Unter andauernder hoher Continua und schwerem Darmkatarrh verfiel das Kind immer mehr, es bildeten sich einige Furunkel in der Rückenhaut, bis schließlich 5 Wochen nach der Spitalsaufnahme der Tod eintrat.

Die Obduktion (Professor *Sternberg*) ergab eine beiderseitige ulceröse Tonsillitis, sehr starke Schwellung der Lymphknoten am Halse, Milztumor, Fettleber, Schwellung der Follikel im Dickdarm mit kleinen Geschwürcchen an ihrer Kuppe, zahlreiche Ecchymosen in den Pleuren und in der äußeren Haut, sowie die Zeichen einer allgemeinen schweren Anämie. In der Milz und in den vergrößerten Lymphknoten fielen zahlreiche, über die ganze Schnittfläche verstreute, gelbe, matte Fleckchen auf, die den Eindruck von Nekrosen machten.

Die *histologische* Untersuchung der Organe ergab folgenden Befund:

Milz: Malpighische Körperchen sind nur in sehr geringer Zahl vorhanden, die wenigen erhaltenen stellen kleine, unregelmäßig begrenzte Anhäufungen von Lymphocyten dar. Auch in der Pulpa ist das lymphatische Gewebe nur auf spärliche Reste beschränkt, hingegen finden sich hier sehr zahlreiche, kleine, knötchenförmige (Abb. 1) oder größere, unscharf begrenzte Herde, die aus ziemlich großen, polygonalen Zellen mit auffallend kleinem Kern und reichlichem, gut färbbarem Protoplasma bestehen. Oft sind solche Zellen reihenförmig angeordnet und zeigen dann eine gewisse Ähnlichkeit mit Leberzellbalken. Namentlich in größeren derartigen Zellhaufen, doch nicht selten auch in den kleineren, knötchenförmigen Herden, sieht man mehr oder minder weit vorgeschrittene Nekrose, und zwar derart, daß sich im Zentrum eine vollkommen strukturlose, körnige Masse findet, während peripher noch mehrere Reihen der eben beschriebenen großen Zellen mit dem kleinen Kern erhalten sind. Stellenweise sind größere, ganz unregelmäßig begrenzte Gewebsbezirke der Milz in großer Ausdehnung nekrotisch und schließen zentral umfangreiche Bakterienhaufen ein. Auch in der Peripherie dieser großen Nekrosen sind in der Regel herdweise Nester jener großen Zellen zu sehen. Das Gewebe zwischen diesen knötchenförmigen Bildungen und nekrotischen Gewebsbezirken ist stark aufgelockert, sehr blutreich. Bei Mallory-Färbung zeigt sich, daß die großen Zellen in den Maschen eines zarten Reticulums gelegen sind und mit demselben anscheinend im Zusammenhang stehen. In den Milzvenen ist keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen vorhanden, nur in einzelnen Venen sieht man größere Verbände der beschriebenen, großen Zellen frei im Lumen liegen. Bei der Gram-Färbung sind in den größeren Nekroseherden sehr reichlich Streptokokken nachzuweisen, während solche in den kleineren Herden und Knötchen, auch wenn sie bereits zentral Nekrose aufweisen, nicht zu finden sind.

Lymphknoten: Auch hier ist das lymphatische Gewebe, und zwar sowohl Rindenfollikel als Markstränge, auf ganz geringe Reste herabgesetzt (Abb. 2). Das Gewebe wird fast durchweg von kleineren, knötchenförmigen und größeren, unregelmäßig gestalteten, oft zu sehr ausgedehnten Herden zusammenfließenden Nestern von Zellen gebildet, die vollständig jenen gleichen, die in der Milz beschrieben wurden und auch hier vielfach an Leberzellreihen erinnern. Sowohl in den kleineren, als namentlich in den größeren Zellnestern finden sich häufig Nekrosen, die oft sehr großen Umfang erreichen, und nicht selten im Zentrum schon bei Hämalaun-Eosinfärbung Bakterienmassen erkennen lassen. Bei Mallory-Färbung ist innerhalb der kleinen Knötchen und größeren Nester überall ein zartes Reticulum zu sehen, mit dessen Fäserchen die großen Zellen in Zusammenhang stehen. Die

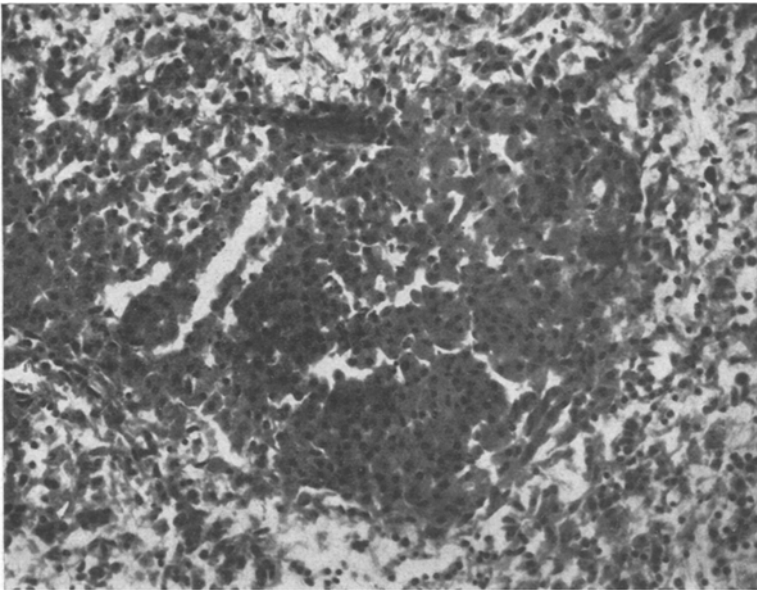


Abb. 1.

Sinus der Lymphknoten sind durchweg stark erweitert und enthalten sehr reichlich große, einkernige, runde Zellen, offenbar abgestoßene Endothelzellen, sowie polynucleäre Leukocyten. In den Blutgefäßen findet sich keine Zellvermehrung. Bei Gram-Färbung sind nur in den größeren Nekroseherden, nicht in den kleineren Knötchen, große Mengen von Streptokokken zu finden.

Gaumenmandeln: Die Oberfläche wird größtenteils von einem breiten nekrotischen Schorf gebildet; nur an wenigen kleinen Stellen ist das Oberflächenepithel noch erhalten. Im übrigen zeigen die Tonsillen genau die gleiche Veränderung wie die Lymphknoten. Auch hier ist das lymphatische Gewebe auf kleine Reste verringert und durch kleinere und größere, knötchenförmige oder unscharf begrenzte Anhäufungen epitheloider Zellen ersetzt. Die Bilder gleichen so vollständig jenen der Lymphknoten, daß sich eine genauere Beschreibung erübrigt.

Dickdarm: Die vergrößerten Lymphknötchen (Abb. 3) enthalten nur sehr wenige Lymphocyten, bestehen vielmehr zum größten Teil aus größeren, runden oder vieleckigen, einkernigen Zellen, mit verhältnismäßig blassem Kern und

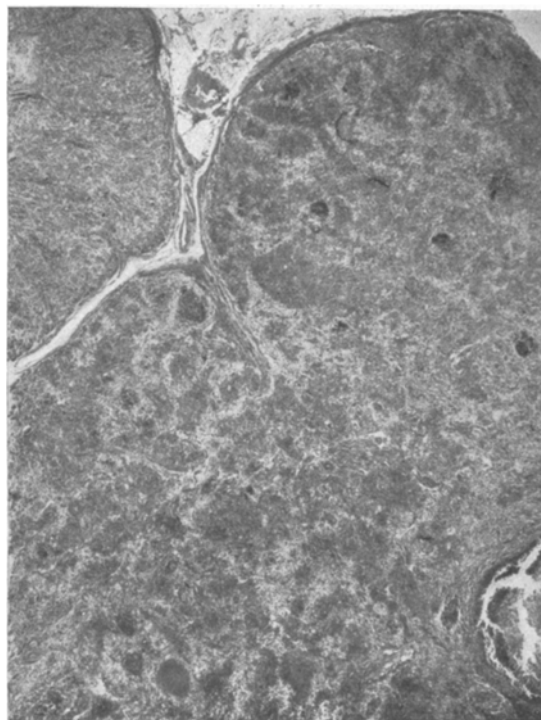


Abb. 2.

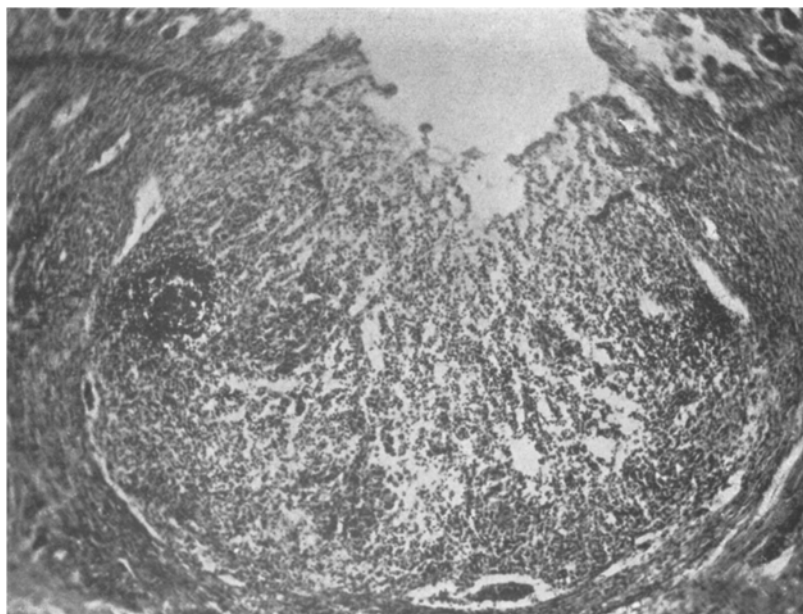


Abb. 3.

reichlichem, gut färbbarem Protoplasma. An ihrer Kuppe fehlt die Schleimhaut, auch die Muscularis mucosae ist unterbrochen, ihre Enden sind nach unten eingerollt.

Leber: Hochgradige, großtropfige Verfettung, welche den größten Teil der Läppchen betrifft. Nur in der Umgebung der Zentralvenen sind oft einige wenige gut erhaltene Leberzellen zu sehen. Ganz vereinzelt finden sich kleine, unscharf begrenzte, knötchenförmige Herde mehr in der Peripherie eines Lobulus, die fast ganz nekrotisch sind und ein ziemlich ähnliches Bild aufweisen, wie die Knötchen in der Milz und in den Lymphknoten. Die Lebercapillaren sind sehr eng, zeigen keine Vermehrung der Leukocyten. Die Kupfferschen Sternzellen sind spindelig ausgezogen, nicht vergrößert; die interlobulären Scheidewände weisen keine Zellansammlungen auf.

Lunge: Abgesehen von einer Bronchitis und kleinen, bronchopneumonischen Herden, keine wesentliche Veränderung.

Die mitgeteilte Beobachtung betrifft also ein 10 Monate altes Kind, das aus voller Gesundheit plötzlich unter hohem Fieber an einer ulcerösen Angina und schwerer Purpura erkrankte. Trotz allen therapeutischen Bestrebungen halten die Krankheitssymptome (von einer vorübergehenden Remission abgesehen) in unverminderter Stärke an, immer deutlicher tritt das Bild einer schweren septischen Allgemeinerkrankung zutage, es entwickelt sich eine schwere Enteritis, bis schließlich unter starker Prostration nach fast 6 wöchiger Krankheitsdauer der Tod eintritt. Die Obduktion ergab den erwarteten Befund, ulceröse Angina mit starker entzündlicher Schwellung der Halslymphknoten, akuten Milztumor und follikuläre Enteritis im Dickdarm. Ungewöhnlich waren nur die mit freiem Auge sichtbaren, kleinen Nekroseherdchen in Milz und Lymphknoten, die zu einer genaueren histologischen Untersuchung Veranlassung gaben.

Diese ergab nun einen höchst auffälligen Befund. In allen untersuchten Abschnitten des lymphatischen Apparates, in Milz, Halslymphknoten, Gaumenmandeln und Darmfollikel war das lymphatische Gewebe sehr stark verringert und durch eine eigenartige, großzellige, teils in Form von kleinen Knötchen, teils in großen unregelmäßigen Herden auftretende Wucherung ersetzt. Die zentralen Anteile dieser Zellhaufen waren häufig körnig zerfallen, namentlich in den größeren Herden waren die Nekrosen oft sehr ausgebreitet, hier fanden sich auch große Mengen von Streptokokken.

Was die Herkunft der großen epitheloiden Zellen, die vielfach an Leberzellen erinnerten, anlangt, so läßt ihre Lage in den Maschen eines zarten Reticulums und ihr Zusammenhang mit demselben wohl kaum eine andere Deutung zu, als daß es sich um eine mächtige, ausgebreitete Wucherung von Reticulumzellen handelt. In den Lymphknoten scheint auch eine Vermehrung des Sinusendothels vorzuliegen, während in der Milz eine solche nicht nachweisbar war. Die Endothelzellen der Blutgefäße zeigten weder in den lymphatischen Organen noch auch in der

Leber irgendeine Veränderung. Nur im Lumen einzelner Milzvenen fanden sich, wie beschrieben, größere Nester jener großen, epitheloiden Zellen. Die histologischen Bilder machen es aber mehr als wahrscheinlich, daß es sich hierbei um Kunstprodukte handelt, d. h., daß diese Zellmassen bei der Obduktion oder bei der histologischen Verarbeitung aus der weichen Pulpa in die Gefäße verschleppt worden sind.

Wie ist nun diese eigenartige Zellwucherung zu erklären? Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß sie erst unter dem Einfluß der septischen Infektion entstanden ist und nicht etwa eine schon früher bestandene Veränderung darstellt. Der histologische Befund zeigt eindeutig, daß die Knötchen und Zellherde sehr hinfällige Bildungen darstellen, die offenbar sehr rasch der Nekrose verfallen. Der Nachweis von Streptokokken in den größeren Nekroseherden läßt wohl den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß die vorgefundenen Veränderungen auf die Wirkung dieser Keime zurückzuführen sind. Wenn nur in den größeren nekrotischen Herden Streptokokkenhaufen gefunden wurden, so erklärt sich dies wohl dadurch, daß die Bakterien in dem abgestorbenen Gewebe sich rasch vermehrten und daß eben die größeren Kokkenhaufen leicht aufzufinden waren, während in den kleineren Knötchen allenfalls vorhandene vereinzelte Kokken dem Nachweis entgingen.

Gewiß soll bei dieser Auffassung nicht verkannt werden, daß derartige knötchenförmige Wucherungen der Reticulumzellen des lymphatischen Gewebes einen höchst ungewöhnlichen Befund bei einer Streptokokkeninfektion darstellen, rufen doch diese Keime sonst regelmäßig Eiterungen oder Gewebsnekrosen hervor. Andererseits wissen wir aber, daß manche Keime, in erster Linie Typhusbacillen, regelmäßig ähnliche Zellvermehrungen auslösen, und so läßt es sich immerhin begreifen, daß gelegentlich einmal im Verlauf einer länger dauernden Streptokokkeninfektion, vielleicht bei besonderer Anspruchsfähigkeit des Reticulums, eine ähnliche Abwehrreaktion von seiten des Organismus erfolgt.

Wie sich also aus vorstehenden Ausführungen ergibt, möchten wir den untersuchten Fall als schwere septische, vermutlich von einer ulcerösen Angina ausgehende Allgemeininfektion deuten, die mit einer Schwellung der regionären Lymphknoten, Milztumor, ausgebreiteter hämorrhagischer Diathese und schließlich einer Enteritis einhergegangen war. Im Verlaufe dieser Erkrankung war es offenbar unter dem Einfluß der Streptokokken zu einer ungewöhnlichen Wucherung der Reticulumzellen in den Halslymphknoten, der Milz und in den geschwellenen Darmfollikeln gekommen.

Der Fall zeigt mithin weitgehende Übereinstimmung mit der eingangs erwähnten Beobachtung von *Letterer*, wenngleich der klinische Verlauf etwas abweichend war. In dem Falle *Letterers* handelte es sich um ein 6 Monate altes Kind, das zunächst an einer Purpura erkrankte,

während erst 3 Wochen später eine Eiterung aus den Ohren bemerkt wurde. Nach 10wöchiger Krankheitsdauer erlag das Kind einer allgemeinen Sepsis. Die Obduktion ergab eine hochgradige Purpura, eine beiderseitige eitrige Otitis, eine Phlegmone an der linken Seite des Hinterhauptes, in der rechten Achsel und in der linken Leistengegend, einen akuten Milztumor und eine dunkelrote Verfärbung vieler Lymphknotengruppen. Die histologische Untersuchung der Milz, der Lymphknoten und Follikel des Dickdarmes scheint nun im wesentlichen genau die gleichen Veränderungen ergeben zu haben wie in unserem Falle. Auch *Letterer* erklärt die großzellige Wucherung durch Neubildung der Reticulumzellen und verweist gleichfalls auf die Ähnlichkeit des histologischen Bildes mit jenem bei dem Abdominaltyphus. Auch er hält die Veränderung für akut entstanden und für einen Folgezustand einer akuten Infektion, und zwar der doppelseitigen eitrigen Otitis. Ein Unterschied zwischen beiden Fällen dürfte in der Ausbreitung des Prozesses gelegen sein. In unserem Falle wurden allerdings die übrigen Lymphknotengruppen nicht histologisch untersucht, da sie makroskopisch unverändert waren und der später erhobene Befund begrifflicherweise nicht vorausgesehen werden konnte. Im Falle *Letterers*, in dem sich Eiterungen an verschiedenen Stellen des Körpers fanden, waren auch zahlreiche Lymphknotengruppen verändert.

Gehören also *Letterers* und der hier mitgeteilte Fall zweifellos eng zusammen, so sind sie unseres Erachtens von den anderen eingangs angeführten Fällen vollkommen zu trennen. Sowohl in dem von *Goldschmid* und *Isaac* als in dem von *Schultz*, *Wermber* und *Puhl* mitgeteilten Falle lagen, wie die eingehende histologische Beschreibung lehrt und wie wir uns im letzteren Falle auch durch Durchsicht einiger Präparate selbst überzeugen durften, Veränderungen vor, welche der Lymphogranulomatose offenbar nahestehen, wenngleich sie sich in manchen Punkten von diesem Prozeß unterscheiden.

Ist man nun berechtigt, Fälle wie sie von *Letterer* und uns mitgeteilt worden sind, den leukämischen Erkrankungen an die Seite zu stellen, und ist es angezeigt, in diesem Sinne von einer „aleukämischen Retikulo“ zu sprechen? Die Veranlassung hierfür scheinen, wie aus den einschlägigen Arbeiten hervorgeht, zwei Umstände zu geben: die Lokalisation der Veränderungen in größeren Abschnitten des lymphatischen Apparates und die Auffassung der Retikulo-Endothelien als Stammzellen der Monocyten oder nach Auffassung mancher Forscher sogar aller weißen Blutzellen. Die Lokalisation der anatomischen Veränderung in den lymphatischen Organen würde nur — etwa in entsprechender Weise wie bei der Lymphogranulomatose — eine gewisse Anlehnung an die leukämischen Erkrankungen im nosologischen Schema gestatten, denn das Wesen letzterer ist in der Erkrankung des blutbildenden Gewebes

gelegen, während dieses in den hier in Betracht kommenden Fällen unbeteiligt, ja sogar hochgradig verringert ist und andererseits eine Wucherung der Retikulo-Endothelien an seine Stelle tritt. Anders liegt allerdings die Frage, wenn man im Sinne des sog. Trialismus die Retikulo-Endothelien als vollwertigen Bestandteil des blutbildenden Apparates auffaßt. Diese Anschauung wird ja in der Tat in neuerer Zeit mehrfach geäußert, bedarf aber noch durchaus des Beweises. Wenn auch ein Übertritt von Abkömmlingen der Retikulo-Endothelien in das Blut in Form großer, einkerniger Zellen erwiesen zu sein scheint, wenn also ein Teil der sog. Monocyten als Bluthistiocyten (*Aschoff* und *Kiyono*) aufzufassen sein dürfte, so scheint dies nur in sehr beschränktem Umfang der Fall zu sein, und man ist unseres Erachtens zur Zeit gewiß nicht berechtigt, die Retikulo-Endothelien hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Blutbildung auf eine Stufe mit dem lymphatischen und myeloischen Gewebe zu stellen und in diesem Sinne von einer trialistischen Entstehung der Blutzellen zu sprechen. Auch ergibt sich in den hier in Betracht kommenden Fällen kein Anhaltspunkt für eine Blutzellen bildende Tätigkeit der Retikulo-Endothelien; trotz ihrer starken Wucherung kam es in keinem dieser Fälle zu einem leukämischen Blutbild. (In unserem Falle ist in der Krankengeschichte allerdings keine Angabe über den Blutbefund enthalten, doch zeigt die histologische Untersuchung innerhalb der Blutgefäße der verschiedenen Organe, namentlich der Leber, keinerlei Veränderung des Blutbildes, während eine solche bei Leukämien bekanntlich gerade in der Leber regelmäßig nachweisbar ist.)

Schließlich erscheint es uns überhaupt fraglich, ob in den hier in Betracht kommenden Fällen eine Systemerkrankung vorliegt. Es hat vielmehr den Anschein, als ob nur die unmittelbar von der septischen Infektion betroffenen Abschnitte des lymphatischen Apparates befallen würden, doch gestatten in dieser Hinsicht die beiden in Betracht kommenden Beobachtungen noch kein sicheres Urteil.

Auf Grund aller dieser Erwägungen liegt unseres Erachtens keine Veranlassung vor, die hier besprochenen Fälle zu den leukämischen Erkrankungen zu zählen und der Erkrankung einen besonderen Namen, wie aleukämische Retikuloze zu geben.

Von besonderem Interesse ist schließlich der Umstand, daß der Krankheitsverlauf in diesen Fällen vollständig mit jenem der sog. *akuten Leukämien* übereinstimmt. Hier wie dort der akute Beginn, der hochfieberhafte Verlauf, die ulceröse Angina und die schwere hämorrhagische Diathese, in diesen Fällen jedoch keinerlei Veränderung des Blutbildes, keine Beteiligung des blutbildenden Gewebes. Wir möchten daher in den hier besprochenen Fällen eine weitere Stütze für die von *Sternberg* wiederholt vertretene Anschauung erblicken, daß die sog. *akute Leukämie* nur einen eigenartigen, durch eine Allgemeininfektion hervorgerufenen

Symptomenkomplex darstellt, nicht aber zu den wahren Leukämien gehört. Während derselbe in der Mehrzahl der Fälle mit einer besonderen Reaktion des blutbildenden, meist des myeloischen Gewebes einhergeht, liegt, wie die Beobachtung von *Letterer* und unser Fall lehren, in vereinzelt, offenbar seltenen Fällen eine starke Wucherung der Reticulumzellen in den befallenen Abschnitten des lymphatischen Apparates vor, eine Veränderung, welche bei den wahren Leukämien, d. h. bei leukämischen oder aleukämischen Myelosen oder Lymphadenosen, bisher niemals beobachtet wurde.

Literaturverzeichnis.

Goldschmid und *Isaac*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 291. — *Schultz*, *Wernibter* und *Puhl*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 519. — *Letterer*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**, 377.
