

(Aus dem Staatsinstitute für ärztliche Fortbildung zu Leningrad.)

**Akute „Leukanämie“ mit starker extramedullärer Blutbildung
als Folge ausgedehnter Knochenmarksverdrängung durch
Magenkrebsmetastasen.**

**(Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der diffus infiltrierenden
Carcinome.)**

Von

Dr. G. Seemann,

Assistenten an der pathologisch-anatomischen Abteilung. Vorstand: Prof. Th. Tschistowitsch,
unter Mitwirkung von

Dr. A. Krasnopski,

Volontärassistenten an der therapeutischen Abteilung. Vorstand Prof. K. Georgiewski.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juni 1926.)

Es gilt gegenwärtig wohl als sichergestellt, daß die zuerst von *Leube*¹⁾ als eine selbständige Krankheit aufgestellte Leukanämie keine bestimmte nosologische Form, sondern nur „ein hämatologisches Symptom, nur eine der morphologischen Ausdrucksformen, mit welcher der hämatopoetische Apparat auf eine große Zahl von Schädlichkeiten reagieren kann“ [*H. Hirschfeld*²⁾ (S. 466)] darstellt. Dieser symptomatische Charakter der Leukanämie tritt besonders klar zutage bei metastatischen Verdrängungen des Knochenmarks durch bösartige Gewächse. Dabei entsteht primär eine Insuffizienz des blutbildenden Apparats und ihr folgt sekundär die reaktive Hyperplasie desselben mit starker Ausschwemmung unreifer roter und weißer Blutzellen, d. h. mit dem klinischen Bilde der perniziösen Anämie und der myeloischen Leukämie zugleich. Im folgenden wird ein derartiger Fall mitgeteilt, den wir klinisch und pathologisch-anatomisch untersucht haben und der manche wichtige Besonderheiten darbietet.

Klinischer Befund (auszugsweise) — Dr. Krasnopski.

Es handelt sich um die 38jährige Frau S., die am 12. I. 1926 wegen der linksseitigen Pleuritis sicca, der dyspeptischen Beschwerden und Kropferscheinungen in die therapeutische Klinik aufgenommen wurde. Der Kropf besteht seit 8 Jahren; dyspeptische Magenbeschwerden — Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen — wurden zuerst vor 6 Monaten bemerkt, später verschwanden sie und erschienen

wieder in geringem Grade vor der Aufnahme in die Klinik. Sonstige Anamnese ohne besonderen Wert.

Status praesens (12. I.). Leidlicher allgemeiner Zustand. Geringe Erscheinungen seitens der linken Pleura und Lunge: Reibungsgeräusch, leichte perkutorische Dämpfung über der linken Spitze. Magengegend beim Druck etwas schmerhaft, keine Gewebsverdichtung tastbar. Schilddrüse etwas vergrößert; Symptome des Hyperthyreoidismus nur schwach angedeutet. — Nervensystem: Verstärkung der Haut- und Sehnenreflexe, roter Dermographismus. Urin und Faeces o. B. — Magensaft: *Achyylie* (diesem Symptom, das wir uns damals in Abhängigkeit von der allgemeinen Schwäche dachten, wurde keine große Bedeutung beigemessen, obwohl es offenbar ein wichtiges Symptom der Grundkrankheit [Magenkrebs] war.)

Blut: R (Erythrocytenzahl) 4 200 000, W (Gesamtlykocytenzahl) 12 000, Hb (Hämoglobin) 73%, FI (Färbeindex) 0,8; N (neutrophile Polynukleäre) 63%, E (eosinophile) 3%, B (basophile) 0, L (Lymphocyten) 25%, M (Monocyten) 9%. Unter den Neutrophilen auch Metamyelocyten. Erythrocyten etwas polychromatisch.

Krankheitsverlauf.

14. I. Mittelstarke Nasenblutung.

18. I. R 3 800 000, W 10 000, Hb 73%, FI 0,8, Thrombozyten 150 000, N 66%, E 2,5%, B 0,5%, L 21%, M 9,5% (nach Schilling: Stabkernige 12,5%, Jugendliche 2,5%, Myelocyten 0,5%, Index $\frac{1}{4}$). Erythrocyten: Polychromasie, basophile Tüpfelung, zuweilen Normoblasten. Blutige Hautimbibition (keine echten Extravasate?) an Unterschenkeln und Vorderarmen. Unter dem linken Schlüsselbein ist ein haselnußgroßer weicher (Lymph-?) Knoten erschienen. Milz nicht tastbar.

21. I. R 2 200 000, W 14 000, Hb 45%, FI 1,1, Thrombozyten 20 000, Gerinnungsgeschwindigkeit 7 Minuten (im Gefäß); N 43,3%, E 0,3%; Metamyeloc. neutroph. 11,3%, Myeloc. neutr. 1,3%, — eosin. 0,6%; Promyeloc. neutr. 0,6%, — eosin. 0,6%, — undifferenzierte 0,8%; L 37,6% (es war manchmal schwer, Lymphocyten und Lymphoidocyten zu differenzieren), M 0,6%. Man trifft auch Leukoblasten und Lymphoidocyten an. — Erythrocyten: Geringe Polychromasie, Anisocytose, Normo- und Makroblasten.

Allgemeine Schwäche, Schwindel. Hautblutungen vergrößert. Starke Blässe der Haut.

23. I. Hochgradige Blässe. Halbhandtellergroße Hautblutungen an Ober- und Unterschenkeln. Mundhöhle: nur Blässe der Schleimhaut. Milz nicht palpabel. Lymphknoten unter dem linken Schlüsselbein ist geschwunden.

28. I. R 2 000 000, W 15 000, Hb 40%, FI 1,0; Thrombozyten 10 000; N 44%, E 1%; Metamyeloc. neutr. 11,5%, Myeloc. neutr. 5%, Promyelocyten neutr. 1,5%, undifferenz. 4,5%, Leukoblasten 1%, Lymphoidocyten 1,5%; L 27%, M 2,5%. Gerinnungsgeschwindigkeit im Gefäß 8 Minuten — in Glasröhren 18 Stunden. Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie, Makrocyten, Makroblasten, Normoblasten in großer Anzahl.

Zahnfleisch etwas aufgelockert. Ödem der rechten Gesichts- und Rumpfhälfte (die Kranke liegt auf derselben Seite). Auffallende Blässe. Xanthosis volaris et palmaris (sie wird als ein für perniziöse Anämie charakteristisches Merkmal aufgefaßt). Beklopfen des Brustbeins schmerhaft. Schwindel. Hochgradige Schwäche.

2. II. R 1 600 000, W 12 000, Hb 35%, FI 1,1; N 53%, E 2%, Metamyeloc. neutr. 10,5%, — eosinoph. 1%, Myeloc. neutr. 3,5%, Promyeloc. undifferenz. 7,5%, Leukoblasten 3%, Lymphoidocyten 1%; L 18%, M 0,5%; Megaloblasten

polychromatische und lymphoide in großer Anzahl; Normoblasten lymphoide, polychromatische und orthophile.

Zahnfleisch blutet. Knochen, besonders Brustbein, beim Beklopfen stark schmerhaft. Herz-anämische Geräusche, Tachykardie, an der V. jugularis Nonnensaufen. Hautblutungen, -ödem und -blässe wie früher.

4. II. R 860 000, W 10 000, Hb 22%, FI 1,4; N 46,5%, E 2%, Metamyeloc. neutr. 8,5%, Myeloc. neutr. 1,5%, Promyeloc. undifferenz. 6,5%, Leukoblasten 2%, Lymphoidocyten 2%; L 26%, M 1,5%. Das Verhalten unreifer roter Blutzellen sowie allgemeiner Zustand wie am 2. II.

6. II. R 520 000, W 12 000, Hb 12%, FI 1,2. Schlechter Allgemeinzustand, hochgradige Schwäche, Kopfschwindel, auffallende Hautblässe mit einem Stich ins Gelbe. Ausgedehnte Hautblutungen an Beinen. Ikterische Verfärbung der Skleren. Petechien an der hinteren Schlundwand, am weichen Gaumen und Tonsillen. Herzschwäche. Milz vergrößert, 3 Finger breit unter dem Rippenbogen tastbar, ziemlich fest und druckempfindlich.

8. II. Tod unter den Erscheinungen zunehmender Herzschwäche.

Die Temperatur war während der ersten 10—12 Tage normal, später subfebril. Die Temperatursteigerung fiel mit den oben angeführten Veränderungen in der Blutmorphologie zusammen.

Die Anregung zur eingehenden Blutuntersuchung wurde zuerst durch Hautblutungen gegeben. Die zunehmende Anzahl unreifer Blutzellen sprach für eine spezifische Bluterkrankung. Diese Vermutung wurde durch das Verschwinden eines vorher vergrößerten Unterclavicular-lymphknotens unterstützt. Die darauffolgenden Blutveränderungen und klinischen Erscheinungen (Knochenschmerzen, Milzvergrößerung, Xanthosis, Temperatur-Steigerung usw.) sicherten die Diagnose: „*Akute Leukanämie*“. Wir waren uns aber wohl bewußt, daß diese eigentlich vorläufige Diagnose nur einen gewissen Symptomenkomplex und nicht die wahre Natur der Erkrankung charakterisiert. Die Aufklärung der Krankheit selbst erhofften wir von der pathologischen Bearbeitung des Falles.

Pathologisch-anatomischer Teil — Dr. Seemann.

Sektion einige Stunden nach dem Tode. Auszug aus dem Befundbericht:

Leiche einer stark abgemagerten Frau. Haut und Schleimhäute sehr blaß. Stellenweise — an unteren Extremitäten — Hautblutungen. Rippen stark brüchig: ihre Kompakta verdünnt, ihr Knochenmark schmierig, von gleichmäßig weißlich-gelblicher Farbe; desgleichen das Knochenmark aus Tibia. Knochenmark des Oberschenkels im unteren Teil der Diaphyse rötlich. Herz fettig degeneriert, getigert; Epikardblutungen. Blut dünnflüssig, Lungen ödematos. — Mesenteriale Lymphknoten sehr stark vergrößert, in mächtige Pakete verwandelt, von ziemlich weicher Konsistenz; auf dem Durchschnitt saftig, von weißer Farbe mit eingesprengten roten Flecken; es läßt sich manchmal eine milchige Flüssigkeit abstreifen.

Magen nicht groß, seine Wandungen gleichmäßig verdickt, besonders an der großen Kurvatur, wo ihre Dicke bis 1 cm reicht; hier ist die Magenschleimhaut in mächtige, an Gehirnwindingen erinnernde, mäßig weiche, weiße Wülsten verwandelt; ihre Oberfläche stellenweise ulceriert; auf dem Durchschnitt läßt sich die in geringerem Grade verdickte Muscularis überall gut abgrenzen.

Das Groß- und Kleinnetz und besonders das Dünndarmgekröse gleichmäßig verdickt, stellenweise am Darmansatz größere, ödematos aussehende Verdickungen. Die Wandungen des Blind- und Mastdarms stellenweise gleichmäßig verdickt, saftig, von weißlicher Farbe. — Leber fettig infiltriert, subkapsulär-einzelne unscharf begrenzte weißliche Knötchen. — Milz: $3,5 \times 7,5 \times 3,5$ cm; das Gewebe dunkelrötlich, nicht abstreifbar, Follikel kaum zu unterscheiden. — Die retroperitonealen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten stark, die mediastinalen und peribronchialen mäßig vergrößert, von derselben Beschaffenheit wie die mesenterialen. — Im Uterus rechts sitzt intramural ein apfelgroßer, derber, gut abgekapselter Knoten und mehrere kleine. — Schilddrüse: rechte Hälfte klein, derb, blaßbräunlich; im linken Lappen ein über walnußgroßer Knoten, auf dem Durchschnitt mehrere in ein bräunliches Gewebe eingelagerte Kolloidcysten. — Follikel des Dickdarms schiefrig pigmentiert und teilweise ulceriert. — Sonstige Organe, außer einer ausgesprochenen Blutarmut, ohne besonderen Befund.

Anatomische Diagnose: Geschwulstartige diffuse Verdickung der Magenwand (Carcinom? Leukämische Infiltration?). Diffuse Verdickung des Mesenteriums und Groß- und Kleinnetzes. Verdickung der Wand des Blind- und Mastdarms. Starke Vergrößerung der mesenterialen, retroperitonealen, iliakalen, inguinalen und mediastinalen Lymphknoten. Rote Hyperplasie des Knochenmarks in der Oberschenkeldiaphyse, pyoides Knochenmark in Rippenknochen. Kolloidknoten der Schilddrüse. Chronische follicular-ulceröse Kolitis. Myome des Uterus. Starke Verfettung der Leber und des Myokards. Zahlreiche Blutungen in die Haut, in das Epikard und in die Nierenbeckenschleimhaut. Hochgradige Abmagerung und Anämie.

Mikroskopische Untersuchung. Es wurden verschiedene Organe eingehend untersucht. Fixierung: Zenker-Formol, 10 proz. Formol, Celloidineinbettung und Gefriermethode. Färbung: Eosin-Azur II nach Nocht, Papppenheims panoptische Färbung, Oxydasereaktion, Fettfärbung, Eisennachweis u. a.

Magen. Die aus verschiedenen Stellen genommenen Stückchen zeigen fast das gleiche Bild. Die Verdickung der Magenwand ist durch die Infiltration derselben mit großer Anzahl der Zellen bedingt. Dieselben sind sehr groß, mit einem breiten basopilen Zelleib von meist rundlichen oder eckigen Konturen und einem oft unregelmäßigen, chromatinreichen bläschenförmigen Kern; stellenweise intracellulär große schleimhaltige Vakuolen; häufige Mitosen. Man findet diese Zellen zuerst in tiefen Schichten der Mucosa propria, wo sie, vorwiegend kettenförmig liegend oder einzeln zerstreut, sich zwischen den Magendrüsen hinschleichen. Stellenweise bilden sie in der Schleimhaut größere Knötchenanhäufungen mit Verdrängung und schließlicher Zerstörung der Drüsen; an solchen Stellen beobachtet man zuweilen eine Andeutung der Drüsusbildung seitens der Zellketten, indem dieselben sich an einem Ende umbiegen; doch findet keine echte Drüsusbildung statt, es fehlt ebenfalls eine Anordnung der Zellen zu kompakten Nestern (Alveolen). Das Stroma (oder lokales Bindegewebe?) ist überall sehr spärlich. Die oberflächlichen Mucosaschichten sind öfters in einem nekrotischen Zustand und mit Leukocyten und Lymphocyten infiltriert. Über den größeren Anhäufungen der Geschwulstzellen findet die Ulceration regelmäßig statt, so daß zuweilen ein tieferes, weit in die Submucosa eindringendes Geschwür entsteht, dessen Grund von Geschwulstzellen gebildet wird. Die Verdickung der Magenwand kommt hauptsächlich auf Kosten einer sehr starken Infiltration der Submucosa (Abb. 1) mit Geschwulstzellen zustande, wobei die Muscularis mucosae überall erhalten bleibt. Die Zellen liegen in Lymphspalten des leicht (stellenweise stärker) vermehrten Bindegewebes einzeln oder kettenförmig; hier und da verstopfen sie auch größere Lymphgefäß; zwischen den Geschwulstzellen sind Leukocyten und Lymphocyten zerstreut. Weiter drängen sich die großen Zellen in die Bindegewebs-

septen der Muscularis propria vor, wo sie in geringerer Anzahl vorhanden sind, und endlich bilden sie in Lymphspalten der Serosa wiederum größere Infiltrate. Das Bindegewebe scheint hier, wie in der Submucosa, etwas vermehrt zu sein. Oxydasreaktion fällt stellenweise an kleinzelligen Infiltraten der Submucosa und Serosa positiv aus (Polynukleäre), Geschwulstzellen sind oxydasenegativ.

Dünndarmgekröse. Die Lymphgefäß und Spalten sind mit Geschwulstzellen verstopft.

Mesenteriale Lymphknoten. Die Sinus sind mit großen Mengen der Geschwulstzellen vollgepfropft. Die dicht beieinander liegenden Zellen bilden längliche Stränge—

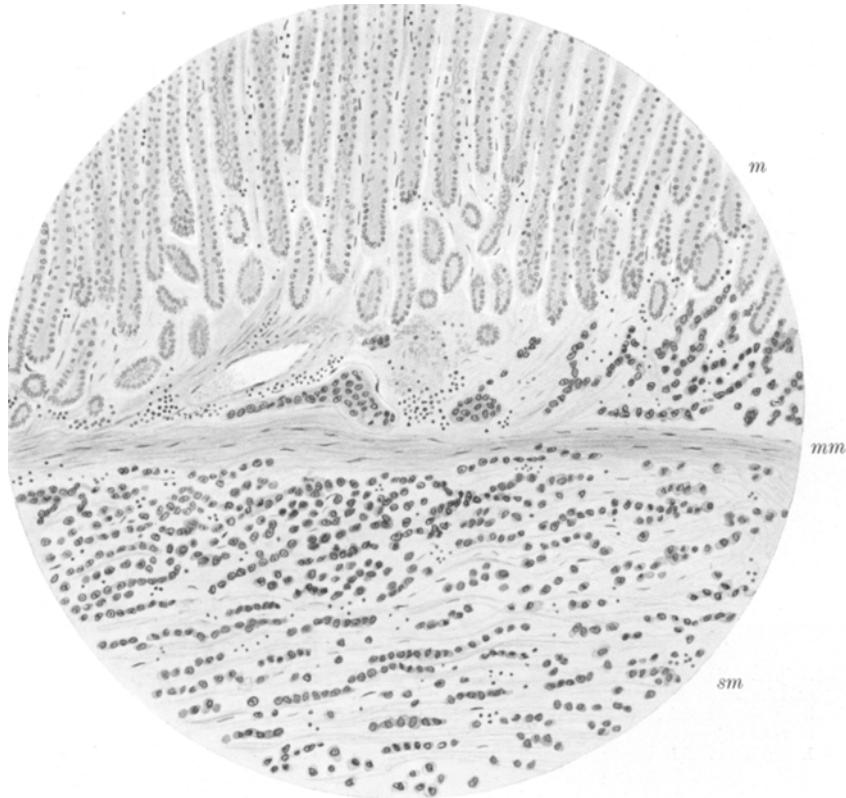


Abb. 1. Magenwand. Oben Mucosa (m), unten Submucosa (sm) mit Krebszellen infiltriert. Muscularis mucosae (mm) erhalten; daneben zwei mit Krebsmassen verstopfte Lymphgefäß. Schwache Vergrößerung.

epitheliale Anordnung; sie enthalten an einigen Stellen *Schleimtropfen*, die sich schön blau mit *Delafieldschem Hämatoxylin* und mit Azur II rötlichviolett (oder auch himmlischblau) färben. Es finden sich häufig schöne, öfters multipolare Mitosen (Abb. 2). Größere Zellanhäufungen erleiden im Zentrum regressive Veränderungen: Karyorhexis, Karyolysis, Zellzerfall (hier positive Fettfärbung und Doppelbrechung), die von Blutungen (makroskopisch rote Fleckung) begleitet werden. Lymphatisches Gewebe durch Geschwulstmassen verdrängt oder völlig ersetzt.

Dünndarm (Stelle mit verdicktem Mesenteriumansatz). Starke Geschwulst-infiltration der Serosa und Submucosa nach dem Magenvorbilde. Parallelle Zellenketten („Injektion“ der Lymphbahnen) in der Submucosa und Mucosa.

Dünndarm (makroskopisch unveränderte Stelle). Ziemlich starke Geschwulst-infiltration der Serosa.

Blinddarm. Verdickung des Bindegewebes in der Submucosa und Serosa mit zahlreichen eingestreuten Geschwulstzellen. Kettenförmige Geschwulst-infiltration der tieferen Mucosaschichten.

Mastdarm. Serosa verdickt, ödematos, mit eingelagerten Geschwulstzellen. Muskelschicht und Schleimhaut o. B.

Lymphknoten, iliacale, inguinale, mediastinale und peribronchiale in sehr starkem Grade durch Geschwulstmassen ersetzt. Hier sind die Gewächszellen besonders atypisch (Abb. 2):

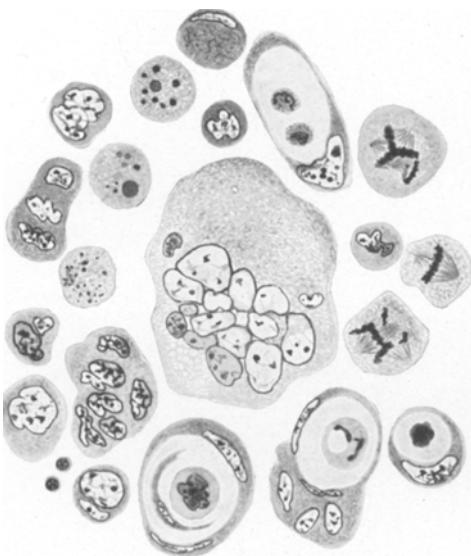


Abb. 2. Verschiedene Krebszellen. Oben eine mit Schleim angefüllte Zelle. Rechts 2 atypische Mitosen, links Karyorhexis. Im Zentrum Riesenzelle, darunter 3 vakuolierte, einander einschließende Krebszellen. Links unten 2 Lymphocyten zum Vergleich. Mittelstarke Vergrößerung.

aus Myeloblasten, neutrophilen, eosinophilen

Knochenmark aus Rippen-Ausstrichpräparate (es wurden leider Wirbel, Brustbein, Schlüsselbein u. a. nicht untersucht). Man sieht ausschließlich die obengeschriebenen sehr großen Geschwulstzellen mit stark basophilem, oft vakuoliertem Zelleib (*Giemsa-Färbung*) und unförmigen Kernen.

Knochenmark aus der Oberschenkeldiaphyse wurde in mehreren Stückchen genau untersucht. In einigen Abschnitten tätiges Knochenmark mit allen charakteristischen Zellformen: Myeloblasten, Myelocyten — neutrophilen und besonders vielen, stellenweise massenhaften eosinophilen, ferner zahlreichen Normoblasten, typischen Riesenzellen und pigmentbeladenen Reticulumzellen. In anderen Abschnitten schöne Bilder einer *Verdrängung des tätigen Knochenmarks*

sonders atypisch (Abb. 2): verschieden groß, mit bizarre verunstalteten, häufig mehreren Kernen, mit vielfach zwiebelschalenförmig ineinander eingeschlossenen Zellen derselben Art, oder mit großen hellen Vakuolen (kein Fett, kein Schleim); auch ungeheure Riesenzellen mit mehreren unförmigen zusammengeballten Kernen sind zu beobachten; ferner verschiedene atypische Mitosen: asymmetrische, multipolare usw. In einigen Lymphknoten, inguinalen, mesenterialen, bronchialen, findet sich fast keine Spur von lymphatischem Gewebe; in anderen — iliacalen, mediastinalen — sind mehr oder weniger erhaltene Markstränge zu sehen; diese bestehen aus kleinen Lymphocyten und stellenweise aus myeloischen Zellen, Myeloblasten und eosinophilen Myelocyten. Reticuläre Zellen sind hier und da mit gelblichem, eisenhaltigem Pigment beladen. In der Kapsel einer Mediastinaldrüse ein ziemlich großer Haufen und basophilen Myelocyten.

durch dichte Geschwulstmassen mit einer scharf gezogenen „Frontlinie“. Es gibt endlich solche Stellen, wo die Geschwulst sich weit ausgebreitet hat; die Knochenmarksinseln sind von Geschwulstzellen allseits umgeben und erleiden nekrobiotische Veränderungen. Die Krebszellen enthalten hier und da die sich mit Azur II rötlich färbenden *Schleimtropfen*. An einer Stelle sieht man die Geschwulstränge aus dicht nebeneinander, epithelartig liegenden Zellen sich in den Maschen des Capillarnetzes (Lymphbahnen?) verbreiten, so daß die nicht geringe Ähnlichkeit mit irgendeiner innersekretorischen Drüse entsteht. Spongiosabalken sind verdünnt,

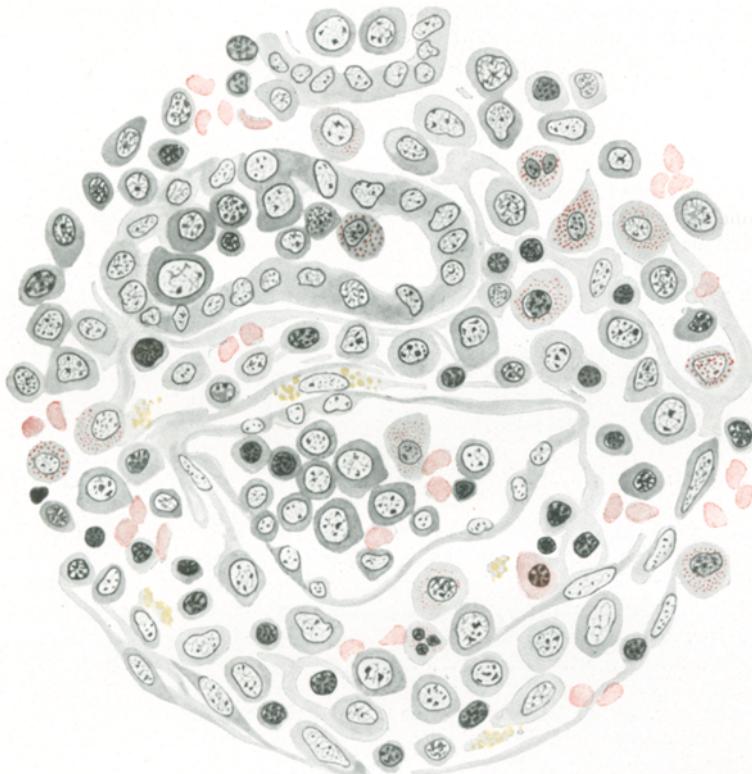


Abb. 3. Milz. Sinusendothelien stark geschwollen, stellenweise abgelöst. In der Sinuslichtung viele endotheliogene Stammzellen. Pulpa enthält hämosiderinbeladene Reticulumzellen, Stammzellen, Myeloblasten, eosinophile und neutrophile Myelocyten u. a. Starke Vergrößerung.

stellenweise bloß in Form von kleinen Stückchen vorhanden, in welchen die Grundsubstanz homogen rötlich (bei *van-Gieson*-Färbung) erscheint und die Knochenkörperchen eine unregelmäßige Gestalt haben: osteoides Gewebe. Dieselbe Beschaffenheit haben auch periphere Teile größerer Knochenbalken. Die Ränder der Knochenbalken und Inseln sehen wie ausgenagt aus, in kleinen Aushöhlungen liegen entweder einkernige, längliche Zellen (*Axhausens* Osteoklasten? Freigewordene Knochenzellen?) oder Gruppen von Geschwulstzellen. Nirgends ist eine Knochenneubildung zu beobachten.

Milz (Abb. 3). Die Pulpa besteht zum großen Teil aus myeloischen Zellen: sehr zahlreichen neutrophilen (deutlich in Ausstrichpräparaten), eosinophilen

(und wenigen basophilen) Promyelocyten und Myelocyten und zahlreichen basophilen, gut konturierten, verschiedenen großen Zellen mit einem zartstrukturierten Kern, wahrscheinlich teils oxydasepositiven Myeloblasten, teils oxydasenegativen „Stammzellen“. Polynukleäre Leukocyten und Normoblasten in geringer Anzahl. Reticulumzellen oft geschwollen mit einem großen ovalen, feingebauten Kern; im Zelleib häufig Hämosiderinschollen. Die Milzsinus enthalten, außer myeloischen Zellen, dichte strangförmige Anhäufungen stark basophiler, verschieden großer Zellen mit einem feingebauten, zuweilen pyknotischen Kern. Das Sinusendothel hier und da stark geschwollen, so daß ein epithelartiger Zellensaum entsteht; man kann eine allmähliche Abrundung der Endothelzellen und ihre Ablösung von der Wand verfolgen; morphologisch sind sie den eben beschriebenen, sinusanfüllenden Zellen vollkommen gleich. In größeren Milzvenen sind massenhaft verschiedene myeloische Zellen angehäuft. Die Oxydasereaktion fällt in der Pulpaa sehr stark aus; die Milzsinus anfüllenden Zellen sind aber größtenteils oxydasenegativ. Lymphknötchen atrophisch.

Leber. Starke Verfettung der Leberzellen, die außerdem ein bräunliches, nicht eisenhaltiges Pigment (Lipofuscin) enthalten. In intralobulären Capillaren überall myeloische Zellen: Myeloblasten, spärliche Myelocyten und Normoblasten, und außerdem sehr viele oxydasenegative Zellen derselben Art wie in Milzsinus; in makroskopisch weißlich aussehenden Knötchen (siehe Sektionsbefund) sind die Leberzellen durch diese mächtige Zellwucherungen stark zusammengedrückt. *Kupffersche* Zellen hier und da eigentlich geschwollen; ihr Protoplasma färbt sich mit Eosin blaß-orange, enthält bisweilen Eisen; die Kerne färben sich dabei schlecht. Glissonsche Scheiden verbreitert und von sehr zahlreichen myeloischen Zellen durchsetzt, so daß sie im Oxydasepräparat sogar stärker hervortreten als die intralobulären Myeloidzellen.

Herz. Starke feintropfige Fettinfiltration der Muskelfasern mit gut sichtbaren Kernen. Die Capillaren enthalten myeloische Zellen.

Lunge. In Alveolen ödematose Flüssigkeit mit Beimischung von Alveolar-epithelien, Leukocyten und stellenweise (offenbar eingetauschten) Bakterienhaufen (grampositive Diplokokken, Streptobacillen). Die lymphatischen perivaskulären Scheiden, besonders um die Venen, sind mit Geschwulstzellen vollgepflanzt.

Niere. Die Capillaren der Markschicht, zwischen den geraden Kanälchen, enthalten zahlreiche myeloische Zellen.

Nebenniere o. B.

Pankreas. Das Parenchym ohne Besonderheiten. Die Lymphspalten der Bindegewebssepten und der Kapsel stellenweise mit Geschwulstzellen in kettenförmiger Anordnung angefüllt.

Myomknoten des Uterus: gewöhnliches Leiomyom.

Schilddrüse. Der Knoten im linken Lappen besteht aus ziemlich stark gewuchertem Parenchym mit eingelagerten, unregelmäßig begrenzten Cysten, die mit einem schlecht färbbaren Inhalt angefüllt sind*). Der rechte Lappen enthält atrophische, rundliche, in reichliches fibröses Bindegewebe eingemauerte Kolloid-follikel.

Epithelkörperchen. Dichte Epithelmassen mit wenigen Fettzellen.

Haut: o. B.

Zusammenfassend haben wir einen diffus infiltrierenden Magenkrebs mit hochgradiger, ununterbrochener, lymphogener Verbreitung auf das Netz, das Gekröse, sämtliche Lymphknoten der Bauchhöhle und anderer

*) Klinische Erscheinungen des Hyperthyreoidismus.

Gegenden, Dünn- und Dickdarmwandungen und mit ausgedehnten Metastasen im Knochensystem.

Die dadurch zustandegekommene Knochenmarkszerstörung mit Unterdrückung der Blutbildung hat sekundär eine starke intra- und extramedulläre Myelopoese, im besonderen Aktivierung des ruhenden Knochenmarks und myeloische Umwandlung der Milz und Leber, nach sich gezogen.

Klinisch überwogen bei weitem die Erscheinungen der gestörten Blutbildung — Versagen der Blutbildung und Ausschwemmung unreifer roter und weißer Blutzellen, d. h. leukanämischer Symptomenkomplex, während die eigentlichen Krebssymptome sich etwa nur in der Achylie und in Knochenschmerzen äußerten.

Wenden wir uns zur Besprechung einzelner durch die obige Untersuchung entstandenen Fragen.

Zuerst über den Charakter des Carcinoms. Es ist offenbar jene eigentümliche Geschwulstform, die sich durch *ein besonders starkes infiltratives Wachstum* auszeichnet. Wir finden fast sämtliche Lymphspalten des Magens durch Krebszellen angefüllt, ohne daß ein abgesonderter Knoten zu sehen wäre. Es macht den Eindruck, als ob die Geschwulst gleich nach ihrer Entstehung, man könnte sagen — blitzschnell sich auf weite Strecken verbreitet hat*). Solche Fälle sind aus der Literatur bekannt. So erwähnt *v. Hansemann*³⁾, daß er wiederholt diese schlagartige lymphogene Krebsverbreitung am Magen beobachtet hat, wobei „die Geschwulstzellen nicht an der Primärgeschwulst haften bleiben, sondern gleich durch die Lymphbahnen in den Körper abgeführt werden, und hier Metastasen machen.“ *Sternberg*⁴⁾ sagt auch: „Besonders Magencarcinome bei jugendlichen Personen zeigen häufig diese Art der Ausbreitung“ (*Lymphangitis carcinomatosa*).

Die Art der Geschwulst selbst, nämlich der Grad ihrer Unreife scheint hier eine bedeutende Rolle zu spielen: je mehr die Epithelzellen aus dem normalen, gesetzmäßigen Verbande gelöst sind, je mehr die blastomatöse Zellenisolierung eingetreten ist, desto leichter denkt sich die Möglichkeit ihres Eindringens in Bindegewebsspalten und damit verbundener frühzeitiger und ausgedehnter Metastasen. Tatsächlich metastasieren einfache und skirrhöse Krebse viel leichter als gesetzmäßiger gebaute solide Krebse und Adenocarcinome [*Lubarsch*⁵⁾, *Kitain*⁶⁾]. Doch sind hier auch verwickeltere, biologische, vorderhand nicht näher zu eruiierende Faktoren im Spiel [*Lubarsch*⁵⁾]. Allerdings ist die Geschwulstatypie in unserem Fall sehr stark ausgesprochen. Sie äußert sich sowohl im Fehlen gesetzmäßiger Verbindung zwischen den Krebszellen, als auch im Zellcharakter selbst; große basophile Zellen mit unförmigen Kernen, mit vielfach eingeschlossenen Zellen derselben Art, zahlreiche atypische

*) Das steht im Einklange mit dem raschen klinischen Verlauf — 4 Wochen.

Mitosen — alles das sind morphologische Ausdrücke einer starken Anaplasie der Zellen (Abb. 2). Trotzdem finden wir hier und da intracelluläre Schleimtropfen als Zeichen der genetischen Verwandtschaft mit dem schleimbildenden Magenepithel. Makroskopisch hatte die ganz ungewöhnlich aussehende diffuse Verdickung der Magenwand eine nicht unerhebliche Ähnlichkeit mit leukämischer Infiltration. Dieser Eindruck wurde zuerst durch das histologische Bild gewissermaßen unterstützt: denn auch hier konnten wir keinen Primärsitz der diffusen Wucherung aufdecken, und die voneinander isolierten Zellen lagen im fast unveränderten Bindegewebe, es war also kein eigentliches Geschwulststroma zu sehen. Das erweckte den Gedanken von einer autochthonen, überall vorhandenen Wucherung mesenchymaler Zellen, von einer bösartigen, freilich in dieser Form bisher noch nicht beschriebenen Wucherung irgendwelcher blutbildenden Zellen. Doch mußte diese Betrachtungsweise der richtigen Platz machen, nachdem die Krebsnatur der fraglichen Wucherungen aus verschiedenen Gründen anerkannt wurde.

So wird ein jeder die in Sinus der Lymphknoten dicht beieinander liegenden, d. h. epithelartig angeordneten Zellen mit häufig vorkommenden zentralen Nekrosen sofort als Krebsmetastasen erkennen. Die lymphogene Verbreitung der Geschwulstzellen, sog. Lymphangitis carcinomatosa, ist sehr schön auch im Mesenterium, in der Darmwand und in der Lunge zu beobachten. Endlich muß noch die stellenweise erhaltene Schleimbildung in Geschwulstzellen als Epithelmerkmal geschätzt werden. Alles in allem liegt also *eine zwar sehr ungewöhnliche, aber doch deutlich epitheliale Geschwulst* vor, die ihren Primärsitz im Magen hat.

Die ausgedehnten Metastasen im Knochensystem werden am häufigsten bei Mamma- und Prostatacarcinomen, dann bei Schilddrüsenkrebsen und auch Magencarcinomen [z. B. mehrere Fälle bei *Kurpjuwel*⁷] beobachtet.

Der Fall *Zade*⁸) von Magencarcinom mit zahlreichen Metastasen im Knochensystem darf deswegen erwähnt werden, weil dort ebenso wie in unserem Fall merkwürdigerweise keine Sekundärknötchen in der Leber zu finden waren.

Leider ist unser Fall bezüglich der Knochenmetastasen ungenügend erforscht worden. Doch sind die schönen Bilder einer „frontartigen“ Verdrängung des Femurknochenmarks mit schließlicher Zerstörung desselben, die ihren Ausdruck auch in der Zusammensetzung des Rippenknochenmarks aus lauter Geschwulstzellen findet, sehr anschaulich.

Natürlich können wir auf Grund des vorliegenden spärlichen Knochenmaterials keine weitgehenden Schlüsse über die Knochenveränderungen ziehen. Wir sehen in Schnitten aus dem Oberschenkel, wie die Spongiosabalken immer dünner werden, um schließlich in kleine Knochen- oder richtiger Osteoidinselchen verwandelt zu werden; für die osteoide Natur spricht die Homogenität und ein

mehr rötlicher Ton bei *van Gieson*-Färbung sowie die Form der Knochenkörperchen. Dieselbe Beschaffenheit haben stellenweise auch die peripheren Teile der größeren Knochenbälkchen. Ob dieses Bild als Ausdruck des *Knochenabbaus* (Halisterese), wozu ich mehr neige, oder als stehengebliebener *Knochenanbau* zu deuten ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls sehen wir am Rande keine Neubildungsvorgänge, sondern offenbar bloß die lacunäre Knochenresorption, teils durch kleine längliche Zellen, *Axhausens Osteoklasten*? [*Mueller*⁹]), teils durch Carcinomzellen selbst; in letzterem Punkt stimme ich vollkommen *Goetsch*¹⁰) bei, der, im Gegensatz zu anderen Forschern, die Anwesenheit von Osteoklasten für die Knochenresorption bei Carcinommetastasen als gar nicht unbedingt notwendig ansieht und die knochenresorbierende Eigenschaft auch den Carcinomzellen selbst zuschreibt. Was die Verbreitungsweges des Carcinoms im Knochenmark betrifft, so beschreibt *Goetsch* ein *intracapilläres* Vordringen der Geschwulstmassen, während ich eine deutliche Verbreitung der Carcinomstränge zwischen den Blutcapillaren (in Lymphbahnen?) beobachtet habe. Nach einer seinerzeit von *Lubarsch*⁵) ausgesprochenen Vermutung könnten in die engen Knochenmarkscapillaren nur kleinere Zellen gelangen: dadurch wäre ein leichteres Metastasieren kleinzelliger Krebs in das Knochensystem zu erklären. Diese Ansicht paßt nicht für unseren Fall, wo doch überall sehr große Zellen vorhanden sind (vielleicht lymphogene Verbreitung?).

Es erübrigt sich jetzt, die Erscheinungen von seiten des blutbildenden Apparates zu analysieren.

Die klinisch und anatomisch festgestellte schwere allgemeine *Anämie* beruht teils auf ungenügender Blutbildung (Erythropoiese) infolge der Knochenmarkszerstörung, teils auch auf gesteigertem Blutzerfall, der aus Hämosiderinablagerungen in blutbildenden Organen ersichtlich ist. *Harrington*¹¹) fand dagegen in einem ähnlichen Fall von Knochenmarksmetastasen eines Magenskirrus mit klinischen Erscheinungen schwerer perniziöser Anämie keine Hämosiderinablagerungen.

Was das Auftreten pathologisch unreifer roter Blutzellen — Normoblasten, Megaloblasten usw. — einerseits und die leukämische Komponente im Blutbilde — Vorhandensein von unreifen weißen Blutzellen: Myelocyten, Lymphoidocyten — andererseits betrifft, so werden sie durch eine reaktive, aber zu eilige und daher unvollkommene Hyperplasie des myeloischen und erythropoetischen Gewebes hervorgebracht. Diese Hyperplasie äußert sich sowohl in einer *Umwandlung des ruhenden Knochenmarks in tätiges* (Oberschenkel-diaphyse), als auch in *extramedullärer Blutbildung*, die zu einem stark ausgeprägten Bild myeloischer Wucherungen, besonders in der Milz und Leber (aber auch in Lymphknoten, im Herzen, in der Niere) geführt hat.

Myeloische Umwandlung der Milz bei Knochencarcinose wurde zuerst von *Frese*¹²), bald darauf von *Kurpuweit*⁷) für Milz, Leber und Lymphknoten beschrieben und von letzterem als kompensatorische Blutbildung gewertet. In unserem Fall ist die Milzpulpa von myeloischen Zellen: Myeloblasten, verschiedenen Myelocyten und Erythroblasten dicht angefüllt (Abb. 3); desgleichen Glissonsche Scheiden und intralobuläre Capillaren der Leber. Die Ausbildung dieser myeloischen

Reaktion erreicht in der Milz und Leber einen *ebenso hohen Grad, wie bei echt leukämischen Prozessen*, und mancher Beobachter würde sicher auf Grund der Milz- und Leberschnitte die Diagnose: myeloische Leukämie aufstellen. Der Unterschied zwischen beiden Prozessen ist nicht histologisch faßbar, sondern besteht darin, daß in unserem Fall die myeloische Wucherung einen „sekundären“, rein symptomatischen Charakter hat, während echte Myelosen „primäre“ Erkrankungen des blutbildenden Systems sind.

Ob aber dieser Unterschied so prinzipiell ist, scheint mir recht zweifelhaft*). Denn auch die Leukämie stellt eine, wenn auch ätiologisch bisher noch unergründete und daher rätselhafte, *Reaktion* des blutbildenden Apparates auf unbekannte Schädlichkeiten dar. Von diesem Standpunkt aus ist eine *grundätzliche* Gegenüberstellung primärer und sekundärer Reizzustände des hämatopoetischen Systems nicht durchzuführen.

So hat unlängst *Kutschera-Aichbergen*¹⁴⁾ auf fließende Übergänge zwischen Infektionsleukocytosen und -myelocytosen einerseits und leukämischen Prozessen andererseits hingewiesen. Freilich gibt es gewisse Unterscheidungsmerkmale sowohl im Blutbilde, als auch im Schnitt, nämlich eine stärkere Verschiebung der Zellformen in Richtung unreifer Mutterzellen (Myeloblasten) bei leukämischen Zuständen und Vorwiegen reiferer Zellen bei symptomatischen Myelocytosen. Das beobachten wir auch in unserem Fall, wenigstens im Blutbild (nicht aber im Schnitt!), wo wir vorwiegend Myelocyten als unreife weiße Blutzellen antreffen.

Diese Reizungsmyelocytose mit dem gleichzeitigen Auftreten zahlreicher Normoblasten wird von führenden Hämatologen [Naegeli¹⁵⁾, Hirschfeld²⁾] gerade als ein wegleitendes diagnostisches Merkmal einer Knochenmarksverdrängung durch Geschwulstmetastasen gewertet. Würden die Klinizisten in unserem Fall außerdem die starken Knochenschmerzen und die Magensymptome (Achylie!) ins Auge fassen, so könnten sie vielleicht die richtige Diagnose: „Magenkrebs, Knochenmetastasen“ aufstellen (s. Naegeli, SS.355, 539—541).

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch die Blutzusammensetzung bezüglich der Lymphocyten besprechen. Klinisch (s. oben) wurden ziemlich hohe Zahlen (bis 37,6%) angegeben. Andererseits habe ich mikroskopisch eine sehr ausgedehnte Zerstörung aller untersuchten Lymphknoten durch Krebsmetastasen festgestellt (in manchen war

*) Die ziemlich verwirrende Bezeichnung „primär“ hat insofern einen Sinn, als sie die befallenen Systeme oder Organe im Vordergrund der gesamten Krankheit stellt. In diesem Sinne spricht auch C. Sternberg¹³⁾ von „primären Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates“. Die streng konditionelle Denkungsweise kennt aber keine primären, „idiopathischen“ Erscheinungen, indem jede Erscheinung immer als Folge gewisser Bedingungen aufgefaßt wird und daher stets sekundären Charakter hat.

fast keine Spur lymphatischen Gewebes geblieben), so daß eher eine Verminderung der Lymphocytenzahl im Blut zu erwarten wäre. Es entsteht die Vermutung, ob die klinisch als Lymphocytēn angesprochenen Zellen wirklich alle als solche aufzufassen sind; die Kliniker haben selbst auf die vorkommenden Schwierigkeiten in der Unterscheidung der Lymphocytēn von Lymphoidcyten (s. oben) hingewiesen. Es ist wohl zu denken, daß die eigenartigen indifferenten Lymphoidzellen (Lymphoidcyten, Hämocytoblasten), von welchen gleich unten die Rede sein wird und die in Capillaren der Milz, Leber und anderer Organe in großer Anzahl zu finden sind, auch ins periphere Blut gelangten, wo sie wahrscheinlich zum Teil unrichtig als Lymphocytēn diagnostiziert wurden.

Es sind jene auffallenden Zellstränge in Milzsinus, die aus ziemlich großen basophilen Zellen mit einem zartgebauten Kern bestehen und die schon bei schwacher Vergrößerung in die Augen springen (Abb. 3). Ebensoleche Bilder hat auch Dieckmann¹⁶⁾ in einem Fall von Knochenmarksarzinose beobachtet; er deutet diese Zellen als *endotheliogene*, da er in einem anderen ähnlichen Fall eine deutliche Schwellung und Abschuppung der Sinusendothelien beobachtete*); außerdem sind sie meist oxydasenegativ. Dieckmann erblickt darin eine *primäre toxische Reizung des makrophagen Systems, die erst später, sekundär in die metaplastische hämatopoetische Differenzierung übergeht*. Auch Naegeli (S. 541) und Hirschfeld (S. 510) bemerken zur Frage der metastatischen Knochenmarkszerstörung, daß die reaktiven Veränderungen im blutbildenden System und Blut nicht nur durch die *mechanische Verdrängung* hervorgerufen, sondern auch von *toxischen Einflüssen* (Geschwulstprodukte) und von *biologischen Momenten* (Reaktionsfähigkeit des hämatopoetischen Apparates) bedingt werden. In unserem Fall sind an vielen Stellen genau dieselben Erscheinungen von seiten der Sinusendothelien wie bei Dieckmann zu beobachten: Hypertrophie der Zellen, ihre Abrundung und Ablösung von der Wand. Dabei sind die in Sinus liegenden Zellen ebenfalls meist oxydasenegativ. Nach ihren morphologischen Merkmalen passen diese Zellen sehr gut in die Kategorie der *Ferrataschen Hämocytoblasten*, d. h. der *indifferenten blutbildenden Stammzellen* ein; so hat sie auch in Dieckmannschen Präparaten ein namhafter Forscher aufgefaßt. Morphologisch gleiche Zellen finden wir auch massenhaft in der Pula selbst; hier ist auch die Hypertrophie der retikulären Zellen gut ausgesprochen, so daß hier wie in Sinus eine gleiche *Abstammung der fraglichen Zellen, sowie ihrer Nachkommen — myeloischer Zellen, vom Retikuloendothel der Milz sehr möglich erscheint*.

In Lebercapillaren sind ebensolche indifferenten oxydasenegative Stammzellen und in geringerer Anzahl Myelocyten und Leukocyten

*) Vgl. die Befunde von Goldschmid und Isaac¹⁷⁾ [„Endotheliose“ und „Retikulose“ Aschoff¹⁸⁾].

angehäuft*). Wir finden aber keine deutlichen fortschrittlichen Veränderungen von seiten der *Kupfferschen* Zellen: die schlechte Färbbarkeit ihrer Kerne und Homogenisierung des Protoplasmas zeugen im Gegenteil von rückschrittlichen Vorgängen.

Es sind also, im Gegensatz zu der Milz, keine sicheren Anhaltspunkte für eine *autochthone* Entstehung myeloischer Zellen in Lebercapillaren. Vielleicht könnte der Befund einer starken Anhäufung der Myeloidzellen in größeren Milzvenen zugunsten einer *passiven* Hineinschwemmung dieser Zellen in die Leber mit darauffolgender Vermehrung auf dem neuen Platz sprechen.

Jedenfalls spricht der schöne Milzbefund im Sinne der in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten unterstützten Lehre von blutbildenden Eigenschaften des retikulo-endothelialen Systems [Ssyssojew²⁰⁾].

Zusammenfassung.

Beschreibung eines eigenartigen Falles von *diffus infiltrierendem Magencarcinom mit besonders ausgesprochener Lymphangitis carcinomatosa*. Durch letztere sind ununterbrochen alle Schichten der Magenwand, Groß- und Kleinnetz, sämtliche Lymphknoten der Bauchhöhle, Mesenterium und Darmwandungen (sowie andere Organe — Pankreas, Lunge) befallen. Ferner bestehen ausgedehnte Metastasen in Rippen, im Oberschenkel, wahrscheinlich auch in anderen Teilen des Knochensystems.

Die Verdrängung des Knochenmarks hat starke ausgleichende Blutbildungsprozesse intra- und extramedullär, besonders in der Milz und Leber, nach sich gezogen, wobei die endotheliale Abstammung der in Milzsinus angehäuften Hämocytoblasten sehr deutlich zu verfolgen war. Klinisch äußerte sich die primäre Insuffizienz der Blutbildung mit sekundärer pathologisch-regenerativer Erythropoese in Erscheinungen perniziöser Anämie, die ausgleichende myeloide Hyperplasie — in einer Reizungsmyelocytose, so daß gleichzeitiges Vorkommen beider Komponenten das Bild einer akuten Leukanämie geschaffen hat.

Die überaus mächtigen reaktiven Myeloidwucherungen in der Milz und Leber nähern sie histologisch zu primär-leukämischen Hyperplasien in sehr hohem Grade. Eine grundsätzliche Trennung primärer und sekundärer Hyperplasien des blutbildenden Apparates erscheint überhaupt zweifelhaft: die echt leukämischen Prozesse sind ebenfalls als *reaktive* Vorgänge aufzufassen.

*) Bemerkenswert ist eine viel stärkere Oxydasereaktion in Glissonschen Scheiden, als innerhalb der Leberläppchen. Solche *interlobuläre* myeloische Wucherungen sind öfters auch bei echten Leukämien beobachtet worden, so in einem kürzlich von mir¹⁹⁾ beobachteten Fall einer akuten Myeloblastenleukämie.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Leube*, Dtsch. Klinik usw. **3**, 177. 1902. — ²⁾ *Hirschfeld*, Schittenhelms Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Berlin 1925. — ³⁾ *v. Hansemann*, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902, S. 166, 168. — ⁴⁾ *Sternberg*, Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten im besonderen der Carcinome. Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. Medizin, Wien 1924, S. 29. — ⁵⁾ *Lubarsch*, Metastasen und Rezidive, Lubarsch-Ostertag-Ergebn. I. Jg., II. Abt., 1894, S. 501. — ⁶⁾ *Kitain*, Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **238**, Heft 2. 1922. — ⁷⁾ *Kurpjauweit*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**, 553. 1903. — ⁸⁾ *Zade*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**, 568. 1905. — ⁹⁾ *Mueller, B.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 305. 1924. — ¹⁰⁾ *Goetsch*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**, 218. 1906. — ¹¹⁾ *Harrington and Kennedy*, Lancet **8**. II. 1913. — ¹²⁾ *Frese*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**. 1900. — ¹³⁾ *Sternberg*, Primärerkrankungen des lymphat. und hämatopoetischen Apparates, Lubarsch-Ostertag-Ergebn. 9. Jg., II. Abt., 1903. — ¹⁴⁾ *Kutschera-Aichbergen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **254**, 99. 1925. — ¹⁵⁾ *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl., 1923. — ¹⁶⁾ *Dieckmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 451. 1922. — ¹⁷⁾ *Goldschmid* und *Isaac*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 291. 1922. — ¹⁸⁾ *Aschoff*, Die lymphatischen Organe, Beihefte zur Med. Klinik 1926, Heft 1. — ¹⁹⁾ *Seemann*, Virchows Archiv, **261**, 533. 1926. — ²⁰⁾ *Ssyssojew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, 291. 1926.
-