

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck. — Prosektor: Dr. W. Gerlach.)

Ein Fall von aleukämischer Myelose mit Osteosklerose des gesamten Skelettsystems.

Von

Dr. A. Jores,

Volontärassistent am Institut.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Mai 1927.)

Auf einem Gebiete, dessen Entstehung sowohl hinsichtlich Form wie Ursache so wenig geklärt ist, wie dem der Osteosklerosen mit oder ohne Erkrankung des blutbildenden Systems erscheint die Veröffentlichung jedes klinisch- und pathologisch-anatomisch genau durchuntersuchten Falles umso berechtigter, als die Zahl solcher Fälle in der Literatur bisher außerordentlich gering ist. Liegen die Fälle, wie ein soeben neu von *M. B. Schmidt* veröffentlichter, so, daß dem Krankheitsbild der Osteosklerose eine Anämie nachfolgt, oder koordiniert ist, ist ihre Deutung vielleicht noch einfacher als in den Fällen, in denen sich mit der Osteosklerose des Skelettes eine Erkrankung des blutbildenden Apparates leukämischer oder aleukämischer Art verbindet. Im folgenden geben wir die Darstellung eines über viele Jahre beobachteten Falles von Bluterkrankung, bei dem erst die Sektion den osteosklerotischen Prozeß aufdeckte.

Auf den klinischen Verlauf des Falles soll nur mit ein paar Worten eingegangen werden, weil Herr Prof. *Reiche*, dem wir die klinischen Angaben verdanken, seine Beobachtungen selbst zu veröffentlichen gedenkt.

Familienvorgeschichte o. B. Die Kranke stets etwas kränklich; Menstruation regelmäßig, gesundes Kind, eine weitere Schwangerschaft wegen der Krankheit unterbrochen. Seit 1916, bei der damals 24jährigen Kranken Völlegefühl und Druck unter dem linken Rippenbogen. 1918 zum erstenmal große Milz festgestellt, bei normalem Blutbefund. Seitdem mit jedesmaligem Besserungserfolg jährlich einmal Röntgenbestrahlung der Milz. 1. IX. 1924 erstmalige Aufnahme im Krankenhaus Barmbeck. *Untersuchungsbefund:* Vergrößerung von Milz und Leber, Dämpfung über der Lunge rechts hinten unten, mit abgeschwächtem Atemgeräusch. Blutbild: 83% Hämoglobin, 4,6 Millionen Erythrocyten, 12600 Leukocyten von normalem Verteilungsverhältnis; außerdem 1 Myelocyt, 2 Normo-

blasten, 1 Megaloblast. Die Patientin wurde bestrahlt und nach 14 Tagen mit einer Leukocytenzahl von 6350 gebessert entlassen. Allmähliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes trotz Bestrahlung, erneute Krankenhausaufenthalte, wobei Anämie mit Poikilocytose, Anisocytose und Polychromasie sich ausbildete. Leukocytenzahl zwischen 10000 und 20000, schwanden nach jeder Bestrahlung, zu normalen Werten zurückkehrend. Normoblasten, geringe Mengen von Myelocyten und Myeloblasten jedesmal nachweisbar. Im Verlauf der Krankheit rechtsseitige Pleuritis exsudativa. Zunahme der Anämie mit Endbefund von 25% Hämoglobin und 1,4 Millionen Erythrocyten. Mitte November 1926 Tod außerhalb des Krankenhauses.

Abgekürzter Leichenbefundbericht (S.-Nr. 1062/1926) Leiche eines 34jährigen Weibes in herabgesetztem Ernährungszustand, bleiche Hautfarbe und bleiche Schleimhäute. In der Bauchhöhle 200 ccm klarer Flüssigkeit. Milz und Leber überragen weit den Rippenbogen und nehmen den größten Teil des Bauchraumes ein. Rechte Lunge fest mit der Brustwand verwachsen, bis auf einen kleinen, mit 300 ccm klarer gelblicher Flüssigkeit erfüllten Raum; in der linken Pleurahöhle 600 ccm gleichartiger Flüssigkeit. Herzmuskel blaß. Lungenoberlappen sind lufthaltig, in der rechten Spitze einige schiefrige Narben und in deren Umgebung einzelne stecknadelkopfgroße, teils verkäste, teils graue Knötchen und Knötcchengruppen. In den Unterlappen vermehrter Blutgehalt, im rechten fleckige Verdichtungsherde in der Umgebung von Bronchialästen. Rechte Pleura, soweit nicht verwachsen, mit feinen Knötchen bedeckt. Hilus- und Bifurkationslymphknoten vergrößert mit mehreren gelblichen Käseherden.

Milz sehr stark vergrößert, 1600 g schwer, von fester Konsistenz und glatter Oberfläche. Schnittfläche dunkel-graurot, mit deutlicher Trabekelzeichnung. Lymphknötchen nicht erkennbar. Pulpa nicht abstreifbar.

Leber 2200 g, von weicher Konsistenz und glatter Oberfläche. Schnittfläche gelblich-rötlich, von undeutlicher Zeichnung.

Schädel schwer aufsägbar, Schädeldach verdickt, Rinde sehr dicht, doch lässt sich die Dreischichtung eben noch erkennen. Die Schädelkalotte ist außergewöhnlich schwer. Schädelbasis regelrecht gestaltet. Gehirn und Hirnhäute o. B.

Besondere Beachtung verdient der Befund am Skelettsystem, von dem Rippen, Brustbein, Schlüsselbein, Schulterblatt, Wirbelsäule, Oberarm, Oberschenkel, Schienbein und Wadenbein teils maceriert, teils formolfixiert untersucht wurden. Sämtliche der genannten Knochen wiesen als hervorstechendstes Merkmal das *Fehlen einer Markhöhle* auf, an deren Stelle sich eine makroskopisch feinporös erscheinende, dabei aber doch sehr harte Knochenmasse findet. Nur an einzelnen Stellen schimmert der Markbezirk leicht rötlich. Die Knochen sind im ganzen erheblich schwerer als gewöhnlich und lassen sich außerordentlich schwer sägen. Dabei ist die äußere Form der Knochen völlig regelrecht, es finden sich keinerlei periostale Verdickungen, auf den Längsschnitten durch die Röhrenknochen ist die Grenze zwischen Corticalis und Spongiosa deutlich zu erkennen, die Corticalis zeigt die gewöhnliche Dicke. Es handelt sich also um einen Prozeß, der ausschließlich die Markhöhle des Skelettsystems betrifft, welche durch eine außerordentlich feinporige Knochenmasse völlig ausgefüllt ist (Abb. 1).

An den Knochen wurde folgender mikroskopischer Befund erhoben: Rinde normal und ganz unverändert; in der Markhöhle Spongiosabälkchen, die zweifellos der alten Spongiosa entsprechen. Dazwischen ganz massenhafte Entwicklung junger Spongiosabälkchen, welche zum Teil schon verkalkt sind, zum Teil osteoide Säume erkennen lassen. Der Grad dieser Marksclerosierung ist an den untersuchten Stellen im großen und ganzen ein gleichmäßiger (Abb. 2), so daß zwischen den dichtstehenden Spongiosabälkchen noch Markräume übrig bleiben und zwar in größerer Zahl und Ausdehnung, als man nach dem makroskopischen Befunde hätte annehmen sollen. Nur an einzelnen Stellen, z. B. im Mittelteil der Clavicula (Abb. 3) ist der Sklerosierungsprozeß soweit vorgeschritten, daß von einer Markhöhle überhaupt nicht mehr die Rede sein kann. Die letzten Reste der Markhöhle werden dargestellt durch feine Spalten mit spärlichem, gefäßführendem Bindegewebe, wie sie die Abbildung wiedergibt. Im übrigen ist die Ausfüllung der engen Markräume eine außerordentlich wechselnde.

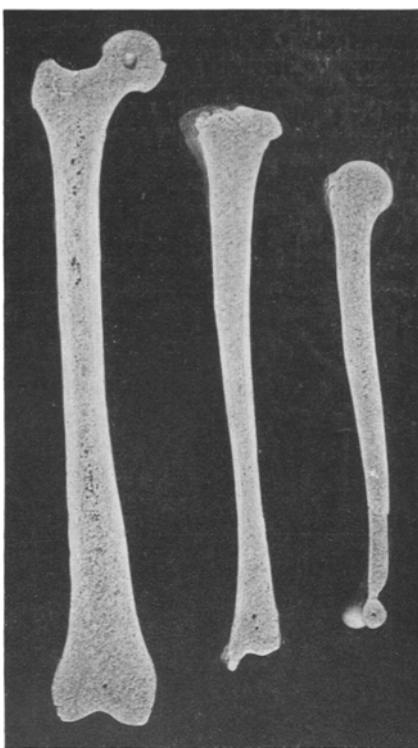


Abb. 1. Femur. Tibia, Humerus maceriert.

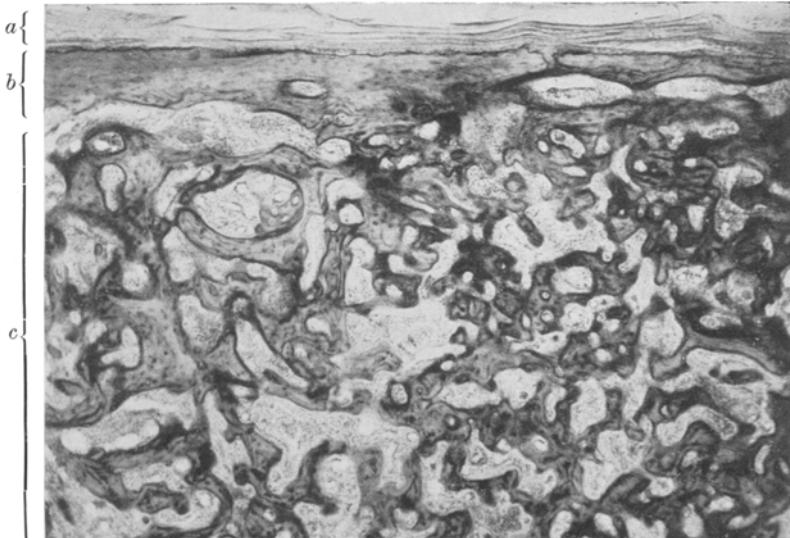


Abb. 2. Rippe. a) Periost; b) alte Corticalis; c) Spongiosa mit Knochenneubildung.

Neben Stellen mit zellarmem, rein fibrösem Mark finden sich solche mit von myeloischen und erythropoetischen Zellen durchsetztem Fasermark, an wieder anderen Stellen finden wir ein lebhaft tätiges, zellreiches Knochenmark, welches uns völlig das Bild der myeloischen Markumwandlung zeigt. Außerordentlich zahlreich finden sich Myelocyten und Myeloblasten, stellenweise treten Mitosen auf, daneben auch regressive Metamorphosen der Kerne. Die Zahl der Megalo- und Normoblasten, sowie der Normocyten ist spärlich. Auffallend ist das völlige Fehlen von Megakaryocyten in allen von uns durchsuchten Schnitten.

Milz völlig myeloisch. Reticulum, wie insbesondere die Bielschowsky-Färbung ergibt, erheblich vermehrt. Pulpa außerordentlich zellreich. Von lymphatischem Gewebe nur noch in der Umgebung der Pinselarterien spärliche Lymphocytenwälle.

Leber ebenfalls typisch myeloisch mit lebhafter Neubildung myeloischer Zellen in der fetalen Leukopoese völlig entsprechender Weise.

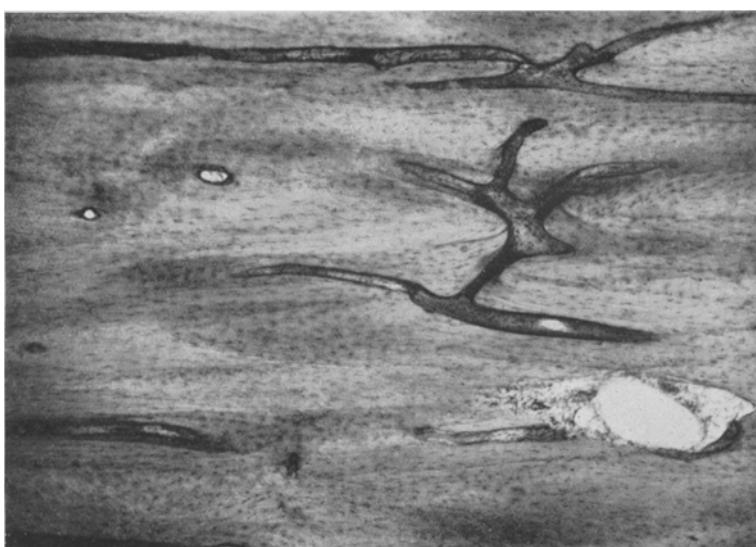


Abb. 3. Clavicula. Höchstgradige Sklerose.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt also das Bild einer weitgehenden Sklerose der Knochenmarkshöhlen, vergesellschaftet mit dem Bild der aleukämischen Myelose.

Da naturgemäß die Struktur der Knochen von großer Wichtigkeit erscheint und aus dem Leben nur eine Röntgenaufnahme der Brustorgane vorhanden ist, wurden die herausgenommenen Knochen nachträglich geröntgt. Bei der 2 Monate vor dem Tode vorgenommenen Lungen-Herzaufnahme war der Knochenbefund nicht wahrgenommen worden, doch läßt sich nachträglich an der Clavicula die Veränderung der Knochenstruktur erkennen. Ganz besonders deutlich ist diese nun an den Aufnahmen, welche nach der Sektion gemacht wurden (Abb. 4 und 5). Die Wirbelkörper zeigen eine fast gleichmäßige Verdichtung,

ebenso auch die Markhöhle des Oberschenkels, wenngleich sich hier die Corticalis ziemlich scharf abzeichnet.

Die Erörterung der wenigen in der Literatur bisher veröffentlichten Fälle von Osteosklerose und Bluterkrankungen bewegt sich

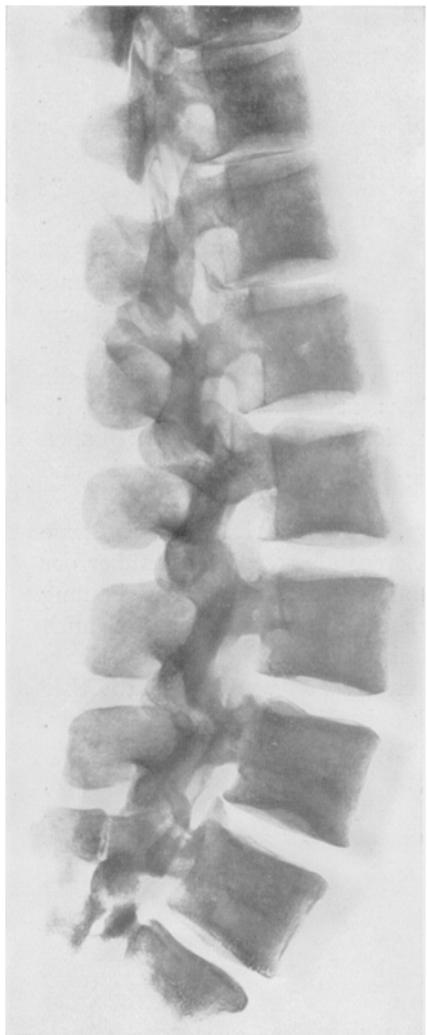


Abb. 4. Brust- und Lendenwirbelsäule.

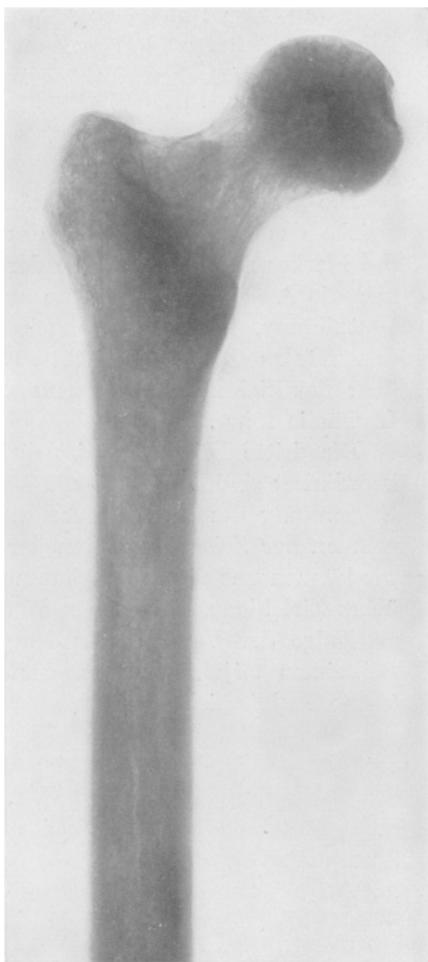


Abb. 5. Femur.

immer in derselben Richtung und muß naturgemäß immer zu denselben Fragestellungen führen, um so mehr als die Beobachtungen sowohl Osteosklerosen ohne Bluterkrankungen betreffen (*Clairmont* und *Schinz*), weiterhin Osteosklerosen mit Anämien (z. B. *M. B. Schmidt*)

und Osteosklerosen mit Leukämien bzw. Aleukämien (*Heuck, E. Schwarz, Jaksch, Schmorl* und unser Fall). Es ergeben sich 3 Möglichkeiten der Auffassung. Die Osteosklerose ist ein selbständiger Krankheitsvorgang, der sich zufällig vergesellschaftet mit Erkrankungen des blutbildenden Systems findet. Diese Auffassung ist wohl, wenngleich einzelne Fälle von Osteosklerose ohne Blutveränderungen und Veränderung der Blutbildung beobachtet sind, rundweg abzulehnen. Allerdings nehmen *Clairmont* und *Schinz* an, daß die Anämie bei der *Albers-Schönbergschen* Krankheit eine rein sekundäre ist und trennen das Krankheitsbild scharf von der osteosklerotischen Anämie bei der die Anämie primär und die Osteosklerose ein sekundärer reaktiver Vorgang ist.

Die zweite Möglichkeit wäre eine primäre Skeletterkrankung, welche das Spongiosasystem des Markes betrifft und zur Verödung des Markes führt. Die Folge der Markverdrängung könnte dann einmal die Anämie sein, es wäre auch die Vorstellung möglich, daß die Blutbildung, insbesondere auch die des myeloischen Apparates, in den fetalen Blutbildungsstätten vor sich geht und gewissermaßen über das Ziel hinausschießend zu den Bildern von Aleukämie und Leukämie führt.

Die dritte Möglichkeit ist diejenige, daß die Erkrankungsprozesse koordiniert sind, bzw. daß die Marksklerose als reaktiv gegenüber der Erkrankung des Knochenmarkes aufzufassen ist. Diese Anschauung nehmen zur Zeit die meisten der Bearbeiter der Frage ein und auch wir können uns dieser Anschauung anschließen. Daß es sich um einen übers Ziel hinausschießenden Blutbildungsprozeß von Milz und Leber als Folge der Verdrängung des Markes handelt, ist kaum denkbar. Bei einem 35jährigen Menschen finden wir in den Röhrenknochen fast ausschließlich Fettmark und hauptsächlich in Wirbelkörpern, Sternum und Rippen tätiges Knochenmark. Die systematische Untersuchung des Skeletts zeigt, daß von einer so hochgradigen Einengung des Markraumes, daß wir eine völlige Verdrängung annehmen könnten, nicht die Rede sein kann. Auch *M. B. Schmidt* lehnt einen ursächlichen Zusammenhang dieser Art ab, da in seinem Falle von Osteosklerose mit Anämie ebenfalls noch Markräume vorhanden waren. *M. B. Schmidt* schätzt den Gesamtausfall an Markgewebe durch die Osteosklerose auf weit weniger als die Hälfte des ursprünglichen Bestandes. Auch er sieht die Ursache der Anämie in dem pathologischen Zustand des Markes.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Beziehungen der Fälle, wie des unsrigen zu dem Krankheitsbilde der sog. Marmorknochenkrankheit, wie sie zuerst von *Albers-Schönberg* beschrieben worden ist. Es scheint uns notwendig, diese beiden Krankheitsbilder voneinander

abzutrennen und zwar nicht nur in der Weise, wie es *M. B. Schmidt* durchzuführen versucht, eine Trennung in infantilen und adulten Typus. Vielmehr glauben wir, daß es sich dabei doch um getrennte Krankheitsbilder handelt. Es ist nicht nur der ganz andere klinische Verlauf, das Fehlen der Knochenbrüchigkeit, das Fehlen der fast pathognomischen Veränderungen der Schädelbasis, insbesonders der Sella turcica, welche uns zu einer Trennung der Krankheitsbilder führen. Vielmehr scheint man auf Grund der Röntgenbefunde bei der *Albers-Schönbergschen* Krankheit — histologische Knochenbefunde liegen bisher nur einzelne vor — annehmen zu müssen, daß die Einengung des Markraumes die Folge einer mehr und mehr fortschreitenden Verbreiterung auch der Corticalis ist, während es sich in unserem Falle um eine reine Spongiosaerkrankung handelt.

Wenn wir noch einmal zusammenfassen, so haben wir im vorliegenden Falle eine sich über 12 Jahre erstreckende Erkrankung des hämopoetischen Systems vor uns, welche völlig das Bild der aleukämischen Myelose bietet und mit einer Sklerosierung des Knochenmarkes im gesamten Skelettsystem einhergeht. In den eingeengten Markräumen findet sich neben fibrösem auch ein lebhaft tätiges myeloisches Mark. Einen Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder derart, daß die Erkrankung des Knochenmarkes die primäre ist, die des Knochens in irgendeiner Weise koordiniert oder abhängig von der Markerkrankung, nehmen wir an. Erklärungsversuche über diesen Abhängigkeitsmechanismus sind vorläufig fruchtlos, da wir noch zu wenig sicheres über Zusammenhänge zwischen Endost, Knochenneubildung und Blutbildung wissen. Eine Abtrennung unseres Falles von der *Albers-Schönbergschen* Marmorknochenkrankheit scheint sich aus den abweichenden Befunden notwendig zu ergeben.

Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Literaturangaben bei: *Schmidt, M. B.*, Über osteosklerotische Anämie und Albers-Schönbergsche Krankheit. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **77**. 1927. Festschrift für Paul Ernst. — *Sternberg, Carl*, Blutkrankheiten in Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie von Lubarsch-Henke, Bd. I, S. 1. 1926.