

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Staatsinstituts für ärztliche Fortbildung zu Leningrad. — Vorstand: Prof. Th. Tschistowitsch.)

Retikuloze als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe¹.

Von

Prof. Th. Tschistowitsch und Dr. O. Bykowa.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juni 1927.)

Die gegenwärtig in der Pathologie angenommene Klassifikation der Erkrankungen von blutbildenden Organen gründet sich auf die Vorstellung, daß das blutbildende Gewebe aus zweierlei Hauptbestandteilen zusammengesetzt ist: 1. aus dem Parenchym der blutbildenden Organe und 2. aus seinem Stroma. Als Parenchym werden die spezifischen, schon intrauterin entweder aus einem gemeinsamen Muttergewebe oder aus verschiedenen Ursprungsbestandteilen differenzierten Zellen aufgefaßt.

Unter Stroma der blutbildenden Organe wird, außer Bindegewebs- bzw. Gefäßwandelementen, ihr retikulo-endothelialer Apparat verstanden.

Auf Grund eines solchen allgemeinen Bauschemas unterscheidet die moderne Klassifikation der systemartigen Erkrankungen von blutbildenden Organen pathologische Hyperplasien des Parenchyms einerseits, die des Stromas andererseits. Zu ersteren gehören: 1. die sog. Leukosen, d. h. Hyperplasien der lymphatischen bzw. myeloischen Reihe, und 2. die Erythrämie, d. h. eine übermäßige Bildung und Ausschwemmung von hämoglobinhaltigen Zellen. Neben diesen systemartigen diffusen Hyperplasien von blutbildenden lymphoiden und myeloiden Zellen werden auch geschwulstartig umschriebene, bald mehr verbreitete, bald mehr lokalisierte Hyperplasien derselben Teile beobachtet. Man bezeichnet sie als Leukoblastome, die entweder in Form von Lymphosarkomatose (Lymphosarkom) oder als Myelomatose (Myelom) erscheinen. Diese Formen nähern sich manchmal den Leukämien durch ein vermehrtes Auftreten im Blute von pathologischen Zellen dieser oder jener Art.

In sämtlichen oben besprochenen Hyperplasien vermehren sich die

¹ Vorgetragen in der 22. Tagung der Dtsch. pathol. Ges. in Danzig.

Parenchymelemente, d. h. verschieden ausgereifte Zellen lymphoider oder myeloischer Reihe.

Es wurde daneben von *Schilling*, *Reschad*, *Fleischmann*, *Hirschfeld* u. a. noch eine andere Leukämieart beschrieben, mit vermehrtem Auftreten von Blutmonocyten — monocytäre Leukämie-, d. h. mit Überschwemmung des Blutes mit ziemlich großen, rundlichen, mehr oder weniger eingebuchteten Kernen und ein basophiles, fein azurophil bestäubtes Protoplasma besitzenden, oxydasepositiven Elementen.

Gestützt auf die Arbeiten von *Aschoff-Kiyono* spricht sich *Schilling* im Sinne einer Abstammung von Monocyten aus dem Retikuloendothel aus. Diese Ansicht scheint auch die Arbeit von *Shiomi*, sowie von *Büngeler*, *Schittenhelm* und *Erhardt* zu unterstützen. *Naegeli* dagegen rechnet die Monocyten den Myeloblasten zu; desgleichen beweisen auch die Untersuchungen von *Timošewski* und *Benewolenskaja* die Möglichkeit einer Abstammung der Monocyten aus Myeloblasten.

Nimmt man an, daß die Ansicht von *Schilling* über die retikuloendotheliale Natur der Blutmonocyten noch nicht sicher bewiesen ist, und andererseits, daß die *Naegelische* Meinung von einer nahen Verwandtschaft der Monocyten und Myeloblasten des Knochenmarks von gewissen Tatsachen bekräftigt wird, so dürfte man den Schluß ziehen, daß sich bei leukämischen, sowie aleukämischen Hyperplasien des blutbildenden Apparates *ständig* nur parenchymatöse Gebilde — Lymphoblasten, Myeloblasten, bzw. ihre Mutterzellen — vermehren. Somit spielt das Retikuloendothel bei hyperplastischen Vorgängen im blutbildenden Apparat entweder eine passive Rolle, oder vielleicht übernimmt es wiederum die ihm intrauterin zukommende blutbildende Rolle, aber bloß in dem Sinne, daß es *erneut* primäre lymphoide Zellen liefert, die sodann zu Lymphoblasten (Lymphocyten) bzw. Myeloblasten (Myelocyten) differenziert werden.

Eine Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates von blutbildenden Organen ist nur in Form von entzündlichen Wucherungen ihres Stützgerüsts, die bisweilen einen sehr ausgedehnten Charakter annehmen können, bekannt. Das sind die sog. Granulome, welche entweder durch bestimmte Infektionserreger — Tuberkulose, Syphilis, Typhus abdom. usw. — hervorgerufen werden, oder ursächlich noch dunkel sind — Lymphogranulomatose Paltau-Sternberg. Doch ist die entzündliche Natur der in Rede stehenden Erkrankungen so offensichtlich, daß diese Hyperplasien des Gerüsts von blutbildenden Organen ihrem Wesen nach nichts gemeinsames mit Leukosen und Monocytenleukämien von Schilling haben.

Kürzlich sind wir aber einem Fall von systemartiger Hyperplasie der blutbildenden Organe begegnet, der zuerst den Gedanken von einer aleukämischen Lymphadenose erweckte, bei weiterer Untersuchung sich aber als eine reine Hyperplasie des retikuloendothelialen

Systems in sämtlichen hämatopoetischen Organen erwiesen hat, ohne jegliche Anteilnahme ihrer parenchymatösen, hämoblastischen Elemente.

63jähriger Schlosser J. B. 17. I. 1927 in die therapeutische Klinik (Prof. K. Georgiewski) mit Klagen über Atemnot, Husten mit Auswurf, linksseitige Schmerzen und Vergrößerung von Lymphknoten aufgenommen. Erkrankungsbeginn mit Erkältung im Dezember 1926 mit Temperatur zwischen 37,6 und 38°, linksseitigen Schmerzen und Husten. Darauf Atemnot und Beinödem. Nach 2wöchiger Erholung Wiederaufnahme der Arbeit, 3 Tage später Verschlimmerung, verstärkte Atemnot sowie Husten mit Auswurf. 2 Wochen vor der Aufnahme Lymphknotenvergrößerung bemerkt.

Aufnahmebefund: Blausucht. Ikterus. Ödem der Beine. Nacken-, Darmbein- und Achsellymphknoten als Pakete durchastbar, einzeln erbsen- bis nußgroß, von elastischer Konsistenz und nicht miteinander verwachsen. Linke Brustkorbhälfte vorgewölbt, nicht atmend, erhebliche Dämpfung; rechts etwas tympanitisch. Atemgeräusche links fehlend, rechts verlängerte Ausatmung mit trockenen Rasselgeräuschen. Herz nach rechts verschoben. Puls 96. Leberrand 3 Finger breit unter dem Rippenbogen. Milz nicht tastbar wegen der Druckempfindlichkeit des Bauches. Harn: Urobilin, sonst o. B.

Blut: Hämoglobin 69%. Erythrocyten 3720000. Färbeindex 0,9. Leukozyten 6600. Polynucleäre 74% (Jugendliche 3%, Stabkernige 4,5%, Segmentkernige 66,5%). Monocyten 7,5%. Lymphocyten groß 15%, klein 2,5%. Eosinophile 0,5%. Basophile 0,5%.

Reaktion von Davis +. Reaktion von Gregersen —.

Probepunktion der linken Pleurahöhle ergab grünlich schimmernde seröse Flüssigkeit, die eine positive *Rivolta*-Reaktion aufwies. Im Ausstrich des Zentrifugats spärliche Neutrophile und 2—4 Lymphocyten in jedem Gesichtsfeld. Annahme einer linksseitigen Pleurageschwulst.

Bei Aussaugung des Pleurainhalts am 20. I. 500 ccm einer durchsichtigen, rasch zu gallertiger Masse erstarrenden Flüssigkeit mit spezifischem Gewicht 1010 und 1,75% Eiweiß entleert.

Im weiteren Krankheitsverlauf ständig zunehmende Atemnot, Blausucht, Beinödeme, allgemeine Schwäche. Blutuntersuchung am 21. I. ergab: Hämoglobin 69%, Erythrocyten 3820000, Färbeindex 0,9. Leukozyten 6000, davon Polynucleäre 73%, Monocyten 1%, Lymphocyten groß 22%, klein 4%, Eosinophile —. Basophile —.

Temperatur zwischen 37 und 37,8°.

Aussaugung der Flüssigkeit aus der linken Pleurahöhle am 29. I. ergab nur 100 ccm gleichartiger Flüssigkeit mit 3 proz. Eiweiß. *Rivolta* +. Im Blut positive Bilirubinreaktion. Im Harn Urobilin. Keine TB. im Auswurf. 31. I. Tod. Genaue klinische Diagnose konnte nicht gestellt werden.

Die mikroskopische Untersuchung eines schon am 11. I. herausgeschnittenen Lymphknotens ergab: Hyperplasie des retikulären Stomas, vereinzelt Eosinophile und Mastzellen. Anscheinend Wucherung auch der Blutgefäßendothelien. Lymphogranulomatose recht wenig wahrscheinlich, aber auch die eigentliche Natur der Erkrankung nicht bestimmbar.

{ *Sektion* (3 Stunden nach dem Tode, Obduzent Dr. O. Bykova, S. Nr. 12, 31. I. 1927): Starke Abmagerung, Haut blaß, Totenflecke fehlen. Beiderseitige Halslymphknoten vergrößert und miteinander verwachsen, auf dem Durchschnitt von rosaweißlicher Farbe und von etwas vermehrter Konsistenz; Achsel- und Leistenlymphknoten ebenfalls erheblich vergrößert, in Form von mächtigen Paketen. Im linken Pleuraraum 5630 ccm durchsichtiger gelblicher Flüssigkeit

von spezifischem Gewicht 1016¹. *Linke Lunge* stark zusammengedrückt, mit hirsekorngroßen weißlichen Knötchen an der Oberfläche (später als lymphatische Knötchen erkannt). Im rechten Pleuraraum ca. 50 ccm ebensolcher Flüssigkeit. *Rechte Lunge* emphysematös, überall lufthaltig. *Peribronchiale Lymphknoten* bis walnußgroß, lymphatischer Apparat der Zungenwurzel und Tonsillen nicht vergrößert. Herz (280,0) und Schilddrüse o. B. *Leber* vergrößert (1650,0) mit glatter Oberfläche, von graulichroter Farbe, mit zahlreichen, weißlichen, hirsekorngroßen Knötchen. *Milz* vergrößert (500,0), Oberfläche glatt, das Gewebe dunkelrot mit zerstreuten weißlichen Knötchen, Pulpa in erheblicher Menge abstreifbar. Magenschleimhaut mit kleinen Blutungen. Retroperitoneale Lymphknoten stark vergrößert, in etwa faustgroße Pakete umgewandelt, auf dem Durchschnitt von weißlicher Farbe und weicher Konsistenz. Nebennieren vergrößert, mit beträchtlicher Lipoidablagerung in der Rinde. Nieren, Nierenbecken, Harnblase, Pankreas o. B. Knochenmark aus der Oberschenkeldiaphyse von graugelblicher Farbe.

Anatomische Diagnose: Aleukämische Lymphadenose? Hyperplasie der cervicalen, mediastinalen, axillaren, retroperitonealen und inguinalen Lymphknoten. Bedeutende Hyperplasie und Verdichtung der Milz. Vergrößerung der Leber (Lymphomatose). Linksseitiger Hydrothorax. Atelektase der linken Lunge, Emphysem der rechten. Geringe Atherosklerose.

Mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich nicht um eine aleukämische Lymphadenose, sondern um einen ganz anderartigen und überaus seltenen Prozeß handelt.

Härtung in Zenker-Formol, Orth und Formol. Gefrier- und Celloidinschnitte mit Giemsa, May-Grünwald-Giemsa, Azur II-Eosin, nach Mallory und Foot (für Darstellung der Retikulumfasern) gefärbt. Außerdem Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Sudan III und Oxydasereaktion.

Lymphknoten: Struktur hochgradig verändert: Rindenknötchen, Markstränge und Sinus nicht unterscheidbar. Das ganze Gewebe überall gleichmäßig, heller als normal; Durchsichtigkeit des Gewebes von einer Verminderung der Lymphocytenzahl abhängig; diese liegen vereinzelt oder in Häufchen zu 2—3 Zellen, alle Zwischenräume dagegen von hellen, durchsichtigen Zellen bald länglicher, oval-spindelig, bald mehr rundlicher Form eingenommen; die Zellen mitunter größer als Lymphocyten; öfters liegen sie eng zusammengedrängt. Ihr Protoplasma ist reichlich, feinschaumig, schwach acidophil oder ungefärbt; durch Protoplasmafortsätze stehen sie miteinander in Verbindung und bilden dadurch ein zartes syncytiales Netz, in dessen Maschen vereinzelte kleinere oder größere Lymphocyten bzw. Lymphoblasten mit deutlich basophilem Protoplasma liegen. Die Kerne der hellen zweifellosen Reticulumzellen sind sehr blaß, oval, länglich oder rundlich, mit einem feinen Chromatinnetz und einem bzw. zwei deutlichen Kernkörperchen. Diese Reticulumzellen machen die Hauptmasse des Lymphknotens aus, während die Lymphocyten ganz zurücktreten; viele von diesen letzteren haben dabei pyknotische Kerne in Form von unregelmäßig konturierten Klümpchen. Im Protoplasma von abgerundeten Reticulumzellen lassen sich hier und da phagocytierte Chromatinschollen — Reste der verlorengegangenen Lymphocyten — oder rote Blutkörperchen nachweisen (Abb. 1). In zusammengefallenen Sinus, die öfters Erythrocyten enthalten, begegnet man mit mehreren Erythrocyten beladenen Makrophagen. Daß diese hellen Zellen tatsächlich den Reticulumzellen entsprechen, ist besonders klar an den mit Silber imprägnierten Präparaten

¹ Diese einseitige Flüssigkeitsansammlung haben wir uns als durch eine Kompression der abführenden Lymphbahnen seitens der stark geschwellenen Lymphknoten im linken Lungenhilus entstanden erklärt.

zu verfolgen; hier bilden die Gitterfasern ein kleinmaschiges, dichtes Netz, das dem zelligen Syncytium völlig entspricht, wobei ein enger Zusammenhang der Reticulumfasern mit dem Protoplasma von Reticulumzellen deutlich zutage tritt (Abb. 2). Diese Verhältnisse stimmen auf das beste mit neueren Angaben von *Orsós* überein, namentlich daß Reticulumfasern im Protoplasma von Reticulumzellen gebildet werden.

Außer spärlichen Lymphocyten und dem retikulären Syncytium sind in Lymphknoten noch vereinzelte Mastzellen und, wie oben erwähnt, zahlreiche degenerierende Lymphocyten anzutreffen. Die Wandungen der Blutcapillaren besitzen saftreiche Endothelien. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß dieses Endothel auch in gewissem Grade an der Hyperplasie des Lymphknotenstromas beteiligt sein könnte. Die Oxydasereaktion erweist nur spärliche positiv reagierende Zellen. Sämtliche vergrößerten Gerüstzellen sind oxydasen negativ.

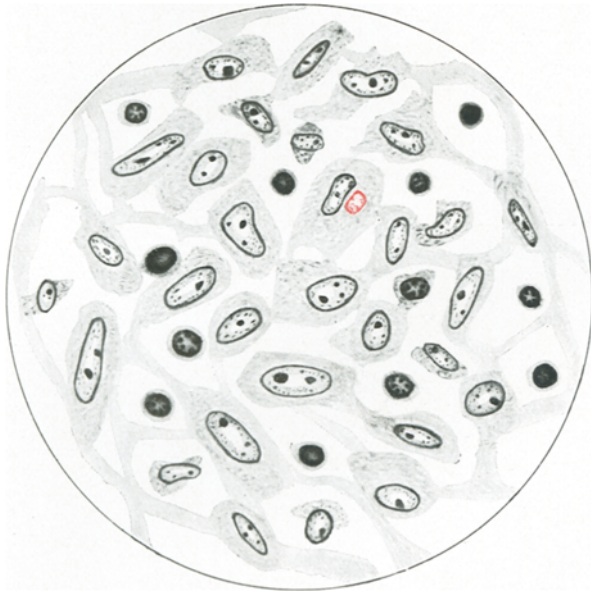


Abb. 1. Lymphknoten. Enorme Wucherung der Reticulumzellen, spärliche Lymphocyten. Phagocytierte Erythrocyt. May-Grünw.-Giemsa, Öl-Imm. Vergr. 1 : 1000.

Milz: Das ganze Milzparenchym in ein völlig eintöniges Gewebe verwandelt; weder Lymphknötchen noch Sinus der roten Pulpa unterscheidbar. Vorherrschend sind zu Syncytien verbundene Reticulumzellen von wesentlich denselben Eigenschaften, wie die in den Lymphknoten. In Maschen des retikulären Syncytiums liegen die miteinander vermischten Erythrocyten und Lymphocyten bzw. Lymphoblasten, mit einem basophilen, granulafreien Protoplasma und einem grobstrukturierten Kern (Abb. 3). Stellenweise sind die Lymphoblasten in Reticulumaschen zu größeren Häufchen ohne Beimischung von Erythrocyten angeordnet; manchmal gelingt es, im Zentrum eines solchen Häufchens ein kleines arterielles Ästchen aufzudecken; diese Gebilde könnten wahrscheinlich als Reste von *Malpighischen* Körperchen angesprochen werden, die vom hyperplasierten Reticulumsyncytium verdrängt wurden. Auch in der Milzpulpa befinden sich zahlreiche pyknotische Lymphocyten. Außerdem werden spärliche neutrophile und eosino-

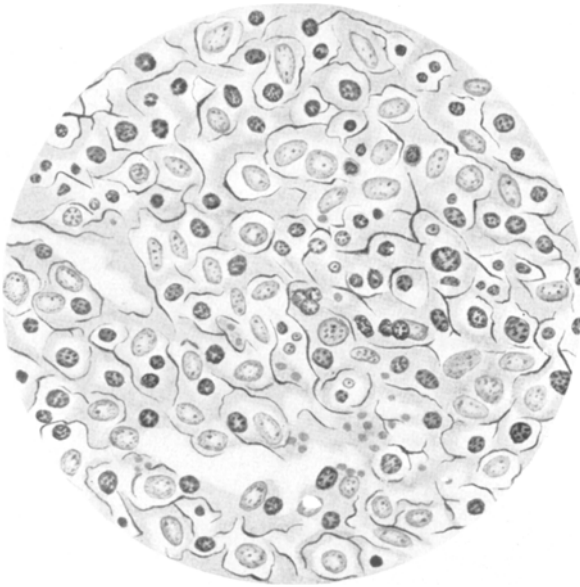


Abb. 2. Lymphknoten. Reticulumfasernetz (Gitterfasern) im Syncytium gewucherter Reticulumzellen. Silberimprägnation nach Foot. Häm.-Eosin. Vergr. 1:800.

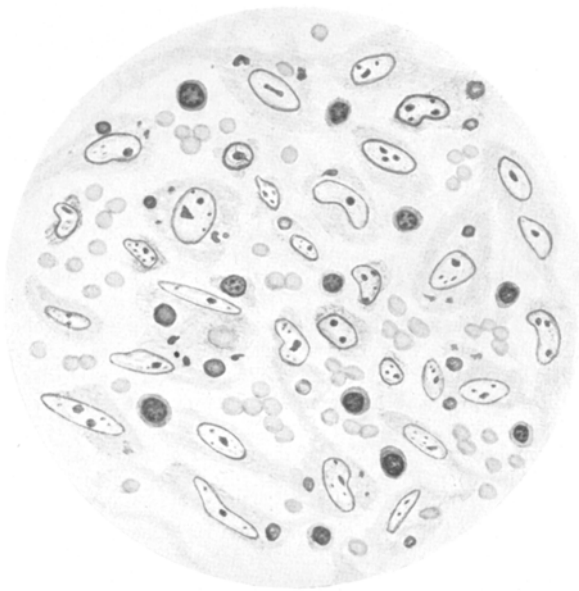


Abb. 3. Milz. Wucherung von Reticulumzellen, in deren Protoplasma phagocytierte Erythrocyten und Chromatinklumpchen zu sehen sind. Giemsa-Färbung. Imm. Vergr. 1:1000.

phile Myelocyten bzw. Leukocyten angetroffen. Oxydasereaktion erweist wenige positiv reagierende Zellen. Stellenweise bilden sich aus Reticulumzellen größere, an Riesenzellen erinnernde Protoplasamassen mit mehreren blassen Kernen. Auch in der Milz sind zahlreiche abgelöste, frei zwischen lymphoiden Zellen und Erythrocyten liegende Reticulumzellen zu sehen. In ihrem Protoplasma werden phagocytierte pyknotische Kernreste und Erythrocyten angetroffen (Abb. 3). Mitosen sind selten. Endothel der wenigen zurückgebliebenen Milzsinus ist geschwollen; es konnte nicht sicher festgestellt werden, ob dasselbe auch an der Reticulumhyperplasie beteiligt ist. Im Sinuslumen schwimmen vereinzelte freie Reticulum- bzw. Endothelzellen, zum Teil mit pyknotischen Kernen und Erythrocyten beladen. Pigmentablagerungen fehlen. Die Gitterfasernfärbung bzw. -imprägnierung nach *Mallory* und *Foot* erweist gleichfalls überall das Bild eines

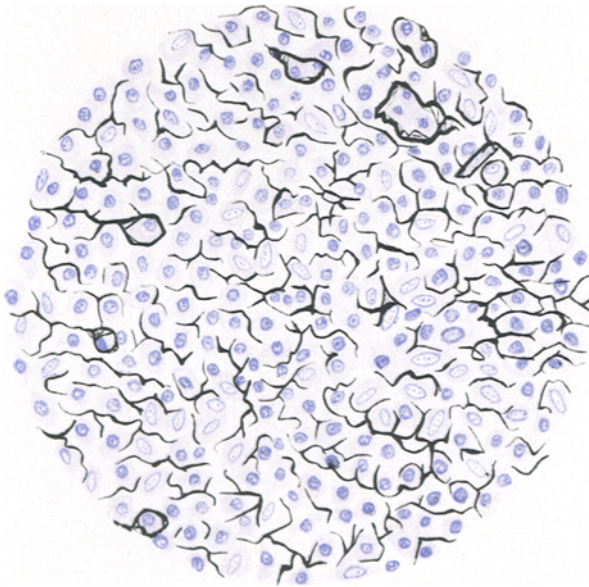


Abb. 4. Lymphdrüse. Retikulufasernetz, deren Maschen fast sämtliche Lymphoidzellen umflechten und mit Reticulumzellen in Zusammenhang stehen. Silberimprägn. nach Foot. Hämät. Vergr. 1:300.

feinen, aber dichten Fasernetzes (Abb. 4). Die Fasern fehlen nur an Stellen jener zusammengesinterten Reticulumzellen, die an Riesenzellen erinnern. Das Reticulumnetz hat das ganze Parenchym gleichmäßig durchflochten; bloß hier und da weist ein paralleler Verlauf von Fasern auf die hier früher vorhandenen Bälkchen hin; diese letzteren sind aufgelockert und verlieren sich inmitten des hyperplasierten Reticulums. Frei von Reticulumnetzen sind nur Blutgefäße geblieben, deren Endothel stark geschwollen erscheint. Die *van Giesonsche* Färbung zeigt, daß weder in Lymphknoten noch in der Milz irgendeine Entwicklung von kollagenem Bindegewebe statthat; das retikuläre Stroma behält überall den Charakter eines zarten protoplasmatischen Syncytiums bei, dessen Reticulumfasern nur mit feineren Methoden darstellbar sind.

Leber. Leberzellen mit geringem braunen Abnutzungs- und mäßig viel Eisenpigment, feinen Lipoidtröpfchen, mäßiger Siderose (in den Zellen der

inneren und mittleren Zone) und geringer Zahl von größeren Fetttropfen (in der äußeren Läppchenzone). Capillaren mit Erythrocyten angefüllt. Zentralvenen ohne irgendwelche Veränderungen. In Glissonschen Kapseln interlobuläres Bindegewebe mächtig verbreitert durch dicke, die Gefäße umhüllende Zellenmäntel (Abb. 5). Der Bau dieser Gebilde stimmt in der Hauptsache mit dem der Lymphknoten- und Milzveränderungen überein (Abb. 7). Die Gitterfasernfärbung erweist dasselbe feinmaschige Netz wie in Lymphknoten und in der Milz (Abb. 6).

Die Herde in der Tiefe der Leber sind recht zahlreich und finden sich sowohl inter- wie intralobulär. Diese *intralobulären* rundlichen Zellknötchen sind deswegen besonders bemerkenswert, weil hier eine Beteiligung von *Kupfferschen* Zellen am Aufbau des retikulären Netzes besonders klar zu verfolgen ist. Eine Reihe von Übergangsformen zwischen Reticulumzellen und Lymphoblasten legt



Abb. 5. Übersichtsbild der Leberstruktur. Zahlreiche „Retikulome“ in der Glissonschen Scheide sowie mitten im Leberläppchen. Häm.-Eosin. Vergr. 1 : 60.

die Vermutung einer Entstehung dieser aus jenen nahe. Sehr schön ist auch eine zunehmende Druckatrophie der Leberzellen mit schließlichem Untergang inmitten des gewucherten Reticulumgewebes zu beobachten.

Knochenmark aus der Oberschenkel-diaphyse hat seinen fettigen Charakter beibehalten. Das epiphysäre rote Knochenmark scheint an einigen Stellen normal gebaut zu sein, d. h. es bietet das gewöhnliche Bild der Myelo- und Erythropoese dar. Es werden aber auch andere Stellen angetroffen, die gewissermaßen an die obenbeschriebene retikuläre Hyperplasie erinnern: hier befindet sich ein gleiches, doch nicht so dichtes retikuläres Netz wie in der Milz und mit mehr länglichen, weniger saftreichen Zellen. An diesen Stellen sind die normalen parenchymatösen Knochenmarkselemente — Myeloblasten, Myelocyten, Erythroblasten und Megakaryocyten — in spärlicher Zahl vorhanden, es erscheinen dagegen in Maschen des Reticulumnetzes lymphoide Zellen; das Bild dieser Herde erinnert somit an das der Lymphknoten. Im ganzen genommen ist das Knochenmark

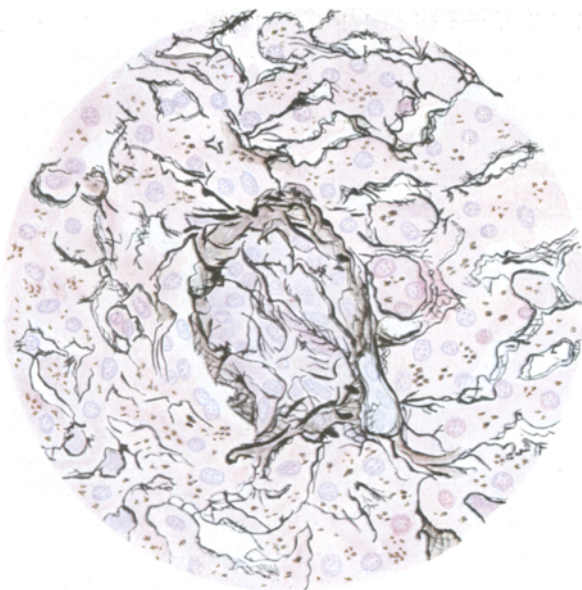


Abb. 6. Gitterfasern der Leber, die im „Retikulum“ ein engmaschiges Netz gebildet haben. Silberimprägn. nach Foot. Vergr. 1:200.

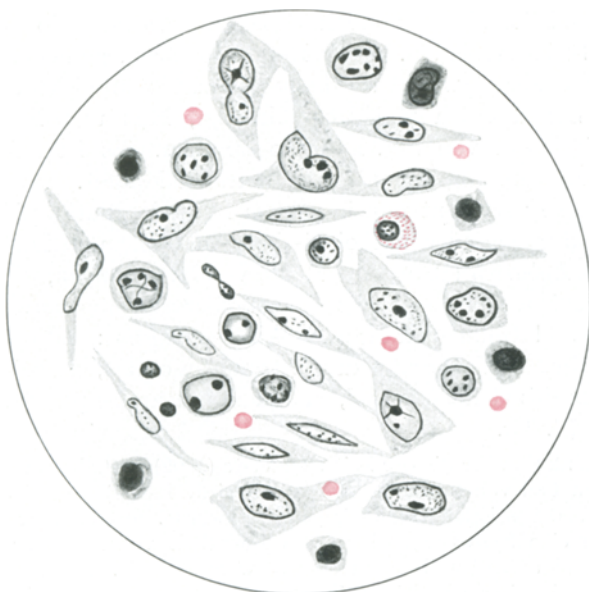


Abb. 7. Struktur eines Leberretikuloms bei starker Vergrößerung. Syncytium aus Retikulumzellen, von denen einige sich losgelöst haben. Spärliche Lymphoidzellen, vereinzelte eosinophile und neutrophile Zellen. Öl-Imm. Vergr. 1:1000.

sehr wenig befallen, was schon bei der Sektion vorauszusehen war. Jedenfalls bietet es andeutungsweise dieselben Erscheinungen der retikulären Hyperplasie mit lymphoidem Umbau dar.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß es sich um einen Fall einer aleukämischen Lymphadenose besonderer Art handelt, bei der eine systemartige Wucherung retikulärer Zellen in sämtlichen Lymphknoten und in der Milz das Bild beherrscht. Die normale Struktur dieser Organe ist verlorengegangen: es hat sich ein mächtiges Syncytium aus saftigen Retikulumzellen mit eng daran liegenden Reticulumfasern gebildet; kein Zweifel, daß diese letzteren auf Kosten des Protoplasmas von Reticulumzellen entstanden sind (*Orsós*). Das Parenchym — lymphoide Zellen der Lymphknoten und der Milz — haben nicht nur keinen Anteil am Wucherungsprozeß genommen, sondern im Gegenteil hat sich ihre Anzahl stark vermindert, wobei häufige Bilder ihrer Degeneration und Nekrobiose zu sehen sind. Die retikuläre Hyperplasie hat in hohem Grade auch die Leber befallen; hier sind zahlreiche Herde entstanden, die eine gewisse Ähnlichkeit mit leukämischen Lymphomen aufweisen, aber aus retikulären Zellen bestehen. Die übrigen Organe sind von der Reticulumhyperplasie freigebieben. Es liegt hier somit ein Fall der reinen *systemartigen Retikulose* — *Reticulosis universalis aleucaemica* — vor, d. h. einer Erkrankung des gesamten blutbildenden Apparates, die ihren Ausdruck nicht in einer Hyperplasie der parenchymatösen Gebilde, wie bei Leukosen und Leukoblastomen, sondern in einer Wucherung der Stromazellen, d. h. der Reticulumzellen, gefunden hat.

Wie schon oben erwähnt wurde, beobachtete man bisher eine Wucherung der Stromazellen von Lymphknoten, Milz und Knochenmark meistens in Form von sog. Lymphogranulom. Es ist offensichtlich, daß diese Erkrankung hier nicht in Betracht kommt.

K. Sternberg erwähnt nun in seinem Artikel „Blutkrankheiten“ im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke* und *Lubarsch* (1926) eine Reihe von Mitteilungen, die in letzten Jahren erschienen und sich mit eigentümlichen systemartigen Erkrankungen des blutbildenden Apparates beschäftigten: es handelte sich um eine primäre Wucherung des Retikuloendothels, wobei in einigen Fällen mehr das Gefäßendothel, in anderen mehr die retikulären Zellen wucherten (S. 95).

Nur ganz kurz über die der Zeit nach erste (1903) Mitteilung von *Borissowa*. Sie hat einen Fall von Splenomegalie (Milzgewicht 1605 g) beschrieben, der von Prof. *Sahli* als *Bantische* Krankheit gedeutet wurde. Es handelte sich aber in der Tat um eine Systemerkrankung des Endothels von Milzsinus und Lebercapillaren, und außerdem bestand eine schwere Anämie. Die Beurteilung des Zellcharakters in diesem Fall ist dadurch erschwert, daß von *Borissowa* nur einfache Färbungsmethoden angewandt wurden.

Die erste gut studierte Beobachtung einer systemartigen Wucherung vom retikuloendothelialen Apparat gehört *Goldschmid* und *Isaak* (1922). Eine 54jährige

Frau erkrankte mit Anämie und Vergrößerung der Milz (1780 g) und der Leber (2820 g); Lymphknoten unverändert. Mikroskopisch fand sich in Gefäßen der Milz, Leber und des Knochenmarks eine Anhäufung von basophilen, oxydase-negativen Zellen mit chromatinreichen Kernen; viele von diesen Elementen waren groß, sogar riesenzellartig. Nach Ansicht der Verfasser stammen diese Zellen aus dem gewucherten Gefäßendothel; die Erkrankung habe einen ähnlichen systemartigen Charakter angenommen wie bei Morbus *Gaucher*, mit dem Unterschied, daß bei der letzteren eine extravasculäre Retikuloendothelwucherung zustande kommt, während im Fall der Verfasser umgekehrt eine intravasculäre Hyperplasie derselben Elemente statthatte. *Goldschmid* und *Isaak* bringen die von ihnen beschriebene Erkrankung in eine nahe Beziehung zu Leukämien: sie könnte als eine Gefäßwandzellenpseudoleukämie mit fehlender Ausreifung zu echten Blutelementen — Lymphoblasten bzw. Myeloblasten — aufgefaßt werden.

Eine weitere ähnliche Beobachtung gehört *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl* (1924). 2 $\frac{3}{4}$ -jähriges Mädchen, das mit einer fortschreitenden Anämie, Schwellung der Lymphknoten, der Milz und Leber, sowie multiplen geschwulstartigen Wucherungen in Schädelknochen, mit schnell darauffolgender Usuren- und Geschwürenbildung, erkrankt. Tod unter Erscheinungen einer hochgradigen Anämie (Hämoglobin 17%, Erythrocyten 1250000) und einer Leukocytose bis 17800. Sektion zeigt einen Ersatz der usurierten Knochen durch fibröse, bräunlich gefärbte Massen, ferner eine mächtige Vergrößerung der Lymphknoten (mit Nekrosen), der Milz und Leber; die letztere enthält massenhafte, kleine, weißliche Knötchen. Mikroskopisch finden sich in den genannten Organen und in Darmfollikeln überall eine Unmenge großer, manchmal riesenhafter Zellen, mit hellen, meistens länglichen, mitunter mehreren Kernen und oxyphilem, öfters Einschlüsse enthaltendem Protoplasma. Diese Elemente sind mit Lymphocyten, Plasmazellen und Eosinophilen untermischt und in ein Stroma aus kollagenen Bündeln sowie einem gut ausgebildeten Netz aus retikulären Fasern eingelagert. Die zentralen Bezirke solcher Knötchen zeigen öfters eine Nekrose. In Lymphknoten tritt besonders klar die retikuläre Abstammung dieser großen Zellen hervor, die auch reichlich im Knochenmark, namentlich in dem die Schädelknochen usurierenden Gewebe, und auch in manchen anderen Organen auftreten; die Lungencapillaren sind mit ihnen vollgepfropft; ständig enthalten sie außerdem in ihrem Protoplasma Fetttropfchen.

Die Frage, woher diese großen Zellen entstehen, beantworten die Verfasser in dem Sinne, daß sie sich aus den retikulo-endothelialen Gebilden unter dem Einfluß einer nicht aufgeklärten Ursache, wahrscheinlich einer Infektion, gebildet haben. Ihrer Meinung nach stellt der ganze hyperplastische Prozeß eine systemartige Lymphogranulomatose dar, doch nicht von *Sternbergschem* Typ; der Vorgang kann den Pseudoleukämien an die Seite gestellt werden, mit dem Unterschied, daß hier die Hyperplasie nicht die Parenchym-, sondern die Stromazellen betraf. In dieser Beziehung weist unser Fall eine gewisse Verwandtschaft mit der hier zitierten Beobachtung sowie mit dem Fall von *Goldschmid* und *Isaak* auf.

Im Jahre 1923 hat *Ewald* einen Fall von „Retikuloendotheliose“ veröffentlicht, der unter dem Bilde einer akuten Monocytenleukämie, mit Mundschleimhautnekrosen, Blutungen und schwerer Anämie verlief. In sämtlichen blutbildenden Organen wurde eine Verdrängung ihrer Normalbestandteile durch umfangreiche Zellen mit basophilem Protoplasma und großen hellen Kernen gefunden. Diese Zellen waren der Entstehung nach sicher mit dem retikulären Stroma verbunden, enthielten aber schon eine azurophile Granulation und gaben positive Oxydasereaktion. *Ewald* stellt sie den Monocyten gleich; er hält seinen Fall für

eine akute, durch Sepsis verursachte Reizung des gesamten retikulo-endothelialen Apparates, die als eine akute leukämische Retikuloendotheliose zu bezeichnen wäre, und schlägt diese Benennung auch für die monocytären, von *Schilling*, *Reschad* und *Hirschfeld* beschriebenen Leukosen vor.

Ferner hat im vorigen Jahre *Akiba* einen eigentümlichen Fall von systemartiger Wucherung des Retikuloendothels in der Milz und in Lymphknoten beschrieben, der mit dem etwas früher veröffentlichten Fall von *Letterer* völlig gleich ist. In beiden Fällen wurden Säuglinge von einer akuten, fieberhaften, hämorrhagischen Sepsis befallen. Lymphknoten, Milz, Darmfollikel und periphere Läppchenzonen in der Leber zeigten eine Verdrängung der normalen Organbestandteile durch Haufen umfangreicher, protoplasmareicher Zellen, die von feinen Reticulumfasern dicht umspinnen wurden. Die zum Teil nekrotischen Zentren von Zellansammlungen enthielten Streptokokken. Diese Zellen waren zweifellos aus dem Reticulumstroma der Organe entstanden und hatten alle übrigen Zellen — Lymphocyten, Splenocyten und Leberzellen — verdrängt.

Akiba hat persönlich die Präparate vom Fall *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl* durchmustert und ist der Meinung, daß es sich hier sowie im Fall von *Goldschmid* und *Isaak* um atypische Lymphogranulomatosen handelt, die streng von seiner Beobachtung sowie von solcher *Letterers* unterschieden werden müssen, da diese letzteren als Aleukämien mit ubiquitärer Wucherung ausschließlich von retikuloendothelialen Zellen aufzufassen sind. Sämtliche parenchymatöse Zellen der blutbildenden Organe wurden durch die hyperplasierten Retikuloendothelien unterdrückt; es kam auch nicht zur Ausbildung einer monocytären Leukämie.

Im selben Jahre ist von *Krahn* eine Mitteilung über eine eigenartige septische Erkrankung veröffentlicht worden. Ein 5jähriges Mädchen bot starke Anämie (Hämoglobin 13%, Erythrocyten 1000000) und Leukopenie mit Fieber und ausgesprochener Vergrößerung sämtlicher Lymphknoten dar. Blutbild: Gesamtzahl der Leukocyten 3000, darunter 13% Neutrophile, 80% Lymphocyten, 10% Übergangsformen und große Lymphocyten; die Leukopenie wurde immer stärker und erreichte vor dem Tode 500. Bei der Sektion wurden septische Lungen und Niereninfarkte, septische Pleuritis, allgemeine Lymphknotenhyperplasie und ein geringer Milztumor, milzähnliches Knochenmark festgestellt. Die mikroskopische Untersuchung erwies eine Wucherung der Reticulum- und Endothelzellen, die in den Lymphknoten und der Milz stattgefunden hat, viel geringer im Knochenmark. Multiple Nekrosen, bedingt durch Mikrobenembolien. Die Reticulumzellen hatten das lymphoide Gewebe der Lymphknoten und der Malpighischen Körperchen stark verdrängt, andererseits waren die reifen myeloischen Zellen im Knochenmark so gut wie verschwunden. Die entzündlichen Infiltrate rings um die septischen Embolien in den Organen bestanden aus einkernigen Zellen.

In seiner kritischen Besprechung dieses Falles, nachdem er die Meinung *Schillings* über die Entstehung der Monocyten aus Retikuloendothelien und das Vorkommen von monocytären Leukämien überhaupt für nicht zutreffend erklärt, kommt *Krahn* zu der Schlußfolgerung, daß es Sepsisformen gibt, die eine mehr oder weniger starke Reizung der Retikuloendothelzellen hervorzurufen und zuweilen deren Austritt in den Blutstrom zu bewirken vermögen. Solche Fälle, die gegenwärtig als Monocytenleukämien resp. Aleukämien gelten, stellen in der Tat nur pathologische akute Sepsisreaktionen dar; es würde also bisher kein Grund vorliegen, eine 3. Form leukämischer resp. aleukämischer Retikuloendotheliose aufrecht zu erhalten. Dieser Fall von *Krahn* darf unseres Erachtens in die agranulocytären septischen Formen eingereiht werden.

Zu diesen spärlichen aus der Literatur zusammengestellten Beobachtungen möchte ich noch einen russischen Fall hinzufügen, der in demselben Jahr 1926

von Prof. *Arinkin* veröffentlicht worden ist. 35jährige Frau erkrankt mit Anschwellen und leichter Druckempfindlichkeit mehrerer Hals- und Achsellymphknoten. Stark positive WaR. Milz und Leber vergrößert. Anämie (Hämoglobin 70 %, Erythrocyten 4000000). Leukoeytenzahl von 11000 bei der Aufnahme bis auf 1200 allmählich gesunken, darunter 65—75 % Neutrophile; die Lymphocyten zeigen eine fortschreitende Verminderung, von 29 % bis auf 10 %; dagegen steigt die Zahl der Monocyten von 14 % bis auf 20 %, unter denen auch jugendliche Formen anzutreffen sind. Bei der Biopsie eines Lymphknotens wurde von Prof. *N. Anitschkoff* eine starke Hyperplasie der Stromareticulumzellen und der Sinusendothelien festgestellt. Diese Zellen hatten teilweise die Lymphocyten der Knötchen und Markstränge verdrängt. Die Kranke hatte nach einem fast 1jährigen Aufenthalt die Klinik verlassen. *Arinkin* bezeichnet diese Erkrankung als aleukämische monocytäre Lymphadenose; wäre die Herkunft der Monocyten aus Reticuloendothelien bewiesen, so hätte der Verfasser für richtiger gehalten, eine derartige Form als eine aleukämische Retikuloendotheliose zu betrachten.

Aus den angeführten Literaturangaben können wir ersehen, daß eine Wucherung der retikulären Stromazellen von blutbildenden Organen nicht nur bei entzündlichen Vorgängen, einschließlich der Lymphogranulomatose, stattfindet, sondern auch, freilich in sehr seltenen Fällen, in Form von einer *systemartigen Hyperplasie* zum Ausdruck kommen kann. Verlaufen diese Hyperplasien ausgesprochen akut, wie in Fällen von *Letterer* und *Akiba*, *Krahn* und *Ewald*, so nähert sich das Krankheitsbild einer akuten Sepsis bzw. einer akuten Monocytenleukämie. Unser Fall nimmt in dieser Beziehung eine Sonderstellung ein. Klinisch hat er keine Erscheinungen akuter septischer Erkrankung geboten (keine hohe Temperatur, fehlende Neigung zu Blutungen, keine Nekrosen der Mundschleimhaut bzw. der Lymphknoten); er verlief im ganzen langsam; histologisch hat er die reinste Wucherung ausschließlich von retikulären Stromazellen der blutbildenden Organe (Milz, Lymphknoten, sowie Leber) dargeboten; wir möchten die Frage offen lassen, ob die Reticulumzellen, als Analogon der sich im embryonalen Leben zu Blutzellen differenzierenden Mesenchymelemente, die Bezeichnung „primäre Stammzellen“ verdienen dürften.

Unser Fall stellt eine systemartige aleukämische Retikuloose dar. Daß es sich hier nicht um eine Lymphogranulomatose handelt, können wir nicht nur aus ganz verschiedenen histologischen Bildern beider Erkrankungen, sondern auch aus einer völlig fehlenden Ausreifung der Reticulumzellen zum Granulationsgewebe bzw. zum kollagenen Bindegewebe erschließen. Das letztere müßte unbedingt stattfinden, falls, wie bei sämtlichen Granulomen, eine entzündliche Reizung der in Rede stehenden Erkrankung zugrunde liegen würde. Im Gegenteil beobachten wir keine Spur von kollagenem Bindegewebe; die Reticulumzellen haben bloß ein feines Gitterfasernetz gebildet und sind auf dieser Differenzierungsstufe stehen geblieben, zum Teil lösen sie sich als freie Makrophagen ab, zu einem gewissen Teil vielleicht verwandeln

sie sich auch in Lymphoidocyten. Doch sind sie nicht im Blutstrom als irgendeine, etwa monocytäre, Zellform erschienen, wie es im Falle von *Arinkin* beobachtet wurde. Wir sind somit berechtigt, unseren Fall als die *erste Beobachtung einer reinen systemartigen aleukämischen Retikulo*se (Reticulosis aleucaemica) zu betrachten. Histogenetisch steht diese Form zum Morbus *Gaucher* in naher Beziehung. Auch bei dieser letzteren Erkrankung findet eine systemartige Wucherung des Retikuloendothels von blutbildenden Organen und von Leber statt (*Schlagenhaufer*); es bilden sich aber hier aus Stromazellen sehr umfangreiche epitheloide Zellen, die, im Zusammenhange mit irgendwelchen Störungen des Eiweißstoffwechsels, eigenartige eiweißähnliche Substanzen in ihrem Protoplasma speichern. In unserem Fall äußern sich die phagocytären Eigenschaften der Reticulumzellen nur gegenüber untergehenden Lymphocyten und Erythrocyten. Doch erlauben wir uns auf Grund experimenteller Angaben bezüglich einer Rolle des Retikuloendothels im kolloidalen Stoffwechsel die Vermutung auszusprechen, daß die in unserem Falle stattfindende Hyperplasie des R.E.S. von einer Reizung desselben seitens irgendwelcher, im Organismus entstandener, kolloidaler Stoffe bedingt werden könnte.

Zusammenfassung.

Es wird eine eigenartige Systemerkrankung der hämopoetischen Organe beschrieben, die eine isolierte Vermehrung nur der Retikuloendothelien sämtlicher Lymphknoten, der Milz, teilweise des Knochenmarks darbot und zahlreiche „Retikulome“ in der Leber zum Vorschein brachte. Infolgedessen scheint diese Systemerkrankung einen ersten reinen Fall von aleukämischer Retikuloendotheliose darzustellen.

Literaturverzeichnis.

Akiba, R., Über Wucherung der Retikuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **260**, 262. 1926. — *Arinkin, M.*, Zur Klinik der monocytären aleukämischen Lymphadenose. Vračebnoe delo 1926, Nr. 10—11. (Russisch.) — *Borissowa, A.*, Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**, 108. 1903. — *Büngeler*, Experimentelle Untersuchungen über die Monocyten des Blutes und ihre Genese aus dem Retikuloendothel. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **21**, 308. 1926. — *Ewald, O.*, Die leukämische Retikuloendotheliose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 222. 1923. — *Foot, A.*, Technik for demonstrating reticulum-fibres in Zenker fixed sections. Journ. of laborat. a. clin. med. St. Louis **9**, 11. 1924. — *Goldschmid* und *Isaak*, Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämopoetischen Apparates. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 291. 1922. — *Hirschfeld, H.*, Leukämie und verwandte Zustände. Schittenhelms Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bd. I, S. 209. 1925. — *Krahn*, Retikuloendotheliale Reaktion oder Retikuloendotheliose? (3 Leukämieform?) Dtsch.

Arch. f. klin. Med. **152**, 1926. — *Letterer*, Aleukämische Retikulose. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**, 377. 1925. — *Orsós*, Das Bindegewebsgerüst der Lymphknoten im normalen und pathologischen Zustand. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **75**, 15. 1926. — *Pick, L.*, Zur Histogenese der Gaucher-Zellen in der Milz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **254**. — *Pick, L.*, Über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histiopathogenetische Umgrenzung. Med. Klinik 1924. — *Schittenhelm* und *Erhardt*, Untersuchungen über die Beziehungen des retikuloendothelialen Systems zu den großen Monocyten des Blutes mit Hilfe der Vitalspeicherung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, 225. 1925; ref. in Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **37**, 137. 1926. — *Schlagenhaufer*, Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187**, 125. — *Schultz, Werbter* und *Puhl*, Eigentümliche granulomartige Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 519. 1924. — *Sternberg, C.*, Blutkrankheiten. Henke und Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. I, T. 1. 1926. — *Timofejewsky* und *Benewolenskaja*, Prospektive Potenzen des Myeloblasten auf Grund von Explantationsversuchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **263**, 719.
