

(Aus dem Institute der Pathologischen Anatomie der Kgl. Universität Mailand.
Direktor: Prof. A. Pepere.)

Beitrag zur Kenntnis der Systemerkrankungen des Knochenmarks (Myelom und aleukämische Myelose).

Von

Dr. Filippo Battaglia,
Assistent.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. August 1927.)

Da eine ursächliche Untersuchung für viele Systemerkrankungen des hämolymphopoietischen Apparates nicht möglich ist, herrschte und herrscht noch heute eine große Ungenauigkeit in der Einteilung dieser Krankheitsgruppe. Wenn man von einigen zu den Gewächsen und den infektiösen Granulomen gehörigen Formen, über die man auf Grund der Ätiologie oder auch nur der Morphologie (malignes Lymphgranulom) heute vollständig einig ist, absieht, so bleibt noch eine Reihe von wichtigen Prozessen übrig, deren Abgrenzung nur auf dem Urteil desjenigen beruht, der sich mit ihnen beschäftigt, und die deshalb bei den einzelnen Untersuchern verschieden ist.

So hat sich die Analyse in der großen Gruppe der Leukämien, Pseudoleukämien und Anämien, denen vom anatomischen und hämatologischen Gesichtspunkte aus in der letzten Zeit die Erythrämien beigefügt worden sind (*Di Guglielmo*), nachdem einige scheinbar grundlegende Begriffe festgestellt waren, in der Forschung nach neuen Tatsachen ausgetobt, die oft als genügend beurteilt wurden, um neue Krankheitsbilder festzustellen. Das Kapitel dieser Krankheiten wurde aber dadurch nicht klarer, sondern immer verwickelter, und wer sie heute mit anatomisch-klinischen Begriffen begrenzen wollte, würde ihre Zahl übertrieben finden und müßte deshalb manche von ihnen auf einen und denselben Typus zurückführen. Das Gebiet, mit dem ich mich gelegentlich einer persönlichen Beobachtung beschäftigen will, ist das Myelom und die aleukämische Myelose.

Nach *Rustizky*¹, der als erster Wucherungen des Knochenmarkgewebes den Namen „multiples Myelom“ gegeben hat, in denen man nichts fand, „was nicht auch im Knochenmark vorkommt“, wird der Begriff Myelom auf die Hyperplasie des Markgewebes beschränkt, das sich in Knotenform entwickelt und den Charakter hat, den ent-

sprechenden Knochen zu zerstören. Durch die knotenförmige und systematische Entwicklung kam es dazu, daß einige Forscher für eine gewisse Zeit Gewebsbildung mit dem Myelom verwechselten, deren histologische Beschaffenheit nichts mit dem Knochenmark zu tun hatte, d. h. gewöhnliche Sarkome, die später leicht vom Myelom unterschieden wurden (*Paltauf*).

Gemäß dem heutigen Begriff vom Myelom darf an seiner Zusammensetzung nur Markgewebe teilhaben. Auf die zelligen Bestandteile des Myeloms komme ich später noch einmal zurück.

Hier müssen wir uns mit einem anderen Charakter beschäftigen, der schon aus der ursprünglichen Begriffsbestimmung hervorgeht, und der neuerdings von *Sternberg*² vertreten wird, d. h. daß die Myelome sich von den diffusen Hyperplasien (aleukämischen Myelosen) durch die Bildung von umschriebenen geschwulstförmigen Knoten unterscheiden. Der neoplastische Charakter läge in der Neigung dieser Knoten, den entsprechenden Knochen zu zerstören und in manchen Fällen auch über dessen Grenzen hinauszugehen. Keine Neigung jedoch, die benachbarten Gewebe anzugreifen, und wie *Lubarsch*³ sagt, kann man noch nicht von einer bösartigen Wucherung sprechen, nur auf Grund der Tatsache, daß das myelomatöse Gewebe an einigen Stellen über den Knochen hinausgeht. Wenn man aber über die mehr oder weniger ausgebildete Neigung, den Knochen zu zerstören, einig ist, so steht es nicht so für das knotenförmige Wachstum. *M. Schmidtmann*⁴, eine Schülerin von *Lubarsch*, hat neuerdings einen Fall von diffuser Wucherung des Knochenmarks beschrieben und zieht über ihren Fall den folgenden Schluß: „Sicherlich steht der Fall den Myelomen sehr nahe, ob man ihn als Myelom noch bezeichnen will, ist schließlich Geschmacksache.“

Dieser Satz ist sehr bedeutungsvoll, weil er synthetisch die Tatsache wiedergibt, daß die Einteilung der Myelome und ähnlicher Veränderungen von der persönlichen Anschauung des Untersuchers abhängt. Wenn man aber auf die Tatsachen Rücksicht nimmt, die aus der Kasuistik hervorgehen, so glaube ich, daß der Geschmack der Vernunft Platz machen soll, und da ein ursächliches und entstehungsgeschichtliches Merkmal fehlt, dabei nur die Morphologie eine Rolle spielen darf. Es handelt sich hier darum, ob das Myelom unter die aleukämischen Myelosen (myeloische Pseudoleukämie) gerechnet werden muß oder nicht; und es ist dies eine Streitfrage, die seit 1885 besteht, als *Zahn*⁵ zum ersten Mal das Myelom diesen Formen zurechnete: er bezeichnete als „Myelogene Pseudoleukämie“ einen Fall, der dem von *Rustizky* ähnlich war; in dem, was die Natur des myelomatösen Prozesses anbetrifft, stimmt er auch diesem Verfasser bei, d. h. daß es sich um einen hyperplastischen Vorgang im Knochenmark handelt (der jedoch nach *Zahn* bösartig wäre, während *Rustizky* von einer gutartigen Hyperplasie sprach).

Aber worin besteht das anatomisch-klinische Bild der aleukämischen Myelose?

Es sollte dies eine Form sein, deren anatomisch-pathologischer Befund dem der leukämischen Myelose glich; es fehlte nur das hämatologische Bild mit den Wesensveränderungen des Blutes durch das Vorkommen von unreifen weißen Blutkörperchen. Es ist dies ein Begriff, der schon von *Cohnheim* formuliert worden ist, für die lymphatische Pseudoleukämie, und der heute vollkommen angenommen ist durch die Beobachtung von zahlreichen Fällen, die vollständig in diesen Begriff hineinpassen. Wenn dies aber für die lymphatische Pseudoleukämie stimmt, so ist die Sachlage bei der myeloischen Pseudoleukämie doch ganz anders. *Banti*⁶ hat 1903 das Bestehen einer solchen Form angenommen, nachdem er in einigen Fällen, deren späterer Verlauf eine typische myeloische Leukämie zeigte, vom hämatologischen Gesichtspunkt aus einen negativen Befund für eine gewisse Zeit beobachtet hatte. Ihres weiteren leukämischen Verhaltens wegen können diese Fälle also nicht als echte aleukämische Formen betrachtet werden.

Außer den *Bantischen* Fällen können aus denselben Gründen die Fälle von *Simon*⁷ und *v. Reusselauer*⁸ nicht als Pseudoleukämien betrachtet werden.

Durch einen sehr elastischen Begriff über die leukämischen Veränderungen des Blutes sind einige Fälle als aleukämisch bezeichnet worden, in denen im strömenden Blute unreife Zellen in verschiedener Menge (Myelocyten, Myeloblasten) vorhanden waren, Fälle, die nach den heutigen Begriffen der Hämatologen als echte Leukämien angesehen werden müssen. Es sind dies die Fälle von *Levy*⁹, *Micheli*¹⁰, *Türk*¹¹, *Kraus*¹², *Sacconaghi*¹³ u. a. und die Fälle, die von *Dönecke*¹⁴ als myeloische Pseudoleukämien bei alten Leuten angeführt werden.

Nicht klar, was ihre Deutung anbetrifft, sind die Fälle von *Nauwerk* und *Moritz*¹⁵, *Fraenkel*¹⁶, *Assmann*¹⁷, *Schwarz*¹⁸, *Askanazy-Assmann*¹⁹, die als myelologische Pseudoleukämie mit Osteosklerose gedeutet worden sind. Durch das gleichzeitige Vorkommen einer Osteosklerose wird das Krankheitsbild sehr verwickelt, und sicher ist die myeloische Hyperplasie in diesen Fällen nicht als primär, sondern als sekundär anzusehen, was sicher dem Begriff von autonomer Wucherung des myeloischen Gewebes nicht sehr nahe steht, was wir jedoch im anatomischen Bilde der myeloischen Leukämie haben und in der myeloischen Aleukämie haben sollten. Es ist nun zu bemerken, daß in einigen von diesen Fällen von Osteosklerose das anatomisch-klinische Bild nichts von Wucherung myeloischen Gewebes zeigt, so daß die Diagnose von leukämischer oder aleukämischer Myelose ausgeschlossen werden muß, wie in dem neuerdings veröffentlichten Falle von *Schmidt*²⁰.

Von Osteosklerose begleitet war übrigens auch der Fall von *Micheli*, und, wie ich schon oben bemerkt habe, gab es dabei klare leukämische Veränderungen des Blutes (zahlreiche Myelocyten und Myeloblasten). Die Fälle von *Hirschfeld*²¹, *Ghedini*²² und von *Cesa Bianchi*²³*) dürften verständlicher sein.

Im ersten dieser Fälle, der in der Klinik als Morbus Banti diagnostiziert worden war, gab es zeitweise einige Myelocyten im strömenden Blute, und er muß deshalb vom hämatologischen Standpunkte aus als ein Fall ohne leukämische Veränderungen des Blutes bezeichnet werden; bei der Sektion wurde er von *Benda* auf den anatomischen Befund (bedeutende myeloische Umwandlung der Milz, kleine myeloische Herde in der Leber, Knochenmark reinen myeloischen Typus) hin als eine Leukämie mit schwerer Anämie gedeutet.

Der Fall von *Ghedini* zeigte anatomisch auch Myelose der Milz und des Knochenmarkes, außerdem aber eine lymphoide Hyperplasie der Lymphknoten und teilweise der Milz, und im Leben hatte man aleukämisches Blut, jedoch mit starker Zunahme der Lymphocyten. Durch die Teilnahme des lymphatischen Gewebes am Prozesse (es waren im strömenden Blute doppelt soviel Lymphocyten als in normalen Zuständen vorhanden) entfernt sich der Fall fühlbar vom Bilde der reinen Myelose, in der man myeloische Metaplasie des lymphatischen Gewebes hat.

Im Falle von *Cesa Bianchi*, der vom klinischen und histologischen Gesichtspunkte aus gut untersucht ist, fehlt der anatomische Befund, und die Diagnose „lienale myeloische Pseudoleukämie“ beruht nur auf dem Befunde der Milz, die, operativ entfernt, vollständig myeloisch umgewandelt war, und auf dem negativen Blutbefunde. Zwei Lymphknoten vom Milzhilus, die mit der Milz entfernt worden waren, erwiesen sich normal. Sehr arm und unsicher ist also die Kasuistik, auf der die Existenz dieser Form beruhen könnte, welche nach dem oben angeführten Begriff eine systematische verallgemeinerte Myelose des hämolympopoietischen Gewebes ohne leukämische Veränderungen des Blutes sein sollte, und die deshalb in den Lehrbüchern scheinbar mehr als Analogie mit der entsprechenden lymphatischen Form als auf beobachteten Tatsachen beruhend angeführt wird. Und nur auf Grund der Analogie mit der lymphatischen Form geben einige Verfasser von Lehrbüchern geradezu das anatomisch-klinische Bild wieder, so daß man in einigen modernen Lehrbüchern den Eindruck hat, als ob der Autor hätte zeigen wollen, wie dieses Krankheitsbild aussehen müsse, und nicht, wie es nach dokumentierten und annehmbaren Fällen wirklich aussieht; denn die zitierten Fälle widerstehen alle nicht der Kritik (vielleicht auch der Fall von *Hirschfeld*, s. *Benda*²⁴).

* Die Beobachtung von *Aschoff* ist nach *Beneke* nicht dieser Gruppe zuschreiben.

Wenn dies nun für die aleukämische Myelose im obengenannten Sinne gilt, so stehen die Verhältnisse doch anders, wenn man von einem so allgemeinen Begriff absieht und von einer „aleukämischen splenischen Myelose“ (*Cesa Bianchi*) oder von einer aleukämischen Myelose des Knochenmarks spricht, d. h. wenn man annimmt, daß die myeloische Hyperplasie an einzelnen Stellen des hämolymphopoietischen Systems bestehen kann, und daß man den anatomischen Teilbefund dieser Fälle den „Myelosen“ gleichstellen und folgegemäß auch in diesen Fällen von einer aleukämischen Myelose sprechen kann. Und hier fängt die Unordnung an, und der Begriff, der unter der Bezeichnung „Myelose“ sich ausschließlich auf eine generalisierte Erkrankung beziehen sollte, die sich auf das Knochenmark, die Milz, die Leber, und mehr oder weniger auf die Lymphknoten, die Nieren usw. erstreckt, wird dadurch verwischt, daß auch umschriebene Metaplasien oder Hyperplasien dazu gerechnet werden.

Durch diese Unklarheit des Begriffes kam es, daß außer *Zahn* viele andere Autoren (*Paltauf* u. a.) das Myelom zu den Myelosen rechneten, und es muß noch besonders daran erinnert werden, daß *Fraenkel* in seinem Referat „Über die sogenannte Pseudoleukämie“²⁵ glaubt, das Myelom „als myeloische Form der Pseudoleukämie mit rein medullärer Lokalisation“ auffassen zu können. Gegen diese Ansicht trat aber *Sternberg* in derselben Sitzung der deutschen pathologischen Gesellschaft entschieden auf, indem er im Myelom einen von den Leukämien und Pseudoleukämien sich streng unterscheidenden Prozeß sieht.

Weniger streng beurteilt die Sache *Lubarsch*²⁶, indem er einerseits die Myelome und die leukämische oder aleukämische Myelose nicht für gleich hält, jedoch der Ansicht ist, daß diese Erkrankungen einander sehr nahe stehen. Diese Anschauung erscheint mir den Tatsachen am meisten zu entsprechen, und sie findet auch eine bedeutende Analogie in dem, was man bei den Erkrankungen des lymphatischen Apparates beobachtet, wo es neben generalisierten Prozessen (leukämischen oder nicht) lokalisierte gibt, die auch den Leukämien und Pseudoleukämien sehr nahe stehen, die sich jedoch von diesen teils durch die diffuse Ausbreitung, teils durch andere Kennzeichen unterscheiden. Es gibt jedoch Fälle, für die es schwer ist, zu entscheiden, ob sie zu den lokalisierten oder zu den generalisierten Prozessen gehören; wenn dies aber nicht selten im lymphatischen System vorkommt, so ist es jedoch höchst selten im myeloischen Gewebe.

Wenn wir nun so die Verwandtschaft zwischen dem Myelom und den Myelosen (im allgemeinen, nicht nur den leukämischen, wie ich später zeigen werde) annehmen, so gibt es doch morphologische Merkmale, die eine Unterscheidung zwischen den beiden Prozessen gestatten. Eine Tatsache, auf die wir zuerst hinweisen müssen, ist die

verschiedene Verbreitung des Prozesses, der beim Myelom auf das Knochengerüst beschränkt bleibt. Es sind jedoch in einigen solcher Fälle myelomatöse Wucherungen außerhalb der Knochen beobachtet worden. Außer myelomatösem Gewebe, das ununterbrochen die benachbarten Gewebe durchsetzt, wenn der Prozeß über den Knochen hinaustritt, hat man myelomatöse Knoten in der Niere (*Gräwitz, Lubarsch*), in der Leber (*Lubarsch, Sternberg*), im Eierstock (*Fraenkel*), im Hoden (*Schmidt*), in den Nebennieren (*Elizalde*), beobachtet. Es muß aber bemerkt werden, daß man in solchen Fällen die Bildung von vereinzelten Knötchen außerhalb des Knochenmarks hat und nicht die typische verallgemeinerte infiltrierende Wucherung wie bei den Myelosen; man hat also in diesen Knoten (die von den einen als metastatisch, von den anderen als autochthon angesehen wurden) einen Charakter, der das Myelom den Geschwülsten nähert. (*Lubarsch* beurteilt die Knotenbildung außerhalb des Knochenmarks als Nebensache.)

Sehr wichtig für die Unterscheidung ist auch das Verhalten des Knochens: bei den Myelosen kann man Zerstörung der Knochen haben (*Askanazy, Banti*), es handelt sich aber immer um geringe Schädigungen (es haben hiermit die Fälle von Osteomalacie und schwerer Osteoporosis mit funktionellem Wiederaufleben des myeloischen Gewebes nichts zu tun), beim Myelom stellt jedoch die Knochenzerstörung schon klinisch und grob anatomisch ein sehr scharfes Merkmal dar.

Endlich ist das knotenartige Wachstum des Myeloms im Knochenmark zu bemerken. Ich glaube mich hierüber etwas mehr aufzuhalten zu müssen, besonders, weil einige Untersucher gerade in ihm den Unterscheidungspunkt zwischen der pseudoleukämischen Myelose und dem Myelom sehen. Nun tritt dieser Charakter hervor, er ist einer der gröbstens und deshalb auch der auffälligsten in zahlreichen Fällen von Myelom, der jedoch, meiner Ansicht nach, cum grano salis angenommen werden muß. Außer den Fällen, bei denen das knotenartige Wachstum sehr deutlich war, findet man in der Literatur Fälle, die als Myelom beschrieben worden sind, bei denen jedoch eine diffuse Wucherung des Knochenmarks vorlag (*Abrikossoff*²⁷, *Berblinger*²⁸, *Lunghetti*²⁹, *Schmidmann*³⁰) und die der obengenannten Eigenschaften wegen doch den Myelomen zugeschrieben werden müssen, und die sich gerade durch dieses Verhalten des Knochenmarks des Knochens und der anderen Organe von den Fällen von Myelose unterscheiden. Außerdem findet man oft bei Beschreibungen von Myelomfällen, daß vereinzelte Knoten vorhanden sind (was man in den Rohrknochen hat), die von festerer Konsistenz und auch von verschiedener Farbe sind als das übrige Knochenmark, das jedoch diffus und lebhaft funktionierend ist, so daß die Erkrankung diffus erscheint; anderseits kann die Markhyperplasie bei den Myelosen auch nicht diffus sein, sondern nur streckenweise, und das kann von dem Augenblick

abhangen, in dem wir den Prozeß beobachten, und von der mehr oder weniger raschen Entwicklung desselben. *Sternberg*³¹ selbst, der den genannten anatomischen Befund betont, zeigt z. B. in seinem fraglichen Fall von Myeloblasten-Pseudoleukämie, daß das „rechte Femurfettmark einzelne kleine, gut umschriebene blaurote oder rötlicherweise derbe Knötchen einschließt“. Ich glaube also, daß die diffuse Wucherung zusammen mit den anderen Befunden bewertet werden muß, und daß das Gesamtbild uns zu der Diagnose bringen kann.

In diesem Sinne wie auch wegen einiger histologischen Befunde halte ich den von mir beobachteten Fall für lehrreich.

48jährige Frau, seit einigen Monaten mit leichtem Fieber erkrankt und seit ungefähr 4 Wochen bettlägerig. 2 Monate vor dem Tode vorgenommene Blutuntersuchung ergab:

Weisse Blutkörperchen	6000
Rote Blutkörperchen	3000000

In Ausstrichpräparaten Aniso- und Poikilocytose, rote Blutkörperchen mit Jollys Körper oder mit granula-filamentöser Substanz, weiße Blutkörperchen o. B., nur einige Myelocyten bemerkenswert. Es war auch eine Biopsie des Femurs (nur Knochengewebe) 1 Monat vor dem Tode angestellt worden.

Nekroskopischer Befund (Sektion Nr. 796, 1926): Stark abgezehrte mittelgroße Frauenleiche von blasser Hautfarbe; Kyphose der Wirbelsäule in der Dorsolumbärgegend; keine Verunstaltung der Gliedmaßen. Subcutane Lymphknoten nicht fühlbar. Lineäre Narbe, 7 cm lang, am oberen Drittel des rechten Oberschenkels auf der Außenseite (Biopsie).

Schädeldach verdickt, schwer; Diplöe spärlich vorhanden; hier und da sieht man einige rundliche rotbraune, bis zu 4 mm große Flecken. Im Gebiete dieser Flecken sind die Knochenplatten verdünnt und z. T. durch Knochenmark ersetzt.

Gehirn und H äute o. B.

Brustkorb durch die Wirbelsäulenverkrümmung etwas verunstaltet. Verwachsungen der Pleura, besonders stark an den Lungenspitzen. Perikardium gesund. Herz erweitert, ohne andere Veränderungen. Vernarbter Herd an den Lungenspitzen, mäßiges Ödem und einige Herde von katarrhalischer Bronchopneumonitis an den unteren Lungenlappen.

Milz klein, atrophisch. Nebennieren o. B. Nieren mäßig vergrößert mit feinen Granulationen und Narben. Leber klein, Stauungsfettleber; übrige Organe o. B.

Lymphknoten der verschiedenen Bezirke nicht vergrößert.

Skelett: Die Knochen, die untersucht werden konnten, sind die folgenden: Wirbel, Sternum, Beckenknochen, die beiden Femora und teilweise das Schienbein und der rechte Humerus.

Die Form aller Knochen ist erhalten, nirgends Knochenbrüche oder teilweise Unterbrechung der Oberfläche. Nur am oberen Drittel des rechten Oberschenkels ein von der Biopsie herführendes kleines Loch mit hämorrhagischer Durchsetzung des umgebenden Gewebes. Die Farbe aller Knochen, außer der des Humerus und des Schienbeins, die normal ist, ist verändert durch die Gegenwart von rotbraunen Flecken, von verschiedener Größe und unregelmäßiger Form, die hier und da zusammenfließen und so von den normalen Teilen abstechen. Die Verteilung dieser Flecken ist unregelmäßig, und besonders an den beiden Oberschenkeln ist die Diaphysis fast vollkommen davon befallen, während die Epiphysen fast vollständig davon verschont bleiben. Die Konsistenz der flachen Knochen ist sehr

vermindert, so daß sie sich auch bei leichtem Druck zerbrechen lassen. Dasselbe gilt auch für die Rippen, während es bei den Femora nur an den Stellen möglich ist, wo die rotbraunen Flecken sehr breit sind. Wirbelknochen, Brustbein, die Beckenknochen sehen am Durchschnitt ähnlich aus: d. h. sie sind in sehr dünnwandige, Knochenmark enthaltende Hohlräume umgewandelt, in denen hier und da etwas festere graurote Knoten eingelagert sind. Diese sind sonst weicher, dunkelrot und von entschieden hämorragischem Aussehen. Mitten im Markgewebe begegnet man nur selten einigen Knochenblättchen. Rippencapacta weitmaschig, aber unregelmäßig verdünnt, besonders auffällig an den rotbraunen Flecken entsprechenden Stellen. Rippemark nicht von dem der flachen Knochen zu unterscheiden. Die Femora zeigen denen der Rippen ähnliche Veränderungen: Hier sieht man oft, daß die Verdünnung des Knochens den konsistenteren und graurotfarbigen Markknoten entsprechen. Das übrige Mark ist, wie in den Rippen, rot, und die Knochenbälkchen sind nur in den Epiphysen erhalten, wo auch das Mark größtenteils gelb oder sehr schwach rosa ist.

Anatomische Diagnose: Multiple Myelome der Wirbelknochen, des Sternums, der Rippen, der Knochen des Beckens und der Femora. Myelomatöse Knötchen im Anfangsstadium in den Schädelknochen. Vernarbe Tuberkulose an beiden Lungen spitzen. Chronische fibröse Pleuritis beiderseits. Atrophie der Milz. Subakute parenchymatöse Nephritis. Stauung der Leber und der Lungen. Bronchopneumonische Herde an beiden Unterlappen der Lungen. Herzerweiterung.

Histologische Untersuchung: Es wurden Stücke von verschiedenen inneren Organen und von den verschiedenen Knochen untersucht. Außerdem wurden Ausschrichpräparate von der Leber, der Milz, den Lymphknoten, dem Knochenmark an den verschiedenen Stellen, d. h. vom Femurmark an den Stellen, wo der Knochen besonders zerstört war, und am übrigen Knochenmark hergestellt.

Von den inneren Organen wurde bemerkt, daß in keinem Organ, auch nicht in der Milz und den Lymphknoten, irgend etwas gefunden wurde, was für das Vorhandensein von myeloischem Gewebe (myeloische Metaplasie) sprechen könnte. Dies gilt sowohl für die Ausschrichpräparate als für die Schnittpräparate. Außerdem ist zu bemerken, daß nirgends in den paraostalen Geweben, die der Knochenverletzung (Biopsie) entsprechen, myeloische Infiltration zu bemerken ist: man sieht hier die gewöhnlichen Reparationsvorgänge, die in jeder Wunde vorkommen.

Histologisch hat das Knochenmark an verschiedenen Stellen ein verschiedenes Aussehen, man unterscheidet jedoch ohne große Mühe zwei unter sich bedeutend verschiedene Strukturen und die Gegenwart von Übergangsstadien zwischen diesen.

Ein Strukturtypus, der makroskopisch dem weniger kompakten und röteren Abschnitt entspricht, stellt aktiv funktionierendes Knochenmark dar. Dieser Typus besteht histologisch aus einem feinen, an Haargefäßen sehr reichen, an manchen Stellen von Fettgewebe völlig freien, an anderen aber sehr kleine Inseln davon enthaltenden Netz. Die Parenchymzellen, denen an einigen Stellen ausgetretene rote Blutkörperchen beigegeben sind, haben, was ihren Umfang, ihre Form und die Kernstruktur anbetrifft, ein sehr verschiedenes Aussehen: Die verschiedenen Zellen von den unreifsten bis zu den reifen der weißen und der roten Blutkörperchen sind vorhanden.

In nach der Pappenheimschen Methode gefärbten Ausschrichpräparaten erkennt man gut diese verschiedenen Gebilde; man sieht so neben einigen seltenen Zellen, die denen, die das myeloische Gewebe reichlich besetzten, das ich später beschreiben werde, vollständig gleichen, zahlreiche und vorwiegend neutrophile Myelocyten, polynukleäre Leukocyten und Erythroblasten in verschiedenen Reifungsstadien. Man sieht keine megaloblastischen Formen, wie auch keine

weißen Blutkörperchen mit histiocytärer Kernstruktur. Wir haben es also mit einem aktiv funktionierenden Knochenmark zu tun, das aus seinen normalen Bestandteilen zusammengesetzt ist.

Bemerkenswert ist die Gegenwart von zahlreichen Riesenzellen, von denen einige einen einzigen knospenden Kern, andere zahlreichere, mehrere Kerne besitzen; andere endlich zeigen Karyorrhexis oder

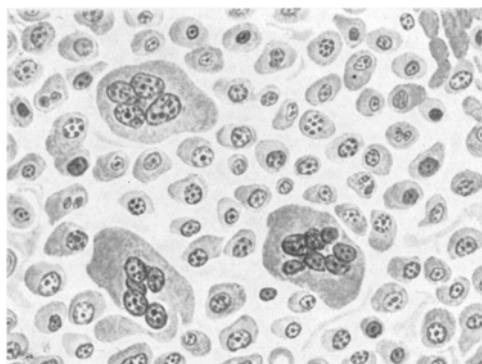


Abb. 1. Knochenmark mit Zellen von verschiedenem Typus (aus einem Knochenmarkpräparat des 1. Typus der histologischen Beschreibung). Hämatoxylin-Eosinfärbung. Zeiss, Obj., Imm. $1/12$. Ok. 6 Comp.

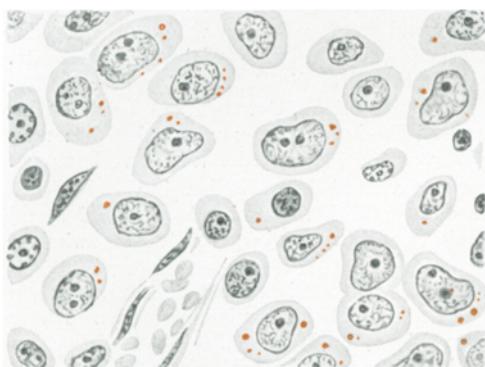


Abb. 2. Hämocytoblasten mit Fettkörnchen im Protoplasma (aus einem Knochenmarkpräparat des 2. Typus der histologischen Beschreibung). Färbung nach Daddi. Zeiss, Obj., Imm. $1/12$. Ok. 4.

Gegenüber der Zellverschiedenheit, die man hier antrifft, ist der andere Typus (Typus 2) des Knochenmarkes sehr einfach gebaut. Auch hier treffen wir ein feines Reticulum an, das reichlich mit Capillaren versehen ist, und in dem dicht zusammengedrängt Zellen liegen, denen hier und da rote Blutkörperchen beigemischt sind.

Man kann jedoch diese Zellen auf zwei Typen zurückführen. Die vorherrschenden sind in den Paraffinpräparaten rundliche oder eiförmige Zellen,

Karyokinese gesehen. Der Kern oder die Kerne sind meistens arm an Chromatin und besitzen einen Nucleolus, jedoch gibt es auch Gebilde, in denen das Chromatin sehr reichlich vorhanden ist, und die deshalb an Pyknose erinnern. Einem solchen Reichtum und Verschiedenheit an Megakaryozyten gegenüber (auch Froboese³²) fand in seinem Fall von gemischtzelligem Myelom zahlreiche Megakaryozyten), und, mich auf die neuern Arbeiten von Pianese³³ und von Cesa Bianchi³⁴ beziehend, habe ich meine Aufmerksamkeit auf diese Formen gelenkt, und ich glaube dem Urteil dieser Forscher beistimmen zu können, was die Einteilung der Megakaryozyten in verschiedene Formen, je nach ihrem Entwicklungsstadium, anbetrifft. Wie Cesa Bianchi habe ich den Eindruck, daß die polynukleären Gebilde die jüngeren seien, ich habe jedoch keine Phagocytose in ihnen beobachtet, die im Falle von Cesa Bianchi bedeutend war, weshalb er auch mit Foà³⁵, Cesaris Demel³⁶, Ferrata³⁷ eine phagocytaire Tätigkeit der Megakaryozyten annimmt, was von Heidenhain, Maximow, Jordan und Pianese abgelehnt wird (Abb. 1).

die an einigen Stellen dicht beisammen liegen und deshalb durch gegenseitigen Druck etwas abgeplattet erscheinen; sie sind größer als die des strömenden Blutes, ziemlich arm an Protoplasma, enthalten feine Fettkörnchen, die, histochemisch untersucht (nach den Methoden von *Daddi* und *Ciaccio*), sich größtenteils als Neutralfette und im übrigen als Lipoide im engeren Sinne erwiesen. Gewöhnlich ist nur ein rundlicher chromatinärmer Kern vorhanden (selten zwei). (Abb. 2.)

Der andere Zellentypus ist eine voluminöse Zelle mit reichlichem, nicht scharf umgrenztem Protoplasma, mit einem einzigen großen chromatinarmen oder mehrere Kernkörperchen enthaltenden Kern. Diese Zellen liegen vereinzelt oder zu kleinen Gruppen vereinigt zwischen den vorher beschriebenen, bilden jedoch an einigen Stellen ganz allein das Parenchym, und da sie den Reticulumzellen sehr ähnlich sind, so hat man an diesen Stellen den Eindruck von einer bedeutenden Hyperplasie von Reticulumzellen. Dies ist an der Peripherie des Markgewebes, in der Nähe des Knochens der Fall und besonders deutlich an den kleinen Knötchen von Markgewebe in den Schädelknochen. Einige von diesen Knötchen, die kleinsten von ihnen besonders, bestehen fast ausschließlich aus solchen Zellen.

Die Charaktere dieser beiden Zelltypen sind jedoch viel deutlicher zu sehen in Ausstrichpräparaten von Markgewebe, die mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt sind. Man sieht so, daß die ersten rundlich sind, mit ziemlich basophilem Protoplasma, das gar keine Granula enthält; ihr Kern besteht aus einem Chromatinnetz mit zarten Maschen und enthält 2 oder 3 Nucleolen. Die anderen sind dagegen vielgestaltig, mit zartem, lamellenartigem, leicht basophilem Protoplasma, das azurophile Granula und Fäden enthält. Sie enthalten nur einen Kern, der zum Unterschied von den anderen Elementen ein aus größeren Maschen bestehendes Netz mit kleinen Chromatinklumpen besitzt. Die Farbe des Kernes ist rötlich, während sie in den anderen Zellen nach dem Violett zuneigt. Auch die Nucleolen sind in diesen Zellen deutlicher sichtbar als in den anderen. Ihrer Charaktere wegen sind die ersten als Hämocytoblasten (*Ferrata* — Myeloblasten von *Naegeli*) und die anderen als Hämohistioblasten (*Ferrata*) anzusehen. Außer der leichteren Unterscheidung dieser Elemente haben die Ausstrichpräparate den Vorteil, daß man neben den beschriebenen Zellen noch andere unterscheiden kann, d. h. einige, die der Kernstruktur wegen den Hämocytoblasten ähneln, jedoch stark basophiles Protoplasma besitzen (Proerythroblasten), und besonders in einer gewissen Zahl, einen anderen Zelltypus, der besonders bemerkenswert ist. Dieser hat die Form, den Umfang und die protoplasmatischen Eigenschaften eines Hämocytoblasten, dessen Kern jedoch dem der Hämohistioblasten entspricht.

Unter den anderen histologischen Eigenschaften des Knochenmarks ist zu erwähnen, daß es an einigen Stellen aus fasrigem Bindegewebe besteht, in dem reichliche intracelluläre Hämösiderinkörnchen zu sehen sind. Dieser Umbau scheint deutlich seine Ursache in vorausgegangenen Blutungen zu haben, da uns auch an einigen Stellen neben den Narben kleine Blutungen mit in sich in regressiver Phase befindlichen Parenchymzellen und an anderen mehr oder weniger fortgeschrittenen Reparationserscheinungen unter Form von Bindegewebswucherung begegnet sind. Was den Knochen anbetrifft, so erwähne ich der Kürze halber nur ganz kurz, daß er großenteils durch glatte Atrophie verschwindet, während man nur selten lacunäre Atrophie unter Beteiligung der Osteoklasten sieht.

Es folgt nun aus dem anatomisch-histologischen Befunde, daß wir es in diesem Falle mit einer Systemerkrankung des Knochenmarks zu tun haben, mit einer Wucherung dieses Gewebes ohne Beteiligung der lymphoiden Organe und der anderen Organe im allgemeinen, bei denen in den Myelosen die charakteristischen Infiltrationen von myeloischen

Bestandteilen zu sehen sind; deshalb und wegen der Knochenzerstörung, die die Wucherung des Knochenmarks begleitete, im Einklang mit den oben dargestellten Begriffen, glaube ich diesen Fall den Myelomen zuschreiben zu können. Gegen diese Diagnose spricht die Tatsache, daß die Veränderung diffus war und nicht knotenförmig. Es ist jedoch zu bemerken, daß, wenn wir auch in diesem Falle nicht genau umschriebene Knoten mit vollständiger Zerstörung des Knochens und Heraustreten des Markgewebes aus diesem gefunden haben, wie es in vielen Fällen vorkommt, so doch eine genaue makroskopische und histologische Untersuchung zeigt, daß an einigen Stellen doch umschrieben besonders gebaute Herde mitten in der diffusen Wucherung liegen.

Es folgt aus dieser Beobachtung, daß man verschiedene morphologische Stufen in der Entwicklung des myelomatösen Gewebes feststellen kann, von der Bildung vereinzelter Knoten bis zu Fällen, in denen diese von einer diffusen Hyperplasie begleitet ist (z. B. der Fall von *Dialti*³⁵), und endlich zu diffusen Wucherungen, bei denen die Bildung von Knoten mitten in der vollständigen das Krankheitsbild beherrschenden Hyperplasie des Knochenmarks nur leicht angedeutet ist.

Man kann nun in Myelomen verschiedene Typen unterscheiden, deren Einteilung auf den Gebilden beruht, die das Parenchym der Knoten bilden. Wenn wir an diesem Begriff festhalten, so sehen wir, welche Bezeichnung wir unserem Falle, bei dem der sozusagen spezifische Teil aus kompaktem, fast knotenförmigem Markgewebe besteht, das in der histologischen Beschreibung als Typus 2 bezeichnet ist, geben müssen. Man begegnet hier fast ausschließlich zwei Zelltypen, und wenn man sich an die oberflächliche histologische Untersuchung der Schnittpräparate halten wollte, würde man den Fehler machen, den einen von ihnen als Lymphocyten zu deuten. Ich mache hierauf aufmerksam, weil es mir scheint, daß dieser Fehler mehrere Male gemacht worden ist, woher die Diagnose von Lymphocytenmyelom kommt, ein Typus, der in der Einteilung der Myelome auch in den neuesten Lehrbüchern aufgezählt wird.

Aus genauen Untersuchungen (*Meyer* und *Furuta*³⁵ u. a.) folgt nun, daß das Vorkommen von lymphoidem Gewebe im Knochenmark, wenigstens unter gewissen Umständen, möglich ist, und außerdem kann uns die Tatsache, daß eine Metaplasie des myeloischen Gewebes in lymphoides durch eine veränderte Entwicklungseinstellung der undifferenzierten Zellen des Knochenmarks möglich ist, das Vorkommen eines Lymphocytenmyeloms nicht ausschließen lassen. Dies von einem theoretischen Standpunkte aus; ist jedoch das Vorkommen eines solchen Myeloms tatsächlich bewiesen?

Wenn wir auf die Fälle der alten Literatur Rücksicht nehmen, so

finden wir einige mit dieser Diagnose, die auch noch heute angeführt werden: z. B. die Fälle von *Rustizky*, *Zahn*, *Growitz*, *Wieland* (nach *Dialti*).

Rustizky sagt zur Bestimmung der Gebilde seines Falles, daß es runde und dicht zusammengedrängte Zellen waren, „an Größe gleich den zwei Hauptarten der farblosen Blutkörperchen“; *Zahn* spricht nur von „lymphocytenähnlichen Zellen“, und dann sind beide der Ansicht, daß es sich in ihren Fällen um Hyperplasie des Knochenmarks handelt, und *Rustizky* sagt sogar von seinem Falle, daß es sich im myelomatösen Gewebe nichts vorfindet, was nicht auch im normalen Knochenmark vorkommt. *Growitz*³⁷ sagt in der histologischen Beschreibung seines Falles: „Im Knochenmark finden sich nirgends mehr Fettzellen, sondern kleine einkernige und größere mehrkernige Rundzellen, ziemlich reichlich Übergangsformen von farblosen zu roten Blutzellen.“ *Wieland*³⁸ hatte schon 3 Fälle von Myelom in seiner Inaugural-Dissertation (Basel 1893) beschrieben, mit dem Titel: „Primär multiple Sarcome der Knochen;“ er hat dann noch 2 Fälle dazugefügt: in einem von diesen gleicht der histologische Befund dem der ersten drei, d. h. er fand „kleine Rundzellen, alle ziemlich von derselben Gestalt und Größe und den unten angeführten Durchmessern (von 5—10 μ). Sie enthalten meist einen großen, bald zentral gelegenen, bald dem einen Zellpol genäherten, fein granulierte Kern; nur ausnahmsweise finden sich zwei kleinere Kerne. Das Plasma der Zellen ist durchsichtig mit feinsten Granula; die Granula gern zirkular am Rande angehäuft“. Im 5. Falle sagt er, daß es sich „aus Messungen einer größeren Anzahl von Tumorzellen ergibt, daß ihre Größe zwischen 10 und 22 μ schwankt; am häufigsten begegnet man den Zahlen 15 und 18. Die Zellen sind also etwas größer als in unseren 4 früheren Fällen. Die meisten Zellen sind rund, viele eiförmig oder unregelmäßig abgeplattet: alle mit einem gut färbaren, dem einen Zellpol genäherten, runden oder ovalen Kern, der sich scharf von den hellen, schwach granulierten Zelleib abhebt“.

Man sieht nun deutlich den Widerspruch zwischen der Beschreibung der Zellen und der Diagnose von Lymphocytenmyelom.

Wie in diesen Fällen, so sieht man auch in anderen mit der Diagnose von Myelom der älteren Literatur, daß bei der Beschreibung der Eigenschaften der myelomatösen Bestandteile die verschiedenen Verfasser fast dieselben Worte benutzen und trotzdem zu verschiedenen Urteilen kommen, die oft im Gegensatz zu der Beschreibung stehen, und die auf jeden Fall nach den heutigen cytologischen Kenntnissen als ungenügend begründet beurteilt werden müssen.

Auch *Wallgren*³⁹ glaubt, daß alle Diagnosen von Lymphocytenmyelom falsch seien, und macht dabei darauf aufmerksam, daß diese Diagnose, die vor dem Jahre 1900 ziemlich häufig gestellt worden war, später nur noch zweimal erschienen ist. Nun stehen die Dinge doch

etwas anders, denn außer den 2 ihm bekannten Fällen begegnet man seit 1900 noch anderen, und zwar sind einige von *Hirschfeld*⁴⁰ und dann zusammen mit anderen von *Naegelei*⁴¹ angeführt.

Die Fälle, die ich habe sammeln und zu Rate ziehen können, sind die von *Benda*, *Austin*, *Norris*, *Vignard* und *Gallavardin*, *Jellinek*, *Kalischer*, *Jokmann* und *Schumm*, *Winkler*, *Voit* und *Salvendi*, *Brown*, *Weber*, *Scheele* und *Herxheimer*. *Benda*⁴² zeigte in einer Sitzung der Berliner pathologischen Gesellschaft Präparate von einer Person, die sterbend ins Hospital gebracht worden war, und bei deren Sektion er ein Myelom fand, über dessen Bestandteile er nur sagte, daß sie größtenteils „von lymphocytärem Habitus“ waren. Die Beschreibung von *Austin*⁴³ ist nicht klar, wie auch *Wallgren* bemerkt, und es folgt aus ihr, daß verschiedene Zelltypen bei der Zusammensetzung der myelomatösen Massen teilnehmen; vollständig ungenügend für eine Diagnose der Zellen ist auch die Beschreibung von *Norris*⁴⁴. *Vignard* und *Gallavardin*⁴⁵ sagen nur, daß die myelomatösen Massen in ihrem Falle aus kubischen und zylindrischen Zellen, reich an Protoplasma ohne Granula, bestanden.

*Jellinek*⁴⁶ spricht nur von „rundlichen, mit großem Kern ausgestatteten Zellen“; *Kalischer*⁴⁷ fand eine augenscheinliche Vermehrung „der farblosen Rundzellen“ ohne Gegenwart von dem Knochenmark fremden Zellen und zieht nur auf Grund dieser Beobachtung den Schluß, daß es sich um eine Hyperplasie des Knochenmarks lymphoider Natur handele; die histologische Beschreibung von *Jokmann* und *Schumm*⁴⁸ lautet: „Das die weite Markhöhle ausfüllende Gewebe besteht zum größten Teil aus gleichmäßig strangförmig angeordneten Zellen von einförmigem Charakter mit stark tingierbarem Kern und ungranuliertem Protoplasma. Ihre Form ist rund; hier und da, wo sie sich dicht aneinander drängen, haben sie sich gegenseitig abgeplattet. Sie gleichen am ehesten den normalerweise im Mark vorhandenen Markzellen.“

Man versteht dabei nicht, wie Zellen mit so vielem Protoplasma, daß sie abgeplattet erscheinen, für Lymphocyten gehalten werden können, und um so mehr, wenn diese Zellen dann denen des normalen Knochenmarks „gleichen“.

Auch *Winkler*⁴⁹, der eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Lymphom und dem Myelom (sich auf seinen Fall beziehend) feststellt, widerspricht sich. Er sagt, daß, wenn man „einen Myelomknoten getrennt von seinem Zusammenhange mit dem Knochengewebe wie an der Dura mater sitzenden Geschwulstteile untersucht, so findet man nur eine Menge gleichgebauter Rundzellen von der Größe der weißen Blutkörperchen. Ein Schnitt aus einem Lymphsarkomknoten liefert fast das gleiche Bild. Eine Unterscheidung können wir daher nur unter Hinzuziehen des übrigen Verhaltens beider Affektionen fallen“, d. h.

die eine befällt das Skelett und die andere das lymphatische Gewebe. Diese histologische Ähnlichkeit, auf die er an einer anderen Stelle seiner Arbeit nochmals zurückkommt, indem er sagt, daß die Zellen des Myeloms „den Lymphocyten völlig gleichartig erscheinen“, steht in völligem Widerspruch mit der Beschreibung, die er von diesen Zellen macht, d. h. daß sie 12—16 μ groß sind, einen Nucleolus und einige von ihnen kleine Fettkörper im Protoplasma besitzen.

Im Fall von *Voit* und *Salvendi*⁵⁰ fehlt die histologische Untersuchung, und im Falle von *Brown*⁵¹ wurde nicht einmal die Sektion gemacht. Man versteht endlich nicht, warum als Lymphocytenmyelom der Fall von *Weber*⁵², der die beobachteten Zellen den neutrophilen Myelocyten nahe stellt, und besonders der von *Scheele* und *Herxheimer*⁵³, angeführt worden sind. In diesem Falle sagt *Herxheimer*, von dem der anatomisch-histologische Teil herstammt: „Der eigentliche Tumor besteht aus runden Zellen. Der Kern ist etwas größer, heller gefärbt und mit deutlicherem Chromatingerüst bzw. Nucleolus versehen als bei den gewöhnlichen Lymphocyten“, und nachher, daß es sich um unreife Zellen des Knochenmarks handelt und nicht um Lymphocyten.

Der Irrtum der Anführung dieses Falles unter den Lymphocyten-myelomen geht wahrscheinlich auf *Hirschfeld* zurück, der aus dieser Form ein Sammelbecken für alle nicht klar diagnostizierten Fälle macht, indem er „einige neuere Fälle ohne Sektions- bzw. mikroskopischen Befund“ mit dazuzählt. Aber *Hirschfeld*⁵⁴ selbst wird später etwas zurückhaltender, spricht sogar gar nicht mehr von Lymphocytenmyelom, gibt aber bei seiner Einteilung „Myelome“ an, „welche aus Zellen vom Habitus der Lymphocyten bestehen“; hierbei wissen wir nicht genau, was man unter Zellen vom Habitus der Lymphocyten verstehen kann, wenn man als solche auch die Urzellen des myeloischen Gewebes angibt. Nach dem Gesagten glaube ich feststellen zu können, daß es kein Lymphocytenmyelom gibt, oder wenigstens ist es in keinem der unter dieser Bezeichnung bekannten Fälle bewiesen, daß ihre Bestandteile wirklich Lymphocyten seien. Oft handelt es sich um oberflächliche histologische Untersuchungen, und außerdem darf man nicht vergessen, daß auch in Ausstrichpräparaten von strömendem Blute in der Klinik Myeloblasten verwechselt worden sind, wie *Di Guglielmo*⁵⁵ bemerkte, und doch ist in den Ausstrichpräparaten die cytologische Diagnose leichter als in den Schnitten.

Um auf die Zellen meines Falles zurückzukommen, so haben sie, wenn sie auch grob den Lymphocyten ähnlich sind, sowohl in den Schnitt- als auch in den Ausstrichpräparaten, doch solche Merkmale, daß man sie leicht von diesen unterscheiden kann.

Es genügt, zu erinnern, daß sie einen blässeren Kern mit Nucleolus haben, wie man in den Schnittpräparaten sieht, und daß er in den Aus-

strichpräparaten aus einem feinen Chromatinnetz gebildet ist und deshalb klar von Lymphocytenkern zu unterscheiden ist; außerdem der Umfang der Zelle, die mäßige Basophilie des Protoplasmas ohne Granula: das sind Merkmale und besonders die des Kerns, die zur Diagnose von Hämocytoblasten bringen (*Naegeli's Myeloblasten*).

Diese Gebilde enthalten teilweise in ihrem Protoplasma Fettkörper, die man auch in Hämocytoblasten des strömenden Blutes in Fällen von Hämocytoblastenleukämie gefunden hat (*Brusa⁵⁶*). Die

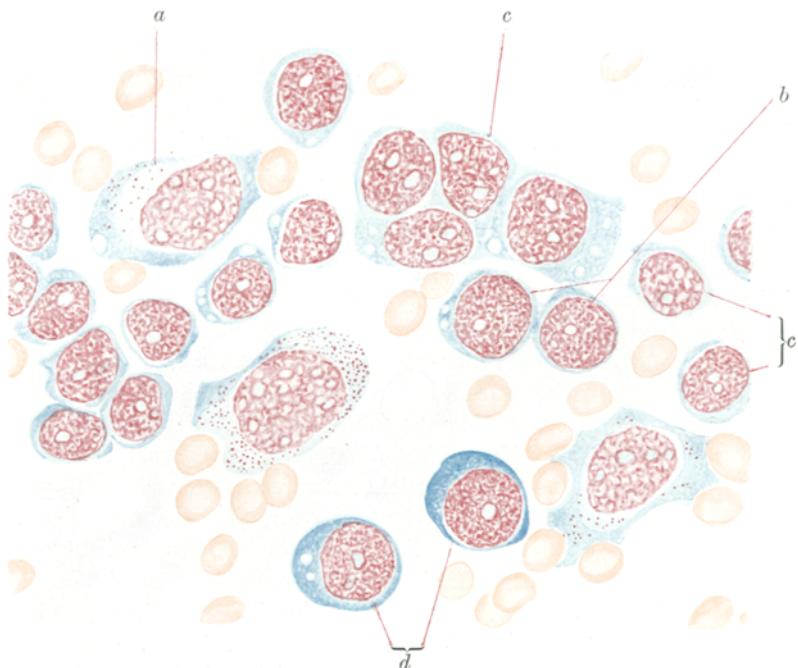


Abb. 3. Ausstrichpräparat des Knochenmarks (2. Typus der histologischen Beschreibung): *a* = Hämohistioblast; *b* = Hämocytoblast; *c* = wahrscheinliche Übergangsformen zwischen Hämohistio- und Hämocytoblast; *d* = Proerythroblast. May-Grünwald-Giemsafärbung. Koristka, Obj., Imm. $\frac{1}{12}$. Ok. 6 Comp.

Gegenwart von Fett darf nicht als Entartungszeichen betrachtet werden; nichts vom histologischen Befund spricht dafür, man muß vielmehr in ihr ein Merkmal der unreifen Blutzellen sehen, wenn sie in gewissen Grenzen steht; hierbei erinnere ich daran, daß *Katsunuma⁵⁷* die Fettkörper als einen ständigen Befund in den embryonären Blutzellen findet.

Der andere Bestandteil, der an der Zusammensetzung dieser Knochenmarkteile teilnimmt, ist leichter zu diagnostizieren, insofern, als der Umfang, die Struktur des Kerns und des Protoplasmas, die Protoplasmagranula, besonders in den nach dem Pappenheimschen Verfahren

gefärbten Präparaten, aber auch in Schnittpräparaten, ohne weiteres zu der Diagnose von Histiocyten führen (Abb. 3).

Es ist nun zu sehen, ob die Gegenwart von solchen Gebilden in ziemlich großer Zahl nur die Bedeutung einer Hyperplasie des Markreticulums hat. Ich bin nicht dieser Ansicht des Begriffes wegen, den man heute über den ersten Ursprung der Blutzellen hat, d. h. daß die Histiocyten außer ihrer Entwicklung bis zu verschiedenen Bindegewebszellen auch verschiedene Blutzellen bilden können und deshalb der lokale Ursprung von myeloischem (oder lymphoidem) Gewebe in Organen, die in normalen Zuständen keins enthalten. Den embryologischen Untersuchungen *Di Guglielmos*⁵⁸ nach bilden diese Zellen die ersten Wanderzellen des Blutes (was im Gegensatz zu den Ansichten von *Maximow* und *Dantschakoff* — Lymphocyten; *Schridde* — Megaloblasten; *Ferrata* und *Negreiros Rinaldi* — vorübergehender Hämocytoblast usw. steht). Es ist nun in den Blutkrankheiten des erwachsenen Menschen (Leukämie, Anämie, Erythrämie) von verschiedenen Seiten (*Ferrata*, *Franco*, *Marcora*, *Di Guglielmo*, *Esposito*) nicht nur die Wucherung, sondern auch Eintritt ins strömende Blut von solchen Histiocyten beobachtet worden, deren Veränderungen ein Beweis für ihre neue Entwicklungsrichtung ist, d. h. ob sie rote oder bestimmte weiße Blutzellen liefern werden. Diese Tatsache ist neuerdings auch in diesem Institute beobachtet worden (*A. Fontana*) in Fällen von Mastzellenleukämie und Erythrämie. In diesen Fällen sah man Hämohistioblasten mit deutlich basophilen Granula (im strömenden Blute: die Sektion wurde nicht gemacht); und Hämohistioblasten mit promegaloblastischer und proerythroblastischer Orientierung (in den hämopoietischen Organen).

Diese Tatsachen stimmen mit der Ansicht der Unitarier überein, d. h. Ursprung verschiedener Blutzellen von einem einzigen noch nicht differenzierten blutbildenden Bestandteil.

Zum Schluß glaube ich, im Einklang mit dieser Auffassung, daß die zahlreichen Hämohistioblasten, die ich beobachtet habe, ein Zeichen der bedeutenden Wucherungstätigkeit sind, die das Knochenmark angenommen hat; also nicht eine einfache Hyperplasie des Reticulums als solches, sondern Wucherung der cytopoietischen Urzellen.

Ich habe hier zu bemerken, daß in den Blutkrankheiten beobachtet worden ist, wie sich aus solchen Zellen weiße Blutzellen bilden, deren Kern noch Zeichen ihrer Herkunft von Histiocyten aufweisen (*Ferrata*, *Esposito* u. a.). Ich finde in meinen verschiedenen Ausstrichpräparaten weder in der Reihe vorgesetzte Zellen (polynukleäre Leukocyten, Myelocyten), die wir in diesem Sinne von den anderen normalen unterscheiden können, d. h. hämocytoblastischer Herkunft, noch megaloblastische Zellen. Jedoch begegne ich, wie ich schon

oben gesagt habe, bei der Beschreibung des histologischen Befundes, Zellen, die sicher unreif sind, und die die Kennzeichnen der Hämohistio- und Hämocytoblasten zusammen besitzen; sie sehen denen sehr ähnlich, die *Esposito*⁵⁹ wiedergibt, und die er als histioide Monoblasten ansieht (im strömenden Blut). Meiner Ansicht nach könnten es Übergangsformen sein zwischen den Hämohistoblasten und den Hämocytoblasten, d. h. sie würden in jene übergehen mit nachfolgender Reifung der verschiedenen Markelemente nach dem normalen Typus. Der Übergang von einem zum andern Zelltypus wird angenommen (*Ferrata*), es fehlt jedoch noch der morphologische Beweis; ich halte deshalb meinen Befund für sehr bemerkenswert und habe vor, an reicherem Material genauer zu untersuchen.

Mein Fall müßte also als ein Hämocyto- und Hämohistoblastenmyelom angesehen werden.

Es handelt sich jedoch jetzt darum, festzustellen, ob die Krankheit nur im blutbildenden Gewebe, das nur auf unreifen Zellen besteht, oder in den Veränderungen des ganzen Knochenmarks liegt.

Im übrigen Markgewebe meines Falles findet man die verschiedenen Entwicklungsstufen aller Bestandteile der roten und granulocytären Reihe bis zu den reifen Zellen. Man hat also das Bild des Knochenmarks der globalen Myelose. Zwischen diesem Mark und dem, das nur aus unreifen Zellen besteht, findet man Zwischenstufen, d. h. Markgewebe, in dem die mehr oder weniger unreifen Zellen erst spärlich und dann immer reichlicher vorhanden sind. Nicht nur in meinem Fall, sondern auch in verschiedenen anderen bekannten Fällen von Myeloblasten, Myelocytenmyelomen usw., hat man außer den myelomatösen Teilen, die zum großen Teil aus einem bestimmten Elemente bestehen, Markgewebszüge, mit allen seinen Zellen. Ich würde sogar sagen, daß dies in den Fällen zu bemerken ist, die vom histologischen Standpunkt aus genauer untersucht worden zu sein scheinen. Diese Tatsache wird von *Lunghetti* bei der Beschreibung seines Falles besonders betont, des Begriffes wegen, den er vom Myelom hat, d. h. von einem Prozeß, der anfangs rein hyperplastisch ist, der aber später neoplastisch werden kann. Und das, weil seiner Meinung nach, die ersten Veränderungen einer einfachen Hyperplasie entsprechen, an der alle morphologischen Bestandteile des Knochenmarks teilnehmen, während später nur noch eine Zellart wuchert, die ein neoplastisches Aussehen annimmt.

Um eine lange Erörterung zu vermeiden, die ich für überflüssig halte, da sie nichts Neues zu dem dazu bringen würde, was über die Frage bekannt ist, ob das Myelom als eine Geschwulst zu betrachten ist oder nicht und mit ihm übrigens auch andere systematische Erkrankungen des hämolymphopoietischen Gewebes, so unterlasse ich es, auf diese Frage näher einzugehen, die nur mit ätiopathogenetischen Kriterien gelöst

werden kann, die heute noch vollständig unbekannt sind. Die Morphologie bringt mich aber zu der Ansicht, daß der Prozeß im ganzen Knochenmark ein einziger ist, und daß die histologischen Unterschiede an den verschiedenen Stellen darin liegen, daß das Mark, das aus Urzellen besteht, das jüngste darstellt; während seine Zellen stark wuchern und es zur Zerstörung des Knochens bringen, so bilden sie sich an der Peripherie in normaler Weise zu den verschiedenen weißen und roten myeloischen Blutzellen. Diese Ansicht findet eine Stütze in der Tatsache, daß man in den Schädelknochen, d. h. wo man den Prozeß an seinem Anfangsstadium in einzelnen kleinen Knoten überrascht, sieht, daß einige von diesen nur aus Histioiden oder aus diesen und aus Hämocytoblasten bestehen.

Die histologischen Befunde führen uns dahin, eine nähere Verwandtschaft zwischen dem Myelom und den anderen Wucherungsvorgängen des Markgewebes zu sehen: d. h. es handelt sich auch im Myelom um eine Erkrankung, *in der die Urzellen (Hämohistio- und Hämocytoblasten) auf besondere Weise wuchern; ihre Entwicklung nach einem oder dem anderen Zelltypus hin, ihre mehr oder weniger vollständige Ausreifung oder ihr Stillstand auf einer mehr oder weniger reifen Stufe ergeben dann die Merkmale des Falles.*

So kann man von diesem Gesichtspunkte aus verschiedene Typen von Myelomen mit verschiedenen Typen von Leukämien oder bzw. von Erythrämien (die nicht in einem Zunehmen an der Zahl der roten Blutkörperchen [Vaquezsche Krankheit] bestehen, denn es kann sogar Erythrocytopenie dabei sein, sondern in der Gegenwart im strömenden Blut von unreifen Erythrocyten und besonders in der Wucherung des myeloischen Gewebes mit einseitiger Einstellung auf die Erythro-megaloblasten hin) und endlich mit der Erythroleukämie, wie in meinem Fall und in denen von *Lunghetti, Froboese, Dialti* (der in seinem Fall, den er als Myelocytenmyelom diagnostiziert, zwischen den verschiedenen Bestandteilen des Knochenmarks auch Megaloblasten findet).

Auf jeden Fall handelt es sich immer um Bestandteile des myeloischen Gewebes, aber von verschiedenem Typus, und deshalb ist der Name „Myelomzellen“, den *Wallgren* den Zellen des Myeloms für alle Fälle geben will, unklar. Diese Bezeichnung erzeugt Unordnung und gibt den Eindruck, als ob die Zellen des Myeloms einen Typus für sich darstellten, den man nur in den Myelomen begegnet, und der anderseits zu allgemein ist, da sie nicht den speziellen Typus der verschiedenen Fälle wiedergibt.

Schlußfolgerungen.

Das Myelom ist ein den Myelosen im allgemeinen sehr ähnlicher Prozeß, von denen es sich jedoch durch einige Eigenschaften unterscheidet.

det und besonders durch die Zerstörung des Knochens und dadurch, daß es auf das Skelett beschränkt bleibt. Die Gegenwart von myelomatösen Knoten außerhalb dieses stellt einen nebenschönen Befund dar (*Lubarsch*), und auf jeden Fall sehen sie ganz anders aus als die myeloischen Infiltrationen, die man in den Myelosen hat.

Das knotenförmige Wachstum im Skelett, auf das einige Forscher einen besonderen Wert legen, um das Myelom von den „aleukämischen Myelosen“ zu unterscheiden, scheint mir kein wesentliches Zeichen darzustellen, da es Fälle gibt, und unter diesen den hier beschriebenen, in denen dieses kaum angedeutet ist, und wo doch anderer Befunde wegen die Diagnose auf Myelom gestellt werden muß.

Auch ist es nicht exakt, eine Unterscheidungsdiagnose des Myeloms nur von den aleukämischen Myelosen zu machen; denn erstens ist der Begriff aleukämische Myelose noch unklar (wenn er überhaupt berechtigt sein sollte); dann gibt es Fälle von Myelom mit leukämischen Blutveränderungen und schließlich kommt in einigen Fällen von Myelom dieser Vergleich nicht in Betracht (z. B. Erythroblasten).

Aus der Untersuchung meines Falles und mit Berücksichtigung der cytologischen Befunde der Kasuistik glaube ich, daß das Wesentliche am myelomatösen Prozeß (was seine Morphologie anbetrifft) in der Wucherung der Urzellen zu sehen ist: es hängt vom Stillstand in ihrer Reifung auf verschiedenen Stufen oder von der Entwicklung zu einem oder dem anderen myeloischen Zelltypus hin ab, welche Zusammensetzung die einzelnen Fälle haben, die deshalb in diesem Sinne den verschiedenen Myelosen zu vergleichen sind (leukämische — die meisten, denen als Typus für sich das Plasmocytom zuzurechnen ist; eryträmische — Erythroblastom von *Ribbert*; erythro-leukämische — verschiedene Fälle, unter denen der meinige).

Es handelt sich aber immer um Gebilde von myeloischem Typus: die als Lymphocytenmyelome beschriebenen Fälle dürfen nicht als solche betrachtet werden, da in keinem bewiesen ist, daß es sich wirklich um Lymphocyten handelt; oft besteht sogar ein klarer Widerspruch zwischen der Beschreibung, die die Untersucher von den Zellen machen, und der Lymphocytendiagnose.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Rustizky*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **3**. — ² *Sternberg*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von Henke und Lubarsch. Bd. I, Teil 1.
- ³ *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. — ⁴ *Schmidmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. — ⁵ *Zahn*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **22**, 1. — ⁶ *Banti*, Anatomia Patologica Soc. Edit. Libraria Milano Bd. I. 1907.
- ⁷ *Simon*, Amer. Journ. of the med. science 1903. — ⁸ v. *Reusselauer*, zit. nach *Ferrata*, Le Emopatie Soc. Edit. Libraria 1923. — ⁹ *Levy*, Folia haematol. Arch. **25**.
- ¹⁰ *Micheli*, Atti Soc. Ital. Scienze Med. 1909 und 1914. — ¹¹ *Türk*, Wien. klin.

- Wochenschr. 1899. — ¹² Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — ¹³ Sacconaghi, Atti Soc. Italiana Scienze Med. 1905. — ¹⁴ Dönecke, Med. Klinik 1920. — ¹⁵ Nauwerk und Moritz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84**, 1905. — ¹⁶ Fraenkel, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912. — ¹⁷ Assmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — ¹⁸ Schwarz, Zeitschr. f. Heilkunde **22**. — ¹⁹ Askanazy, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1904. — ²⁰ Schmidt, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **77**. — ²¹ Hirschfeld, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **7**. — ²² Ghedini, Gazzetta Ospedale e Clinica 1915. — ²³ Cesa Bianchi, Haematologica **1**. — ²⁴ Benda, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912, S. 83. — ²⁵ Fraenkel, l. c. — ²⁶ Lubarsch, l. c. — ²⁷ Abrikosoff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**. — ²⁸ Berliner, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **6**. — ²⁹ Lunghetti, La Clinica Medica Italiana 1912. — ³⁰ Schmidtmann, l. c. — ³¹ Sternberg, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912, S. 56. — ³² Froboese, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**. — ³³ Pianese, Haematologica **1**. — ³⁴ Cesa Bianchi, l. c. — ³⁵ Dialti, Arch. per le scienze med. **34**. — ³⁶ Mayer und Furuta, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. — ³⁷ Grawitz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76**. — ³⁸ Wieland, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **166**. — ³⁹ Wallgren, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**. — ⁴⁰ Hirschfeld, Folia haematol. 1910. — ⁴¹ Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1923. — ⁴² Benda, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 2042. — ⁴³ Austin, Med. record 1911. — ⁴⁴ Norris, Proc. of the New York pathol. soc. 1906. — ⁴⁵ Vignard et Gallavardin, Rev. de chir. 1903. — ⁴⁶ Jellinek, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. — ⁴⁷ Kalischer, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 54. — ⁴⁸ Jokmann und Schumm, Zeitschr. f. klin. Med. **44**. — ⁴⁹ Winkler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**. — ⁵⁰ Voit und Salvendi, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 29. — ⁵¹ Brown, Brit. med. journ. 1907. — ⁵² Weber, Medico-Chir. Transactions 1903. — ⁵³ Scheele und Herzheimer, Zeitschr. f. klin. Med. **54**. — ⁵⁴ Hirschfeld, Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe von Schittenhelm. Bd. I. Berlin: Julius Springer 1925. — ⁵⁵ Di Guglielmo, La Clinica med. Italiana 1926, Nr. 3. — ⁵⁶ Brusa, La Clinica Pediatrica 1925. — ⁵⁷ Katsunuma, Intracelluläre Oxydation und Indophenolblausynthese. Fischer 1924. — ⁵⁸ Di Guglielmo, Haematologica **3**. — ⁵⁹ Esposito, Haematologica **4**.
-