

(Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Leningrader medizinischen
Instituts. — Direktor: Prof. G. Lang.)

Über leukämische Retikuloendotheliose.

Von

Dr. B. Swirtschewskaja.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juli 1927.)

Ogleich es noch an einer einheitlichen Auffassung über die Herkunft der Blutmonocyten mangelt, geben die neuesten experimentellen und klinischen Ergebnisse sichere Anhaltspunkte dafür, daß die Monocyten, wenigstens zum größten Teil, aus den Zellen des retikuloendothelialen Systems (R.E.S.) hervorgehen. Auch ist die Frage der Selbständigkeit dieses Systems und speziell seines Verhältnisses zum blutbildenden Apparat, als dessen Teil, vielleicht als dessen Hauptteil es angesehen werden kann, nicht gelöst. Eine selbständige Stellung der Monocyten neben den Zellen des myeloiden und lymphoiden Gewebes wurde lange Zeit hindurch abgelehnt, zum Teil deswegen, weil diesem System die Fähigkeit abzugehen schien auf verschiedene Reize isoliert mit Hyperplasie zu reagieren und weil der Klinik bisher keine sicheren Fälle monocytärer Leukämie vorgelegen haben. Offenbar lag das am Fehlen guter, allgemein anerkannter Färbemethoden, an der Mannigfaltigkeit der Morphologie dieser Gebilde und in der Hauptsache daran, daß die klinischen Beobachtungen nicht mit einer systematischen Untersuchung der blutbereitenden Organe in den betreffenden Fällen verbunden waren. Die Verhältnisse lagen so, daß der klinische Hämatologe gerade die Gewebsabstammung dieser Zellen, trotzdem sie im Mittelpunkt seiner Beachtung standen, wenig berücksichtigte, während der Pathohistologe die Veränderungen des R.E.S. schilderte, ohne das klinische und hämatologische Bild zu geben. Da der Anschluß zwischen beiden fehlte, konnte es leicht zu falschen Urteilen und Fehlschlüssen kommen. Auch die anfangs aussichtsvolle Oxydasereaktion hat in dieser Frage versagt und gibt keine sicheren Anhaltspunkte für die Beurteilung der Natur dieser Zellen. Gegenwärtig sind Zweifel am Vorkommen einer isolierten Reaktion des R.E.S. in Form einer Monocytose unter physiologischen und pathologischen Bedingungen nicht mehr möglich und der klinische Beobachter am Krankenbett hat die Aufgabe,

diese Reaktion zu erfassen und mit den Ergebnissen einer nekroskopischen Untersuchung ihrer anatomischen Grundlage in Beziehung zu bringen. Solche Untersuchungen dürften die Lösung der Frage fördern.

Neuerdings ist auch eine Verschiebung in der Auffassung der monocytären Leukämie eingetreten. So hat die Mitteilung *Reschads* und *Schillings* (1913) über einen Fall von monocytärer Leukämie (Splenocytenleukämie) das Vorkommen solcher Fälle, wie es scheint, sichergestellt und, wenn auch die Hämatologen diesen Fall noch nicht allgemein als monocytäre Leukämie ansprechen wollen, so hat er doch die Aufmerksamkeit für diese Frage angeregt. Dafür spricht der Umstand, daß Kliniker und Morphologen der Einzelheitsforschung des Blutes solcher Fälle größere Aufmerksamkeit widmen, daß letzthin die Zahl der Mitteilungen über monocytäre Leukämie angewachsen ist und daß auch ältere Veröffentlichungen hierüber (z. B. *Borissowa*, 1903) berücksichtigt und vielfach angeführt werden. Für das Problem der Monocyten und der monocytären Leukämie, wie auch für Sicherung des Urteils über Charakter und Wesen dieser Erkrankung, wäre eine Anhäufung entsprechenden Materials förderlich und alle mit bedeutenden Veränderungen des R.E.S. einhergehenden Fälle sollten aufgezeichnet werden. Von diesem Gedanken ausgehend, halten wir uns für verpflichtet, einen von uns im Jahre 1923 beobachteten Fall mitzuteilen.

Patient P., Student, 27 a. n. Aufnahme 8. IV. 1923. Klagen über Mattigkeit, große Geschwulst unter dem linken Rippenbogen, die Körperbewegungen störend; Schmerzen in derselben Gegend, Eßlustverlust und Verstopfung. Der Vater an Lungentuberkulose gestorben, übrige Familienglieder gesund. 1920 schwere Malaria. Andere Infektionen verneint. Krankheitsbeginn schwer festzustellen. Die letzten 7 Jahre Gefühl von Schwere und periodische Schmerzen unter dem linken Rippenbogen, Anschwellen des Bauches, Neigung zu Verstopfung. Vor 4 Monaten („Erkältung“) Verschlimmerung des Zustandes, Krankheitsgefühl, Temperaturanstieg, Husten und Zunahme der Schmerzen unter dem 1. Rippenbogen. Damals zuerst die Geschwulst bemerkt, die seitdem unverändert fortbestanden haben soll.

Status praesens: Hochgewachsen, abgemagert, Brustkorb unten erweitert. Bauch stark geschwollen, ohne Zeichen von Ascites. Haut und Schleimhäute von normaler Farbe. Körpergewicht 73,3 kg. Periphere Lymphknoten nicht vergrößert. Kreislauf- und Atmungsorgane o. B., abgesehen von Hochstand des Herzens und der Lungenränder infolge Zwerchfellhochstand. Mundhöhle und Mandeln o. B., Bauch aufgetrieben, gespannt, von ovaler Form, Umfang 97 cm. Leberdämpfung an der Mamillarlinie von der 4. Rippe. Unter rechtem Rippenbogen Resistenz, Leberrand undeutlich fühlbar. Untere Grenze der Leberdämpfung 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens in der rechten Mamillarlinie. Linke Bauchhälfte von einer großen Milz ausgefüllt, welche rechts bis zur Mittellinie, nach unten bis zum Darmbeinkamm reicht. Milzschwellung von fester Konsistenz mit glatter Oberfläche. Milzdämpfung beginnt an der 4. Rippe (mittlere Axillarlinie). Leber und Milz schmerzempfindlich. Diurese normal, 1000—1500 ccm. Sp. G. normal. Urobilinreaktion positiv.

Blutbefund: Hämoglobin 43%. Erythrocyten 4760000. Färbeindex 0,5. Leukocyten 6630. Leukocytenformel siehe Tafel. Morphologisch rotes Blutbild o. B., abgesehen von vereinzelt Erythroblasten. Von den weißen Blutkörperchen 58,7% Zellen¹ mit folgenden Merkmalen: In der Mehrzahl große Zellen, um das 3—5fache die Erythrocyten an Größe übertreffend, von unregelmäßiger, manchmal polygonaler Form. Pseudopodien häufig. Kern groß, meist exzentrisch gelagert. Kern-Protoplasmaverhältnis klein, d. h. die Protoplasma menge in den Zellen auffallend groß. Kern rund oder oval, selten gelappt, Umrisse unregelmäßig, vielfach gezackt. Chromatin von ungleichmäßiger, „grobfädiger“ (*Krjukow*) lockerer Netzstruktur. Mehrzahl der Zellkerne mit 1—5 Kernkörperchen. Zell-

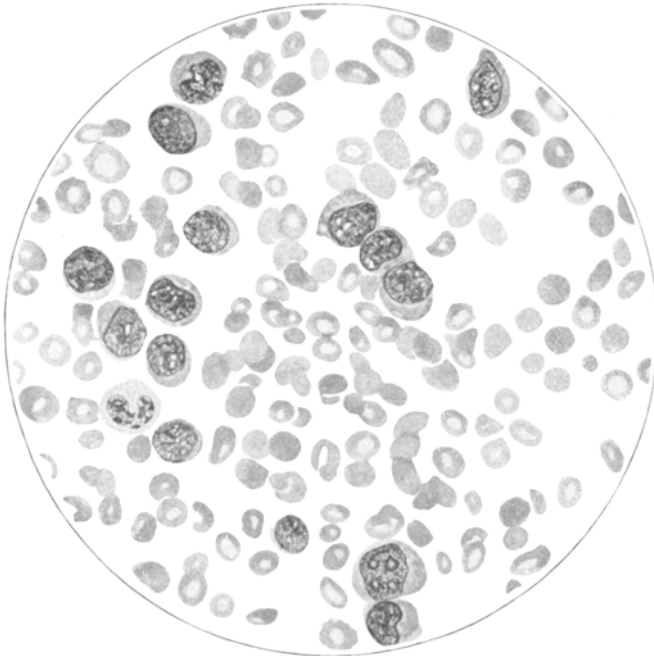


Abb. 1. Charakteristisches Blutbild aus der Mitte der Beobachtung. Leishm.-Giemsa-Färbung. Optik-Reichert. Ok.1. Hom. Imm. $\frac{1}{12}$.

leib schwach basophil, manchmal grau getönt, von wabigem Bau. Protoplasma der größten Zellen fast farblos, dicht und matt. Gerade die Zellen mit einem solchen hyalinartigen Protoplasma durch Vielkantigkeit ausgezeichnet (Abb. 3, Z. 9). Wenige Zellen schwach azurophil gekörnt, die den normalen Monocyten entsprechenden Zellen dagegen durch reichliche, staubförmige azurophile Körnung ausgezeichnet (Abb. 3, Z.Z. 14, 15, 16). Phagocytoseerscheinungen fehlen. Blutserum von grünlicher Farbe. Bilirubingehalt 3,2 mg% (nach *Herzfeld*) Urobilingehalt des Harns 21,25 mg% und Tagesmenge 159,36 g (*Adler*). Blut-aussaat und WaR. nicht ausgeführt.

Patient blieb unter Beobachtung vom 8. IV. bis 9. VII. 1923 und nochmals vom 4. VIII. bis zum Tode am 20. VIII. 1923. Das Selbstbefinden war in der ersten Zeit unverändert. Unregelmäßiges Fieber mit vereinzelt wellenförmigen

¹ Färbung nach *Leishmann, Romanowsky-Giemsa, Panchrom-Pappenheim*.

Erhebungen, keinerlei Lokalsymptome, fortschreitender Gewichtsabfall (insgesamt 3 kg).

Vom 9. V. bis 15. VI. Röntgenbestrahlung der Milz. Milzgröße ging während der Beobachtung vielleicht ein wenig zurück (um 3 cm in der Längsachse). Im Blutbestand bedeutende Mengen- und Wesensveränderungen beobachtet. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß von einigen, offenbar durch die Bestrahlung bedingten Remissionen abgesehen, die farblosen Blutzellen fast ausschließlich auf Rechnung der in Spalte „Monocyten“ aufgenommenen Zellen angewachsen waren, und zwar im relativen Prozentsatz von 58,7 bis 83,3 oder im absoluten¹ von 55,5 bis 1235, wobei sich der Charakter dieser an Zahl vorwiegenden Zellen allmählich veränderte. Die obenerwähnten Zellen mit reichlichem matten Protoplasma nahmen an Zahl allmählich ab. Jede neue Untersuchung zeigte eine Zunahme der Zellen von kleinerem Kaliber (das 2—1½fache der Erythrocyten), von regelmäßigerer runder Form, mit zartblauem wabigem Protoplasma und großem, oft nur von einem schmalen Plasmarand umgebenem Kern (Abb. 1). Das Kern-Protoplasma-verhältnis war somit stark angewachsen. Dabei war die Kernstruktur im Vergleich zu derjenigen der ursprünglich die Mehrzahl bildenden Zellen unverändert geblieben. Es stellten sich Mitosen (Mutter- und Tochtersterne) ein, an Zahl zunehmend, und Amitosenfiguren. Ferner zeigten sich auch degenerative Kernveränderungen — undeutliche, verwischte Kernstruktur — und nicht selten phantastische Zellformen.

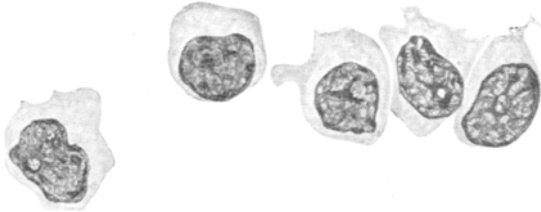


Abb. 2. Anordnung der Monocyten im Blutaussstrich. Leisum.-Giemsa-Färbung. Optik Reichert. Ok. 4. Hom. Imm. 1/12.

Nach ihrem Aussehen, nach Protoplasmastruktur, Kerngröße und Kernform waren viele der Zellen schwer von den noch kaum differenzierten Zellen der Myeloid- und Lymphoidreihe (Lymphoidocyten und Leukoblasten *Pappenheims*, Myeloblasten *Nägels*, Lymphoblasten *Pappenheims*) zu unterscheiden (Abb. 3, Zellen 1,2).

¹ Die Bezeichnung und der Begriff des „absoluten Prozentsatzes“ ist von Dr. A. *Philipschenko* in unserer Klinik eingeführt worden und hat sich bei uns eingebürgert. Er entspringt dem Bestreben, in der Formel den Mengenabweichungen im weißen Blutbilde besseren Ausdruck zu geben. Dem Wesen nach decken sich die Begriffe „absoluter Prozentsatz“ und absolute Zahl der verschiedenen Leukocytenformen, jedoch hat der erstere praktische Vorzüge, weil die Berechnung der Leukocytenformel vereinfacht wird. „Absolute Zahlen der einzelnen Formen sind schwer mit der Norm zu vergleichen und lassen nicht auf den ersten Blick den Grad der Abweichungen erkennen. Die Zahl 7000 wird gleich 100% gesetzt und für diesen Fall sind die relativen Prozente zugleich auch absolute Prozente. Ändert sich die Leukocytenzahl, so ändern sich entsprechend die absoluten Prozente. Ein Beispiel soll das Gesagte erläutern: L. 10500. Relative Prozente: B. 1; Eos. 3; N. 46; Mon. 4; Lm. 46,0. Die absoluten Prozente werden gewonnen durch Multiplikation der relativen mit $\frac{10500}{700} = 1,5$. Die Formel sieht jetzt so aus: B. 1,5; Eos. 4,5; Mon. 6; N. 69; Lm. 69. Es ist sofort ersichtlich, daß neben normalen N.-Zahlen ausgesprochene Lm.-Vermehrung besteht, während die relativen Zahlen eine Neutropenie vortäuschen“ (A. *Philipschenko*).

Nur im Bau des Kernchromatins näherten sie sich denjenigen Zellen, die im Blute des Kranken bei seiner Aufnahme überwogen hatten und von uns als Monocyten angesprochen worden waren (Abb. 3, Zellen 3, 12, 13, 14, 15, 16).

An den übrigen farblosen Blutzellen waren folgende Veränderungen nachweisbar: Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes, vereinzelte Pro- und Myelocyten, Vermehrung der Metamyelocyten und Zellen mit stäbchenförmigem Kern, bei verhältnismäßiger Abnahme und absoluter Zunahme der neutrophilen. Die Lymphocytenzahl war die ganze Zeit über niedrig (6—13—6 absolute Prozente). *Übergangsformen von den erwähnten lymphoiden Zellen zu solchen der Myeloidreihe kamen nicht zur Beobachtung.*

Die Wesensveränderungen der roten Blutkörperchen bestanden in Anisotomie und Poikilocytose und Oligochromämie. Die Zahl der Erythroblasten (zumeist polychromatophile Megaloblasten mit saftigem Radekern) nahm allmählich zu.

Einen Monat, nachdem Patient die Klinik verlassen hatte, trat er wieder ein, und zwar in einem sehr schlechten Zustand: Ikterus, Pleuritis exs. sin. und Herzschwäche. Milz gegen früher etwas zurückgegangen. Nach 6 Tagen Tod.

Die letzte Blutuntersuchung ergab Anwachsen der Anämie (Erythrocyten 2050000) und starke Zunahme der weißen Blutzellen (Leukocyten 416000). Im Ausstrich auffallend zahlreiche einkernige, ungekörnte Zellen (96%), zumeist von mittlerer und geringer Größe (ungefähr derjenigen eines kleinen Lymphocyten entsprechend) mit stark basophilem Protoplasma und großem Kern. Die Struktur des Chromatins dichter, kompakter, jedoch im wesentlichen das frühere dichte Netz, vielleicht aus zarteren Fäden bestehend. Die Mehrzahl der Zellen mit Nucleolen. Nach dem allgemeinen Aussehen und jetzt auch nach dem Kernbau und nach der verstärkten Basophilie kamen viele dieser Zellen den Lymphoidocyten nahe.

Die Oxydasereaktion war an keinem einzigen Ausstrich gemacht worden, weil uns zu der Zeit die nötigen Reagenzien fehlten.

Das klinische Bild dieses Falles entspricht den subakuten leukämischen Zuständen: Subfebrile Temperatur, Kräfteverfall, ungeheure Milz- und auch Lebervergrößerung, Anämie und leukämisches Blutbild. Jedoch die Morphologie der vorherrschenden weißen Blutzellen ergab bedeutende Schwierigkeiten bei der Einordnung dieses Falles in diese oder jene Leukämiegruppe. Die Diagnose war um so schwieriger, als damals ähnliche Fälle im Schrifttum nur wenig bekannt waren und unsere eigene Erfahrung in dieser Hinsicht auch gering war. In den Rahmen der Myelosen paßte der Fall nicht, weil die Mehrzahl der Blutzellen denen der Myeloidreihe nicht entsprach und weil die Anzahl der Pro- und Myelocyten in der Beobachtungszeit verhältnismäßig gering geblieben war. Anfangs neigten wir dazu, die beschriebenen Formen als Monocyten anzusprechen, freilich als atypische Formen derselben (Protoplasma, Kern und Kernkörperchen), und damals schon äußerten wir die Vermutung, daß es sich um eine monocytäre Leukämie handle (Abb. 3, Z. 4—13). Jedoch in der Folge stiegen Zweifel auf, als die Gesamtzahl der Leukocyten anwuchs, die ausgesprochen monocytären Formen an Zahl zurückgingen und indifferente Formen von lymphoidem Typ, zumeist von der Größe kleiner Lymphocyten, auftraten und an

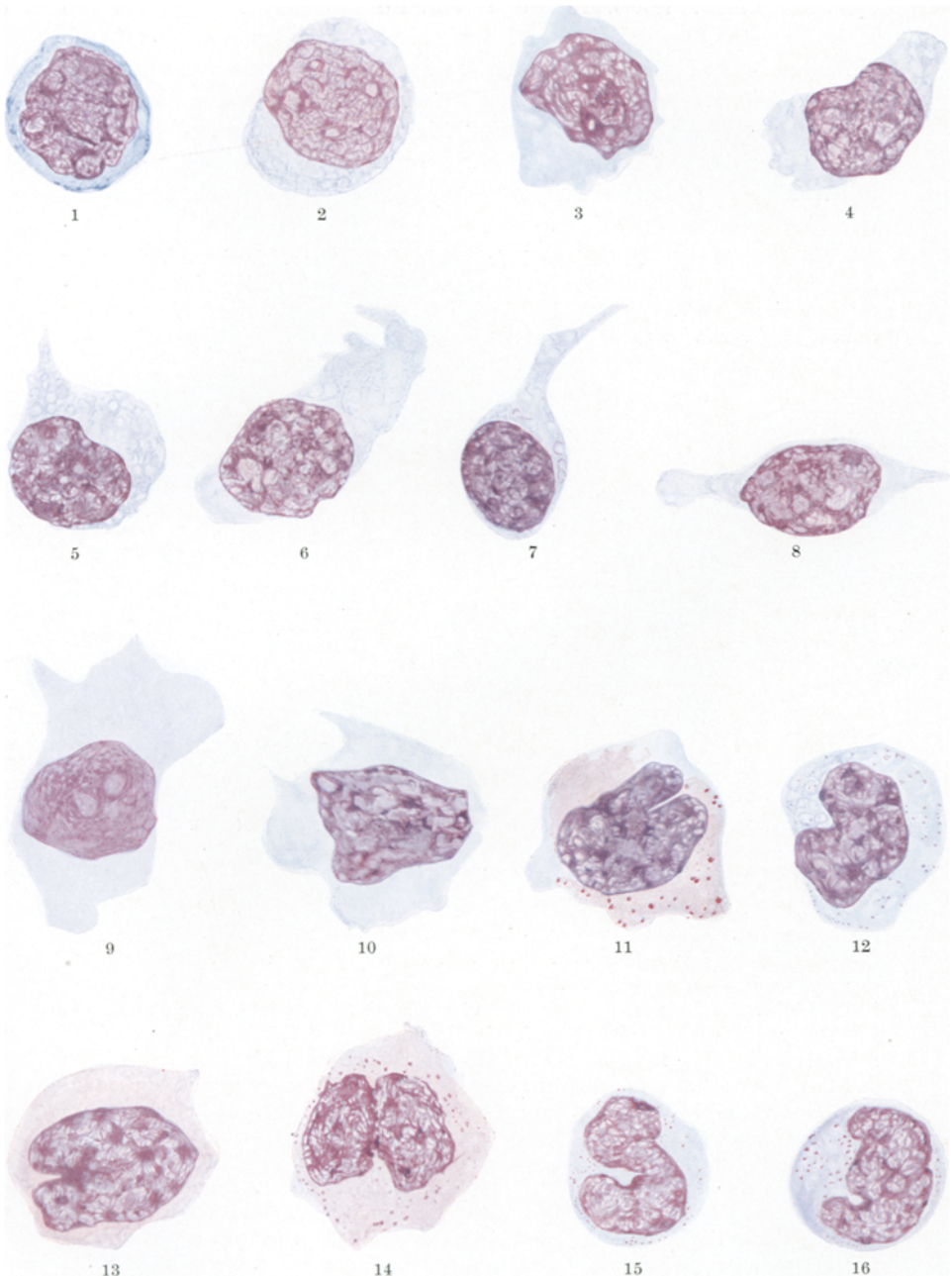


Abb. 3. Einzelne Monocytenzellformen unseres Falles. Leishm.-Giemsa-Färbung. Optik-Reichert.
Ok. 8. Hom. Imm. $\frac{1}{12}$.

Zahl zunehmen. Wir wurden dadurch zu der Annahme veranlaßt, daß eine isolierte Hyperplasie des lymphoiden Apparates der Milz (ohne Beteiligung der Lymphknoten) mit in die Peripherie ausgeschwemmten Mikrolymphoblasten vorliege, so daß wir zu der Wahrscheinlichkeitsdiagnose „lymphatische Leukämie“ hingedrängt wurden. Jedoch befriedigte uns diese Diagnose keineswegs, und die endgültige Aufklärung dieses Falles erwarteten wir von der mikroskopischen Untersuchung der blutbereitenden Organe.

Sektionsbefund (Dr. W. Zinserling): Starke Abmagerung. Kleiner abgekapselter Käseherd im Unterlappen der rechten Lunge. Kleine verkäste Herde in den benachbarten Lymphknoten. Tuberkulöse exsudative Pleuritis rechts. Verwachsungen der linken Lunge. Eitrige Bronchitis. Frische Bronchopneumonie des Unterlappens der

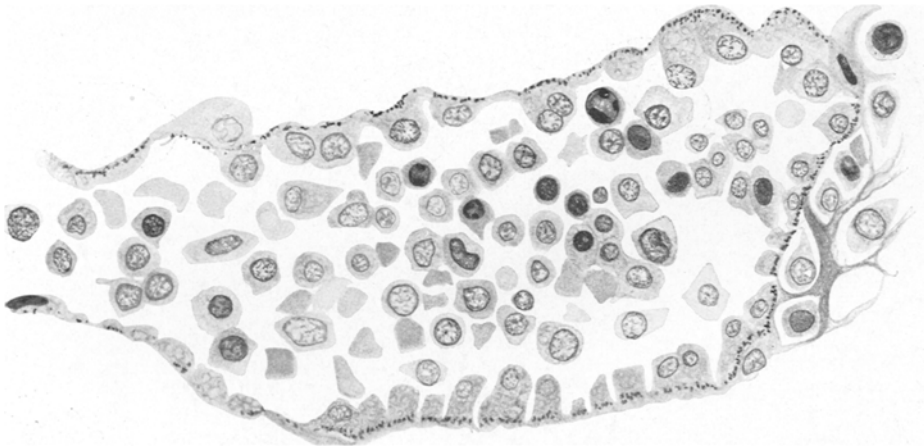


Abb. 4. Milz. Ein stark erweiterter Milzsinus mit veränderten Endothelzellen (E.Z.). Zahlreiche frei im Lumen liegende Zellen, morphologisch identisch mit Wandsinususendothelzellen. Optik-Reichert. Ok. 4. Imm. $\frac{1}{12}$.

linken Lunge. Hochgradige Hyperplasie der Milz mit Infarkten. Hyperplasie des Knochenmarks. Degeneration der Leber und Nieren. Leukämie (?).

Mikroskopischer Befund (Fr. Dr. M. A. Sacharjewskaja): Milz, Knochenmark der Femurdiaphyse und Leber. Fixation in Zenker-Formol-Lösung, Einbettung in Celloidin, Färbung mit Hämatoxylin und Eosin, van Gieson und Panchrom.

Milz: Die normale Struktur ist in hohem Grade verändert. Ausgedehnte nekrotische Bezirke mit breiter hyperämischer Zone wechseln ab mit Bezirken aus faszigem und aus zellreichem Bindegewebe. Das Bindegewebe ist diffus auf die Pulpa verteilt, wobei dort, wo es narbigen Charakter hat, die Zellen spärlich sind und dem Kern nach als Fibroblasten angesehen werden müssen. Lymphknötchen sind nicht zu finden. Nur vereinzelt sieht man eine Art. centr. ohne Spuren von Follikelresten. Trabekel deutlich nicht vergrößert. An den an Bindegewebe armen Stellen ist die Pulpa mit einkernigen Zellen und Erythrocyten angefüllt. Das reticuläre Maschenwerk ist undeutlich. Das ganze Stroma besteht aus dicken unregelmäßig verflochtenen Bündeln (van Gieson, Fuchsin). In den Maschen befinden sich fixe und freie Zellen. Dieselben enthalten meistens einen saftreichen, runden, seltener einen schmalen, dunklen Kern (Reticularzellen).

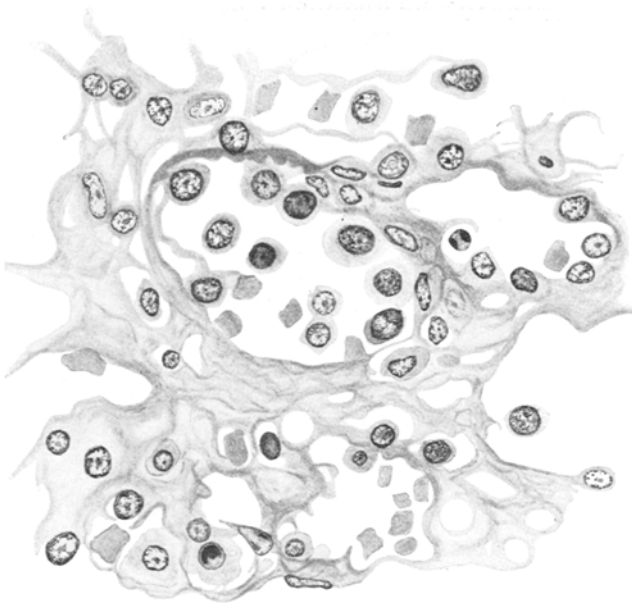


Abb. 5. Milz. Verdickung des Pulpareticulums. In den Maschen desselben freiliegende Reticulumzellen. Milzsinus im Querschnitt; die Wand meist frei von E. Z.; Abrundung und Loslösung einzelner E. Z. Optik-Reichert. Ok. 4. Imm. $\frac{1}{12}$.

Die fixen Zellen enthalten vielfach braunrotes bis hellgelbes Pigment. Die Sinus ganz verschieden groß (Abb. 4, 5, 7) und von verschiedener Form, je nach der Menge des umgebenden Bindegewebes.

Ihr Lumen mit Zellen dicht gefüllt. Die Sinuswände mit Zellen belegt, bald mit platten, bald mit kubischen oder zylindrischen; häufig sind diese Zellen gequollen, von unregelmäßiger Form und ragen weit in das Sinuslumen hinein. Die Zellkerne von unregelmäßiger und runder Form, chromatinarm. Das Protoplasma durch Eosin blaßrosa gefärbt. Manche der Sinus haben einen ununterbrochenen Endothelbelag, in anderen sitzen der Wand nur vereinzelte Zellen in weitem Abstände voneinander auf und vielfach ist die Sinuswand ganz von Zellen entblößt (Abb. 4, 6, 8). In vielen Sinus lassen sich alle Stadien der Zellablösung verfolgen (Abb. 5, 6, 7). Die das Sinuslumen dicht ausfüllenden Zellen sind bald rund, bald oval, bald vieleckig und haben in vielen Fällen Pseudopodien. Die Mehrzahl enthält einen runden Kern, die Minderzahl einen gebuchteten und hufeisenförmigen. Die Kernumrisse deutlich umgrenzt. Die Kerne entweder dunkel gefärbt mit undeutlicher Chromatinstruktur oder hell und bläschenförmig, dem Bau nach

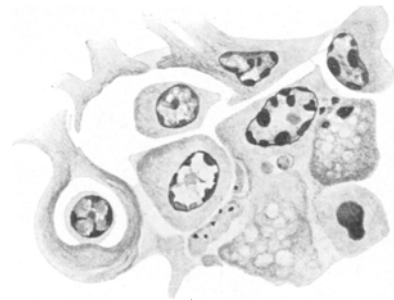


Abb. 6. Milzsinus. Rechts oben festliegende E. Z. Drei freie E. Z. Rechts unten eine stark hypertrophierte E. Z. mit basophilem, schaumigem Protoplasma, phagocytiertem, körnigem Blutpigment und Erythrocytenresten in Vakuolen. Optik-Reichert. Ok. 8. Imm. $\frac{1}{12}$.

denjenigen der Sinusendothelien nahestehend. Sie sind umgeben von einem bald sehr breiten, bald schmalen oxyphilen Protoplasma ähnlich den Endothelzellen. Es sind alle Übergänge von aus dem Endothelbelag des Sinus sich loslösenden Zellen zu freien Zellen vorhanden. Mitosen fehlen in den fixen Zellen, sind dabei aber in den freien vorhanden.

Sowohl die Wandzellen der Sinus, wie auch manche freien Zellen enthalten gekörntes goldgelbes Pigment. Stellenweise in den Trabekeln und diffus in der Pulpa verteilt Anhäufungen dunkelbraunen oder goldgelben Pigments. *Perls* Reaktion (auf Eisen) ist positiv in den Trabekeln und an manchen Stellen der Pulpa.

Die *Oxydasereaktion* ist positiv nur in vereinzelt an den Trabekeln oder um Arteriolen gelegene Zellen und auch in einigen fixen und freien Sinuszellen. Bemerkenswert ist das gleichzeitige Vorkommen von Pigmentkörnern und solchen

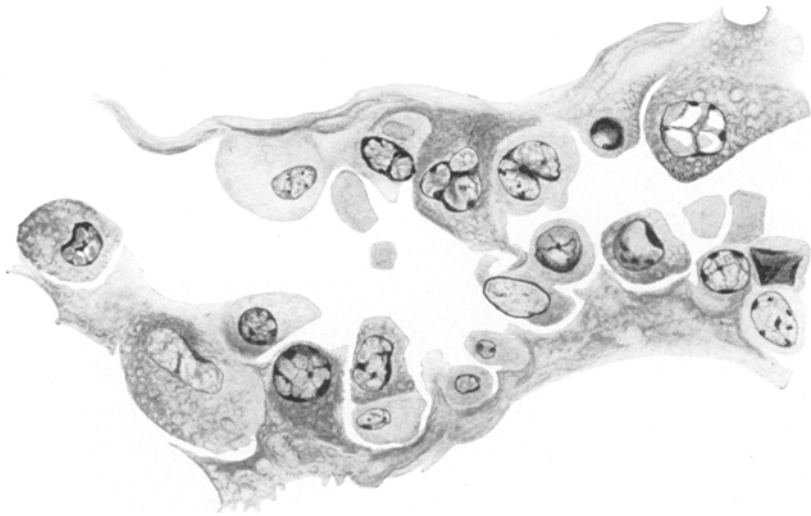


Abb. 7. Milzsinus. Starke Hypertrophie und Loslösung vieler E. Z. aus dem Reihenverband. Optik-Reichert. Ok. 8. Imm. $\frac{1}{12}$.

der Oxydasereaktion in ein und derselben Zelle (freien oder fixen). Jedoch die Gesamtmasse der Milzzellen gibt keine Oxydasereaktion.

Leber: Im allgemeinen keine strukturellen Veränderungen. Die Capillaren stark erweitert, mit den Sinuszellen der Milz offenbar gleichen Zellen angefüllt. Die Leberbalken zusammengedrückt. An den Capillarwänden verlaufen einige kollagene Fasern (*Van Gieson*). Die Kupfferschen Zellen bald normal, schmal, platt, mit Fortsätzen und dunklem Kern, bald groß, mit zartem Protoplasma und großem chromatinarmem Kern, häufig pigmenthaltig. Mitosen fehlen. Unter den freien Zellen im Capillarlumen pigmenthaltige Makrophagen, veränderte Erythrocyten einschließend. Ihre Kerne entsprechen denjenigen der fixen Zellen. Die Zellen in den Verzweigungen der Portalvene haben den gleichen Bestand. In dem interlobulären Bindegewebe keine Infiltration mit Zellelementen. Nur vereinzelte frei im Capillarlumen liegende Zellen geben eine positive Oxydasereaktion.

Knochenmark: Stark hyperämische Bezirke von Fettmark wechseln ab mit Zellmark. In letzterem ist der Bestand der Zellen recht mannigfaltig, wobei dieselben diffus verteilt oder herdförmig angeordnet sind. Es wiegen 2 Typen vor:

1. Zellen von verschiedener Größe mit großem bläschenartigem, scharf begrenztem, rundem oder unregelmäßig geformtem Kern, fast die ganze Zelle einnehmend. Das Protoplasma schwach basophil, vielfach oxyphil abgetönt, ab und zu Pigmentkörner enthaltend. Mitosen häufig.

2. Zellen mit Protoplasma von den gleichen Eigenschaften, jedoch mit dunklem, chromatinreichem Kern. Vereinzelt Megakaryocyten. In dieser Hauptmasse der Zellen versprengte erythropoetische Herde (Mitosen), häufiger verstreute einzelne Erythroblasten und in kleinen Anhäufungen spezielle Myelocyten. In letzteren fehlen Mitosen. Anzutreffen sind auch pyknotische und gleichsam zerrissene Kerne und mit Kernfragmenten angefüllte Phagocyten.

Ein anderer Teil des Knochenmarks enthält spärliche, fettarme und Pigmentkörner enthaltende Fettzellen. Diese Bezirke sind stark hyperämisch. Die übrigen Bestandteile entsprechen entweder den soeben geschilderten Zellen oder sind große, sich durch ein schaumartiges Protoplasma und einen dunklen exzentrisch gelagerten Kern auszeichnende Zellen.

Die Oxydasereaktion ist deutlicher ausgeprägt als in der Leber und Milz, besonders um die Gefäße. Auch die Pulpa enthält verstreute Zellen mit positiver Oxydasereaktion. Die Hauptmasse der Zellen gibt aber doch eine *negative* Oxydasereaktion.

Fassen wir den mikroskopischen Befund zusammen:

Milz. 1. Fehlen der Lymphknoten.

2. Bindegewebige Umwandlung und Verdickung des retikulären Stromas in großer Ausdehnung.

3. Nekroseherde.

4. Erweiterung der Sinus.

5. Veränderung der wandständigen Endothelzellen unter Abrundung und Abstoßung ins Sinuslumen.

6. Gleichheit der Endothelzellen der Sinus mit den im Lumen frei liegenden Zellen (Färbung, Pigmentgehalt, negative Oxydasereaktion).

Leber. 1. Erweiterung der Capillaren und Überfüllung derselben mit den Milzzellen gleichenden Zellen.

2. Unbedeutende Veränderungen an den Kupfferschen Zellen (Schwellung).
3. Negative Oxydasereaktion.

Knochenmark. 1. Kleine Erythro- und Granulopoeseherde.

2. Pulpa diffus von Zellen überfüllt, die denjenigen der Milz entsprechen.

3. Oxydasereaktion positiv in den Granulopoeseherden und negativ in der Mehrzahl der Zellen.

Die Präparate sind von Prof. *Ssyssojew* durchgesehen worden, wofür wir auch an dieser Stelle ihm unseren ehrerbietigsten Dank aussprechen.

Der mikroskopische Befund spricht somit ganz entschieden gegen Hyperplasie des lymphoiden Apparates. Die Veränderungen am Knochenmark zeigen uns wohl das Vorhandensein einer Myelopoese, doch ist dieselbe schwach ausgeprägt. Es sind nur vereinzelte Granulo- (und Erythro-)poeseherde, hauptsächlich in der Umgebung der Capillaren, vorhanden (diesen Stellen entspricht auch die positive OxR.). Die Pulpa des Knochenmarks ist von morphologisch den Milzzellen entsprechenden Zellen überfüllt. Mitosen fehlen auch hier.

Die Leberveränderungen bestehen in der Hauptsache in Erweiterung der Capillaren und Überfüllung derselben mit den Milzzellen voll-

kommen gleichenden Zellen. Die Kupfferschen Zellen sind wenig verändert und Übergangsstadien in freie Zellen sind an ihnen nicht wahrzunehmen.

Am allermeisten verändert ist die Milz. Der lymphatische Apparat ist hier vollkommen verkümmert, von Lymphknötchen keine Spur. Für Myelose typische Veränderungen fehlen auch hier, Myeloseherde sind nicht nachweisbar. Die Hauptveränderungen in der Milz sind zahlreiche Nekrosen, eine Bindegewebsumwandlung und Verdickung des Stromas, Erweiterung der Sinus und hauptsächlich eine Veränderung

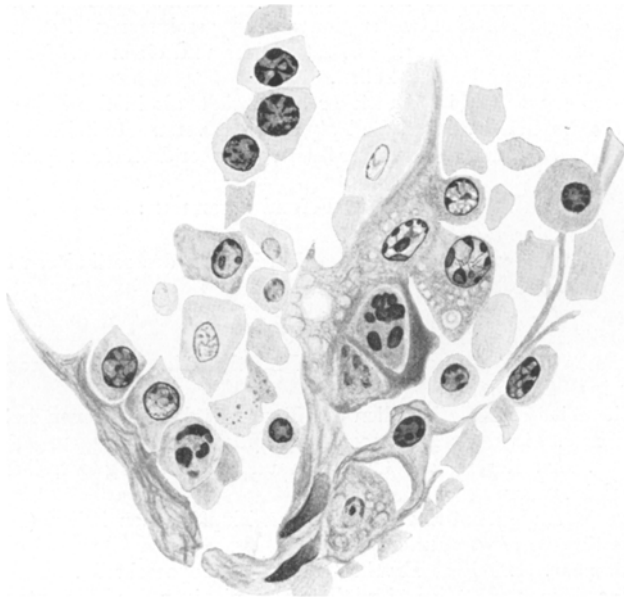


Abb. 8. Milzsinus. Hypertrophierte E. Z. Drei solche besonders vergrößerte Zellen mit stark basophilem, schaumigem Protopl. (Mitose in der unteren?). Optik-Reichert. Ok. 5. Imm. $\frac{1}{12}$.

des Sinus-Endothels. Das Studium der geweblichen Herkunft der die Milzsinus, Lebercapillaren und das Knochenmarkgewebe erfüllenden Zellen führt uns zum Schluß, daß wir es in diesem Falle in der Hauptsache mit einem krankhaften Vorgang am Endothel der Milzvenensinus zu tun haben, welche in einer Loslösung der Endothelzellen von den umgebenden Zellen und von der Sinuswand, und in einer nachfolgenden Vermehrung dieser Zellen besteht. Eine Zellwucherung an der Sinuswand selbst ist nicht deutlich ausgeprägt. Nur ab und zu stößt man auf Sinusabschnitte, deren Wände aus gleichsam übereinandergetürmten Zellgruppen bestehen, welche stark ins Lumen vortreten. Diese Zellen scheinen voneinander nicht scharf abgegrenzt zu sein, haben einen stark basophilen Zelleib und sehr chromatinarme, aus einzelnen Schollen

bestehende Kerne ohne deutliche Kernmembran. Immerhin läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, daß hier eine Wucherung fixer Endothelzellen vorliegt (Abb. 8). Deutliche Mitosen an den fixen Zellen haben wir nicht wahrnehmen können, dagegen wohl an den in der Lichtung freiliegenden Zellen. Man könnte somit annehmen, daß erst nach Abstoßung ins Lumen die Zellvermehrung eingesetzt hat.

Wir wollen nochmals darauf hinweisen, daß für die endotheliale Abstammung der Zellen folgendes spricht:

1. Die gleiche Morphologie und die gleiche Färbbarkeit der fixen und freien Zellen.
2. Die gleiche Pigmentierung.
3. Die negative OxR.

(Vereinzelte anzutreffende fixe und freie Zellen mit Oxydasekörnern könnten als phagocytierende Zellen angesprochen werden, um so mehr als die Körner der OxR. in solchen Zellen sich befanden, welche außerdem mit Pigmentkörnern beladen, d. h. zweifellos Phagocyten waren.)

Die Ausstrichpräparate der Organe boten ein entsprechendes Bild wie die Blutaussstriche aus der letzten Krankheitszeit. Sie zeigten überwiegend dieselben indifferenten Zellen mit großem, rundem, zartem Kern und basophilem Protoplasma.

Eine Beteiligung der Kupfferschen Lebersternzellen an der Entstehung dieser Zellen kann nicht abgelehnt werden, doch besitzen wir keine überzeugenden Beweise dafür. Es scheint, daß die Mehrzahl der die Leber- und Milzcapillaren anfüllenden Zellen, wie auch die Zellen des peripheren Blutes, in der Hauptsache der Milz, und zwar dem Sinus-Endothel entstammen. Gerade hier ist wohl der Sitz der „endothelialen Agranulopoese“ (*Dawidowsky*).

Somit ist durch die mikroskopische Untersuchung der blutbereiten Organe unsere letzte klinische Diagnose widerlegt und die anfängliche bestätigt worden. Es liegt also in diesem Falle eine monocytäre Leukämie vor, auf einer Hyperplasie der Teile des R.E.S. beruhend, in der Hauptsache des Endothels der Milzsinus, der reticuloendothelialen Zellen des Knochenmarks und vielleicht auch des Endothels der Lebercapillaren.

Diese Mengen in den Organen neugebildeter Zellen hatten einen entsprechenden Einfluß auf das periphere Blutbild. Wenn wir nunmehr dies hämatologische Bild betrachten und in zeitlicher Reihenfolge alle Blutaussstriche durchsehen, so tritt deutlich hervor, daß wir es hier mit der Entwicklung ein und derselben Zellart zu tun haben. Für die morphologischen Eigenheiten der beim Eingang des Patienten in die Klinik vorherrschenden, großen, monocytoiden Zellen (Abb. 3, Z. 9, 10) könnte folgende Erklärung in Anspruch ge-

nommen werden: Zu der Zeit war der Ablauf der Wucherung der Endothelzellen mehr oder minder langsam, ruhiger; die Zellen erreichten daher ein gewisses Reifestadium (Eigenschaften des Zelleibs), jedoch unter Beibehaltung gewisser Züge der Jugendlichkeit (Kernkörperchen). *Pappenheim* gibt die Möglichkeit eines solchen Zustandes für Zellen des lymphoiden Typs zu und spricht von einem gewissen Altern noch junger Zellen und vom Verlust ihrer Fähigkeit zur weiteren Entwicklung. Ihre verhältnismäßig geringe Anzahl an der Peripherie könnte darauf zurückzuführen sein, daß diese Zellen infolge ihrer Größe, nach Eintritt in das Blutbett aus ihren Bildungsstellen, von den Organcapillaren, im besonderen von den Lungencapillaren abfiltriert und abgefangen wurden, und daß daher nur wenige von diesen Zellen, und zwar die kleinsten von ihnen, an die Peripherie gelangt waren. Im weiteren Verlauf ist dann eine allmähliche Verjüngung des Blutbildes eingetreten, wahrscheinlich als Äußerung des veränderten Entwicklungszeitmaßes der betreffenden Zellen. Diese Aktivierung des Vorgangs kann die Folge einer Verschärfung des Grundleidens vielleicht unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung oder eines uns unbekannten Faktors gewesen sein. Vor dem Tode endlich sehen wir das Bild einer stürmischen Wucherung der betreffenden Endothelabkömmlinge und den massenhaften Übergang in das periphere Blut noch weniger ausgebildeter Zellen, von noch kleineren Maßen und noch weniger verschieden von in ähnlichen ganz frühen Entwicklungsstufen sich befindenden Zellen der Myeloid- und Lymphoidreihe (Abb. 3).

Berühren wir kurz die Frage der Benennung der beschriebenen Gebilde. Wir haben es mit wenig differenzierten Zellen zu tun. Unter Berücksichtigung ihrer morphologischen Eigenheiten und ihrer Herkunft könnten sie *Histioblasten* (*Kijono*, 1914), *Endotheliomonocyten* (*Hynek*, 1912), *Promonocyten* (*Hittmair*, 1922), oder noch besser *Monoblasten* (*Ferrata*, *Nägeli*) genannt werden. Die letztere Bezeichnung verdient den Vorzug, da sie derjenigen der am wenigsten differenzierten Zellen der Myeloid- und Lymphoidreihe (Myeloblasten, Leukoblasten, Lymphoblasten) entspricht.

Gegenwärtig fehlt es an einer allgemein anerkannten Klassifikation der Monocyten und an einer entsprechenden genealogischen Einordnung derselben; daher verzichten wir auf eine engere Differenzierung der Zellen unseres Falles und bringen sie nur in nachstehende 2 Gruppen unter, ohne darauf Anspruch zu erheben ihrer ganzen Mannigfaltigkeit gerecht zu werden:

1. *Monocyten*, d. h. solche Zellen, die den Monocyten des normalen Blutes entsprechen (Abb. 3, Z. 13—16), und 2. Jüngere Zellen mit basophilem Zelleib und zartem Kern mit Kernkörperchen (Abb. 3, Z. 1—11). Hierher rechnen wir auch die Gebilde größeren Kalibers mit

sehr viel farblosem Protoplasma und einem alle Anzeichen des Jugendstadiums tragenden Kern (Abb. 3, Z. 9). Indem wir die Zellen der 2. Gruppe auf dieselbe Entwicklungsstufe stellen wie die Leukoblasten unter den Granulocyten und wie die Lymphoblasten unter den Lymphoidzellen, scheint uns ihre Bezeichnung als *Monoblasten* am zweckmäßigsten zu sein.

Jugendformen solcher Zellen aus der Monocytenreihe, übereinstimmend mit der Mehrzahl der Zellen unseres Falles, finden wir bei *Krjukow* (*Folia haematol.*, 30, Heft 4) und *Nägeli* (*Handbuch* Taf. IV, Abb. 17—20) abgebildet.

Zu welcher Art von wuchernden Systemerkrankungen des R.E.S., bzw. zu welcher Art von monocytären Leukämien müssen wir unseren Fall rechnen, welchen Platz ihm in der Gruppe ähnlicher, unter verschiedenen Bezeichnungen beschriebener Fälle zuweisen? Wenn wir die, diese Frage betreffende Literatur durchsehen, so stoßen wir auf ein buntes Durcheinander in den hämatologischen und pathohistologischen Befunden. Unter den gleichen Namen sind ganz verschiedene Zustände untergebracht, verschieden nicht nur nach ihrem hämatologischen Bilde, sondern auch nach dem Grade der Veränderung des R.E.S., verschieden auch nach dem, daß bald der eine, bald der andere Anteil des R.E.S. (der retikuläre bzw. endotheliale) stärker betroffen ist, verschieden auch nach dem, daß eine Hyperplasie der Zellen eines anderen Teiles des blutbereitenden Gewebes, im besonderen des myeloiden, bald fehlt, bald mehr oder minder deutlich ausgeprägt ist.

Wir schicken voraus, daß beim Versuch, die früher beschriebenen Fälle einzuordnen, um für den unsrigen den richtigen Platz zu finden, wir in der Hauptsache die histologischen Veränderungen und nicht das Blutbild berücksichtigen werden, weil wir Grund haben anzunehmen, daß die verschiedenen Verfasser die mannigfaltigsten Zellformen als Monocyten ansprechen, wobei nicht immer zu verstehen ist, von welchen Merkmalen sie sich haben leiten lassen, ob von morphologischen oder histogenetischen. Zudem bilden ja auch die Mengen- und Wesensveränderungen der betreffenden Zellen des Blutes nur ein Anzeichen und sind nicht unentbehrlich für die Hyperplasie dieses oder jenes Systems des blutbereitenden Gewebes.

Es scheint uns möglich, je nach dem Grade der pathologischen Veränderungen des R.E.S. und je nach dem Grade, inwieweit dieselben ausschließlich eben die Gebilde dieses Systems betrafen, die veröffentlichten Fälle in 2 Gruppen zu sondern. Zu der ersten Gruppe rechnen wir die Fälle *Borissowa* (1903), *Pentmann* (1915), *Goldschmidt* und *Isaak* (1922), *Schultz* (1924), *Rynichi-Akibo* (1925), *Krahn* (1926), *Letterer* (zit. nach *Krahn*) und *Hoff* (1926, Fall 4), *Merklen* und *Wolf*

(1927) und die Fälle *Morbus Gaucher* (etwa 40 Fälle veröffentlicht¹). Histologisch sind alle diese Fälle durch den hohen Grad der Hyperplasie der Elemente des R.E.S. und durch die Abwesenheit bzw. durch das starke Zurücktreten einer Hyperplasie des myeloiden Gewebes, hämatologisch (Fall *Merklen-Wolf* ausgenommen) durch das Fehlen sowohl von Mengen- als auch Wesensveränderungen an den farblosen Blutzellen charakterisiert.

(Im Falle *Merklen-Wolf* erreichten die Gesamtzahl der Leukocyten die Werte von 20 500—35 000, und 85 %—95 % der farblosen Elemente entsprachen den Monocyten und Monoblasten.)

Die andere Gruppe bilden Fälle der sogenannten Monocytenleukämie von *Marchand* (1907), *Fleischmann* (1915), *Bingel* (1922), *Barth* (1925) und *Hoff* (1926, F.F. I—III). Hier sind im Blutbilde bedeutende Veränderungen vorhanden, vorzüglich im Sinne einer prozentuellen und absoluten Zunahme der Monocyten und im Sinne des Auftretens unreifer Formen derselben. Bei genauerem Eindringen in das histologische Bild dieser Fälle ist aber zu erkennen, daß hier neben der Hyperplasie des R.E.S., welche bedeutend schwächer ausgeprägt ist als in den Fällen der Gruppe 1, eine myeloide Hyperplasie des Knochenmarks und die Entwicklung von Herden extramedullärer Myelopoese vorliegt.

Eine Zwischenstellung nimmt der Fall *Reschad* und *Schilling* (1913) ein, indem hier eine starke verallgemeinerte Wucherung der Zellen des R.E.S. mit ausgeprägter Myelopoese (intra- und extramedullär) vergesellschaftet ist, wobei der Fall hämatologisch als Beispiel einer monocytären Leukämie angesehen werden muß. (In diesem Falle erreichte die Zahl der Leukocyten 56 000, und 74,6 % derselben waren Monocyten, meistens mit einem reifen eingebuchteten oder vielgestaltigen Kern [Übergangsformen *Ehrlichs*].)

In unserem Falle haben wir nur spärliche Herde von Erythro- und Granulopoese im Knochenmark, ohne daß Leber oder Milz auch nur

¹ Diese als *Morbus Gaucher* bezeichneten Fälle müssen in die Gruppe der Reticuloendotheliosen eingegliedert werden, weil wir auch in ihnen eine generalisierte Hyperplasie des entsprechenden Gewebes der blutbereitenden Organe vor uns haben. Bekanntlich ist diese Erkrankung klinisch durch langwierigen Verlauf und Milzvergrößerung charakterisiert, wobei keine Veränderungen des weißen Blutbildes vorliegen. Über das Wesen der Krankheit gehen die Auffassungen auseinander. Die Hyperplasie der Reticuloendothelzellen, mit Hypertrophie der Zellen, Vakuolisierung und einem eigenartigen Zustande des Protoplasmas einhergehend, spricht neben dem mikrochemischen Organbefund dafür, daß es sich um eine Stoffwechselstörung handelt und zwar um Ablagerung in diesen Zellen oder um Aufnahme durch dieselben besonderer, komplizierter fremdartiger oder eigener Stoffwechselprodukte, deren Natur noch der Aufklärung harret. Wesentlich sind hier konstitutionelle Einflüsse, familiäre Veranlagung (nach *Pick* in 11 von 30 Fällen).

eine Spur von Myelopoese zeigen. Diese partielle Umwandlung des Knochenmarks in myeloides hat auch im peripheren Blutbild einen entsprechenden Ausdruck gefunden. Unverkennbar ist aber diese Erscheinung schwach ausgeprägt und tritt im pathologischen Bilde ganz in den Hintergrund im Vergleich mit den Veränderungen des R. E. S.

Hierbei drängt sich unwillkürlich eine Reihe von Fragen auf, und zwar in welchem Verhältnis die beiden Vorgänge zueinander stehen, ob sie gleichzeitig oder nacheinander zur Entwicklung kommen, und welche Ursache beiden zugrunde liegt.

Die Ursache und Entstehungsweise der Leukämien im allgemeinen sind bis heute nicht aufgeklärt und werden verschieden aufgefaßt. Immerhin ist die Theorie der neoplastischen Natur der Leukämie wohl gänzlich aufgegeben und die Mehrzahl der Forscher neigt dazu hin, in der für das Wesen der Leukämie charakteristischen Hyperplasie dieses oder jenes Anteiles des blutbereitenden Apparates („Systemhyperplasie“) eine Reaktion des Gewebes auf diesen oder jenen Reiz (Infektion, Intoxikation) zu erkennen, unter Voraussetzung einer konstitutionellen Veranlagung des betreffenden Organismus zu hyperplastischen Vorgängen in den betreffenden Geweben. Nach den einen ist die Infektion der die betreffende Hyperplasie hervorrufoende oder sie in eine bestimmte Richtung lenkende Faktor (*Dawidowsky*), nach anderen bewirkt die Infektion eine Schwächung der blutbereitenden Organe und bereitet sie in dem betreffenden Sinne für das Eingreifen eines nachfolgenden Reizes resp. Faktors vor. Es ist schwer zu sagen, welche Auffassung größere Berechtigung hat, jedoch dürfte die Unklarheit über Ursache und Entstehung der Leukämien dazu veranlassen, die Frage des infektiösen Reizes in unserem Falle zu erwähnen. Von diesem Gesichtspunkte aus ist hervorzuheben, daß in unserem Falle die Vorgeschichte auf eine schwere Malaria hinweist und nekroskopisch aktive tbc. Lymphadenitis und tbc. exsudative Pleuritis festgestellt ist. Es ist bekannt, daß sowohl die eine wie die andere Infektion von bedeutenden Veränderungen des R. E. S. begleitet wird. Vielleicht haben in unserem Falle beide Infektionen, eine individuelle Veranlagung des R.E.S. zu hyperplastischer Wucherung vorausgesetzt, die Rolle von auslösenden Reizen gespielt. In keinem einzigen der veröffentlichten Fälle sog. monocytärer Leukämie und Reticuloendotheliose haben wir aber vorgeschichtliche Angaben über Malaria gefunden. Tuberkulose (ohne spezifische Veränderungen an den blutbereitenden Organen) ist im Falle *Borissowa* und *Bingel* erwähnt und auch in einigen Fällen des Morbus *Gaucher*. Ferner haben wir in einem von uns beschriebenen Falle von Miliar-Tbc., verbunden mit Myelose, gleichfalls eine bedeutende Hyperplasie des R.E.S. der blutbereitenden Organe feststellen können.

Indem wir uns einer theoretischen Begründung der Möglichkeit einer gleichzeitig in verschiedenen Richtungen erfolgenden Hyperplasie und Differenzierung der Bestandteile der blutbereitenden Organe zuwenden, ist zu bemerken, daß *Hoff* in einer unlängst erschienenen Arbeit die Anteilnahme des R.E.S. (Gefäßwandbindegewebszellsystems) bei den Leukämien und die Frage, welche Stellung der monocytären Leukämie in der Reihe der Leukämien zukommt, eingehend erörtert hat. Wir nehmen seine Einteilung der Leukämien vollkommen an und teilen mit ihm die Auffassung der Mehrzahl moderner Hämatologen, daß die Mesenchymzelle (Zelle des R.E.S. = Gefäßwandbindegewebszellsystem) die allen Blutzellen gemeinsame Mutterzelle ist. Sie besitzt auch beim ausgewachsenen Organismus die gleichsam embryonale Fähigkeit zur Blutbildung, welche sich unter pathologischen Verhältnissen äußert. Mit *Hoff* nehmen wir an, daß es unter gewissen Bedingungen und unter dem Einfluß irgendeiner Reizwirkung zu einer Hyperplasie dieser Zelle mit Ausbildung in einer ganz bestimmten Richtung kommen kann. Daraus ergeben sich die reinen Myelosen, Lymphadenosen und Reticuloendotheliosen. Die bevorzugte Entwicklung einer vielvermögenden Keimzelle in dieser oder jener Richtung hängt vielleicht von der Beschaffenheit, Art und Größe des Reizes (Infektion?) ab. Zulässig ist die Vorstellung, daß derselbe Reiz eine Differenzierung dieser Mutterzelle, gleichzeitig oder nacheinander, in *verschiedenen* Richtungen auslöst. Andererseits ist auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß gleichzeitig verschiedene Reize einwirken können. Von diesem Gesichtspunkte aus findet die Mannigfaltigkeit des morphologischen Blutbildes und die hin und wieder zu beobachtende gleichzeitige oder nachfolgende Anteilnahme der Bestandteile verschiedener Zellsysteme (verschiedene Differenzierungsrichtung ein und derselben Zelle) an dem Wucherungsvorgang, wie sie bei Leukämien hin und wieder vorzukommen scheint und wie wir sie in der Kombination der Myelosen und Lymphadenosen mit Reticuloendotheliosen jedenfalls vor uns haben, eine Erklärung.

Das Capillarendothel der blutbereitenden Organe ist ein Abkömmling des Mesenchyms, ein Glied des R.E.S., und daher sind alle unsere Ausführungen auf dasselbe übertragbar. Ist auch das Capillarendothel der blutbereitenden Organe im ausgewachsenen Organismus eine hochdifferenzierte Zellart, so kann es unter pathologischen Verhältnissen in seinen Embryonalzustand zurückkehren und an der Blutbildung teilnehmen (*Marchand, Herzog*). *Maximow* lehnt eine solche Auffassung ab.

Viele Untersucher (*Herzog, Marchand, Davidowsky, Herzenberg, Ssyssow*) haben die Befähigung der Endothelzelle zu Granulopoese nachgewiesen. Theoretisch ist die Annahme zulässig, daß nicht nur Hyperplasie und

Differenzierung des Endothels in der Richtung der Myelo- oder Lymphopoese möglich ist, sondern auch unter dem Einfluß bestimmter Reize bei der Wucherung solche Endothelprodukte entstehen können, die bestimmte Eigenschaften der Mutterzelle selbst bewahren. Dieses führt zu den Endotheliosen und monocytärer Leukämie. Die Wucherungsfähigkeit des Endothels, mit entsprechender Auswirkung an der Peripherie, ist bei einigen Infektionen nachgewiesen worden (*Mallory* — für Typhus abdominalis, *Aschoff* und *Davidowsky* — für Flecktyphus, *Sysoew* — für Dysenterie und andere Infektionen usw.). Jedoch ist zuzugeben, daß auch eine Wucherung der Endothelzelle mit Entdifferenzierungserscheinungen und mit gleichzeitiger Differenzierung derselben in dieser oder jener Richtung möglich ist.

Die angeführten Fälle mit Einschluß des unsrigen, bilden eine Reihe verschiedenartiger Kombinationen von Retikuloendotheliose mit Myelose. Dem Einordnen derselben in verschiedene Gruppen haben wir nur das Vorherrschen der Veränderungen des Gefäßwandbindegewebszellensystems zugrunde gelegt, im Sinne einer Differenzierung seiner Bestandteile bei der Wucherung vorzüglich nach der Richtung der Monocytenreihe.

Wir haben den Eindruck, daß in der Mehrzahl der der 2. Kategorie angehörenden Fälle die Hyperplasie der R.E.S. einerseits und des Myeloidgewebes andererseits, in ungefähr dem gleichen Grade entwickelt ist, daß beide Vorgänge gleichsam Hand in Hand gehen, so daß es schwer zu entscheiden ist, ob es richtig ist, sie als wahre Reticuloendotheliosen anzusprechen. Den Fällen der I. Kategorie ist die übertriebene, vorherrschende, wenn nicht ausschließliche Veränderung des R.E.S. gemeinsam. Die Myelopoeie ist hier schwach ausgeprägt, nur auf das Knochenmark beschränkt und steht im Hintergrunde.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den blutbildenden Organen unseres Falles sind im wesentlichen übereinstimmend mit denen der Fälle *Borissowa*, *Pentmann*, *Goldschmidt* und *Isaak*¹. Auch wir haben es in der Hauptsache mit Abstoßung des Milzvenensinusendothels, Wucherung und Entwicklung seiner Abkömmlinge gegen die Monocytenreihe hin zu tun, neben nur schwach ausgeprägter Myelopoeie. Es ist uns nicht gelungen, einen Übergang von

¹ In den anderen Fällen dieser Gruppe ist das Capillarendothel der blutbildenden Organe nicht in demselben Maße vorwiegend betroffen. Dort haben wir eine Wucherung entweder vorwiegend der Retikularzellen oder gleichmäßig der Retikular- und Endothelzellen. Der Fall *Pentmann* ist ausgezeichnet durch Angiokavernome der Milz, Leber und eines Wirbels neben diffusen Veränderungen des Milzsinus- und Lebercapillarendothels. — *Borissowa* und *Goldschmidt* und *Isaak* haben in Capillaren und Organgewebe Riesenzellen festgestellt, welche übrigens dieselben Züge tragen, wie sie den vorherrschenden Zellen, den Abkömmlingen des Capillarendothels, eigen waren.

der Endothelzelle zu Granulocyten oder Erythrocyten zu verfolgen. Wir finden nicht unter den die Organcapillaren ausfüllenden Zellen die für die Myelosen unerläßlichen großen, stark basophilen Mutterzellen mit dem großen, bläschenförmigen, blassen Kern, und auch an der Peripherie vermissen wir typische Lymphoidocyten und Übergangsformen derselben zu den Zellen der Myeloidreihe. In unserem Falle haben wir somit auf endotheliale Myelopoese keinerlei Hinweise. Wir haben den Eindruck, daß die beiden Vorgänge, vielleicht auf derselben Ursache beruhend, parallel und gleichsam unabhängig voneinander verlaufen.

Wir wollen nochmals auf die Schwierigkeiten verweisen, die Natur der undifferenzierten Blutzellen nur nach ihren morphologischen Merkmalen am Krankenbett zu beurteilen. Die unreifen Zellen der monocytären Reihe bieten ihrer Eigenart nach ein mannigfaltiges, schwerer zu deutendes und hauptsächlich weniger erforschtes Bild, als die Zellen der Granulo- und Lymphocytenreihe. Erst das Zusammenstellen des pathologisch-anatomischen Bildes mit den entstehungsgeschichtlichen Verhältnissen und morphologischen Eigenheiten der Blutzellen haben uns dahin geführt, in unserem Falle eine selbständige Erkrankung des R.E.S. zu erkennen.

| Datum | Hb. % | Erythro- cyten | FJ. | Erythro- blasten i. 1 cmm | Leukocyten | | Bas. | | Eos. | |
|----------------|----------------|-------------------|------|---------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | abs. | abs. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % |
| 19. IV. | 43 | 4 760 000 | 0,5 | 33 | 6 630 | 95 | — | — | 0,7 | 0,66 |
| 22. IV. | — | — | — | 13 | 6 400 | 91 | 0,2 | 0,18 | 0,6 | 0,5 |
| 28. IV. | 45 | 5 400 000 | 0,41 | — | 15 600 | 223 | — | — | — | — |
| 1. V. | — | — | — | — | 25 100 | 358 | — | — | — | — |
| 4. V. | 70 | 4 340 000 | 0,8 | — | 41 300 | 590 | — | — | — | — |
| 9. V. | Röntgen I | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. V. | 45 | 4 090 000 | 0,55 | 71 | 17 800 | 256 | — | — | — | — |
| 10. V. | Röntgen II | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 12. V. | — | — | — | 169 | 19 900 | 284 | 0,1 | 0,28 | 0,3 | 0,8 |
| 17. V. | — | — | — | — | 43 500 | 621 | — | — | — | — |
| 19., 21. V. | Röntgen III—IV | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 22. V. | 45 | 4 950 000 | 0,5 | 97 | 19 500 | 278 | — | — | — | — |
| 29. V. | — | — | — | 63 | 31 300 | 447 | 0,15 | 0,67 | 0,2 | 0,9 |
| 1., 2., 4. VI. | Röntgen V—VII | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5. VI. | — | — | — | — | 25 800 | 368 | — | — | — | — |
| 7. VI. | — | — | — | — | 28 200 | 403 | — | — | — | — |
| 12. VI. | 55 | 3 260 000 | 0,5 | — | 51 660 | 738 | — | — | — | — |
| 15. VI. | Röntgen VIII | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 19. VI. | — | — | — | 909 | 50 500 | 721 | 0,1 | 0,72 | 0,1 | 0,72 |
| 26. VI. | 50 | 3 500 000 | 0,7 | 1505 | 103 800 | 1483 | 0,1 | 1,4 | 0,2 | 2,8 |
| 7. VII. | 40 | 4 070 000 | 0,49 | — | 166 770 | 2382 | — | — | — | — |
| 16. VIII. | ? | 2 050 000 | ? | 1414 | 416 000 | 5943 | — | — | — | — |

Wenn die in Gruppe I vereinigten Fälle auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen als Beispiele exzessiver, ausschließlicher Hyperplasie des R.E.S., ohne eine entsprechende Veränderung des peripheren Blutbildes dienen können und daher die Bezeichnung *aleukämische Reticuloendotheliose* beanspruchen, so kann der Fall *Merklen-Wolfs* als *subleukämische* und unser als *leukämische Reticuloendotheliose* bezeichnet werden. Das Wesen dieser beiden letzten Fälle ist ein und dasselbe, doch ist unser Fall durch die stärkere Proliferation des R.E.S. und durch einen massenhaften Übergang ihrer Produkte (Leukocyten 416 000 mit 96,2% Monocyten vor dem Tode), mit Beibehaltung ihres wenig oder gar nicht differenzierten Charakters (Proliferation ohne Differenzierung) in das periphere Blut, ausgezeichnet.

Bemerkenswert ist unser Fall nicht nur in seiner Seltenheit, sondern weil er die Möglichkeit der endothelialen Entstehung der Blutmonocyten, wie auch das Vorkommen einer monocytären Leukämie erhärtet und Material dazu liefert, die Entwicklung der Zellen der Monocytenreihe zu erforschen.

| Neutrophyle | | | | | | | Lymphocyten | | Monocyten | | | | | | Plasmazellen | |
|-------------|--------|----------------|----------|-----------|--------|--------|-------------|--------|-------------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------------|--------|
| Prom. | M. | Meta-myelocyt. | Stabkern | Segm.kern | Summe | | | | Monoblasten | | Monocyten | | Summe | | | |
| rel. % | rel. % | rel. % | rel. % | rel. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % | rel. % | abs. % |
| — | — | 1,2 | 11,6 | 21,4 | 34,2 | 32,4 | 6,4 | 6,0 | 57,1 | 54,0 | 1,6 | 1,5 | 58,7 | 55,5 | — | — |
| 0,5 | 0,2 | 1,0 | 18,6 | 21,5 | 41,8 | 36,8 | 3,7 | 3,4 | 51,5 | 47,0 | 2,2 | 2,0 | 53,7 | 49,0 | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | 0,5 | 12,0 | 9,2 | 21,7 | 55,1 | 2,2 | 5,6 | 74,9 | 190 | 1,2 | 3,0 | 76,1 | 193,0 | — | — |
| — | — | 1,0 | 9,1 | 11,2 | 21,3 | 60,5 | 1,3 | 3,7 | 74,8 | 212,4 | 1,6 | 4,5 | 76,4 | 217,0 | 0,1 | 0,28 |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | 0,2 | 0,5 | 10,6 | 14,9 | 26,2 | 72,9 | 2,8 | 7,8 | 70,3 | 195,8 | 0,5 | 1,4 | 70,8 | 197 | 0,2 | 0,5 |
| 0,05 | — | 0,15 | 4,25 | 8,9 | 13,4 | 60,0 | 0,45 | 2,0 | 75,4 | 373 | 2,4 | 10,5 | 85,9 | 383 | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | 0,1 | 0,4 | 7,1 | 9,1 | 16,7 | 120 | 1,8 | 12,9 | 78,2 | 564 | 3,1 | 22,3 | 81,3 | 586 | — | — |
| — | — | 0,3 | 6,5 | 8,7 | 15,2 | 225 | 0,9 | 13,3 | 81,4 | 1207 | 1,9 | 28,1 | 83,3 | 1235 | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | 0,1 | 0,4 | 1,09 | 2,1 | 3,79 | 225 | 0,01 | 5,9 | 95,8 | 5693 | 0,4 | 24 | 96,2 | 5717 | — | — |

Literaturverzeichnis.

- Borissowa*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903. — *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1907. — *Hynek*, Folia haematol. **13**, H. 4. 1912. — *Reschad* und *Schilling*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 35. — *Pentmann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**, H. 1. 1915. — *Fleischmann*, Folia haematol. **20**, H. 1. 1915. — *Bingel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 49, S. 1504. — *Barnewitz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — *Hittmair*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, H. 3—4. 1922. — *Frehse*, *Ewald*, *Hennig*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — *Goldschmidt* und *Isaak*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — *Barat*, Folia haematol. **26**, H. 3. 1922. — *Herzog*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923. — *Siegmund*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — *Philipschenko*, Therap. Arch. **2**, 4. 1924. (Russisch.) — *Syssoew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 15, 41. 1924. — *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 518, H. 2/3. 1924. — *Epstein*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, H. 1—2. 1924. — *Krjukoff*, Folia haematol. **31**, H. 4. 1925. — *Barth*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1925. — *Rynichi Anibo*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **260**, H. 1. 1926. — *Davidowsky*, Trudy sjesda pathol. 1925. (Russisch.) — *Krahn*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **252**, H. 3—4. 1926. — *Arinkin*, Vračebnoe delo **16—11**. 1926. (Russisch.) — *Hoff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**, H. 1, S. 142. 1926; Krankheitsforschung **4**, H. 2. 1927. — *Schilling*, Med. Klinik 1926, Nr. 15. — *Maximoff*, Klin. Wochenschr. 1926. — *Paschkis*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, H. 2. 1926. — *Pick*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **29**. 1926. — *Swirtschewskaja*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, H. 1. 1926. — *Merklen* und *Wolf*, Presse méd. 1927, Nr. 10, S. 146.
-