

(Aus dem Ukrainischen Institut für Pathologische Anatomie [Direktor: Akad. Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow] und aus dem Institut für Laboratoriumsdiagnostik [Direktor: Prof. S. L. Ehrlich] in Charkow.)

## Über die Riesenzellenformen der Myelose<sup>1</sup>.

Von

Dr. med. Berta Dubinskaja,

Assistenzarzt an der Propädeutischen Klinik für Innere Krankheiten des Medizinischen Institutes Charkow.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Juni 1928.)

Die Histopathologie der Leukämien verfügt heute nur über ver einzelte Fälle der leukämischen, resp. aleukämischen oder subleukämischen Formen der Myelose, die durch gesteigerte Riesenzellenbildung bei myeloischer Gewebsumwandlung gekennzeichnet sind.

Ein derartiges Vorhandensein der Riesenzellen, das den ganzen Charakter der histologischen Veränderungen bestimmte, wurde auch von uns in einem Falle vorgefunden, der klinisch und pathologisch als subleukämische Myelose betrachtet werden muß.

*Fall 1.* Krankengeschichte: Pat. W. G., 46jähriger Schmied, wurde am 16. I. 1926 aufgenommen; Tod 3. III. 1926. *Klinische Diagnose:* Subleukämische Myelose. Meningoencephalitis acutissima. Krankheitsscheinungen — dumpfe Schmerzen und Druckgefühl in der linken Bauchhälfte — innerhalb von 10 Jahren entwickelt. Besonders deutlich in den letzten 5 Jahren hervorgetreten. Schnelle Zunahme in den letzten 2 Monaten, seitdem auch schwere anhaltende Kopfschmerzen. Lues negativ. Keine erbliche Belastung. Sonst immer gesund und leistungsfähig.

*Aufnahmefund:* Mittelgroß, regelmäßiger, mächtiger Körperbau. Haut und sichtbare Schleimhäute blutarm. Die Hals-, Achsel- und Leistenlymphknoten nicht tastbar. Schlüsselbeingrube deutlich hervortretend, die rechte deutlicher als die linke. Herz von den Lungen etwas verdeckt. Töne etwas gedämpft. Der 1. Ton an der Spitze nicht ganz rein, von Zeit zu Zeit systolisches Geräusch. Puls 74 in 1 Minute, rhythmisch, genügende Füllung. Leib weich. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen hervorstehend, druckempfindlich. Leberrand glatt, ziemlich fest. Milz nicht druckschmerhaft, glatt, elastisch, Rand stumpf, reicht bis zum Nabel als derbe Geschwulst. Bein- und Schulterknochen nicht schmerhaft.

Temperatur 36,1—37°.

Der allgemeine Zustand des Patienten blieb in der Klinik ohne wesentliche Veränderungen. Verzeichnet wurden: Schwindel, schwere Kopfschmerzen, große Schwäche; von Zeit zu Zeit apathischer stuporähnlicher Zustand.

In der Nacht vom 2. auf den 3. III. ist Patient unruhig, schläft schlecht; am 3. III. klagt er über Kopfschmerzen. Einige Male Erbrechen. Gegen 3 Uhr Bewußtlosigkeit. Gegen 6 Uhr klares Bild einer schweren Gehirnerkrankung — tiefe Bewußtlosigkeit, beiderseits ausgeprägter Babinski, Nackenstarre, keuchende

<sup>1</sup> Vortrag in der 13. Sitzung der Ukrainischen Pathologischen Gesellschaft am 27. I. 1927 in Charkow.

## Tabellarische Übersicht des Blutbefundes.

Datum 1926	Hmb. nach Sahli %	Rote	Index E.	Weisse	N.	Ly.	Mon.	Eo.	B.	Myeloc. %	Mybl. %	Wa.R., Sachs-G., Meinicke
22. I.	60	3 700 000	0,8	21 200	41	40	5	2	selten	4	8	negativ*
<i>Nach 10tägiger Benzolbehandlung.</i>												
22. II.	61	3 690 000	0,8	14 200	43	43	4	3	selten	—	3	—**

\* Erythrocyten teilweise anämisch. Mikro- und Poikilocyten, nicht viele. Polychromatophile Erythroblasten stellenweise. Punktirte Erythrocyten und Plasmazellen selten.

\*\* Rote Blutkörperchen teilweise anämisch. Mikro- und Poikilocyten nicht viele. Polychromatophile Erythroblasten wenige.

Atmung, Lungenödem. Lumbalpunktat: 2 ccm blutige Flüssigkeit; mikroskopisch: weiße Körperchen, Neutrophile und Lymphocyten, gegen 100 im Gesichtsfeld, viele rote Blutkörperchen, Fibrin. Um 11 Uhr abends Tod.

*Sektionsprotokoll Nr. 27/5 vom 5. III. 1926:* Männliche, gut genährte Leiche von kräftigem Körperbau. Ohren blau, aus Nase und Mund scheidet sich blutige Jauche. Gehirn schlaff. Unmittelbar vor dem Chiasma nervorum opticus rechts an der Hirnbasis unter der Pia mater ein kirschgroßer Blutungsherd. Rechter Streifenhügel geschwollen, hervorstehend, von rötlich brauner Farbe, mit Blutergüssen. Das übrige Gehirngewebe glänzend, ödematos. Brusthöhle: Lungen anthrakotisch, ödematos. Tuberkulöser Verdichtungsherd in der linken Lungen spitze. Herz groß, Herzmuskel außerordentlich welk. Herzähnle dilatiert. Klappensapparato. Bauchhöhle: Die Milz nimmt die ganze linke Hälfte des großen Beckens ein. Größe  $33 \times 18 \times 5\frac{1}{2}$  cm, Gewicht 2300 g. Die Kapsel der Milz ist glatt und eben, die Färbung grauviolett, die Konsistenz weich, die Schnittfläche ist fleischig, es lässt sich viel Pulpa abstreifen. Leber:  $32 \times 20 \times 6$  cm groß, Gewicht 2600 g. Zeichnung verwischt, Konsistenz derb; ödematos. Nieren: links  $13 \times 6\frac{1}{2} \times 2\frac{1}{2}$  cm, Gewicht 230 g; rechts  $12 \times 6 \times 3$  cm, Gewicht 230 g. Konsistenz weich. Die Grenzen zwischen den Schichten undeutlich. An der Oberfläche der rechten Niere befinden sich unter der Kapsel zahlreiche Blutungen. Magen und Darm o. B.

*Leichendiagnose:* Encephalitis acuta corporis striati dextri. Oedema pulmonum et anthracosis. Dilatatio cordis ex degeneratione parenchymatoso. Splenomegalia chronica. Sclerosis hepatis glabra hypertrophicans. Nephritis acuta haemorrhagica.

## Mikroskopische Untersuchung.

*Leber:* Kapsel nicht verdickt. Leberstruktur erhalten. Zwischen den verengten Leberzellbalken liegen etwas erweiterte Capillaren und Venae centrales. Zwischen den Leberzellbalken und in der Lichtung der Capillaren liegen Anhäufungen feiner einkerniger Zellen mit einem dunklen Kern lymphoider Art und Anhäufungen myeloischer Zellen. Zwischen den Zellanhäufungen liegen Riesenzellen (15 bis 40 Mikron). Bei schwacher Vergrößerung 10—15, bei Vergrößerung Oc. 3, Ob. 6, 5 im Gesichtsfeld. Die vorherrschende Form ist rund bis oval, daneben aber treten die bizarrsten Formen auf. Das Zellprotoplasma ist deutlich differenziert, körnig, gut färbar mit Eosin. Stellenweise eingeschlossene Klümmpchen von verdicktem Protoplasma, bräunliches Pigment und rote Blutkörperchen. Der Zellkern erscheint hauptsächlich segmentiert, wir begegnen oft Kernen, die aufeinander geschichtet sind und untereinander zusammengeflossen zu sein scheinen. Das gibt den Eindruck eines monolithen Kerns, so daß die ganze Zelle eher eine Riesenkernzelle (Megakaryocyt) genannt werden könnte. Stellenweise begegnen wir Anhäufungen

von Chromatinpunkten, -stäbchen, -tüpfeln, die eine Sprengelung hervorrufen. In manchen Zellen besteht der Kern aus zusammengedrängten endothelialen verlängerten Kernteilen. Nicht selten begegnet man Stern- oder Spindelformen, man sieht Kerne, die als chromatischer Faden langgezogen sind, und so weiter. Überall bedeutende Verklumpungen von Chromatin, Neigung zur Chromolyse und Pyknose der Kerne. Diese Hyperchromatose, -chromolyse, -pyknose in den einzelnen

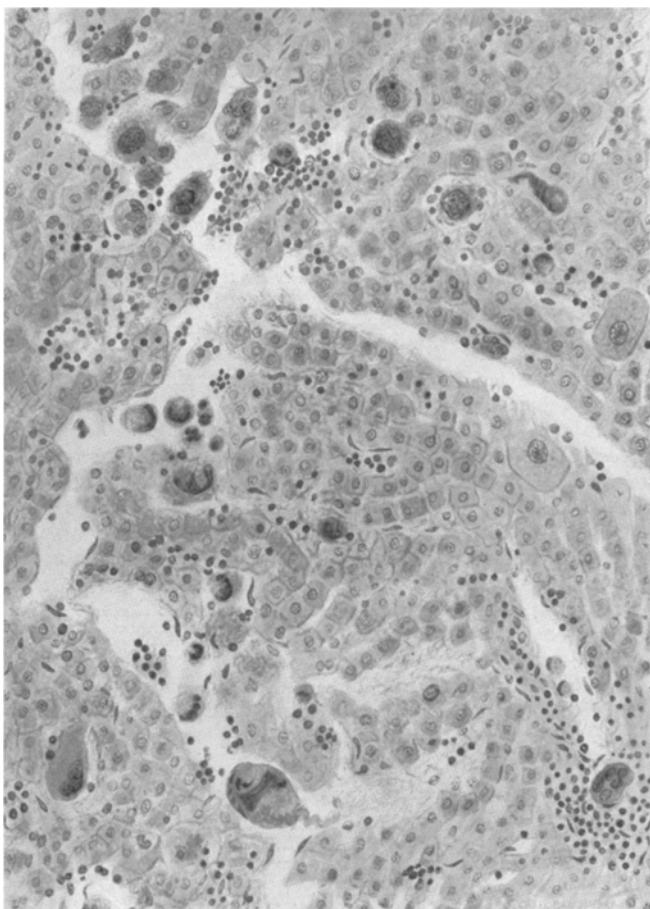


Abb. 1.

Kernen lässt uns diese als pathologisch erscheinen. Die Riesenzellen liegen hauptsächlich in den Capillaren; nicht selten liegen sie eng den Wänden der Gefäße an. Stellenweise bemerkt man an den Zellen das Hervortreten eines hyalinisierten Fortsatzes ohne sichtbare unmittelbare Verbindung mit der Capillarwand (Abb. 1).

*Milz:* Verdickte Balken. Malpighische Körperchen fehlen fast gänzlich. Myeloische Metaplasie ziemlich deutlich. In der Pula polymorphkernige und einkernige gekörnte Zellen und Anhäufungen gelblich-braunen Pigments. In den Gefäßen große Mengen von Riesenzellen, die denen der Leber wohl ähnlich sind,

aber von diesen in Form, Protoplasma und Kernstruktur etwas abweichen; auch sind sie zahlreicher. Hauptsächlich findet man 25—40 mikrongroße Zellen. Sie sind einkernig, zeigen Erythrophagocytose und eingeschlossenes Pigment. Das Plasma ist homogen. Die Kerne weisen einen bedeutenden Polymorphismus auf, sind mit vielen Segmenten versehen und liegen exzentrisch oder zentral. In manchen

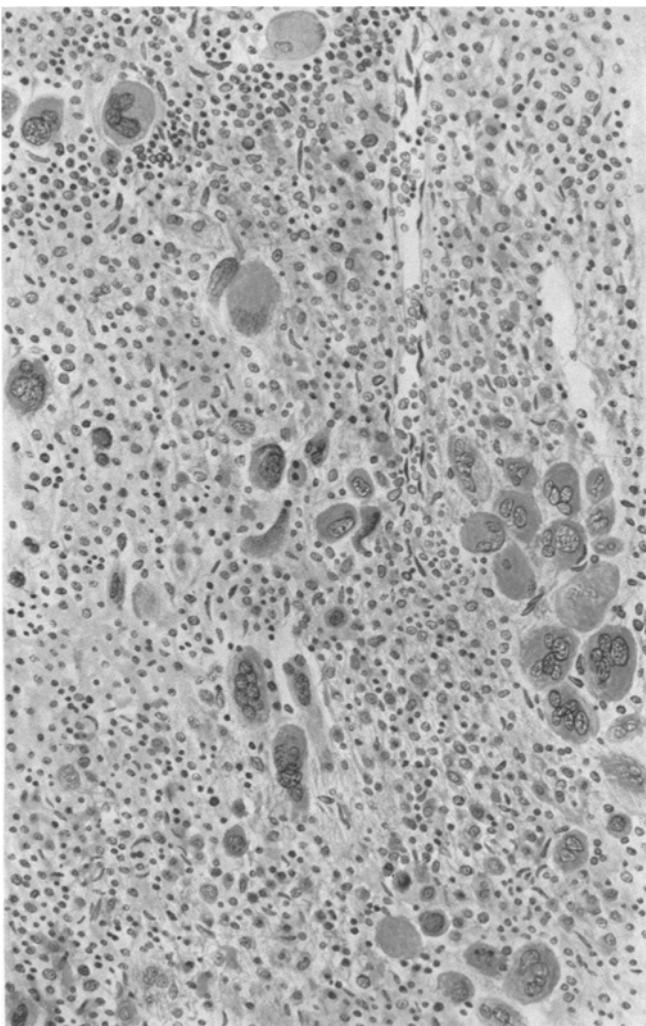


Abb. 2.

Zellen sind die Kerne schlecht färbbar und kaum zu erkennen (Chromolyse). Selten treffen wir völlig kernlose Zellen, die bloß aus einem homogenen, wie hyalinisierten Protoplasma bestehen (Abb. 2). Diese Besonderheiten der Milzriesenzellen, ihr Absterben und die Hyalinose weisen wohl auf eine größere Toxizität des Prozesses in der Milz als in der Leber hin.

*Knochenmark* graurot. Eine mikroskopische Untersuchung der roten Knochenmarkteile zeigte noch viel fetthaltiges Mark. Nur geringe Blutbildungsprozesse ohne irgendwelche pathologischen Erscheinungen.

Die Diagnose wurde auf Grund des morphologischen Bildes des peripherischen Blutes gestellt. Die Leukocytenzahl war mäßig vergrößert, jedenfalls entspricht sie der Aleukämie, aber qualitativ haben wir einen der Myelose entsprechenden Blutbefund: Myeloblasten und Myelocyten neben Erscheinungen der Anämie; mäßige Aniso- und Poikilocytose, regenerative Erscheinungen, wie Polychromasie, basophile Punktierung und kernhaltige Formen der roten Blutzellen. Ein charakteristisches Bild der leukocytären Formel, neben einer außerordentlichen Vergrößerung der Milz und der Leber, wie bei einer typischen myeloischen Leukämie, keine Vergrößerung der äußeren Lymphknoten. Das alles berechtigt uns, diesen Fall zu den atypischen Formen der leukämischen Myelose zu zählen, welche von *Naegeli* und *Hirschfeld* als aleukämische resp. subleukämische Myelose bezeichnet werden.

Die klinische Diagnose wurde durch den Leichenbefund bestätigt. Die vorgefundenen Hirnblutungen erklären die wiederholten schweren Kopfschmerzen und den komaähnlichen Zustand. Ein umfangreicher Blutungsherd am Gehirngrunde unter der Pia mater hatte die akute hämorrhagische Meningo-encephalitis hervorgerufen, die zum Tode führte.

Das Bild des Knochenmarks ist wohl nicht ganz typisch für die Myelose. In den Röhrenknochen ist das Knochenmark graurot, an der Luft wird es ganz rot. *Naegeli* weist darauf hin, daß das Knochenmark nicht immer pyoid aussehen muß, selbst bei typischen Fällen von chronischer myeloischer Leukämie trifft man Färbungen bis zum Dunkelrot, gelegentlich auch Fettmark. Auch andere Autoren beschreiben Fälle mit atypischem Knochenmark. (*Lehndorf, Zack, H. Barth.*)

Die Diagnose wurde auch durch die histologische Untersuchung bestätigt; sowohl in der Milz als auch in der Leber bestand eine „myeloische Reaktion“.

Im *peripheren Blute* sehen wir neben den differenzierten Blutelementen reife Myelocyten und Myeloblasten mit klar ausgeprägter Protoplasma- und Kernstruktur (Nucleoli im Kern) eine Anzahl von Zellen, die von uns früher nach der Leukocytarformel zu den Myeloblasten und Myelocyten gezählt wurden, aber die doch von den letzteren etwas abweichen. Hier sind Zellen vorhanden mit den für Myeloblasten charakteristischen vielen Nucleolen im Kern, aber mit einem stark entwickelten tiefblauen Protoplasma ohne die feine netzartige Struktur des Myeloblastenprotoplasma. Nach *Naegeli* sind es die der Myelose eigenen myeloblastischen Reizzellen. Von diesen Zellen unterscheiden wir Zellen mit einem blauen basophilen Protoplasma, aber mit einem größeren festen Kern. Dieser Kern ist stellenweise aufgetrieben, buckelig, mit einer Tendenz zur Läppchenbildung und Teilung. Nach *Naegeli* könnte man sie als die der subakuten Myelose eigenen Megakaryocyten in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung aus den Myeloblasten bezeichnen, nach *Ferrata* noch genauer als Megakaryoblasten. Einige sind kleiner und gleichen atypischen Myeloblasten. Auch gibt es hier große platte

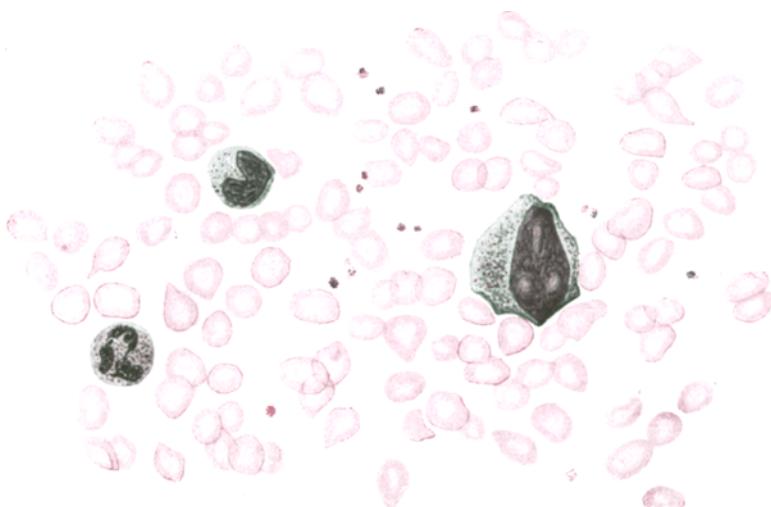


Abb. 3.

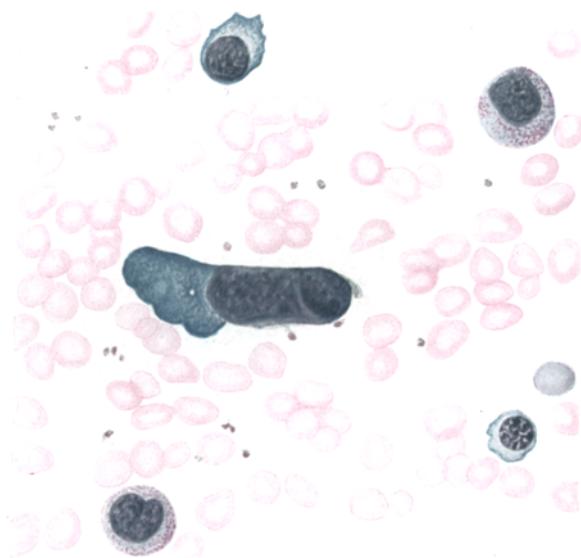


Abb. 4.

Zellen, ovale oder polygonale (36—40 Mikr. groß), mit einem feinen schaumigen, bläulichen Protoplasma, manchmal auch mit einer hellen perinuclearen Zone und mit einer feinen Netzstruktur des ein- oder mehrkernigen Kerns. Ihr Protoplasma hat gewöhnlich eine feine azuophile Granulation. Diese Zellen sind wohl primitiver als die Myeloblasten und stehen auf einer tieferen Entwicklungsstufe. Es könnten Blutgefäßwandzellen (nach dem Schema von Schridde und Naegeli) sein. Das sind noch frühere als die differenzierten Urhämatogenelemente — Lymphoido-

cyten nach *Pappenheim*, Lymphoblasten und Myeloblasten nach *Naegeli*. Vielleicht gehören sie zu den reticulo-endothelialen Elementen (Abb. 3—6).

Also ist das Bild sogar für eine Leukämie zu bunt. Diese Vielfältigkeit der Formen ohne Überwiegen irgendeiner wird augenscheinlich

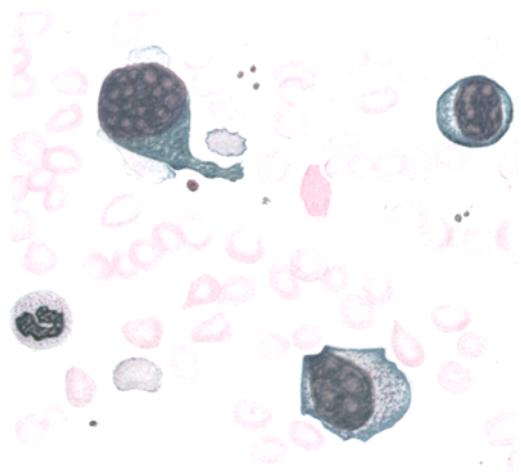


Abb. 5.

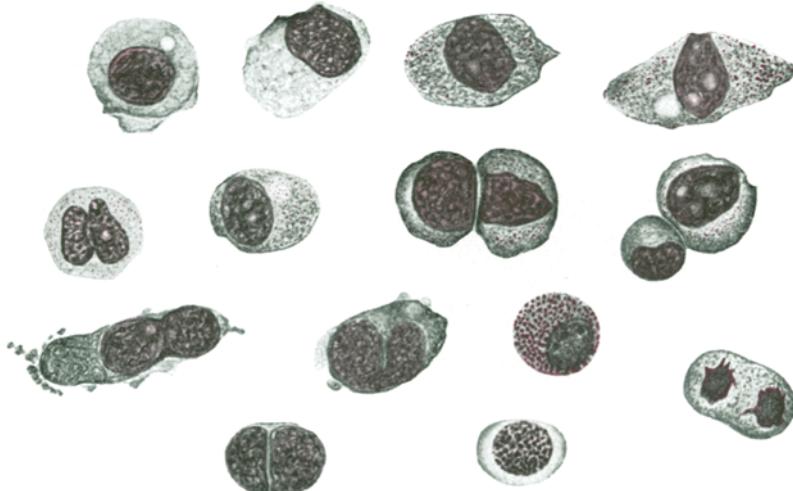


Abb. 6.

gerade durch den trügen chronischen Verlauf des klinischen wie auch des hämatopoëtischen Prozesses bestimmt. Bei stürmisch verlaufender Wucherung, z. B. bei Bluterzeugung in der Remission der perniziösen

Anämie, bei einer akuten myeloblastischen Metaplasie fallen hingegen die einzelnen Stadien und Phasen aus. Als Differentiationsprodukt haben sie bei dem stürmischen Charakter der Metaplasie keine Zeit zu ihrer Ausbildung.

So kann man hier das Auftreten von Megakaryocyten erklären, die im normalen Blute fehlen. Da sie den Myeloblasten entstammen, begleiten sie dieselben und können bei einer myeloischen Metaplasie im myeloischen Gewebe der Milz getroffen werden. Bei akuter Leukämie aber werden sie im Blute nicht vorgefunden. Scheinbar sind mit dem Vorhandensein der Megakaryocyten im Blute in unserem Fall auch die Veränderungen der Blutplättchen verbinden. Diese sind unzweifelhaft an der Erkrankung beteiligt. Oben wurde schon auf die bizarre Form, Buckel, Streifen, Spitzen der Megakaryocyten hingewiesen, die sich höchstwahrscheinlich als Plättchen abschnüren. Die Trombocytenzahl ist höher als im normalen Blut, und sie treten in den verschiedensten Formen auf; staubartig, in Gestalt von Plättchen, die manchmal riesengroß, zuweilen auch verlängert sind. Sie finden sich in den verschiedensten Kombinationen diffus im Plasma verstreut, zu Häufchen und Gruppen angeordnet und so weiter. Bei den roten Blutkörperchen haben wir in den mannigfachsten Altersstufen der Embryoblasten das vollständige Bild der hämatopoëtischen Entwicklung vor uns. In bezug auf den Ursprung der Riesenzellen, die von einigen Autoren bei Leukämie oder aleukämischer Myelose in verschiedenen Geweben gefunden worden sind, gibt es im Schrifttum weder eine einheitliche noch eine bestimmte Ansicht.

Wucherungen von Riesenzellen sind von einigen Autoren in myeloischen Geweben wie auch unabhängig davon gefunden worden. So haben Goldschmidt und Isaak in der Milz, in den Capillaren der Leber und im Knochenmark bei einer klinisch festgestellten schweren Anämie mit vergrößerter Milz und Leber große Mengen von Riesenzellen bei fehlenden leukämischen Verwandlungen der Gewebe gefunden. Die Riesenzellen lagerten sich in den Capillaren der Leber und in dem Milzsinus und wurden vom Autor als den Endothelzellen entstammend betrachtet.

Im Fall Ewald (eigenartige Form akuter Leukämie, die Ewald als Reticuloendotheliose zu bezeichnen vorschlägt) sind in allen mikroskopisch untersuchten Organen Anhäufungen von Riesenzellen festgestellt worden.

*Blutbefund:* 95% primitiver weißer Blutkörperchen, jünger als Myeloblasten. Zellen reich an Protoplasma, Kern rundlich-oval mit mehreren Nucleoli. Ein Teil der zahlreichen großen Zellen in der Pulpa war polygonal und mit Fortsätzen versehen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit den Reticulumzellen standen. In der Leber waren manche durch Fortsätze mit Sternzellen verbunden. Im Knochenmark, das fast ausschließlich aus Riesenzellen bestand, trat besonders klar ihre Abstammung von den Reticulumzellen hervor. Das Abschnüren der Zellen von dem Reticulum, zahlreiche Übergänge der typischen Reticulumzellen bis zu den isolierten Riesenzellen lassen nach der Ansicht des Autors die Frage über den genetischen Zusammenhang der Riesenzellen mit den Reticulumzellen zweifellos bejahen. Syssak und Tschernajewa haben in einem Falle lymphatischer Leukämie Wucherungen des Reticuloendotheliums in Milz und lymphatischen Drüsen neben Riesenzellen mit 2—6 Kernen in Milz, Leber, Knochenmark und in

den Lymphdrüsen gefunden. Die Autoren lassen die Möglichkeit ihrer lokalen Entstehung zu, wie auch ihrer embolischen Übertragung aus dem Knochenmark.

Selbstverständlich erscheint die Frage über den Ursprung der Riesenzellen bei myeloischer Metaplasie des Gewebes wie in unserem Falle viel komplizierter.

So hat z. B. *Barth* in einem jüngst beschriebenen Fall große Mengen von Riesenzellen, die nach ihrer Beschreibung den unsrigen gleichen, bei einer myeloischen Leukämie mit myeloischer Umwandlung des Gewebes der Milzpulpa und einer myeloischen Reaktion in anderen Organen gefunden. Die Endothelzellen dieser Organe wuchern, schwollen an und nähern sich dem Aussehen nach den Riesenzellen. Dabei stellt er einen wesentlichen Unterschied fest zwischen den gefundenen Riesenzellen und den Megakaryocyten des Knochenmarks sowohl im homogenen kernfreien Protoplasma als auch in der Struktur des Kerns und stellt neben einer Endotheliose eine myeloische Umwandlung des Gewebe fest. *Barth* erörtert 2 Möglichkeiten: entweder sind die wuchernden Endothelzellen die Stammzellen, aus denen sich das myeloische Gewebe entwickelt, oder die Riesenzellen sind das Produkt eines gewissen Reizes des Endothels, hauptsächlich der Kerne, hervorgerufen durch dasselbe Gift wie auch die Leukämie.

Nach der Arbeit von *Barth* erschien die von *Koerner*, der einen Fall von akuter Myeloblastenleukämie beschreibt. Die mikroskopische Untersuchung hatte in diesem Fall neben einer myeloischen Umwandlung des Gewebes eine auffallende Menge von Riesenzellen in verschiedenen Geweben gezeigt. Im Gegensatz zu *Barth* ist *Koerner* geneigt, in diesen Riesenzellen Megakaryocyten, d. h. blutbildende Elemente, zu sehen.

Das Vorhandensein von Übergängen und eine Verwandtschaft zwischen den Riesenzellen und den lokalen Zellen veranlassen ihn, ihre autochthone Entstehung anzunehmen. Die Möglichkeit lokaler Bildung von Knochenmarkzellen ergibt sich nach seiner Meinung daraus, daß in diesem Falle eine Leukämie vorhanden ist. Die Organe, welche sich im Zustande myeloischer Reaktion befinden, scheinen die embryonale Fähigkeit der Blutbildung wiederzugewinnen. In dem beschriebenen Falle aber befinden sich auch die Riesenzellen hauptsächlich in den Organen (Milz, Leber, Lymphknoten), welche bei Leukämie hämatopoetische Funktionen wiederzugewinnen scheinen. Bezüglich der Riesenzellen in der Leber hält er die Entstehung für unwahrscheinlich, da zwischen den lokalen leukämischen Elementen und den Megakaryocyten große Unterschiede bestehen und auf den ersten Blick die Verwandtschaft zwischen den Riesenzellen und den lokalen Zellen fehlt. Er läßt bei der Leber sogar die Möglichkeit einer embolischen Einschleppung aus dem Knochenmark zu, das in diesem Falle an solchen Zellen besonders reich ist. Somit trägt die Frage über den lokalen Ursprung der beschriebenen Zellen aus den lokalen endothelialen Elementen den Charakter einer Vermutung, für die der Autor keinen erschöpfenden Beweis findet und von denen er glaubt, daß sie nicht jeder Kritik gewachsen sei.

Zur Frage über den Ursprung der Riesenzellen äußern sich also mit Bestimmtheit nur die Autoren, die mit vollster Sicherheit die Riesenzellen mit den lokalen reticulo-endothelialen Elementen in ursächliche Verbindung bringen können.

Aber auch bei gleichzeitigem Auftreten der Reticuloendotheliose mit myelischen Gewebsumwandlungen wird es schwer, die Abhängigkeit zwischen diesen Erscheinungen festzustellen.

Während die erwähnten Verfasser die Endotheliose auf Grund des histologischen Bildes feststellen, wobei sie Übergänge von Riesenzellen zum wuchernden Endothel erkennen und den entstehungsgeschichtlichen Zusammenhang zwischen den Riesenzellen und den örtlichen Zellen klar feststellen können, haben wir in unserem Falle keine genügenden Gründe, eine Endotheliose histologisch nachzuweisen. Wir haben weder ein Bild endothelialer Wucherungen noch das Bild eines genetischen Zusammenhangs zwischen den endothelialen und den Riesenzellen. Wir können nur aus rein mechanischen Zusammenhängen den Übergang vom Endothel zu Riesenzellen vermuten — dies sind zufällig vorgefundene hyalinisierte Pseudopodien, welche als Zellenfortsätze dienen, das enge Anliegen einzelner Riesenzellen an die Wände der Gefäße, ihre Lagerung im Innern der Gefäße usw. *Im Gegensatz zu den angeführten Autoren, die mit keiner vollen Sicherheit in diesen Zellen Megakaryocyten erkennen, sind wir geneigt, diese Zellen auf Grund ihrer morphologischen Eigen tümlichkeiten für Megakaryocyten zu halten; wir setzen sie dabei mit den myeloischen Herden in Zusammenhang, mit Herden von Blutbildung außerhalb des Knochenmarks und dies umso mehr, als wir in den myeloischen Geweben Übergänge zu den Riesenzellen sehen.*

So haben wir blutbildende Herde in der Milz, die alle blutbildenden Gebilde enthalten, bis zu den spezifischen, dem Knochenmark eigenen Megakaryozyten. Das zeigt die völlige Übereinstimmung mit dem blutbildenden Gewebe des Knochenmarks. Andererseits haben wir im Blute das eben beschriebene bunte Bild der leukämischen Blutbildung, an dem das Knochenmark der Röhrenknochen fast gänzlich unbeteiligt bleibt. Wir finden hier Myeloblasten, Myelocyten, als Sproßformen des myeloblastischen Systems, verschiedenartige Erythroblasten bis zu den Megaloblasten, wir sehen auch deutliche Veränderungen der Blutplättchen wie auch eine große Lymphocytenmenge.

Wahrscheinlich hat die Milz die myeloblasten-, megakaryozyten-, lymphoblasten-, ja vielleicht sogar die erythroblasten- und thrombocytenbildende Funktion übernommen. Das ergibt das Bild einer pathologischen embryonalen Blutbildung, bei der die ganze blutbildende Funktion des Knochenmarks auf die Milz übergegangen ist.

Was die Entstehung dieser blutbildenden Herde anbelangt, so gibt uns das histologische Bild keine genügende Erklärung für ihre Entstehung aus dem Gefäßendothel oder aus den Reticulum- oder adventitiellen Zellen.

Andererseits haben wir im Blut Zellen, die wir als reticulo-endotheliaale Zellen ansehen müssen, und das berechtigt uns zu sagen, daß wir hier eine Hämatopoëse haben, die den reticulo-endothelialen Elementen nahe steht. Dasselbe hebt auch *Ewald* in seinem Falle hervor.

Endlich erlaubt uns das im strömenden Blut beobachtete Auftreten von Bestandteilen des Blutes, die den reticulo-endothelialen Zellen ent-

stammen, hier ein Bild der pathologischen extramedullären Blutbildung zu sehen und die myeloische Metaplasie der Milz und teilweise auch der Leber als eine hämatopoëtische Reticulo-endotheliose zu betrachten.

Während wir im Begriffe waren, die Untersuchung des vorerwähnten Falles zu beenden, wurden in das Ukrainische pathologisch-anatomische Institut zwecks histologischer Untersuchung Stückchen einer operativ entfernten Milz eingesandt; dies Material erweckte bei der Untersuchung unsere Aufmerksamkeit in so hervorragendem Maße, daß wir es für angebracht halten, auch über diesen Fall kurz zu berichten:

*Vorgeschichte:* Patientin M. G. wurde am 28. II. 1928 in die Klinik aufgenommen; sie klagte über stechende Schmerzen und eine Geschwulst im linken Epigastrium. Sie war seit einem Jahre krank. Keine Infektionskrankheiten, Tuberkulose oder Lues. *Aufnahmefund:* 48 Jahre alt, herabgesetzter Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Herztöne gedämpft. Lungen o. B. Bauch aufgetrieben. Bei der Betastung wird eine enorme Vergrößerung der Milz festgestellt, deren unterer Rand nur 2 Querfinger über der Crista ilei steht. Die Milz fühlt sich derb an, ist glattrandig, abgerundet und eben. Die Leber ist nicht palpabel. Temperatur blieb während des Aufenthaltes im Spital normal. Blutuntersuchung vor der Operation: Erythrocyten 4 270 000. Weiße Blutkörperchen 23 000. Hämoglobin 40% nach *Talquist*. Leukocytäre Formel: Neutrophile 58%, Lymphocyten 28%, Mononucleäre und Übergangsformen 6%, Eosinophile 2%. Basophile und Reizzellen kommen vereinzelt vor. Verschiebung der leukocytären Formel nach links bis zu den Myelocyten (5%) und Myeloblasten (1%). Man trifft zahlreiche stark übersegmentierte Neutrophile. Die Erythrocyten sind teilweise anämisch. Mikro- und Poikilocyten in geringer Zahl vorhanden. Polychromatophile Erythrocyten und Makrocyten, Normoblasten und polychromatophile Erythroblasten stellenweise vorhanden. Reste der Kernsubstanz sind selten in den Erythrocyten als Jolly-Körperchen zu finden. *Bizzozero*-Plättchen liegen in vermehrter Anzahl vor.

9. III. Splenektomie. Die Milz wog 3000 g. Sie war 36 cm lang, 21 cm breit und 11 cm dick. Die Färbung auf dem Schnitt dunkelkirschfarbig. Derbe Konsistenz. Ausgedehnte Verwachsungen der Milz mit den benachbarten Geweben und Organen. Nach der Operation wurde der Puls schwächer und die Kranke starb unter zunehmender Herzschwäche.

Stückchen der herausgenommenen Milz wurden in absolutem Alkohol fixiert und samt Blautausstrichen, die in einem Gemisch von Äther und absolutem Alkohol fixiert waren, dem Ukrainischen pathologisch-anatomischen Institut übersandt.

Die mikroskopische Untersuchung der Gefrier- und Celloidinschnitte zeigte neben einer myeloischen Umwandlung des Milzgewebes auch das Vorhandensein einer großen Anzahl von Riesenzellen, die den oben geschilderten sehr ähnlich waren (Abb. 7). Der Gehalt an Riesenzellen war an einigen Stellen bedeutender, an anderen wieder geringer. Stellenweise erschien das Reticulum größer, mehr dem kollagenen Gewebe ähnlich, und an solchen Stellen liegen große Anhäufungen von Riesenzellen. Unter den myeloischen Elementen sieht man eine beträchtliche Menge mononuklearer und polymorphkerniger Zellen mit eosinophiler Granulation. In der Milzpulpa als Spuren früherer Infarkte pigmentierte kleine Narben. Diffuse myeloische Umwandlung der gesamten Pulpa; Anhäufungen von lymphatischen Elementen inmitten eines zarten und dichten Reticulums um kleine Arterien

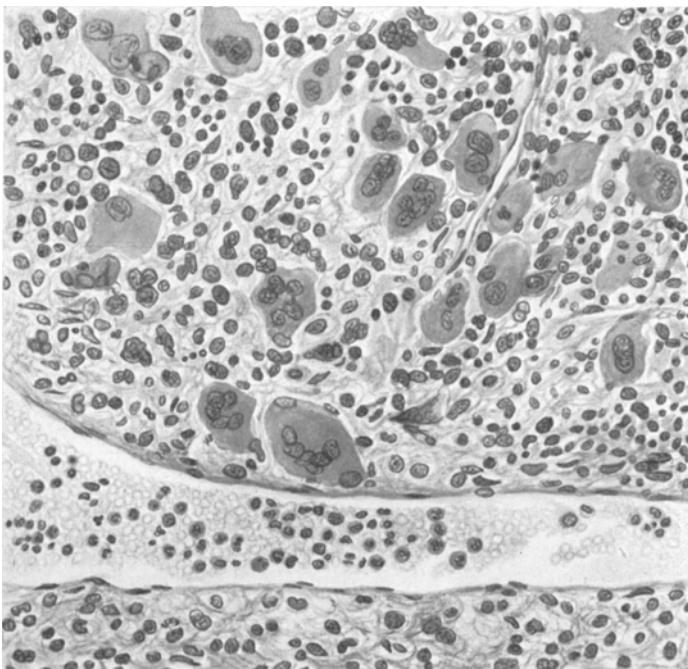


Abb. 7.

herum; diese Elemente sind wohl rudimentäre Malpighische Körperchen. In derartigen Anhäufungen kommen hier und da auch kleine Herde hyalinen Gewebes vor (Abb. 8). Echte alte Malpighische Körperchen fehlen völlig. Es sind viele kavernöse Venen vorhanden. Diese sind von normalem Endothel ausgekleidet. In dem Sinus liegen Gruppen myeloischer Elemente und Erythrocyten. In den Bezirken, welche dem derben verdickten Reticulum entsprechen, fehlen die Sinus. Das Protoplasma und die Kerne der Riesenzellen zeigen Neigung zur Nekrobiose. Man trifft auch vereinzelte absterbende Zellen mit homogenem Protoplasma und Karyolysis an.

Der normale Bau der Milz war also weitgehend verändert. Neben einer myeloischen und riesenzelligen Metaplasie besteht noch eine gewisse Neigung zur Verdickung des retikulären Gerüstes und ein deutlich ausgeprägtes Absterben und sichtbarer Untergang der Riesenzellen. In beiden Fällen sahen wir eine zum gleichen

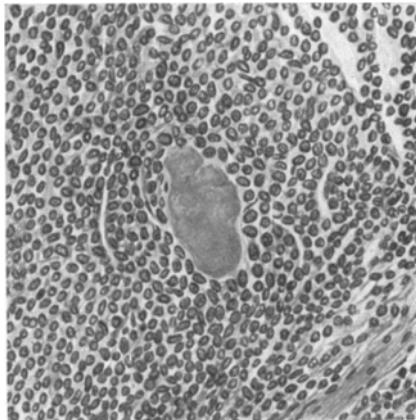


Abb. 8.

Typus gehörende riesenzellige Form der myeloischen Umwandlung der Milz neben einem subleukämischen hämatologischen Blutbilde, welches ganz deutlich zutage trat. Der Unterschied zwischen den beiden Fällen besteht aber darin, daß in letzterem die Abweichung der Blutbildung und ihre Annäherung an den embryonalen Typus keine so tiefgreifende war wie in dem ersten. Das Blutbild erscheint nicht so bunt und es fehlt die Vielgestaltigkeit der einzelnen Zellen, die mit dem Ausbleiben einer Neigung zur Differenzierung im 1. Falle den stürmischen Verlauf des Vorganges kennzeichnen.

Im 2. Falle läßt sich im histologischen Bilde der Milz eine weitere Eigentümlichkeit nachweisen, die ihn von dem 1. Fall unterscheidet: die lymphocytäre Reaktion und das Vorhandensein von lymphoiden Herden in Form von rudimentären Malpighischen Körperchen. Dies ist aber ein Zeichen des Kampfes des Organismus gegen die auf ihn einwirkenden Schädlichkeiten, bedeutet also einen weniger bösartigen Verlauf im Vergleich zu dem 1. Fall. Wir sehen also im 1. Falle einen bösartigen stürmischen Krankheitsverlauf, der mit schweren hämatologischen Veränderungen einherging und unaufhaltsam zum Tode führte, während der Prozeß im 2. Falle ein langsamer war. Es liegen Anzeichen eines Widerstandes vor und ein gewisses Bestreben, die Unfähigkeit eines blutbildenden Organes durch Umwandlung eines anderen auszugleichen.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Prof. Akademiker Dr. med. *N. F. Melnikow-Raswedenkow* und Herrn Prof. Dr. med. *S. L. Ehrlich* für die mir erwiesene Anleitung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

---

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Barnewitz*, Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 27. — <sup>2</sup> *Barth*, Virchows Arch. **256** (1924). — <sup>3</sup> *Goluboff*, Vrač. Dělo (russ.) **1924**, Nr 1/2. — <sup>4</sup> *Ewald*, Dtsch. Arch. klin. Med. **138** (1922). — <sup>5</sup> *Ewald*, Dtsch. Arch. klin. Med. **142** (1923). — <sup>6</sup> *Frank*, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe **2**. Berlin 1925. — <sup>7</sup> *Hirschfeld*, Die Erkrankungen der Milz. Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin 1920. — <sup>8</sup> *Koerner*, Virchows Arch. **259**, 3, Schlußheft. — <sup>9</sup> *Mnazaranoff*, Russk. Klin. **1924**, Nr 6. — <sup>10</sup> *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Berlin 1923. — <sup>11</sup> *Pick*, Med. Klin. **1924**, H. 40/41. — <sup>12</sup> *Schilling*, Qualitat. Blutlehre. 4. Aufl. Jena 1924. — <sup>13</sup> *Lubarsch*, Pathol. Anatomie der Milz. Handb. d. spez. Path. Anat. u. Histol. **1**, Tl 2. Berlin 1927. — <sup>14</sup> *Syssak* und *Tschernjajewa*, Ukrain. med. Arch. **2**, H. 1/2 (1928).
-