

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad. — Direktor: Prof. Dr. A. I. Moissejew.)

Eine eigenartige Form der Knochenmarkssystemerkrankung mit Osteosklerose.

Von

Dr. A. A. Wassiljeff.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1928.)

Diese Bezeichnung bin ich gezwungen, einem in unserem Institut bei der Autopsie beobachteten Falle zu geben, den, nach dem Charakter der Veränderungen, es nicht gelang, in irgendeine Gruppe der aus der mir zugänglichen einschlägigen Literatur bekannten Erkrankungen einzureihen.

Kurze Krankengeschichte: S—off, Schwarzarbeiter, 30 Jahre alt. Im Jahre 1920/21 im Militärdienst, überstand während dieser Zeit Fleck- und Rückfallfieber. Von 1922 an Beginn von Gelenkschmerzen in den unteren Extremitäten. Gelenkschwellung lag nie vor. 1925 Ruhrerkrankung. Während dieser ganzen Zeit hörten die Schmerzen in den Beinen nicht auf. 1926 Grippeerkrankung, seitdem verstärkte Schmerzen in den unteren Gliedmaßen, wozu noch Schmerzen in der rechten Seite und in der Kreuzgegend kamen. Ärztliche Untersuchung ergebnislos. In diesem Zustand arbeitete er bis Ende 1926. Im Jahre 1926 hatte er im Laufe einer Woche Blutungen aus den Harnwegen, insbesondere bei der Defäkation. Dann hörten die Blutungen auf. Wurde am 3. I. 1927 in die Medizinische Klinik der Militär-Medizinischen Akademie (Direktor: Prof. Granstroem) mit Klagen über Schmerzen in den Knochen und Gelenken, über starke Schwäche, Verstopfung und Schwindel aufgenommen. Konnte sich fast gar nicht bewegen. Objektiv: ausgeprägte Blässe der Schleimhäute, unternährt, Lymphknoten undeutlich, Lungen o. B., Atmung 26, Puls 120—130, Herz etwas vergrößert, Zunge belegt, etwas trocken. Leber zwei Fingerbreit unter dem Rippenrande tastbar. Milz um zwei Fingerbreit vergrößert. In den Faeces keine Wurmeier. Harn: spez. Gewicht 1022, in dem Niederschlag amorphe harnsäure Salze, rote und weiße Blutzellen. Temperatur vom 3. bis 10. I. zwischen 37—38°. Blutuntersuchung am 3. II.: Hämoglobin 38%, Erythrocyten 1930000, Leukocyten 11450. Färbeindex 1,0. Leukocytenformel: Neutrophile 66%, darunter junge und Myelocyten 14%, stäbchenförmige 35%, segmentierte 17%, Lymphocyten 23%, Monocyten 11%. Von seiten des roten Blutes: Anisocytose, Poikilocytose, Normoblasten. Blutplättchen 28950. Die nachfolgenden Blutuntersuchungen zeigten Abnahme des Hämoglobins bis 35% und der Erythrocytenmenge bis 1200000. Die Leukocytenformel wie oben. Ein Tag vor dem Tode 300 ccm Blut transfundiert. Der Kranke starb mit einer unbestimmten Diagnose, welche sich der Anämie mit Thrombopenie zuneigte. Nach 18 Stunden Leichenöffnung.

Auszug aus dem Befundbericht vom 11. II. 1927: Hautdecken und sichtbare Schleimhäute blaß. Auf Bauchfell, Herzüberzug und Schleimhaut des Dünndarms, insbesondere an der Valvula Bauhini, punktförmige Blutungen. Lymph-, Hals- und Gekröseknoten bohnengroß, hellrosa-gelblich, weich. Bronchiallymphknoten bis zur Größe einer großen Bohne, mit Kohleablagerung und weißlicher Sprenkelung im Durchschnitt. Lungen stark ödematös. Beide Lungen auf dem Durchschnitt mit graulichen, kaum wahrnehmbaren submiliaren Knötchen gleichsam bestreut. Leber etwas vergrößert, im Schnitt hellrosa-gelblich. Milz $20 \times 15 \times 8$, etwas mürbe, Kapsel nicht gespannt, aber glatt. Auf dem Durchschnitt dunkelrot. Bälkchen und Knötchen für das bloße Auge nicht unterscheidbar. Von der Schnittoberfläche lässt sich fast reines Blut abschaben.

An der Innenseite der harten Hirnhaut breite, dünne, gut anhaftende Häute von rostigorange Farbe.

In der Pia einzelne frische kleine Blutungen. Hirnsubstanz etwas ödematös.

Knochenmark der Epiphysen der Oberschenkelknochen und des 9. Brustwirbels grau-hellrosa, trocken, krümelig. Das Knochenmark des Oberschenkels ist insgesamt von Knochenlamellen durchdrungen, gleichfalls von grau-hellrosa Farbe. In den übrigen Organen erwies man trotz der sorgfältigsten Besichtigung keine Veränderungen.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis universalis. Pachymeningitis haemorrhagica chronica. Osteosclerosis diffusa.

Mikroskopische Untersuchung:

Knochenmark des Brustbeins. Im entkalkten Präparat: Knochenbalken im Vergleich mit einem normalen Brustbein sehr stark entwickelt. Knochenmark fast gänzlich durch große einkernige Zellen ersetzt, die in Form von runden Haufen, z. T. in Form von Durchschichtungen liegen. Form der Zellen äußerst verschiedenartig. Dort, wo kleine Anhäufungen blasiger Zellen liegen, sieht man sie deutlich die mit Endothel bekleideten und mit Blut gefüllten Capillaren anliegen. Diese Zellen 5—10 mal größer als ein kleiner Lymphocyt. Ihre Kerne rund, chromatinarm, mit 1—2 Kernkörperchen. Stellenweise bilden diese Zellen ringförmige Figuren, die aus zylinderförmigen Zellen aufgebaut sind und an Drüseneipithel erinnern, aber es fehlen in diesen Bezirken die Lichtungen, die Zellen berühren sich entweder mit ihren Spitzen, oder das Zentrum ist mit einer ähnlichen Zelle, aber von runder Form ausgefüllt. Der Leib dieser Zellen stellenweise hell durch Zonen gleichmäßig rosa gefärbt, stellenweise schwammig und erscheint bei $1/12$ Ölimmersion gleichsam von einem Netzchen feiner Fasern durchdrungen. Fast in allen oberflächlichen Schichten sind diese Zellenherde von dünnen spindelförmigen Zellen umgeben, welche sie von dem Knochenmarksgewebe abgrenzen. Knochenmark in kleinen Abschnitten zwischen den beschriebenen Zellen erhalten im Zustand der Hämatopoiese. In einigen Abschnitten der oberflächlichen Teile des Knochenmarks begegnet man ebensolchen vakuolisierten Zellen in den Capillaren.

In den tiefen Schichten des Brustbeins ist gleichfalls fast das ganze Gewebe des Knochenmarks durch neugebildete Zellen von verschiedenartigster Form ersetzt. Ein Teil lagert sich in Form großer Schichten oder Stränge, die vorzugsweise aus ovalen ausgezogenen und spindelförmigen Zellen bestehen, die fest aneinander anliegen. Die Grenzen zwischen ihnen sieht man in Form von rosa-farbenen Streifen, die jede Zelle konturieren. Der andere Teil der Zellenanhäufungen besteht aus einzeln liegenden Zellen von runder und ovaler Form. Diese Zellen sind 10—15 mal größer als ein kleiner Lymphocyt. Hier sind die Herde und die Schichten der neugebildeten Zellen ebenso wie in den oberflächlichen Schichten des Sternums von den Knochenmarkselementen durch feine einkernige spindel-

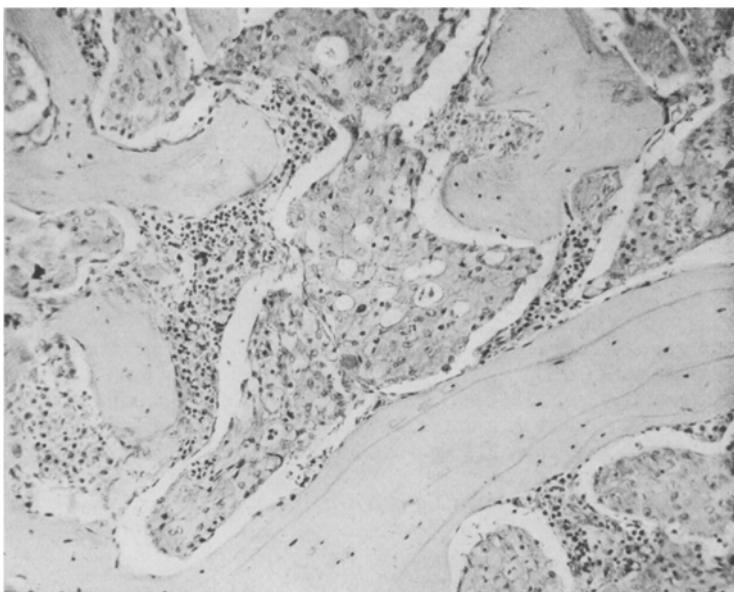


Abb. 1. *Brustbein.* Das Knochenmark in Form einzelner Herde von Blutbildung erhalten. Der übrige Teil des Knochenmarks ist durch neugebildete helle und vakuolisierte Zellen ersetzt. Celloidinpräparat. Färbung mit Eisenhämatoxylin. Obj. 3 c. Ok. 6. Fokalentfernung 20 cm.



Abb. 2. Vakuolierte Zellen im Knochenmark des Brustbeins und Vakuolenverwandlung der Adventitiazellen des Capillars. Färbung nach W. Gieson. Obj. 1/12. Ok. 4.

förmige Zellen abgegrenzt. Ein Teil der neugebildeten Zellen geht gleichsam in die Adventitiazellen der Capillargefäße oder unmittelbar in das Reticulumgewebe des Marks über, indem sie sich durch ihre Fortsätze mit ihm verbinden.

In der Mehrzahl der neugebildeten Zellen befindet sich ein großer chromatinärmer Kern mit 1—3 Nucleoli.

Das Chromatinnetz färbt sich sehr schwach. Das Protoplasma dieser Stellen stellt sich bei kleiner Vergrößerung gleichfalls homogen rosafarben, größtenteils aber vakuolisiert dar, weil es durch ein Netz durchdrungen ist, das sich mit Eosin rosa färbt. Die Zwischenräume zwischen den Maschen dieses Netzes bleiben fast ungefärbt. Ein anderer Teil der Kerne hat die Gestalt von Bläschen oder von Ringen mit dünnem Chromatinsaum, und an der Peripherie des Kernes liegen Kernkörperchen.

Die Kerne der ovalen und runden Zellen, die getrennt voneinander sowohl in den Lichtungen der Gefäße als auch unter den Knochenmarkelementen liegen, zeigen die verschiedenartigsten Formen: kleine eckige Kerne, die zu einem Pol der Zelle abgedrängt sind mit großen Chromatinmengen, andere Kerne sind unregelmäßiger Form und enthalten fast kein Chromatin, in einigen Zellen fehlen die Kerne gänzlich. Es kommen Zellen in Form von Blasen vor mit kleinen, an der Peripherie erhaltenen Netzen. In den anderen Abschnitten ist zwischen den Knochenbalkchen und den Anhäufungen der neugebildeten Zellen das Knochenmark erhalten, welches aus Lymphocyten, neutrophilen Polynukleären, Myelocytes und Hämocytoblasten usw. besteht. Megakaryocyten fehlen. Es fehlen auch Osteoclasten. Neben der starken Knochenbildung sieht man stellenweise eine unerhebliche Resorption der Knochenbalken. Mitunter sieht man zwischen dem blutbildenden Knochenmark einzelne in Gruppen gelagerte Zellen, die dem Typus nach den oben beschriebenen Zellen von sternförmiger Gestalt ähnlich sind, einen kompakten kleinen oder bläschenförmigen Kern enthalten, aber ein ebensolches wabenförmiges Protoplasma besitzen, das sich durch seine Fortsätze mit dem Reticulumgewebe verbindet. Zwischen einigen Herden der neugebildeten Zellen begegnet man einzelnen Bezirken, in welchen polymorphe Leukocyten oder Myelocytes sich befinden, die gleichsam von den vakuolisierten Zellen umschlossen sind. In den Gefäßlichtungen Anhäufungen vakuolierter Zellen (3—20 Stück). In allen Abschnitten des Knochenmarks enthalten einige von den vakuolisierten Zellen vereinzelte Erythrocyten und zuweilen kleine Körnchen bräunlichen Pigments. Die neugebildeten vakuolisierten Zellen liegen vorzugsweise in den gefäßreichen Abschnitten des Knochenmarks, wo sie den Gefäßen unmittelbar anliegen und gleichsam in ihre Wandungen übergehen, gleichfalls sieht man Anhäufungen vakuolierter Zellen an der Peripherie der kleinen Capillaren, wobei man oft den Übergang der hyperplasierten Adventitzellen in die neugebildeten Zellen wahrnehmen kann.

Färbung mit Sudan III von Gefrierschnitten und Ausstrichen. Nach der Entkalkung mit 5 proz. Salpetersäure im Laufe von 2—3 Tagen wurde das Präparat in Gelatine eingebettet und auch ohne Einbettung in Gelatine gefroren und der Färbung mit Sudan III in 70 proz. Alkohol im Laufe von 20 Minuten und in 50 proz. Alkohol 12 oder 24 Stunden im Thermostat bei 37° unterworfen. Nach der Fixation in Formol färbten sich die neugebildeten Zellen in allen Fällen sowohl in Ausstrichen als auch in Gefrierschnitten gelblichrosa, aber es fanden sich keine Fetteinschlüsse in den Zellen. Bei Betrachtung mit starker Vergrößerung zeigte das Protoplasma eine ebensolche Vakuolenstruktur wie bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung, nur mit dem Unterschiede, daß dieser Vakuolenaufbau ein zarteres und gleichmäßigeres Ausschen hatte. In den einzelnen Zellen vom Typus der neugebildeten, welche näher zum Endothel der Gefäße oder zur Peripherie der Alveolae lagen, konnte man kleine, wenig zahlreiche Fettropfen beobachten, die mit Sudan gefärbt waren, aber daneben blieb die Wabenform dieser Zellen doch bestehen, und die in ihnen eingeschlossene Substanz wurde nicht von Sudan III gefärbt.

Die Färbung nach van Gieson. In der Knochenmarksubstanz färbten sich nur einzelne bindegewebige Fasern rot. Die Grenzen der neugebildeten Zellen, richtiger gesagt, ihre Peripherie, färbte sich mit Fuchsin rotgelblich. Die Netzstruktur des Zellprotoplasmas färbte sich auch rotgelblich, indem sie an die Färbung der subkollagenen Fasern erinnerte. Die Abschnitte des Protoplasmas in den Maschen des Netzes wurden mit Pikrinsäure nur schwach gelblich gefärbt.

Die Färbung nach Foot, Bielschowski-Maresch, Heidenhain und Mallory. Bei der Färbung mit allen diesen Methoden erhielt man ein gänzlich ähnliches Bild. Zwischen den neugebildeten Zellen sah man in der Mehrzahl der Fälle feine, sich versilbernde und nach *Mallory* sich blau färbende Gitterfasern, welche gleichsam die einzelnen Zellen oder Zellgruppen umgaben. In einem Teil der Zellen, insbesondere von zylindrischer und ausgezogener Form, zeigten sich Protoplasmaabschnitte, welche öfter näher dem Kern anlagen und sich bei Versilberung schwarz und bei *Mallory* bläulich färbten. Das intraplasmatische Netz, welches sich mit Eosin rot färbierte und den Eindruck der Vakuolenstruktur schuf, färbte sich sowohl bei der Silberimprägnation als auch bei der *Mallory*-Färbung schwarz oder bläulich. Außerdem zeigten sich in einem Teil der Zellen kleine runde Einschlüsse, die mit Silber imprägniert wurden.

Färbung mit Neutralrot, Nilblausulfat, nach Ciaccio, Dietrich (saures Hämatoxylin), J.-Kal., Gent.-Violett. Irgendwelche Einschlüsse, die sich mit den genannten Methoden färben ließen, konnten nicht nachgewiesen werden. Fettzellen sind im Knochenmark des Sternum nirgends festgestellt.

In den dünnwandigen Peristgefäßeln sind ganze Pfröpfe aus vakuolierten Zellen. Die Adventitiazellen einiger Gefäße weisen gleichfalls eine ziemlich eigenartige Veränderung auf; ein Teil ist vergrößert, von ovaler oder runder Form, der andere Teil hat außerdem noch ein vakuoliertes Protoplasma, ähnlich den neugebildeten Zellen im Knochenmark.

Das Knochenmark des 9. Brustwirbels und der Epiphysen des Oberschenkels zeigen dasselbe Bild.

Der Knochen und das Knochenmark des unteren Drittels des Oberschenkels. In den großen Knochenkanälen, näher zum inneren Abschnitt des Knochens, ist blutbildendes Knochenmark enthalten, zwischen dem man einzelne Gruppen neugebildeter runder und eiförmiger vakuolisierte Zellen zu 5—10—100 Stück sieht. Diese Zellanhäufungen liegen z. T. frei in den Gefäßlichtungen. Ein Teil dieser neugebildeten Zellen ist gleichsam an die Wandungen dieser Höhlen durch zarte und ebenso wie das Protoplasma vakuolisierte Fortsätze angeheftet. Ein Teil der Zellen ist von runder und ovaler, der andere von ausgezogener spindelförmiger Gestalt. Das Protoplasma dieser Zellen ist größtenteils wabenförmig, d. h. es ist von ebensolchen Fasern wie in den Zellen des Sternum durchdrungen, die sich mit Eosin rosa färben. Ihre Kerne sind größtenteils rund, färben sich blaß und enthalten mitunter 1—2 Nucleoli. Die Umrisse der Zellen sind ebenso wie in den Zellen des Brustbeins scharf. In dem umgebenden Gewebe des Knochenmarks sind ziemlich reichlich mit Fortsätzen versehene Zellen und reticuläre Fasern. Ein Teil dieser Fortsätze der Reticulumzellen setzt sich gleichsam unmittelbar in Fortsätzen der neugebildeten Zellen fort, die in den Gefäßlichtungen liegen. Das Knochenmark ist insgesamt von Knochenbalken genügender Reife durchdrungen und erinnert an spongiösen Knochen. Überall, insbesondere näher zum zentralen Abschnitt des Knochenmarks, lässt sich eine ziemlich große Anzahl Osteoblasten und Neubildung eines zellenreichen Knochengewebes wahrnehmen. In den Höhlen zwischen den Knochenbalken besteht das Gewebe aus ausgezogenen spindelförmigen Zellen, die sich nach *van Gieson* rosarot färben und jungen Fibroblasten mit dünnfaserigem Bindegewebe ähnlich sind. Zwischen ihnen liegen

runde Zellen einzeln und mitunter in Anhäufungen bis 10 (Abb. 3). Diese Zellen sind größtenteils von runder Form. Ihre Ränder liegen dicht dem umgebenden Gewebe an. An der Peripherie der Kerne der spongiösen Zellen ist das gesamte Protoplasma von einem Netz aus feinsten Fasern durchdrungen. Die Kerne sind größtenteils von unregelmäßiger Form, färben sich blaß und enthalten 1—2 Nucleoli. Die Kerne lagern sich in der Mehrzahl der Fälle an der Peripherie der Zelle, insbesondere dort, wo die Zellen durch den Druck des hyperplasierten Gefäßendothels eingebuchtet sind. In einigen Abschnitten des Knochenmarks ist das gesamte Gewebe durch ausgezogene vieleckige und runde Wabenzellen mit Kernen von der verschiedensten Größe ersetzt. Zwischen ihnen befinden sich Erythrocyten und freie vakuolisierte Zellen enthaltende Haargefäße. Stellenweise befinden sich

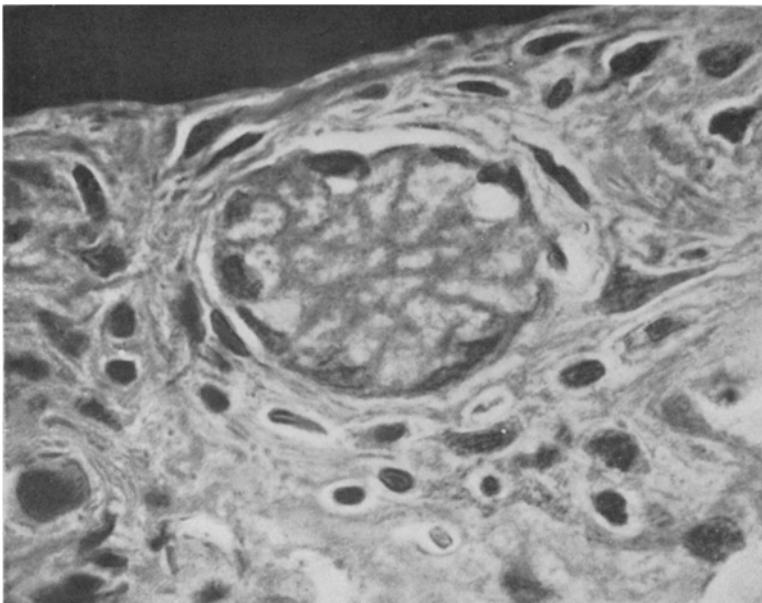


Abb. 3. Gruppe vakuolisierter Zellen unter dem fibrös verwandelten Gewebe des Knochenmarks. Celloidinpräparat. Färbung nach W. Gieson. Obj. $\frac{1}{12}$ c. Ok. 6. Fokalentfernung 30 cm.

zwischen den beschriebenen Zellen einzelne Fettzellen. Zwischen dem erhaltenen Knochenmarkgewebe, insbesondere in der Nähe der Knochenbälkchen, sieht man einzelne Lymphocyten, Polynukleäre und junge Blutzellen. In einigen vakuolisierten Zellen sind auch phagocytierte Erythrocyten enthalten. In der Mehrzahl der Präparate lassen sich alle Übergänge von endothelialen und reticulären Zellen bis zu den typischen runden Zellen mit unregelmäßigem Kern und wabenförmigem Protoplasma erkennen. Diese Zellen verhalten sich gegenüber verschiedenen Färbungen wie die des Sternum.

Lunge aus verschiedenen Abschnitten. In großen und kleinen Gefäßen freie Gruppen ebensolcher vakuolisierte Zellen. Die Kerne derselben sind z. T. blaß, groß, mit geringer Anzahl von Nucleoli, z. T. klein, von unregelmäßiger Form und pyknotischem Aussehen. Ähnlichen, aber einzeln vertretenen Zellen begegnet man in kleinen Blutcapillaren. Die Hauptmasse der Zellen aber liegt extravasal, in Höhlen, die durch einige Bindegewebsfasern gebildet und mit

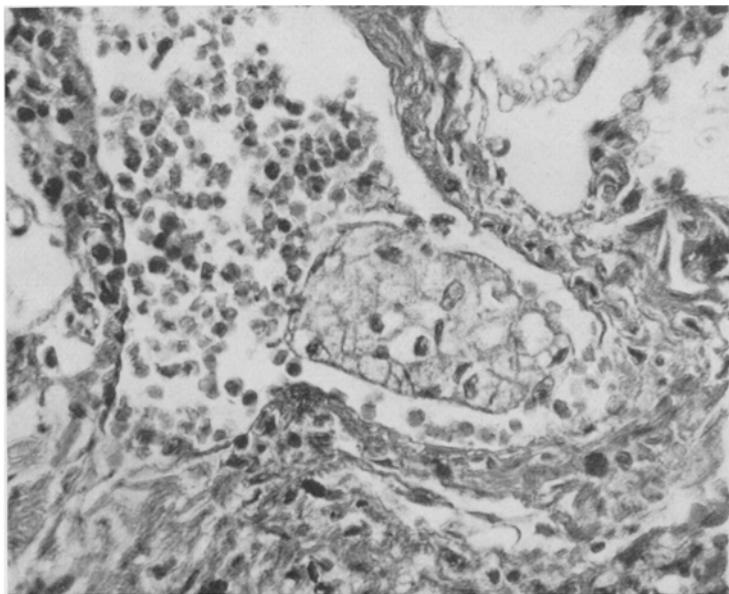


Abb. 4. Embolus aus vakuolisierten Zellen in dem Lungengefäß. Paraffinpräparat. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Obj. 7 c. Ok. 6. Fokalentfernung 15 cm.

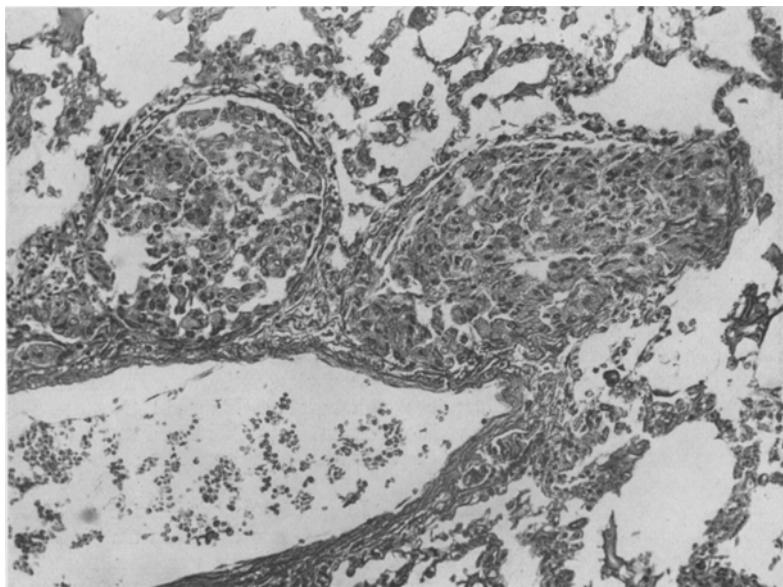


Abb. 5. Vakuolisierte Zellen, welche die Lichtungen der Adventitiallymphgefäß der Lunge zeigen. Paraffinpräparat. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Obj. 3 c. Ok. 6. Fokalentfernung 20 cm.

dünnen, ausgezogenen Zellen bekleidet sind. Alle diese Höhlen haben die nächste Beziehung zur Gefäßadventitia, d. h. sie liegen in ihr, indem sie an Lymphgefäß und an kleine Blutgefäße erinnern, die von diesen Zellen ausgedehnt und angefüllt sind. In einigen Abschnitten der Lunge findet sich an der Peripherie dieser Zellenanhäufungen eine sehr geringe Ansammlung kleiner Lymphocyten. Vakuolierte Zellen trifft man in geringer Menge auch in den Alveolen (bis 15 Stück). In den Lymphwegen kommen auch einzelne vakuolierte Zellen vor, aber erheblich mehr finden sich in Form von Anhäufungen an der Peripherie der kleinen, in der Bronchialwand verlaufenden Gefäße. Bei der Eisenreaktion erhält man an der Stelle der homogenen Protoplasmaabschnitte eine hellblaue Färbung, bisweilen findet sich auch eine gekörnte Eisenablagerung. In einigen Zellen ist die Reaktion auf Schleim positiv. Einige Gruppen der Zellen enthalten in ihrem

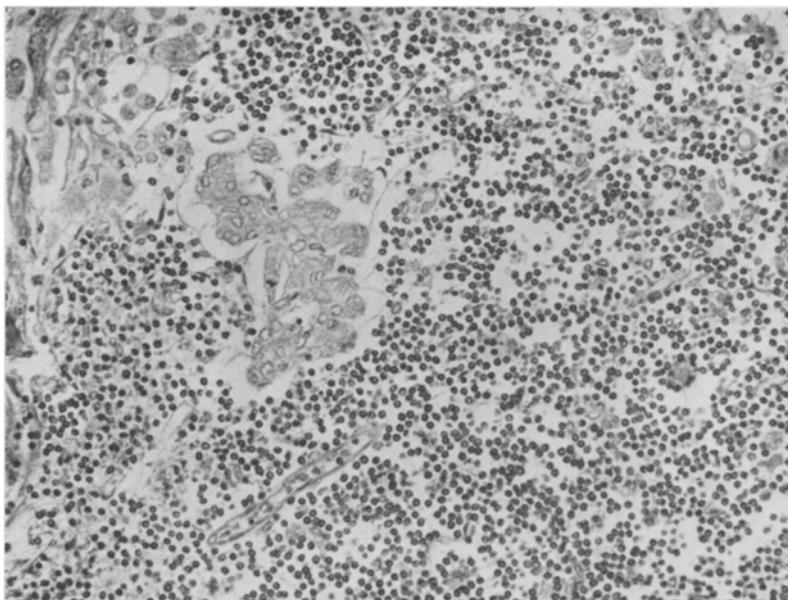


Abb. 6. Hyperplasie und Verwandlung der retikulären Zellen des Follikels eines Bronchiallymphknotens in vakuolierte Zellen. Paraffinpräparat. Färbung nach W. Gieson. Obj. 7 c. Ok. 6. Fokalentfernung 10 cm.

Leib Körnchen, die sich nach *Mallory* schwarz färben; dabei erweist sich diese Körnung deutlicher in Celloidinpräparaten.

Bronchiale Lymphknoten. In den Lymphgefäßen und in den Sinus der Drüsen finden sich einzelne Gruppen vakuoliierter Zellen von 5—50—60 Stück in jeder Gruppe. Gestaltlich gleichen diese Zellen den in den Lungengefäßlichtungen befindlichen völlig. Ihr Protoplasma enthält, ähnlich wie das der Zellen, in den Lungen sich gleichmäßig mit sauren Farben färbende Abschnitte. In einigen dieser Zellen sind im Protoplasma phagocytierte Erythrocyten enthalten. Ähnlichen Zellen begegnet man am Rande der Follikel, aber hier in Form kleiner Gruppen oder einzeln, dabei liegen die Zellen, die größtenteils von runder oder ovaler Form mit vakuolisiertem Protoplasma sind und einen blassen, zur Peripherie gedrängten Kern haben, zwischen den reticulären Fasern des Follikel-

stromas. Der andere Teil der Zellen, gleichfalls mit vakuolisiertem Protoplasma, befindet sich einzeln oder in Gruppen in dem Gewebe der Lymphfollikel, sich unmittelbar durch ihre Fortsätze in das Follikelreticulum fortsetzend.

Das lymphoide Gewebe findet sich im allgemeinen in geringer Menge, der größere Teil desselben ist durch diese polymorphen und runden Zellen mit vakuolisiertem Protoplasma und sich schwach färbendem Kern ersetzt. Teilungsfiguren beobachtet man an diesen Zellen nicht. Bei der Silberimprägnation zeigen sich Fasern zwischen den vakuolisierten Zellen, und stellenweise beobachtet man den Zusammenhang der Gitterfasern der neugebildeten Zellen mit dem retikulären Gewebe der Drüse.

Lymphknoten. Mediastinale, Gekröse-, Leisten- und Achselknoten zeigen außer der Vergößerung der retikulären Zellen in den Follikeln, der Hyperplasie des Sinusendothels und des völligen Fehlens der Keimzentren keine Veränderungen. In einigen Zellen liegen eisenhaltige Körnchen.

Nebenniere, Pankreas, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hoden, Prostata, Samenbläschen o. B.

Leber. Zentralvenen und Capillaren etwas erweitert. In den Leberzellen, besonders der Läppchenmitte, geringe Mengen kleiner Fettröpfchen. In kleinen Capillaren einkernige, ziemlich große, aber unförmige Zellen mit bläschenförmigem Kern und basophilem Protoplasma vom Typus der Stammzellen. Stellenweise gehen diese Zellen gleichsam unmittelbar in *Kupffersche* Zellen über, stellenweise aber liegen sie frei. Außer diesen Zellen sind in den Capillaren Myeloblasten, Myelocyten, Normoblasten, Erythroblasten und Lymphocyten enthalten. *Kupffersche* Zellen meist sehr groß, in ihrem Leib rote Blutzellen enthaltend. In einigen Gefäßen freiliegende Zellen mit bläschenförmigen Kernen und braunem Abnutzungspigment im Zelleib. In einzelnen *Kupfferschen* Zellen finden sich Körnchen eines eisenhaltigen Pigments. Fast in allen Leberzellen braunes Abnutzungspigment.

Milz. Ziellich starke Gefäßhyalinose. Abnahme der Knötchenzahl mit Hyperplasie ihrer Reticulumzellen. Starke Hyperplasie des Gefäßendothels und der Reticulumzellen der Pulpa. In den Capillaren Anhäufungen von Zellen, die den Zellen in Lebercapillaren ähnlich sind, d. h. ziemlich groß, vorzugsweise von sternförmiger oder runder Gestalt. Ihr Kern bläschenförmig, das Protoplasma basophil. Reticulum- und Endothelzellen gehen unmittelbar in diese runden Zellen vom Typus der Stammzellen und Hämocytoblasten über. In Pulpa und Blutcapillaren Zellen vom Typus der Normoblasten, der Erythroblasten, verschiedenen Myelocyten und polymorphkernigen Leukocyten. In den Makrophagen und in einigen Endothelien mäßige Mengen eisenhaltigen Pigments.

Gehirn, Hypophyse und Darm o. B.

Faßt man die Ergebnisse der makro- und mikroskopischen Untersuchung zusammen, so läßt sich folgendes sagen: 1. Erscheinungen ausgeprägter Blutarmut, 2. diffuse Osteosklerose, 3. geringe Vergrößerung der Milz und der Leber und 4. kleine Blutaustritte in den inneren Organen.

Mikroskopisch:

a) Diffuse Neubildung von Knochensubstanz, diffuser Ersatz des Knochenmarkes durch epitheloide Zellen mit hellem und vakuolisiertem Protoplasma.

b) Auftreten vakuolisierter Zellen in den Blut- und Lymphgefäßen der Lunge. Geringe Hyperplasie der Adventitiazellen in der Lunge.

c) Anhäufung vakuolisierte runder Zellen in den Sinus bronchialer Lymphknoten. Hyperplasie der Reticulumzellen der Knötchen und Umwandlung in vakuolierte Zellen.

d) Einfache Hyperplasie reticulo-endothelialer Zellen mit Myelo- und Erythropoese in Milz und Leber.

e) Morphologie der vakuolisierten Zellen: Ihr Protoplasma ist gleichsam von einem feinsten Netz durchsetzt, in dessen Maschen eine Substanz gelagert ist, welche sich mit den angewandten Farbstoffen nicht färbt.

Es erhebt sich die Frage, in welche Gruppe oder zu welcher Erkrankung der Fall einzureihen ist. Von den das Knochenmark ergreifenden Erkrankungen sind im Schrifttum folgende erwähnt:

1. Systemerkrankungen des blutbildenden Apparates. 2. Vom Knochen und Knochenmark ausgehende Geschwülste. 3. Metastasen im Knochenmark bei Geschwüsten anderer Gebiete des Organismus.

Von den Systemerkrankungen kommen zum Vergleich mit meinem Falle in Betracht: Die *Gauchersche*, die *Niemann-Picksche* Krankheit, die verallgemeinerten Xanthomatose und Gewächsmetastasen.

Nach der Gestalt der Zellen nähert sich der Fall dem Morbus *Gaucher*. Wir sehen dasselbe netzförmige Protoplasma, wobei sich der Inhalt dieses Netzes mit nichts färben läßt, eine gleichartige Reaktion auf Fett, Eisen und ein Fehlen von Mitosen zeigt; genetisch scheint ihre Bildung auch an das Reticuloendothel gebunden zu sein. Jedoch ist für den Morbus *Gaucher* nach *Pick* das Ergriffensein bestimmter Organe, wie Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten, kennzeichnend. In unserem Falle fehlt die entsprechende Beteiligung dieser Organe. Daher bin ich der Meinung, daß unser Fall nicht zu dem typischen Morbus *Gaucher* gerechnet werden kann. Die *Niemann-Picksche* Krankheit und die Xanthomatose bei Diabetes kommen nicht in Betracht, weil unsere Zellen kein Fett enthalten.

Von anderen Systemerkrankungen des Reticuloendothels könnte man an Reticuloendotheliose (*Tchistowitsch, Bykowa*) denken. Aber auch davon müssen wir absehen, weil für sie ein Ergriffensein der Leber, Milz, des Knochenmarkes und der Lymphknoten kennzeichnend ist. Der Zellbefund ist auch bei der Reticuloendotheliose ein anderer, in den Zellen fehlt die Netzstruktur des Protoplasmas, und die Erkrankung hat das Aussehen einer Herdhyperplasie der Reticulumzellen.

Auch die in letzter Zeit von *Pick* beschriebene Skelettf orm des Morbus *Gaucher* unterscheidet sich stark von unserem Falle, denn bei ihr handelt es sich um die Bildung von Knoten mit starker Osteoporose, die bisweilen zu spontanen Knochenbrüchen führt. Dabei ist stets eine entsprechende Erkrankung der Leber und Milz vorhanden. *In dem vorliegenden Falle liegt im Gegenteil eine Knochenneubildung*

in allen Skelettab schnitten vor, die bis zu einem gewissen Grade an Osteosklerose bei Leukämien erinnert.

Von Gewächsen — Myelome, Xanthome, Sarkome können ausgeschlossen werden — kommen höchstens noch die Endotheliome in Betracht, eine ziemlich seltene Geschwulst.

Von diesen unterscheidet Ewing drei Arten:

1. Das sog. *angioteleangiektatische Endotheliom*. Die Geschwülste kommen am häufigsten an den Diaphysen der Extremitäten vor, sie sind voluminös, beginnen gewöhnlich aus den zentralen Knochenabschnitten und werden oft von spontanen Frakturen begleitet. Sie zerstören den Knochen, machen Metastasen in innere Organe. Mikroskopisch bestehen sie aus hellen Zellen, welche an der Peripherie bluthaltiger Höhlen gelagert sind (*Ewing, Billroth, Poncet*).

2. *Multiple Endotheliome* der Knochen sind klinisch Myelomen sehr ähnlich, aber sie bestehen aus großen Zellen mit hellem Protoplasma, welche die erweiterten Capillaren umgeben. Im Falle von *Brill* waren mehrfache Metastasen im Skelett, in den Lungen, im Herzen und in der Haut vorhanden.

3. Endlich das *diffuse solitäre Endotheliom* von *Ewing*, die bemerkenswerteste und außergewöhnlichste Form, die zu den Systemerkrankungen gerechnet werden könnte.

Die Fälle der letzten Art beobachtete *Ewing* bei Personen von 14—19 Jahren. Diese Geschwülste nehmen den größeren Teil der Diaphysen langer Knochen ein, in denen bei der Röntgenoskopie eine diffuse Aufhellung infolge der Zerstörung des Diaphysenknochens auftritt; sie bilden sich im Laufe einiger Monate, dann werden Krisen und Knochenschwellungen beobachtet. Klinisch sind sie der syphilitischen Periostitis ähnlich. Nach der Operation stellen sich gewöhnlich sehr rasch Metastasen in Lymphknoten und inneren Organen ein. Das mikroskopische Bild zeigt folgendes: Die Geschwulst besteht aus vieleckigen kleinen Zellen mit hellem Zelleib und kleinem chromatinreichen Kern. Jedoch rechnen sie *Nové-Josserand* und *Tavernier*, zusammen mit ihren Fällen und dem Falle von *Gassade*, zu den Rundzellensarkomen. Andererseits spricht derselbe Forscher die Annahme aus, daß es Metastasen verborgener Krebse der Schilddrüse oder Nebennieren sein könnten. Die Endotheliome der Knochen, mit Ausnahme des diffusen solitären Endothelioms, stellen Geschwülste dar, die sich zuerst in Form eines Knotens an irgendeiner Stelle des Knochens bilden und darauf Metastasen in andere Organe und Knochen des Skelettes machen. Freilich erinnern die Zellen bisweilen nach Form und Entstehung an die Zellen meines Falles. Aber ich glaube, daß mein Fall, infolge des Fehlens eines primären Geschwulstknotens und der diffusen Skeletterkrankung, der auch mit Neubildung und nicht mit Zerstörung des Knochens verläuft, nicht zu den Knochenendotheliomen gerechnet werden kann. Es bleibt das diffuse solitäre Endotheliom von *Ewing* übrig, aber zu dieser Erkrankungsform kann meines Erachtens wohl kaum der vorliegende Fall zugerechnet werden, da die

Zellen bei ihm eher an das Sarcoma globocellulare erinnern, und bei der genannten Form nur die Knochendiaphysen der Gliedmaßen ergriffen werden. Aus diesem Grunde glaube ich, daß das diffuse solitäre Endotheliom und unser Fall sich zu stark voneinander unterscheiden, um sie zu einer Gruppe zu rechnen. Das alveolare Sarkom der Knochen mit den Zellen vom Typus der Hypernephromzellen ist von *Markwald*, *Ewing* und *Berger* beschrieben, aber auch hier liegt immer ein primärer Geschwulstknoten mit Metastasen in andere Skeletteile und in innere Organe vor. Das sog. „Epithelioma pavimenteux primitif des os“, das nach *Ribbert* bei Frakturen und Traumen der Knochen entsteht, wenn das Epithel beim Trauma in den Knochen gerät. Jedoch bleibt die Frage über die Möglichkeit einer solchen Geschwulst offen. *Nové-Josserand* nimmt auch in diesem Falle ein latentes Carcinom der Speiseröhre an, während *Masson* u. a. diese Möglichkeit ableugnen.

Es bleibt noch eine Form des Carcinoms übrig, die in den Nasennebenhöhlen entsteht und die infolge ihrer kleinen Ausmaße leicht bei der Leichenöffnung übersehen werden kann, während sie breite Metastasen in die Knochen macht (*Posharitzki*). In meinem Falle fehlte jedoch sowohl ein Trauma als Ursache eines sog. primären Knochencarcinoms als auch eine Geschwulst in den Nasennebenhöhlen.

Aus den Darlegungen folgt, daß der vorliegende Fall zu keiner Art der aus dem mir zugänglichen einschlägigen Schrifttum bekannten Erkrankungen gerechnet werden kann.

Schlußfolgerung.

I. Aus der Krankengeschichte ergibt sich keine Ursache für die Erkrankung, außer der schlechten Ernährung. Die Erkrankung verlief chronisch (etwa 5 Jahre), begann mit Schmerzen in den Knochen, wozu sich später Blutungen aus der Nasenhöhle und den Harnwegen hinzugesellten; ferner bestand Blutarmut.

II. Die Erkrankung begann im gesamten Knochenmark: Durchwucherung durch eigenartige Zellen, die vorzugsweise aus dem Endothel der Knochenmarkgefäßä stammen, mit reaktiver Wucherung des Knochengewebes, völligem Verschwinden der Megakaryocyten. Erhaltenbleiben von kleinen Resten regeneratorischen Markes.

III. Die Beteiligung der Lunge ist sekundär, ebenso die der bronchialen Lymphknoten. Die örtliche Entstehung der Zellen aus dem Endothel ist sehr wahrscheinlich, läßt sich jedoch morphologisch nicht mit Sicherheit beweisen.

IV. Die bronchialen Lymphknoten zeigen ein doppeltes Bild:

a) Anhäufung vakuolisierter Zellen in den Sinus (Metastasen aus den Lungen auf dem Lymphwege).

b) Hyperplasien der retikulären und endothelialen Zellen in den Sekundärknötchen.

In den übrigen Organen, wie Leber, Milz und Lymphknoten, Erscheinungen einfacher Hyperplasie der Zellen des reticulo-endothelialen Systems und Erythro- und Myelopoeze in Milz und Leber.

V. Die Zellen unseres Falles sind eigenartig: sie erinnern an *Gaucher*-Zellen, mit dem Unterschiede, daß in einigen Einschlüsse liegen, die eine Reaktion auf Schleim und Eiweiß geben, die sich nach *Mallory* blau färben und mit Silberimprägnation schwarz. Jedoch läßt sich die Grundsubstanz des Protoplasmas, die in den Maschen des zarten Protoplasmanetzes liegt, nicht durch die angewandten Färbungsmethoden färben.

VI. Ich glaube, daß die vorliegende Erkrankung als eine Systemerkrankung des Knochenmarkes mit Hyperplasie und Wucherung der Zellen des reticulo-endothelialen Apparates aufgefaßt werden kann, als Ergebnis einer Stoffwechselstörung unbekannter Substanzen mit ausgleichender myeloider Metaplasie der Milz und Leber.

Dabei erinnert das Bild in der Lunge und in den peribronchialen Lymphknoten bis zu einem gewissen Grade an eine Geschwulst, wenn auch ohne infiltrierendes Wachstum, so doch mit Ausbreitung auf dem Lymph- und Blutwege.

Literaturverzeichnis.

- Berger*, Rev. de Chir. **1900**, I. — *Brill*, Amer. J. med. Sci. **121**, 377 (1901); **121**, 491 (1905); 863 (1903). — *Ewing*, Traité d'anatomie pathologique. New York 1922. — *Ewing*, Arch. Surg. **1922**, 483. — *Ewing*, J. med. Assoc. **19** V, 1425 (1923). — *Gaucher*, De l'épithélioma primitif de la rate. Thèse de Paris 1882. — *Gassade*, zit. nach *Nové-Josserand* und *Tavernier*. — *Lubarsch*, Handbuch Henke-Lubarsch. Milz, S. 673. — *Lubarsch*, Dtsch. med. Wschr. **44**, 481 (1918). — *Masson*, Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **1920**, 331. — *Marckwald*, Virchows Arch. **1895**. — *Niemann*, Jb. Kinderheilk. **79**, H. 1 (1914). — *Pick*, Erg. inn. Med. **29**, 579 (1926). — *Pick*, Virchows Arch. **254**, 782 (1925). — *Pick*, Ossuäre Form Morbus Gaucher. Verlag Fischer 1928. — *Poncet* und *Leriche*, Bull. Soc. Chir. Paris **1911**, 885. — *Poscharizku*, Pathol. Anat. 1913. (Russ.) — *Ribbert*, Geschwulstlehre. Verlag Goghen 1914. — *Tschistowitsch*, Virchows Arch. **267**, H. 1, 91 (1928). — *Tavernier*, *Nové-Josserand*, Tumeurs malignes des os. Verlag Gaston Doin: Paris 1928. — *Thévenot*, Rev. de Chir. **1900**, 754.