

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der Universität Bukarest. — Vorstand:
Dr. A. Babes.)

Gaucherähnliche Milzveränderungen bei Teerpinselungen der Kaninchenhaut.

Von
Dr. A. Babes.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Dezember 1928.)

Als Folge von Teerpinselungen von Kaninchenlöffeln habe ich außer lokalen Hautveränderungen auch eine Reihe von Veränderungen an verschiedenen inneren Organen feststellen können bei solchen Tieren, die zwischen dem 5. und 20. Tage von Beginn der Pinselungen eingehen und keine Teergeschwüste an den gepinselten Löffeln oder an anderen Körperteilen aufwiesen. Die Technik der Pinselungen wurde in einer vorhergehenden Veröffentlichung beschrieben. In einer anderen Arbeit habe ich die in der Milz gefundenen Veränderungen veröffentlicht und bei dieser Gelegenheit erwähnt, daß die Milzveränderungen verschieden sind, je nachdem die Kaninchen vor oder nach dem 10. Tage nach Beginn der Pinselungen eingehen; selbst in diesem Falle sind die Milzveränderungen verschieden, je nachdem der Tod sofort nach dem 10. Tage oder später eintritt.

In dieser Arbeit soll eine Milzveränderung beschrieben werden, die ich bei 3 von 5 zwischen dem 10. und 20. Tage eingegangenen Tieren feststellen konnte. Obwohl die Veränderungen bei allen 3 Tieren große Ähnlichkeit zeigten, waren sie doch bei einem am 11. Tage verstorbenen Kaninchen am stärksten.

Bei diesem Kaninchen (Nr. 4) wurde folgender Befund erhoben.

Milz stark vergrößert, von schwarzbrauner (schokoladebrauner) Farbe, 8 g schwer. Der Bau der Milz sehr stark gestört, Lymphknötchen vielfach verringert und verkleinert, Milzsinus stark erweitert; Milzzellen geschwunden. An vielen Stellen des Organes kaum noch als Milz erkennbar durch Einlagerung zahlreicher Stränge und Alveolen ganz heller Zellen, die den größten Teil des Organes einnehmen (Abb. 1). An den meisten Stellen liegen diese Alveolen und Stränge sehr nahe zusammen und sind nur durch eine kleine Menge von einkernigen Zellen voneinander getrennt. Sie sind meistens durch eine dünne Wand begrenzt (Abb. 2), welche für sie eine Art Hülle bildet. Diese besteht hauptsächlich aus einer Reihe länglicher Zellen, die manchmal durch dünne oder dickere Fortsätze in Verbindung treten. Die Kerne dieser Zellen sind länglich oder rund, stark und gleichmäßig

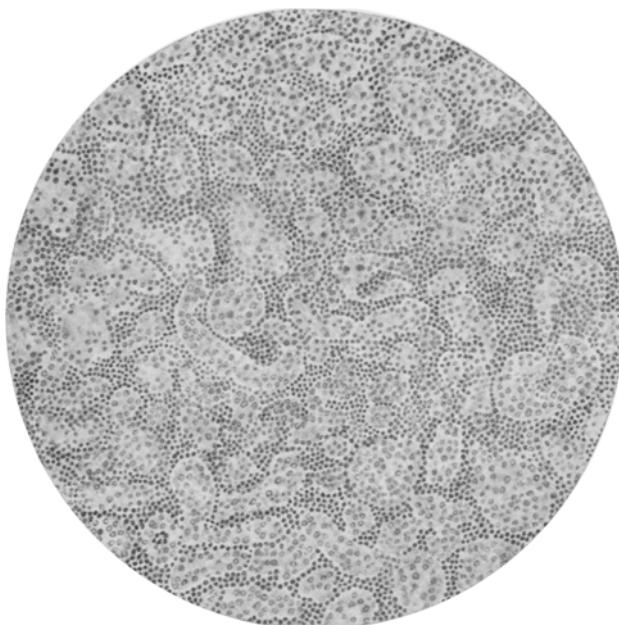


Abb. 1. Durch Teerpinselung der Haut erzeugte Milzveränderungen bei Kaninchen.
(Bei schwacher Vergr.)

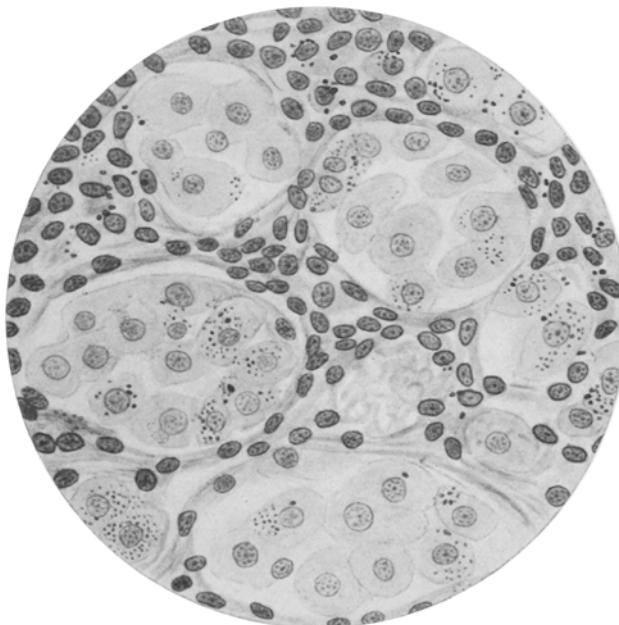


Abb. 2. Durch Teerpinselungen der Haut erzeugte Milzveränderungen bei Kaninchen.
(Bei starker Vergr.)

gefärbt und ragen deutlich ins Innere der Alveolen hinein. In den nach *Mallory* gefärbten Präparaten sieht man, daß die Wand einige dünne Fibrillen enthält, die sich nach dieser Methode blau färben. — Die alveolären Gebilde sind rund, eiförmig, birnenförmig oder sogar von unregelmäßiger Form. Die Größe der Alveolen schwankt ziemlich weitgehend, angefangen von solchen, die nur aus einigen Zellen bestehen bis zu sehr großen, die aus 40 oder mehr Zellen gebildet sind. Die Zellstränge können geradlinig oder gewellt sein.

Die die Alveolen und Stränge bildenden Zellen sind große protoplasmareiche, epithelähnliche vielgestaltige Gebilde. Sie sind meist vieleckig oder rundlich, manchmal durch kurze Fortsätze untereinander verbunden. Die meisten Zellen haben einen Durchmesser von 18—30 μ , außerdem sind auch kleinere Zellen bis zu 10 μ anzutreffen. Der Zelleib wird in den mit H-Eosin gefärbten Präparaten schwach mit Eosin gefärbt. Der Kern ist meistens zentral gelegen, rund, schwach und gleichmäßig gefärbt, und meist mit 1 oder 2 Kernkörperchen versehen; er ist mittelgroß und wechselt im allgemeinen zwischen 7—8 μ ; in kleinerer Anzahl kann man auch größere, unregelmäßige, sehr schwach gefärbte Kerne finden, und ausnahmsweise sind Zellen mit 2 Kernen zu sehen. Ein großer Teil der Zellen enthält in seinem Zelleib Pigmente von verschiedener Beschaffenheit; meistens ist es von gelbbrauner Farbe und verleiht dem Zellprotoplasma eine diffuse, schwache, gelbbraune Färbung. Nur in vereinzelten Zellen kommt das braune Pigment in Form von runden, großen Körnern vor. In anderen Zellen ist das Pigment als feiner, schwarzer Staub zu sehen; es muß jedoch hervorgehoben werden, daß man letzteres in kleineren Mengen findet, wenn die Organstücke nur kurze Zeit in Formol lagen. Dieses Pigment, das in nach *Turnbutts* behandelten Präparaten verschwindet, muß z. T. wenigstens von der Formaldehydfixierung abgeleitet werden. In derartigen Präparaten kann man feststellen, daß ein Teil der großen Zellen sich leicht und diffus blau färbt, und daß nur wenige Zellen dunkelblau gefärbte Pigmentkörper enthalten. Die großen Zellen sind lipoidfrei, nur einige zeigen im Sudanpräparate vereinzelte Fettkörper. Die Oxydaseraktion ist negativ und auch bei *Giemsa*-Färbung sind keine Körnchen nachzuweisen. *Mallory*-Präparate zeigen, daß die meisten großen Zellen im Inneren der Milzsinus und nur in kleiner Zahl auch im Inneren der Pulpastränge liegen. In einigen Alveolen findet man in wechselnder Zahl rote Blutkörperchen sowie lymphocytenähnliche Zellen. Schließlich enthalten auch einige von den oben erwähnten erweiterten Milzsinus große Zellen.

In den beiden anderen Fällen mit geringer ausgesprochenen Milzveränderungen war die Zahl der alveolären Gebilde eine kleinere; ebenso war auch die Abweichung des Milzbaus weniger ausgesprochen (die Atrophie der Milzknötchen, die Verminderung der Pulpazellen, die Erweiterung des Milzsinus). Was die großen eigentümlichen Zellen, die die Alveolen in den 2 letzten Fällen bilden, betrifft, so zeigten sie größere Verschiedenheit in Form und Größe.

Von den anderen untersuchten Organen, (Leber Herz, Nieren, Lunge) zeigte die Leber eine ausgedehnte vakuoläre Degeneration, Fettdegeneration und Nekrose, die stellenweise von Kalkablagerung begleitet war; daneben eine regeneratorische Hypertrophie der Leberläppchen.

Bis zu einem gewissen Punkte ähnliche Veränderungen sind von *Berghoff* bei Mäusen, welche mit einem therapeutischen Teerpräparat,

mit Carboneol, bepinselt wurden, beschrieben. Er stellte bei einer ziemlich großen Zahl (25) von Versuchstieren die in Frage stehenden Veränderungen fest, die bei 10 Tieren viel vorgeschritten waren. Bei diesen fand er die Milzknötchen nicht mehr abgrenzbar, die Milz nur aus einem Gemenge großer protoplasmareicher, blaßgefärbter, runder oder viereckiger Zellen mit bläschenförmigem, blaßgefärbten Kern, bestehend; einige dieser Zellen enthielten ein braunes, eisenfreies Pigment. Diese Zellen wurden vom Verfasser als Abkömmlinge der Pulpazellen und der reticulo-endothelialen Zellen, der ganze Vorgang als eine sehr starke Wucherung der Reticulumzelle, betrachtet.

Wir wollen nun versuchen, den Ursprung der in unseren Fällen vor kommenden großen Zellen, die Art des Vorganges und eventuell eine Ähnlichkeit zwischen diesem Vorgang mit irgendeinem beim Menschen bestehenden festzustellen. Es ist unbestreitbar, daß die in Frage stehenden Zellen sich aus den Elementen der Milz entwickelt haben. Um diese Frage zu lösen, ist es nötig, die Lage dieser Zellen näher zu betrachten. Aus der Beschreibung ergibt sich, daß sie sich größtenteils im Innern gewisser, dem Milzsinus ähnlicher Räume befinden, in denen meistens auch rote Blutkörperchen vorhanden sind. In den nach *Mallory* gefärbten Präparaten stellt man fest, daß sich in der Tat die meisten großen Zellen im Innern der Sinus und nur ein kleiner Teil im Innern der Pulpastränge befindet. — Wenn wir dazu noch in vielen Zellen eine Eisenspeicherung und ferner das Vorhandensein von Verbindungen (zwischen einem Teil der Zellen) feststellen, erachten wir uns berechtigt, ihren Ursprung aus den reticulo-endothelialen Zellen, ganz besonders aus den Endothelien der Milz, anzunehmen. Welcher Art ist aber dieser Vorgang, der sich durch das Erscheinen dieser großen reticulo-endothelialen Zellen kennzeichnet? Handelt es sich um eine durch Hyperfunktion verursachte Hypertrophie, um eine ungewöhnlich starke Makrophagenumwandlung der reticulo-endothelialen Milzelemente? Die große Zahl dieser Gebilde, die größtenteils die normalen Teile der Milz ersetzen, die Milzsinus ausfüllen und diese in Alveolen und Stränge umwandeln, gestattet uns einen lebhaften Wucherungsvorgang und nicht eine Hypertrophie der vorhandenen Zellen, anzunehmen. Welcher Art ist aber diese so lebhafte Wucherung des reticulo-endothelialen Systems der Milz? Vor allem müssen wir ausschließen, daß dieser Vorgang ein neoplastischer ist. Der diffuse Charakter des Vorganges, wie auch das Vorhandensein eines Speicherungsprozesses im Innern der Zellen sind Eigenschaften, die gewöhnlich nicht Gewächsvorgängen eigen sind. Wenn wir die starke Atrophie der normalen Milzbestandteile (Lymphknötchen, Pulpastränge) betrachten, so halten wir uns für berechtigt, die Frage zu stellen, ob nicht diese Hyperplasie eine ausgleichende ist. Dies um so mehr, als ich bei den Versuchstieren Veränderungen der

Leber, und zwar eine Leberhypertrophie fand, die man ohne Zweifel als eine ausgleichende betrachten kann.

Es liegt auf der Hand, daß die Veränderungen mit denen der *Gaucherschen* Krankheit des Menschen und den sogenannten Reticulo-Endotheliosen Ähnlichkeiten zeigen. Prof. *Pick* — der die Liebenswürdigkeit hatte, die Präparate zu prüfen, und dem ich bei dieser Gelegenheit danke — hat dies zugegeben. Tatsächlich finden sich die grundsächlichen, morphologischen Eigenschaften der Milz bei dem Morbus Gaucher auch in der Milz der von uns beschriebenen Fälle. Die Anwesenheit großer blaßgefärbter, lipoidfreier Zellen, angeordnet in Form von Alveolen, welcher von einer Hülse begrenzt sind, bildet das wesentliche, histologische Merkmal der von uns beschriebenen Veränderungen, wie auch der des Morbus Gaucher. Ebenso ist das Vorhandensein von gelöstem Hämosiderin in einem Teil der großen Zellen eine weitere Eigenschaft, die sowohl bei den Kaninchen als auch in dem Morbus Gaucher anzutreffen ist. Es bestehen aber einige Unterschiede sowohl hinsichtlich der Zelleigenschaften wie auch ihrer Lage. Während der Kern der Gaucherschen Zellen klein und pyknotisch ist, ist der Kern der großen Zellen in unserem Fall mittelgroß und blaßgefärbt; ein nur wenig wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist ferner das Vorhandensein eines schwarzen Pigmentes im Innern einiger Zellen, welches teilweise ein Formaldehydpigment, teilweise vielleicht anderer Natur ist.

Was die Lage der großen Zellen betrifft, so haben wir gesehen, daß sie sich in unseren Fällen meistens in den Milzsinus und nur vereinzelt in den Pulpasträngen finden; nach den Untersuchungen von *Pick* dagegen ergibt sich, daß sich die meisten Gaucherschen Zellen in den Pulpasträngen und nur wenig in den Sinus befinden.

Außer diesen die Milz betreffenden Unterschieden bestehen noch andere bezüglich der Leber; diese zeichnet sich in unseren Fällen einerseits durch degenerative Vorgänge und Nekrose, andererseits durch eine Hypertrophie der Leberläppchen aus; beim Morbus Gaucher dagegen finden sich mit den Milzveränderungen völlig übereinstimmende Herde.

Der Begriff der Reticulo-Endotheliosen ist viel weniger bestimmt als der des Morbus Gaucher. *Lubarsch* behauptet, daß sogar die wenigen bis jetzt veröffentlichten Fälle nicht als eine gut abgrenzbare Gruppe von Veränderungen erachtet werden könne, und daß der hauptsächliche Unterschied zwischen diesen Veränderungen und denjenigen bei Morbus Gaucher darin besteht, daß die bei den Reticulo-Endotheliosen vorkommenden großen Zellen keine Speicherung aufweisen. Die meisten Reticulo-Endotheliosen der Milz sind gekennzeichnet durch die Anwesenheit zahlreicher Riesenzellen, welche in unseren Fällen gänzlich fehlen; deshalb müssen wir zugeben, daß wir bezüglich der Annäherung dieser Fälle an die unserigen zurückhaltend sein müssen. Für andere

Fälle, wie z. B. für den Fall *Akiba*, in welchem Riesenzellen nicht vorhanden sind, ist eine Annäherung möglich.

Schließlich müssen wir noch erwähnen, daß die von uns beschriebenen Veränderungen keine Ähnlichkeit haben mit der von *Dieckmann* beschriebenen Milzveränderung in Fällen von Krebsmetastasen des Knochenmarkes, welche der Verfasser mit jenen Veränderungen vergleicht, die er bei Kaninchen durch Einspritzungen von Impfstoffen, und *Kuczinski* bei Mäusen durch intravenöse Einspritzungen von Keimen erhalten hat. Tatsächlich haben die von *Dieckmann* beschriebenen großen Zellen der Milz andere Eigenschaften als die von uns beschriebenen großen Zellen; sie besitzen einen großen Kern von wechselnder Form, welcher einen großen Teil der Zelle ausmacht, sowie einen basophilen Zelleib. Der Verfasser vergleicht diese Zellen mit Myeloblasten. *Lubarsch* hat in der Milz in Fällen von perniziöser Anämie Zellen gefunden, die den von *Dieckmann* beschriebenen Zellen ähnlich sind, und damit ist auch dieser Vorgang von den von uns beschriebenen zu unterscheiden. Aus dem Vorhergehenden ergibt sich, daß die von uns in der Milz festgestellten Veränderungen, obwohl sie nicht denjenigen, die sich in der Milz des Morbus Gaucher oder der Reticulo-Endotheliosen finden, ganz gleichwertig sind, dennoch gemeinsame Merkmale besitzen, welche uns gestatten, den von uns beschriebenen Vorgang jenen beiden oben erwähnten, besonders aber dem Morbus Gaucher, anzunähern.

Ich habe es als notwendig erachtet, die Feststellungen zu veröffentlichen, da sie die Folge einer bekannten Ursache und zwar der Teerpinselungen sind, und weil sie dadurch zur Aufklärung der noch so wenig bekannten Ursache des Morbus Gaucher und der Reticulo-Endotheliosen beitragen könnten.

Zusammenfassung.

1. Bei mit Teer gepinselten Kaninchen, welche infolge einer akuten Teervergiftung zwischen dem 10. und 20. Tage eingingen, wurden in der Milz bei einem Teil (bei 3 von 5) Veränderungen festgestellt, welche morphologische Ähnlichkeit mit den Veränderungen der Milz beim Morbus Gaucher und Reticulo-Endotheliosen zeigen.

2. Die charakteristische Veränderung besteht in dem Vorhandensein von großen blassen Zellen im Milzparenchym, die mit den Gaucherzellen gewisse Ähnlichkeit zeigen und die meistens mit einer dünnen Hülle begrenzte Alveolen bilden.

3. Die großen Zellen sind in ihrer Mehrzahl vieleckig, von $18-30\text{ }\mu$ Durchmesser, mit schwach eosinophilem Protoplasma, mit einem $7-8\text{ }\mu$ großem, schwach gefärbten runden und zentralen Kern.

4. Im Zelleib sind keine Lipoide vorhanden, und es läßt sich nachweisen, daß ein Teil der Zellen schwach und diffus Eisen speichert,

5. Außer diesen charakteristischen Veränderungen werden in der Milz auch andere weniger charakteristische festgestellt, welche aber sehr ausgedehnt und beständig sind, und zwar eine Verminderung bis Schwund der Lymphocyten, der Knötchen und der Splenocyten, sowie auch eine bedeutende Erweiterung der Milzsinus.

6. Außer den Milzveränderungen zeigten die Tiere auch eine ausgedehnte Nekrose und Fettdegeneration der Leber.

Schrifttum.

Akica, Über Wucherung der Reticuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. *Virchows Arch.* **260** (1926). — *Babes, A.* und *Frl. Serbănesen*, Cancer du goudron chez le lapin obtenu par le goudron roumain. *C. r. Soc. Biol.* **1928**. — *Babes, A.* und *Lazarescu-Pantzu*, Les lésions de la rate chez le lapin produites par les badigeonages au goudron. *C. r. Soc. Biol.* **1928**. — *Bingel*, Monocytenleukämie? *Dtsch. med. Wschr.* **1916**. — *Dieckmann*, Histologische und experimentelle Untersuchungen über extra-medulläre Blutbildung. *Virchows Arch.* **239**. — *Ewald*, Die leukämische Reticuloendotheliose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142** (1923). — *Goldschmidt* und *Isac*, Endothelialhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138** (1922). — *Kuczynski*, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen. *Virchows Arch.* **234** (1921). — *Letterer*, Aleukämische Reticuloendotheliose. *Frankfurt. Z. Path.* **30** (1924). — *Lubarsch*, Pathologische Anatomie der Milz. Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin 1927. — *Pick, L.*, Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. *Erg. inn. Med.* **29**. — *Reschad* und *Schilling*, Die Monocytenleukämie. *Münch. med. Wschr.* **1913**, Nr 36. — *Sachs* und *Wohlfwill*, *Virchows Arch.* **264** (1927).