

(Aus dem Pathologischen Institut — Prof. Dr. Wohlwill — und aus der I. Medizinischen (Direktorial-)Abteilung — Prof. Dr. Hegler — des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg.)

Zur Frage der leukämischen Reticuloendotheliosen (Monocytenleukämien).

Von

Dr. Hans Erhard Bock und Dr. Kurt Wiede.

Mit 18 Textabbildungen und 1 Kurve.

(Eingegangen am 20. Juli 1929.)

Noch immer ist die Frage der Abstammung und Zugehörigkeit der Monocyten ungeklärt. Während Naegeli auf dem Standpunkt verharrt, es handle sich um besondere, gewissermaßen abirrende Formen der myeloischen Reihe, behaupten Bloom, W. Schultz u. a., mit aller Bestimmtheit, daß alle monocytären Gebilde des Blutes der Lymphocytenreihe angehören. Die trialistische Anschauung von der selbständigen Monocytennatur lehnen Unitarier wie Dualisten trotz der neueren Arbeiten über das Reticuloendothel als falsch ab. Auch Hoff vermittelnder Einteilungsplan findet — bei einigen praktischen Vorteilen — keinen allgemeinen Anklang. Die Versuche Blooms mit Bacillus monocytogenes beweisen einerseits nicht die Lymphzellennatur der menschlichen Blutmonocyten, sondern nur, daß bei diesen Versuchen monocytoid Zellen auftreten, die neben ihrer gestaltlichen Ähnlichkeit mit Monocyten ein Färbungsbild geben, dessen differentialdiagnostische Bedeutung von anderen Untersuchern geleugnet wird. Andererseits trifft die Auffassung Naegelis, alle Monocytenleukämien seien Spielarten beginnender myeloischer Leukämien, in die sie übergehen, falls das Leben lange genug erhalten bleibt, zwar für einzelne als „monocytär“ mitgeteilte Fälle (Naegeli [3 Fälle], Ewald-Frehse-Hennig, vielleicht auch Fleischmann u. a.), zu, sagt aber nichts Beweisendes gegen die selbständige Natur wirklicher Monocytenleukämien. Aus alledem scheint vielmehr hervorzugehen, daß unter Monocyten trotz feinster Laboratoriumsmethoden noch immer artverschiedene Gebilde zusammengefaßt werden. Aufgabe der weiteren Forschung wird es sein, hier klare Abgrenzungen zwischen den reticuloendothelialen, unseres Erachtens „echten“ Monocyten und den nur monocytärenähnlichen, bei einigen Färbungen vielleicht auch Monocyten gleichenden, großen, einkernigen Rundzellen zu ermöglichen. Die Oxydasereaktion halten wir nicht für ein glückliches Unterscheidungsmittel wirklicher und

falscher Monocyten. Selbst wenn man mit *Naegeli* annimmt, daß der normale Blutmonocyt eine positive Oxydasereaktion gibt, die sich in nichts von der eines Granulocytens unterscheidet, so ist die Tatsache doch bedenklich, daß „pathologische“, aber nach Kern- und Zelleib-eigentümlichkeiten von *Naegeli* wie *Pappenheim* als reif angesprochene Monocyten (im Falle *Reschad-Schilling* z. B.) oxydasenegativ sind. Wir wissen zwar von manchen Myeloblastenleukämien, daß auch myeloische Zellen bisweilen (übrigens keineswegs so oft, wie es die Klinik heute fast als Regel annimmt) oxydasenegativ sein können, aber stets handelt es sich dabei um allerjüngste Formen*. Wir glauben nicht an die lymphogene und nicht an die myelogene Natur der *Monocyten*, sondern halten sie für eine *selbständige Zellart mit Abstammung vom Reticuloendothelialsystem*. Ihre Grundeigenschaften werden von *Naegeli* und *Schilling* übereinstimmend geschildert. *Mosczytz* hat sie in einer Übersicht zusammengestellt. Seine Verwunderung über die in einigen Punkten abweichenden Angaben *Kiyonos* können wir nicht teilen. Es handelt sich um verschiedene Zustandsbilder grundsätzlich wohl artgleicher Zellen. Sein Erstaunen über die mannigfachen Abweichungen pathologischer Monocyten vom Einheitstyp wäre genau so angebracht den vielen Spielarten myeloischer (Mikromyeloblasten!) und lymphatischer (Plasmazellen!) Zellen gegenüber. Wir möchten bereits an dieser Stelle hervorheben, daß wir die feine gleichmäßige, bis an den Kern heranreichende azuophile Bestäubung des absolut großen Zellleibes für das beste Unterscheidungsmerkmal gegenüber der oxy- bzw. basophilen Granulierung der Myelocytes halten. Wir erwähnen ferner die Größe des Protoplasmas im Verhältnis zum Kern und die Makrophagocytose, die keiner Zellart so eigen ist wie gerade den Monocyten. Ebenso gestattet die grobe netzförmige Kernzeichnung, wie wir sie in der Beschreibung unserer Zellen bringen werden, eine Abgrenzung gegenüber den myeloischen und lymphatischen Zellen durchzuführen. Der hier zu veröffentlichte Fall spricht in unserem Sinne. Wegen seiner besonderen klinischen Verlaufsform, seines eindeutigen pathologisch-anatomischen Befundes und seiner Bedeutung für die *Frage der blutzellbildenden Leistungsfähigkeit des reticuloendothelialen Systems im weitesten Sinne* sei er etwas ausführlicher mitgeteilt.

34jähriger kräftiger Arbeiter. 1917 kurzer Gelenkrheumatismus. Sonst nie krank. 8 Tage vor der Aufnahme Halsschmerzen, Fieber, allgemeine Mattigkeit. Bei zunehmenden Beschwerden als „Angina“ dem Krankenhaus überwiesen.

Aufnahme (8. I. 1929): Auffallend wachsartige Hautfarbe (angeblich schon seit Jahren). Gut durchblutete Schleimhäute. Kein Ikterus. Rachenschleimhaut gerötet und geschwollen, Tonsillen wesentlich vergrößert, mit zerklüfteter Ober-

* Der Oxydaseschwund an Gelapptkernigen gehört nicht hierher, da es sich dabei um toxisch schwerst geschädigte, z. T. sogar zerfallende Formen handelt. Zeichen dieser Art aber fehlen bei den hier in Rede stehenden Monocyten völlig.

fläche; rechts zusammenhängende, grauschmierige Beläge, die sich leicht abheben ließen. Diphtherie und Plaut-Vincent negativ. Zahnfleisch frei. Kieferwinkel- und Nackendrüsen geschwollen, leicht druckempfindlich. Keine Lymphknotenschwellungen in der Achselhöhle, Ellen- oder Leistenbeuge.

Lungen und Herz normal. Druckempfindlichkeit im linken Oberbauch, Milz jedoch weder fühlbar noch perkussorisch vergrößert. Leberdämpfung mit dem Rippenbogen abschneidend. Keinerlei Druckempfindlichkeit.

Blutbild: Hämoglobin 62%; Rote 3600000, F.I. < 1,

Weisse	10000,
Eosinophile	4%,
Stabkernige	3%,
Lymphocyten	39%,
Monocyten	54,0%.

Nach 2 tägigem Temperaturabfall langsamer Fieberanstieg. Kontinua von 40–41° bei auffallend niedrigem Puls (Typhuskurve!). Langsame allgemeine Verschlechterung. Immer stärker werdende Halsdrüsenschwellungen, starke Behinderung von Atmung und Schlucken. Gleichzeitig Auftreten stärkerer Lymphknotenschwellungen in der Achsel, Leisten- und Ellenbeuge. Milz perkussorisch leicht vergrößert, etwas druckempfindlich. Wachsartige Färbung der Haut noch intensiver. Zunächst keine Hautblutungen.

Blutuntersuchung 8 Tage nach der Aufnahme (15. Krankheitstag):

Hämoglobin	65%:	Leukocyten	17800, Erythrocyten	3900000, F.I.	< 1
Segmentkernige	3,5%,				
Lymphocyten	23,5%,				
Monocyten	73%,				
Normoblasten	4 auf 1000 Leukocyten.				

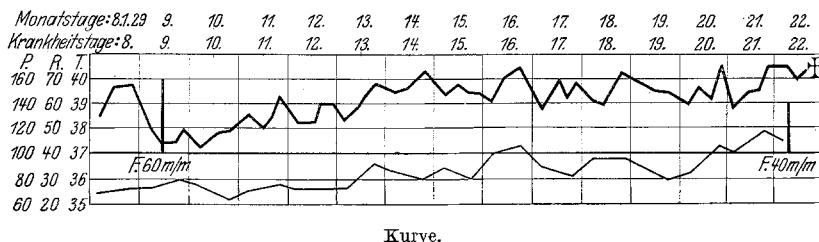
Urin: Eiweiß positiv; Sediment: granulierte und hyaline Zylinder und Leukozyten. Am selben Tage Röntgenbestrahlung der Halslymphknoten. Am folgenden Tage Verminderung der Leukocyten, keine Besserung des Allgemeinbefindens, eher zunehmende Verschlechterung. Leukocyten von 17800 auf 12000 abgesunken, gleichzeitig die Erythrocyten von 3,9 auf 3,5 Millionen. Die Zusammensetzung des Blutbildes die gleiche, doch unter den Mononukleären jugendliche Formen in vermehrtem Maße.

Am 17. Krankheitstage nach vorübergehender Verstopfung Durchfälle, therapeutisch nicht zu beeinflussen. Allgemeinbefinden verschlechterte sich zusehends.

1 Tag vor dem Tode (21. Krankheitstag) am ganzen Körper linsen- bis pfenniggroße Blutungen in der Haut. Die Drüsenschwellungen in den letzten Tagen etwas geringer, verursachten aber zusammen mit der Angina eine Kiefersperre, die die Übersicht über die Rachenorgane wesentlich erschwerte. Auf der rechten Tonsille noch schmierige Beläge, starke Rötung der gesamten Rachenschleimhaut. Zahnfleisch aufgelockert und leicht entzündet. Blutungen nur an vereinzelten Stellen, auffallend süßlicher, übelriechender Geruch aus dem Munde. Milz nur perkussorisch vergrößert nachweisbar, da durch Druckempfindlichkeit im linken Hypogastrium die Palpation unmöglich. Leber überragte um Querfingerbreite den unteren Rippenbogen, leicht druckempfindlich. Leichte ikterische Verfärbung der Skleren erst am letzten Tage. Die 24 Stunden vor dem Tode ausgeführte Blutuntersuchung:

Leukocyten	46000,		
Erythrocyten	2,6 Millionen, Hämoglobin	51 %, F.I.	= < 1,
Große Mononukleäre	85 %,		
Lymphocyten	14,8 %,		
Segmentkernige Leukocyten	0,2 %,		
Normoblasten	10 auf 2000 Leukocyten.		

Fahraeus zu Beginn der Erkrankung 60 mm in der Stunde, in den letzten Tagen auf 40 mm abgesunken. Serologische wie bakteriologische Untersuchung des Blutes negativ. Unter zunehmender Herzschwäche und Dyspnoe Tod am 22. Krankheitstage.



Kurve.

Kurz zusammengefaßt war der *Krankheitsbefund* folgender: Ein 34jähriger Mann erkrankt 8 Tage vor der Aufnahme mit Halsschmerzen, Fieber und allgemeiner Mattigkeit. Bei der Aufnahme fiel die wachsartige Hautfarbe des Patienten besonders auf, die zusammen mit der Angina und der Halslymphknotenschwellung an eine Bluterkrankung denken ließ. Das Blutbild setzte sich bei einer Gesamtzahl von 10000 Leukozyten zur Hauptsache aus großen mononukleären Zellen und Lymphocyten zusammen. Der Krankheitszustand verschlechterte sich zusehends, die auf 17000 angestiegene Leukocytenzahl konnte durch eine Röntgenbestrahlung auf 12000 gedrückt werden, ohne daß eine Veränderung des Gesamtbefindens zu erkennen gewesen wäre. Kurz vor dem Tode trat eine wesentliche Vermehrung der Leukocyten auf 46000 ein und gleichzeitig traten Haut- und Zahnfleischblutungen auf.

Betrachtet man nun die Zusammensetzung des Blutbildes, so erkennt man am ersten Blutbild (9. Krankheitstag) ein Überwiegen der Monocyten und Lymphocyten. Beide Zellgruppen haben sich wesentlich vermehrt, so daß nur geringe Prozentzahlen für die granulierte Zellen (7%) übrigbleiben. Da in der Zusammensetzung die großen Mononukleären bei weitem überwiegen, sahen wir uns berechtigt, die Diagnose *Monocytenergina* zu stellen. Die Monocyten entsprachen in ihrer Form den Ehrlichschen großen Mononukleären und Übergangsformen. Kernform und Plasmazeichnung ließen eine Unterscheidung von anderen Zellarten ohne weiteres ermöglichen. Im weiteren Verlauf der Krankheit vermehrten sich die Gesamtzahlen der Leukocyten auf 17000 mit einem Überwiegen der mononukleären Gebilde. Nach der Röntgenbestrahlung trat eine Änderung der Beschaffenheit bei einem Teil der Mononukleären auf, die dadurch als Jugendformen auffielen. Der Kern war in diesen Zellen zum größten Teil in seiner Form unverändert geblieben, ließ nur im Vergleich zu dem Kern der Normalmonocyten ein feineres Basichromatinnetz erkennen. Neben den runden Zellformen fanden sich jetzt vieleckige, zum Teil mit pseudopodienähnlichen Ausläufern

versehene Zellen, die Netzstruktur und Azurgranulation im Plasma ebenfalls erkennen ließen, nur eine stärkere Basophilie aufwiesen. Besonders im letzten Blutbild (21. Krankheitstag) traten diese bizarren Formen noch deutlicher hervor. Neben den normalen Monocyten und Übergangsformen fanden sich Zellen mit länglich ausgezogenem Plasmaleib, die dadurch den Endothelzellen glichen. Vieleckige Zellen mit zum Teil weit auslaufenden Protoplasmafortsätzen fanden sich häufig. Fast alle Zellen ließen im Plasma eine feine Netzstruktur und eine gleichmäßige, azuophile Bestäubung erkennen; nur bei wenigen fehlte diese Granulation völlig. Der Kern war in den meisten Zellen exzentrisch gelagert, wies in seiner Form Übergänge von rundlicher bis bohnenförmiger Gestalt auf. In den vieleckigen Zellen waren die Kernbegrenzungen oft zackig und paßten sich den Plasmaausläufern an. Die Kernstruktur ließ ein fein- bis grobmaschiges Basicromatinnetz erkennen und zeigte an den Knotenpunkten stärkere Verdichtungen. Zum anderen Teil boten die Kerne das Bild von zerknittertem Seidenpapier, nur wenige gaben die Lammfellzeichnung, wie *Hittmaier* sie erwähnt. In den Kernen der jugendlichen Zellen ließen sich Nucleolen nachweisen; ihre Anzahl der Nucleolen wechselte zwischen 1 und 3, über 4 wurden nur selten gefunden. Mitotische und amitotische Zellteilungen, ferner ausgesprochene Makrophagocytosen von Erythrocyten und Kernresten waren in mehreren Fällen nachweisbar. Die Oxydasereaktion war in sämtlichen als Monocyten angesprochenen Zellen negativ.

Die Vielgestaltigkeit der Zellen ließ eine Unterteilung der Monocyten als notwendig erscheinen, die wir in nachfolgender Tabelle anführen: Die Zahlen entsprechen in der Zusammensetzung den Blutbildern vom 16. und 21. Krankheitstage.

	16. I.	21. I.
Reticuloendotheliale Zellen	15,2 %	26,5 %
Monoblasten	0,6 %	5,2 %
Große Mononucleäre	50,2 %	43,6 %
Übergangsformen	6 %	6,7 %
Endothelzellen	1 %	2,6 %
Erytrophagocytosen	—	0,3 %
Mitosen	—	0,1 %
Große Lymphocyten	18,0 %	8,8 %
Kleine Lymphocyten	5,5 %	6 %
Segmentkernige Leukocyten u. Myelocyten	3,5 %	0,2 %
Normoblasten	8	10 a. 2000 Leukoc.

War uns bei der Zunahme der großen Mononucleären, besonders aber bei dem Erscheinen der Jugendformen unsere Diagnose „Monocytenangina“ bereits zweifelhaft vorgekommen, so mußten wir beim Auftreten von Zahnfleisch- und Hautblutungen und der bedeutenden Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten auf 46000 die Diagnose vollständig fallen lassen und eine akute Leukämie in Erwägung ziehen. Als Hauptstütze für

die Selbständigkeit der Monocyten führt *Schilling* die azurophile Bestäubung des Plasmas und Makrophagocytose an. Er spricht ferner den Monocyten die Fähigkeit zu, eigene Monocytenleukämien zu bilden. Wir fanden in unserem Falle diese Forderung im höchsten Maße ausgesprochen und sahen uns daher berechtigt, eine akute Monocytenleukämie anzunehmen. Bekennt man sich zur trialistischen Auffassung

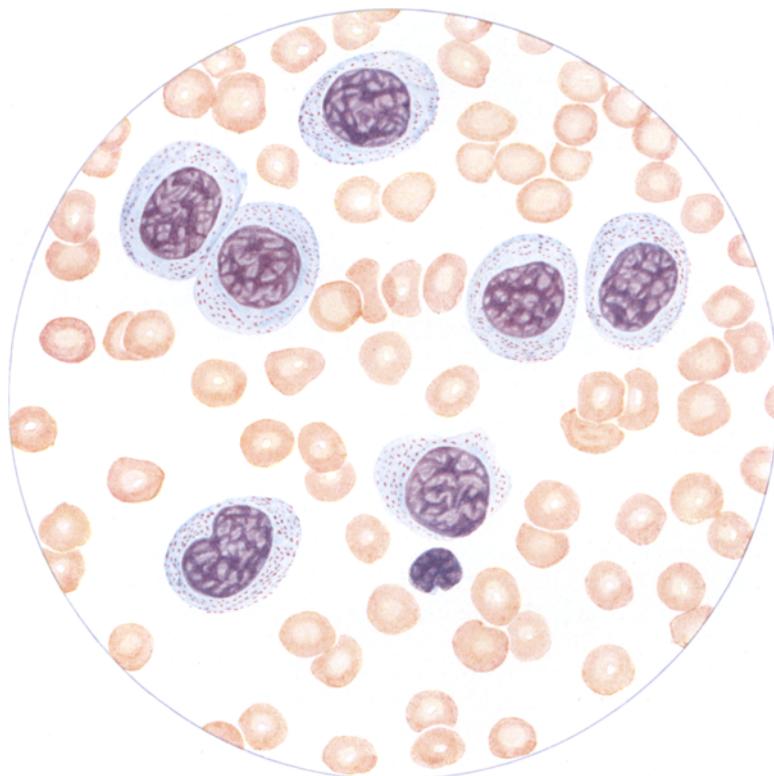


Abb. 1. Reticuloendotheliale Monocyten (nicht kombiniertes Ausstrichbild).

Schillings, so war es nicht nur möglich, im Blutbilde die typischen Monocyten zu erkennen, sondern man war fast in der Lage, ihre Abstammung vom reticuloendothelialen System zu verfolgen. Betrachtet man die vieleckigen und länglichen Zellen als jüngste Formen im

Erklärung zu Abb. 2 auf Seite 559: 1 Reticuloendothelialer Monocyt; 2 Endotheliale Zellform; 3 Erythrophagie durch einen reticuloendothelialen Monocyt; 4 Monocyt; 5 Monocyt, daneben ein kleiner Lymphocyt; 6 Eigenartige Protoplasmaabschnürung (mehrfach im strömenden Blut kernlos gefunden); 7 Monocyt mit lang ausgezogenem Zelleib; 8 Mitose einer reticuloendothelialen Zelle; 9 Basophile Reticulumzelle mit Erythrophagie; 10 Monocyt mit weitsegmentiertem Kern, aber deutlichem Kernkörperchen; 11—16 Reticuloendotheliale Monocyten (aus einem späteren Ausstrich).

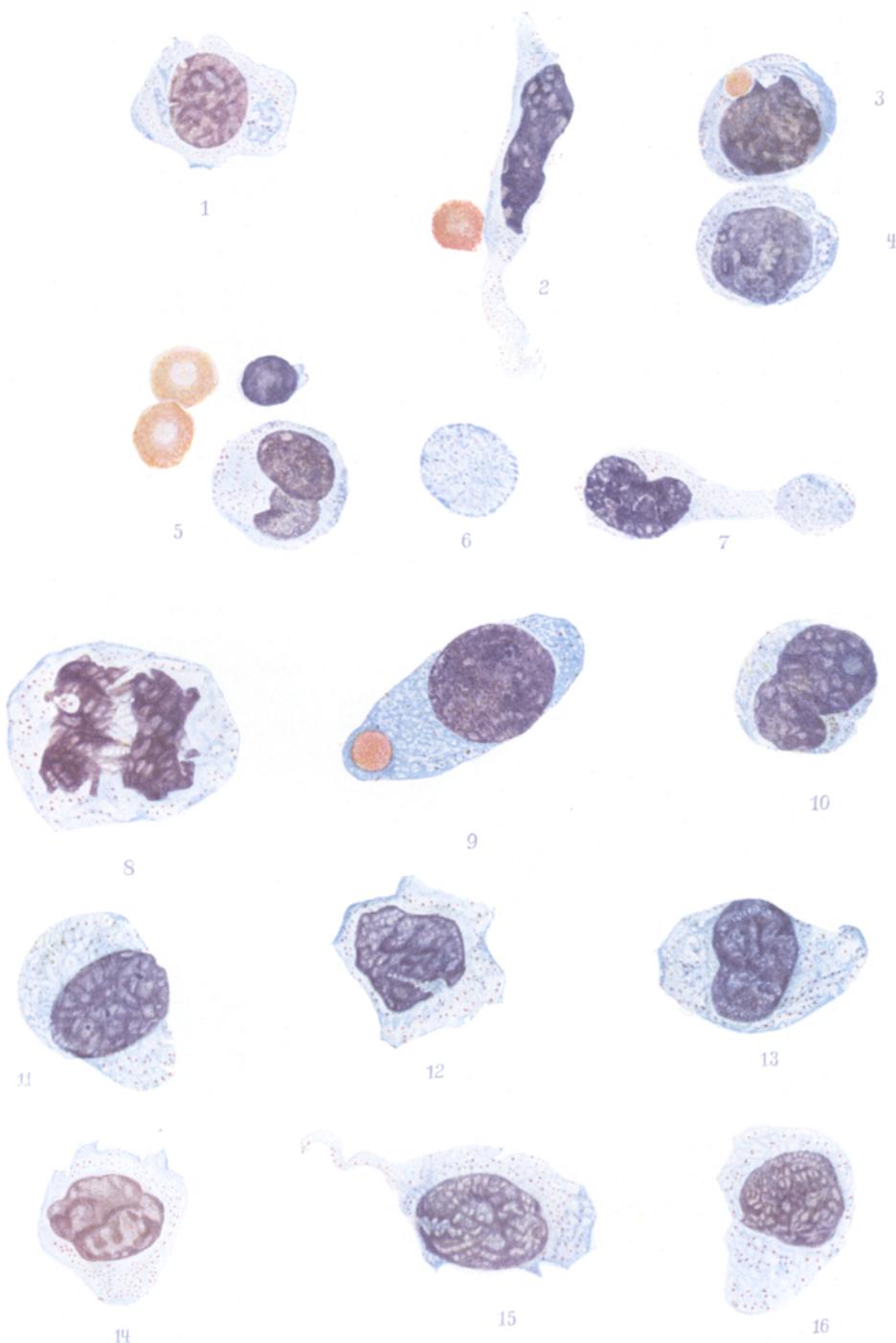


Abb. 2. Zellformen des strömenden Blutes.

Blute, so kann man die Umwandlung über runde Monocyten mit stärker basophilem Plasma in Normalmonocyten an einzelnen Stellen des Blutausstriches ohne weiteres erkennen. Die Protoplasmaausläufer ziehen sich zum Zelleib zurück und bilden schließlich nur noch tiefblaue verdickte Plasmateile am Zellrand. Wir stimmen mit *Bloom* vollständig überein, daß allein aus dem Blutbilde eine einwandfreie Diagnose nicht gestellt werden kann, wurden aber in diesem Falle bei der Vielgestaltigkeit der Zellen auf die Abstammung von dem reticuloendothelialen System hingewiesen.

Vergleicht man mit unserem Falle die in der Literatur bekannten Fälle von akuten leukämischen Reticuloendotheliosen (die aleukämischen R.E. lassen sich klinisch nicht diagnostizieren, gehören daher vorläufig noch ganz dem Pathologen), so unterscheidet er sich von diesen Fällen nur durch das späte Auftreten der hämorrhagischen Diathese und der Zahnfleischveränderungen. Fieber, Milz- und Lymphknotenschwellung sind in allen Fällen verzeichnet, während die Leberschwellung, der terminale Ikterus und die Darmstörung als seltener hervorgehoben werden. Ein Vergleich der Blutbilder kennzeichnet die Schwierigkeit, die beschriebenen Zellformen in ein System einzuordnen. *Naegeli* Ansicht, daß jede akute myeloische Leukämie eine ihr eigene Zellform bildet, scheint in demselben Maße auch für die akute Reticuloendotheliose zuzutreffen. Um so schwieriger erscheint die Beurteilung der Blutbilder, zumal nur bei *Hittmair* und *Swirtschewskaja* farbige Abbildungen der Zellen erfolgten. Bei diesen beiden Autoren kann man eine gewisse Übereinstimmung der Zellformen feststellen. Besonders im Falle *Swirtschewskaja* lassen sich Vergleiche in weitgehendem Maße mit unseren Zellen anstellen. Es handelt sich auch dort um große vieleckige, zum Teil mit Pseudopodien versehene Zellen, die einen runden, weniger gelappten Kern aufweisen. Kern und Plasma stimmen mit der Zeichnung unserer Zellen fast vollständig überein. Ähnliche übereinstimmende Befunde ergeben die Blutbilder von *Hittmair*. Ob es sich bei den anderen Forschern in allen Fällen um reticuloendotheliale Monocyten gehandelt hat, läßt sich rein aus der Beschreibung schwer beurteilen. Am weitesten lassen sich sicher die Befunde von *Schilling* verwerten, der anfangs typische Monocyten beschreibt, die von *Naegeli* und *Pappenheim* anerkannt wurden. Allen Fällen gemeinsam ist das fast vollkommene Fehlen der granulierten Zellen. Die Beteiligung des erythropoetischen Systems ist mehr oder weniger ausgesprochen, Vorstufen der roten Blutkörperchen waren nur in 3 Fällen vorhanden. Die Oxydasereaktion ist leider nur in 2 Fällen ausgeführt worden. Eine einwandfreie negative Reaktion lassen die Monocyten von *Schilling* erkennen, während *Ewald* in allen Fällen eine stark positive Reaktion angibt. Da nach unserer Ansicht die Monocyten zur Hauptsache eine negative oder höchstens schwach

positive Reaktion ergeben, halten wir die Monocytennatur im Ewaldschen Falle für nicht unbedingt erwiesen.

Versuchen wir nun noch unsere Zellformen in irgendein anderes System einzureihen, so käme auf Grund der negativen Oxydasereaktion in erster Linie ein Vergleich mit den Lymphoblasten in Frage. Kernstruktur, Fehlen des perinucleären Hofes und die feine azuophile Bestäubung lassen eine Abgrenzung ohne weiteres ermöglichen. Ein weiterer Vergleich könnte mit den Myeloblasten angestellt werden. Aber auch hier spricht die azuophile Bestäubung, die Kernstruktur, die geringe Anzahl der Nucleolen und das vollständige Fehlen reiferer myeloischer Elemente gegen den myeloischen Charakter der Zellen. Lassen sich bereits an Hand der *Blutbilder* die Abgrenzungen der Zellformen durchführen, so bestätigen die *histologischen* Befunde die Trennung und beweisen die *Selbständigkeit der Monocyten*.

Als besonderes Merkmal in unserem Fall ist weiterhin das späte Auftreten der hämorrhagischen Diathese und der Zahnfleischveränderungen hervorzuheben, unterscheidet er sich doch gerade dadurch von den anderen *akuten Monocyteneukämien*. Durch diese Tatsache wurden wir veranlaßt, anfangs die Diagnose auf eine Monocytenangina zu stellen und erst durch den weiteren Verlauf des Krankheitsbildes mußten wir diese Diagnose zugunsten der akuten Leukämie aufgeben. Es ist möglich, in dem anfänglichen Krankheitszustand das Vorläuferr stadium einer akuten Leukämie zu erblicken, andererseits liegt es aber auch nahe, den Übergang von einer Monocytenangina in eine akute Leukämie anzunehmen. Derartige Übergänge sind bisher nur für die lymphatische Reaktion als möglich erachtet. Wir glauben, diese Möglichkeit auch für die Monocytenangina annehmen zu dürfen, steht doch die lymphatische Reaktion zu der Monocytenangina in engster Beziehung, wie es die als infektiöse Lympho-Monocytosen beschriebenen Fälle kennzeichnen. In reinen Fällen von Monocytenangina liegen histologische Befunde nur von exstirpierten Drüsen vor, die eine weitere Klärung dieser Frage nicht zulassen. Nur der von *Kawniewski* und *Hennig* beschriebene Fall von lympho-monocytärer Reaktion zeigt die Übergänge zu dem Bilde einer akuten Leukämie. Da es der erste tödlich verlaufene Fall dieser Krankheitsform ist, verdient er besondere Beachtung.

26-jähriger Mann, klinisch nekrotisierende Angina mit lymphatischer Reaktion. Blutbild: 22000 Leukocyten, zur Hauptsache Lymphocyten (64%). Unter diesen zahlreiche Zellen, die in Form und Zeichnung den Monocyten entsprachen, nur auf Grund der negativen Oxydasereaktion als Lymphzellen angesprochen wurden. Histologisch in der Leber periportale Anhäufung von Zellen mit großem Kern, mit hellem, breitem Plasma und negativer Oxydasereaktion. In der Milz auffallende Endothelhyperplasie der großen und kleinen Milzvenen, keine scharfe Trennung zwischen Pulpa und Follikeln, die Zellen zu gleichen Teilen oxydasepositiv und -negativ. In den Lymphknoten die Zeichnung ebenfalls verwachsen, die Zellen entsprachen in ihrer Form den Infiltratzellen der Leber.

Auf Grund der starken Endothelhyperplasie der Milzvenen bei ausgesprochener lymphatischer Reaktion glauben die Verfasser, diesen Fall zu dem von den Amerikanern beschriebenen Symptomenkomplex der Lympho-Monocytose in Beziehung stellen zu dürfen.

Solange so wenig histologische Befunde vorliegen, wird eine weitere Klärung der Frage nicht zu erwarten sein. Da nach rein klinischen Gesichtspunkten eine Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder häufig auch nicht durchführbar ist, wird die Schwierigkeit immer in der Frage zu suchen sein: zu welchem Zeitpunkt, geht aus der Monocytenangina die akute Leukämie hervor.

Betrachten wir noch kurz die Frage der *Sepsis*, so können wir in unserem Fall diese Diagnose mit einer gewissen Berechtigung ablehnen. Temperaturverlauf und negativer Blutkulturbefund sprechen nicht unbedingt gegen die Sepsis, dagegen läßt sich das späte Auftreten der hämorrhagischen Diathese bei vorher bestehender universeller Lymphknoten- und Milzschwellung gegen die Sepsis anführen. Auch die hier beobachtete Art der Zahnfleischveränderungen gehört bei der Sepsis zu der größten Seltenheit. Läßt sich durch die anatomisch-pathologischen Befunde die Abgrenzung der akuten Leukämie von der Sepsis in unserem Fall noch weiterhin vervollständigen, so möchten wir andererseits feststellen, daß wir der Infektion wohl eine Berechtigung zuweisen. Wir halten sie jedoch nur für komplizierend oder auslösend, niemals für die Grundursache der akuten Leukämie.

Wir bringen nun den pathologisch-anatomischen Befund:

Leichenöffnung (S.-Nr. 126/29) 18 Stunden post mortem:

Blasser, kräftiger Mann. Lederhäute der Augen nicht gelblich. Gesicht im ganzen gedunsen, ohne umschriebene Ödeme. Gebiß schlecht. Zahnfleisch schmutzig-bläulich. Taubeneigroße Schwellung der Unterkieferlymphknoten. In den Oberschlüsselbeingruben und in den Achselhöhlen bohnengroße, in den Leistenbeugen doppeltbohnengroße Lymphknoten durchtastbar. Am Ansatz des rechten großen Brustmuskels unter der Oberarmhaut ein bohnengroßer, übermittelfester, verschieblicher Lymphknoten. Zwerchfellstand beiderseits 4. Zwischenrippenraum.

Brust: In den serösen Höhlen leicht vermehrte, dunkelgelbe, klare Flüssigkeit. Blutgerinnsel in den großen Venen und im Herzen etwas grauer als gewöhnlich.

Herz: Unter Epi- und Endokard zahlreiche punktförmige Blutungen. Klappen in Ordnung. Herzfleisch blaßgelblichbraun, nicht fest zusammengezogen. Herzspitze abgerundet. An der Grundfläche der linken Kammer dicht unter dem Klappensatzring ein haferkorngroßer, trübgelber Herd, umgeben von einem blutroten Saum.

Lungen: Brustfell leicht getrübt, bedeckt mit fibrinösen Belägen. Subpleural reichliche, bis linsengroße Blutungen. In beiden Unterlappen zahlreiche, erbsengroße, luftleere, körnige, teils grauweiße und dann von einem blutroten Saum umgebene, teils tiefrote Infiltrationsherde. Sonst alle Lappen gut lufthaltig, ungewöhnlich saftreich, blutarm. Hiluslymphknoten im Verhältnis zu dem starken Kohlenstaubgehalt ziemlich weich, nicht sehr feucht, wenig vergrößert; nur rechts bis walnußgroß, hier auch mehr grauweiß.

Hals: Höchstgradig geschwollenes, vermehrtes lymphatisches Gewebe am Rachenring, diesen stark verengend. Linke Gaumenmandel an der Oberfläche

in Kleinfingernagelumfang gelbgrünlich, mißfarben, trübe. Rechte Gaumenmandel taubeneigroß, etwas zerklüftet, ohne Nekrosen. Die aryepiglottischen Falten stark ödematos geschwollen. Beiderseits am Kehldeckel — links stärker als rechts — doppellinsengroße Infiltrate an der oralen und laryngealen Seite; zwei davon oberflächlich mißfarben, trügelblich. Stimmbänder o. B. Im oberen Luftröhrendritt zahlreiche, fleckförmige Blutungen unter der Schleimhaut. Halslymphknoten und Bifurkationslymphknoten sämtlich vergrößert, von normaler Festigkeit. Lymphknoten am Mundboden überdoppelbohnengroß. Schilddrüse o. B.

Bauch: Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen; nach links verbreitert, den ganzen Oberbauch einnehmend. In der Bauchhöhle leicht vermehrte, dunkelgelbe, klare Flüssigkeit. Milz bis an den Rippenbogen reichend, z. T. von Leber verdeckt. Im linken Oberbauch viele strichförmige Blutungen unter dem wandständigen Bauchfellblatt, noch zahlreichere unter dem Bauchfellüberzug vieler Darmschlingen.

Milz: 22 × 12 × 10 cm, 870 g. Unter der Kapsel des stark vergrößerten Organs einige Blutungen. Zwei taler- bzw. fünfmarkstückgroße Stellen der Oberfläche fühlen sich derb an; die Kapsel über ihnen besonders verdickt und fibrinös belegt. Im übrigen von mittlerer Festigkeit. Pulpa sehr feucht, ein wenig vorquellend, aber nicht abstreifbar, von eigenartig dunkelgrauroter Farbe. Die erwähnten festeren Herde reichen keilförmig, hühnerei- bzw. walnußgroß, tief ins Milzgewebe hinein, sind einförmig hellgraurotlich und durch einen dunkelroten Saum von dem übrigen Milzgewebe abgrenzbar. Follikel und Bälkchen nirgends erkennbar.

Nebennieren o. B.

Nieren: 14 × 9 × 4³/₄ cm. Gut abstreifbare bindegewebige Kapsel. Glatte Oberfläche, übersät von ungewöhnlich zahlreichen, stecknadelspitzgroßen Blutungen. Nierengewebe knapp mittelfest. Schnittfläche im Bereich der bis 1,2 cm breiten Rinde hellgrau gelb, von zahlreichen ganz feinen, punktförmigen Blutungen durchsetzt und mit vielen, bis stecknadelkopfgroßen, manchmal mehr streifigen, unscharf begrenzten, mehr hellgrauweißen, dicht an dicht stehenden Herdchen (Infiltrate?) übersät. Mark bis 1,7 cm breit, dunkelgraurot. Unter der Nierenbeckenschleimhaut mächtige, flächenhafte, oft infiltratartig vorspringende Blutungen.

Beckeneingeweide und Hoden o. B.

Magen: Schleimhaut durchsetzt von vielen, meist linsengroßen, selten bis kleinfingernagelgroßen Blutungen; fast sämtlich unter normaler Schleimhaut; wenige nur wölben sich infiltratartig vor und lassen auf der Höhe trübe, schmutziggelbrote Schleimhautabschnitte erkennen.

Zwölffingerdarm, Gallenwege, untere Hohlvene, Pfortader und Bauchspeicheldrüse o. B. (bei Betrachtung mit bloßem Auge).

Leber: 34 × 20 × 10³/₄ cm. Kapsel glatt; unter ihr einzelne kleine Blutungen. Festigkeit etwas geringer als gewöhnlich. Auf der hellbräunlichroten, feuchten Schnittfläche sehr deutliche Läppchenzeichnung.

Darm: Abgesehen von den subserösen, in allen Abschnitten des Dünnd- und Dickarms zu findenden punktförmigen Blutungen o. B. Peyersche Haufen ein wenig deutlicher als gewöhnlich, schiefrig grau.

Lymphknoten: Gekröselymphknoten bis bohnengroß, feucht, normal hellgrau rotlich. Leberpforten- und obere paraaortale Lymphknoten bis walnußgroß, auf dem Schnitt gleichmäßig blaßgrau rotlich, sehr feucht, weich, gut gegeneinander abgrenzbar. Die vergrößerten Achsel- und Leistenknoten etwas fester, sonst gleich. Leistendrüsen in rosenkranzartiger Verbindung mit den gleichfalls bis haselnußgroßen, etwas festeren, feuchten Lymphknoten der Kreuzbeingegend.

Blutgefäße o. B.

Schädel o. B.

Knochenmark: Im Oberschenkel das obere Drittel leicht gerötet, feucht, sonst Fettmark. Rippen und Brustbein zeigen rotes, keineswegs besonders weiches Mark; vielleicht von etwas grauerem Farbton als gewöhnlich.

Ergebnis: *Leukämische Reticuloendotheliose* (oder Lymphadenose?).

Milzschwellung (870 g), mit Infarkten und Milzkapselentzündung.

Lebervergrößerung.

Nekrotisierende Angina. Z. T. nekrotische Kehlkopfinfiltrate. Teils weiche, teils härtere Schwellung aller Lymphknoten, am stärksten der Unterkiefer-, Leberpforten- und Bauchschlagaderlymphknoten.

Vergrößerte Lymphknoten unter Brust- und Oberarmhaut. Infiltrate und Blutungen in beiden Nieren, den Nierenbecken und in der Magenschleimhaut.

Meist punktförmige Blutungen unter Brust-, Bauch- und Herzfell. Herzfleischblutungen. Blutungen und Bronchopneumonien in beiden Lungen. Fibrinöse Brustfellentzündung beiderseits.

Im oberen Drittel leicht gerötetes Oberschenkelmark.

Erweiterung der linken Herzkammer. Lungenödem.

Histologische Untersuchung.

Leber: Normaler Leberläppchenbau sehr gut erkennbar, das bindegewebige Grundgerüst deutlich. Der Adventitia von Blut- und Schlagadern angelagert Zellanhäufungen, die teils aus adventitiellen Zellen, teils aus solchen des Glissischen Bindegewebes stammen. Es sind ziemlich große, längliche oder runde, einkernige Formen, Zelleib bei panoptischer Färbung dunkelrauchgrau bis bläulich-rot, Kern ziemlich grob gezeichnet, ohne Kernkörperchen, bald länglich, bald rund, bald bohnenförmig. Die auch bei Gesunden in den Glissischen Dreiecken vorhandenen Lymphocyten heben sich von diesen eben erwähnten histiocytären Gebilden durch viel deutlichere Färbung des festeren, verhältnismäßig sehr großen Kerns und stets runde Form ab. Gekörnte Zellen fehlen völlig. Im lockeren Leberfortengewebe sind die perivasculären und adventitiellen Zellansammlungen stärker und erreichen die Ausdehnung sechsreihiger Zellmäntel, ohne jedoch von den allenthalben mobilisierten (aus dem straffen Bindegewebsverband gelösten, sich abrundenden, der Blutmonocytenform sich nähernden), auch weiter entfernt gelegenen Bindegewebsszellen in Einzelheiten unterscheidbar zu sein.

Die etwas weiten Lebercapillaren erfüllt von Monocyten, zwischen ihnen nur ziemlich wenig rote Blutkörperchen. Die hier kurz als Monocytes bezeichneten weißen Blutzellen gleichen den beim Blutbild beschriebenen nach Größe und Form völlig, nur sind die feineren Einzelheiten des Kernbaus (Kernkörperchen) sowie die in Aussstrichen deutliche Azurbestäubung des Zelleibs infolge der größeren Fixierungsmethoden nicht darstellbar. Auffällig ist, daß viele Formen endothelial oder jedenfalls geschwänzt sind. Die Entstehung eines Teils dieser Monocytes aus Kupfferschen Sternzellen ist an mehreren Stellen sehr wahrscheinlich. So sind alle Übergangsbilder von vergrößerten, rundkernigen, noch im Endothelverband liegenden Capillarendothelien (Abb. 3) bis zu großen, einkernigen, manchmal noch geschwänzten, nach Kernbau und Zelleib-Kernverhältnissen den Blutmonocyten bzw. den geschilderten reticuloendothelialen Zellen gleichenden Formen (Abb. 4) zu finden. Die Ablösung aus dem Endothelverband ist häufiger in Form einfacher Abschilferung (Abb. 5, 6 u. 7), selten in Form mitotischer Zellbildung (Abb. 8) zu sehen. Es fehlen gänzlich Blutbildungsherde nach Art der bei Myelosen auftretenden myeloischen Metaplasien. Wir fanden nur einen einzigen, im Inneren eines Läppchens gelegenen Monocytenbildungsherd, dessen vergrößerte Reticulumzellen alle Eigenschaften der „reticuloendothelialen Monocytes“ aufweisen (Abb. 9). Reticulum-

fasern in diesem Bereich weder verdickt noch vermehrt. Wo sonst einmal Zellen in größeren Mengen beisammenliegen, handelt es sich um völlig reife Formen, deren Beziehungen zum Mesenchym dieses Capillarabschnitts höchst zweifelhaft, keinesfalls durch Übergangs- oder Teilungsbilder beweisbar ist. Druckverkümmерung von Leberbalkchen fehlt dementsprechend an derartigen Stellen.

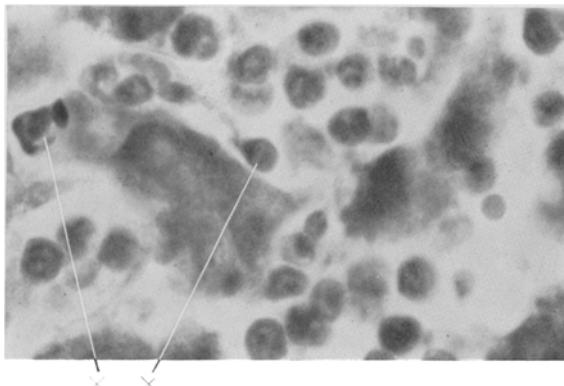


Abb. 3. \times In Ablösung befindliche Monocyten.

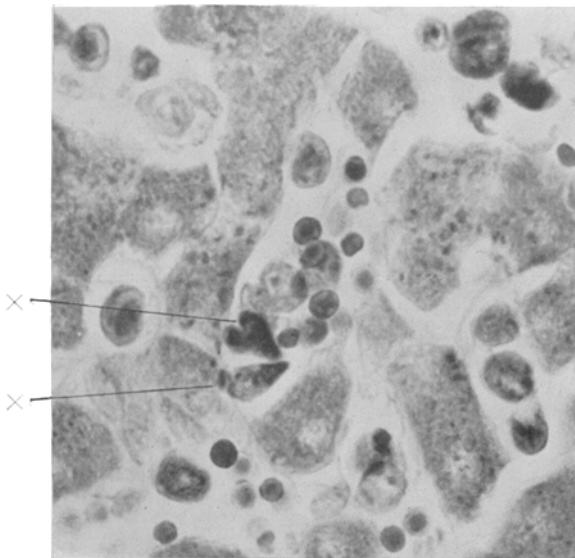


Abb. 4. \times In Ablösung befindliche Monocyten.

Die Kupfferschen Sternzellen treten namentlich bei Eisenreaktion in deutlicher Weise hervor (sie sind frei von Neutralfetten oder Lipoiden): In wechselnder Stärke in ihnen eine durchschnittlich mittelstarke Eisenspeicherung. Zellgröße von der gespeicherten Eisenmenge weitgehend unabhängig: es finden sich kleine eisenreiche und große eisenarme bzw. eisenfreie Sternzellen. Auch die in Ablösung befind-

lichen Endothelen verhalten sich derart unterschiedlich, daß sich unter den frei im Gefäßspalt befindlichen reticuloendothelialen Zellen auch stark eisenhaltige Zellen nachweisen lassen. Die im Blute gefundenen mitotisch sich teilenden Zellen sind sämtlich eisenfrei.

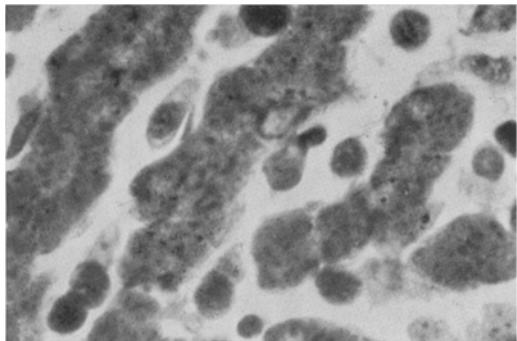


Abb. 5. Monocytenbildung aus Lebercapillarendothelen.

In den adventitiellen Zellansammlungen an wenigen oxydasepositive Zellen von monocytärem Bau.

Die Leberzellen selbst weisen eine ganz feintropfige, geringgradige, gleichmäßig verteilte Verfettung auf. Gallezyylinder fehlen. Bielschowskifärbungen ergeben eine, falls überhaupt, dann nur sehr geringe Gitterfaservermehrung.

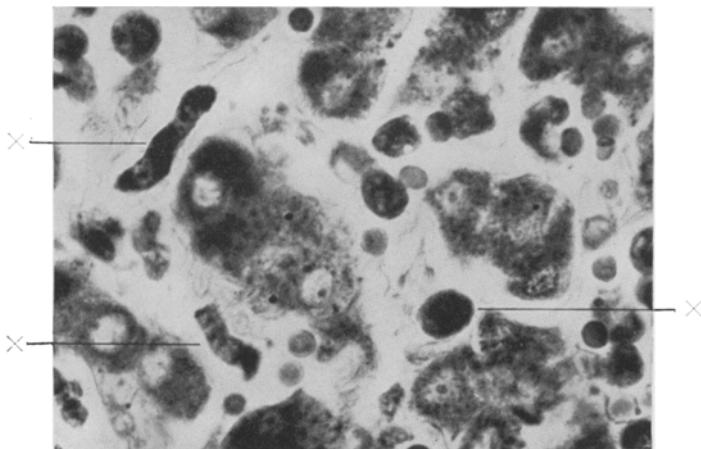


Abb. 6. X Verschiedene Ablösungsstadien.

Die perivaskulären Infiltratzellen haben keine eindeutigen Beziehungen zu den silberdurchtränkten Fasern, sondern liegen zumeist in den Maschen ihres Netzwerks.

Milz: Tupfbilder und Ausstrichfärbungen zeigen neben ziemlich reichlichen roten Blutkörperchen, unter denen auch einige Normoblasten sind, die unten aufgeführten Hundertsäte weißen Blutzellen. Stärker entartete Formen sind am

bröckligen Kernzerfall und an der Anhäufung stark basophiler, tropfiger Abbau-
massen an der Zellperipherie kenntlich.

Monoblasten	6,3 %
Reticuloendothelzellen	65,3 %
Monocyten	12,5 %
Geschwänzte, endothelartige Monocyten	11,1 %
Lymphocyten	3,7 %
Gelapptkernige	1,0 %
Eosinophile Myelocyten.	0,1 %

1000 weiße Zellen gezählt, darunter
5 Teilungsbilder, 5 Erythrophagocytosen,
6 Normoblasten.

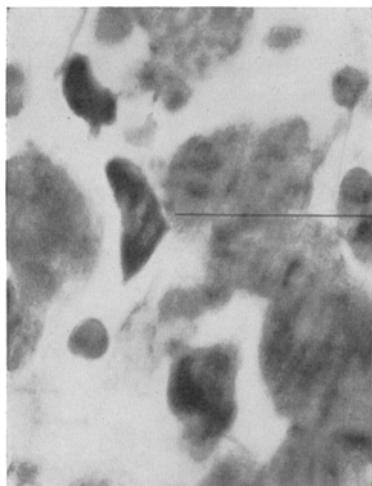


Abb. 7. × Geschwollene Sternzelle.

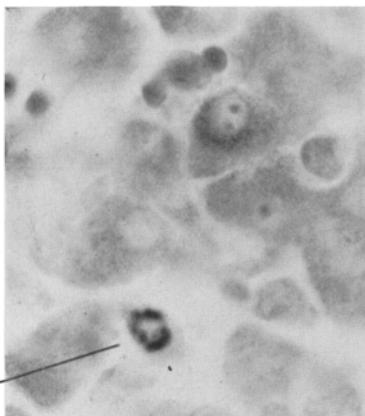


Abb. 8. × Mitose einer Lebercapillarzelle.

Entsprechend der geringen Zahl gekörnter Zellen sieht man auch an Oxydase-
reaktionen von Schnitten im Gesichtsfeld (Zeiß D, 5×) nur 2—3 stark oxydase-
positive Zellen. Alle anderen Formen sind negativ.

Der feinere Milzbau weitgehend verändert zugunsten der Pulpaelemente.
Malpighische Körperchen an Zahl und Größe verringert, dagegen eine hochgradige
Vermehrung der Reticulumzellen, die von allen Seiten gegen die Knötchen vorrücken
und sie weitgehend einengen. Keimzentren nur selten deutlich. Bei Bielschowskifärbungen
nur unwesentliche Verstärkung der Reticulumfasern, dagegen eine erhebliche
Vergrößerung der ihnen anliegenden Zellkerne. Die Sinusendothelien
fast stets von gewöhnlicher Größe. Größere Gefäße häufig von einem besonders
dicken Saum monocytoider Zellen umgeben. Um die Zentralarterien herum nur
kümmерliche Reste lymphatischen Gewebes, das stets durch vergrößerte Reticulum-
zellen eingeengt, manchmal durch Monocyten völlig ersetzt ist. Lymphzellen
von den reticuloendothelialen Monocyten immer bei panoptischer Färbung zu
trennen. Milzkapsel und Bälkchen völlig normal.

Alle Fettfärbungen negativ. Ziemlich erhebliche Eisenspeicherung in einzelnen
Sinusendothelien und Reticulumzellen.

Lymphknoten: Der krankhafte Befund in allen untersuchten Lymphknoten
grundsätzlich gleich; Stärkeunterschiede finden sich in der Art, daß die weicheren
noch mehr vom normalen Aufbau erkennen lassen als die härteren. Alle bei Be-

sichtigung mit bloßem Auge durch dunkelrote Farbe besonders abweichenden Lymphknoten stellen Blutlymphknoten dar; sie sind nur geringgradig von den Veränderungen betroffen, weisen auch eine verhältnismäßig nur schwache Eisen-speicherung auf.

Normaler Aufbau nicht mehr zu erkennen. Follikel fehlen meist ganz, nur sehr selten (namentlich in den Unterhaut- und Achsellymphknoten) noch spärliche Reste (Abb. 10) lymphatischen Gewebes an die Außenzone verdrängt. Reticulum sehr verstärkt, im wesentlichen auf Grund der Vergrößerung von Einzelzellen, nicht so sehr auf Grund von Reticulumfaserverdickung. An den Reticulumzellen Schwellungszustände der verschiedensten Art: teils streifenartige Anordnung (Abb. 11) großbleibiger, ziemlich dunkelkerniger Gebilde, teils völlig losgelöste Reticulumzellen mit runden

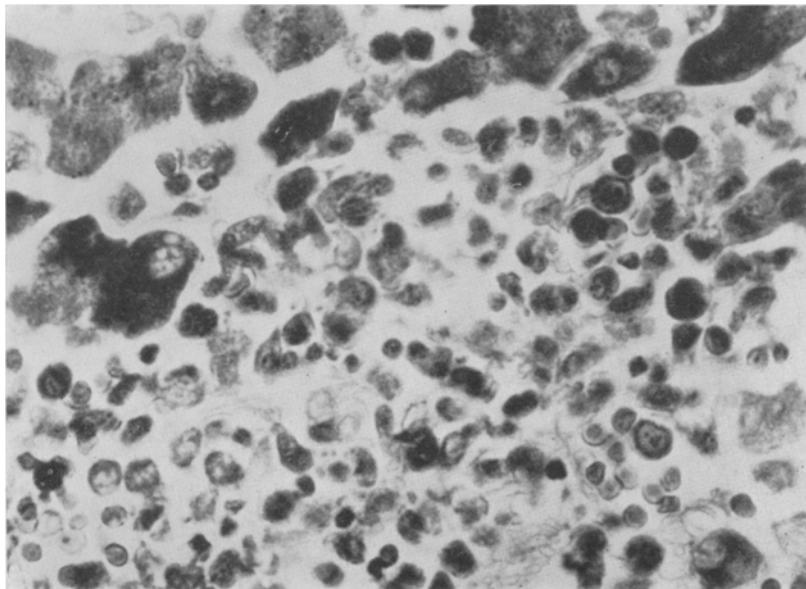


Abb. 9. Intralobulärer Monozytenbildungsherd.

oder nierenförmigen Kernen. Geschwänzte Zellen als Zwischenstufen verschiedener Ablösungsbilder sind häufig. Körnelung oder Azurbestäubung in den Gewebsschnitten nicht nachzuweisen; nach Kernbau, Zelleib-Kernverhältnis und Zellkörpergrundfarbe aber gleichen gerade diese sich ablösenden Reticulumzellen (Abb. 12) den in Blut- und Organausstrichen gefundenen völlig. Die noch im dichten reticulären Zusammenhang liegenden Elemente haben manchmal eine hellere, rötliche, manchmal eine stärker basophile Färbung angenommen. Es ist nicht festzustellen, daß die jüngeren Formen durchgehends den basophileren Zelleib hätten. Die Lymphräume zumeist mit Monocyten prall gefüllt, die alle Spielarten der beim Blutbild geschilderten Kern- und Zelleibverhältnisse zeigen. Die Sinusendothelien fast stets von der gewohnten Größe, sehr selten sind leichte Vergrößerungen, häufiger schon eine von den obenerwähnten Ablösungsbildern verschiedene, wohl als Kunstprodukt zu betrachtende Abschilferung rein endothelialiger Zellformen.

Wo noch Follikel angedeutet sind, ist die von außen erfolgende Verdrängung durch wuchernde Reticulumzellen feststellbar (Abb. 10). Keimzentren nirgends



Abb. 10. *Lymphknoten*: X. Kleine Follikelreste. Stark geschwollene und gewucherte Reticulumzellen.

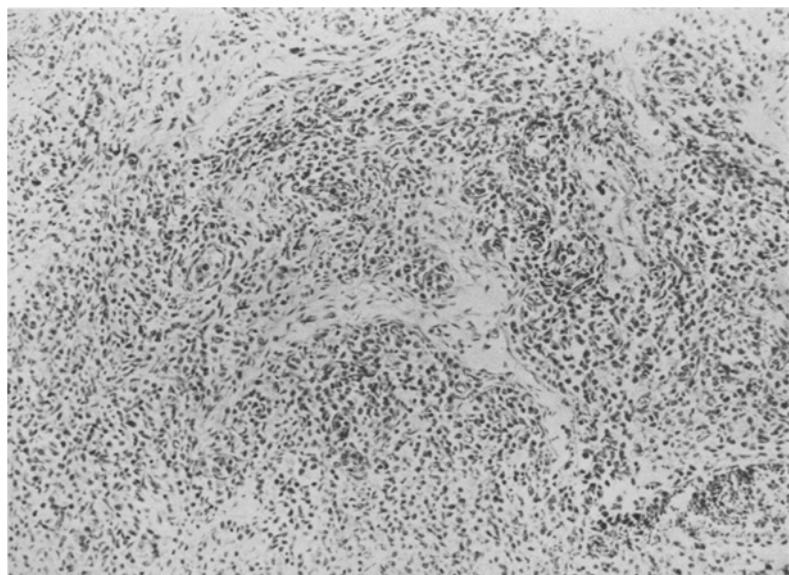


Abb. 11. *Lymphknoten*: Gleichmäßige, nicht sehr hochgradige Schwellung der Reticulumzellen (die alle Übergänge zu Monocyten erkennen lassen).

zu sehen, auch fehlt jede Vergrößerung retikulärer Zeichnung in der Follikelmitte.

Die Kapseln der Lymphknoten und ganz besonders das lockere Gewebe des Hilus sind stark mit Histiozyten durchsetzt. Selten gleichen sie schon völlig den in Blut- oder Organausstrichen gefundenen Monozyten und ihren aus dem Zellverband sich loslösenden Vorstufen. Oft sieht man ihnen den Ursprung aus einem bindegewebigen Verband deutlich an Gestalt und Kernform an; am häufigsten sind Zwischenformen zu Gewebs- „Monozyten“. Mitosen sind unter diesen, um Gefäßäste gehäuften Zellen ein fast regelmäßiger Befund. An größeren Gefäßen ist der Ausgang der Zellwucherungen von adventitiellen Zellen ganz deutlich, zumal oft nicht alle Gefäßwandschichten diese (wohl durch-

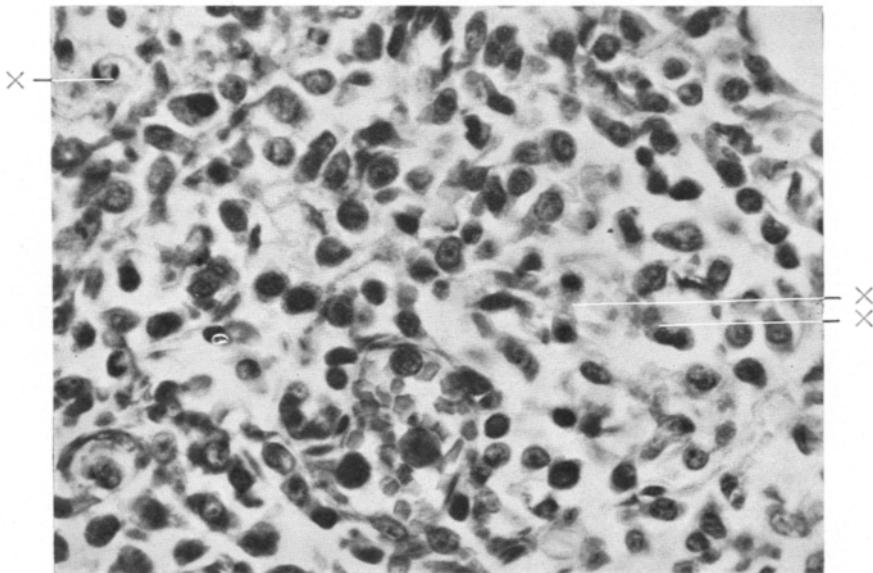


Abb. 12. *Lymphknoten*: Vergrößerte Reticulumzellen mit allen Übergängen zu Monozyten.
x Mitosen.

wandernden Zellen) zeigen, sondern Loslösung und Zellteilung auf die äußersten Gefäßwandlagen beschränkt sind.

Eisenreaktionen zeigen in Hämolympatknoten nur geringe Speicherung der Reticulum- und Sinuszellen. Die anderen Lymphknoten eisenfrei. Fettstoffe nirgends nachzuweisen.

Oxydasereaktion fast allgemein negativ. Nur in den Blutlymphknoten (in vier Gesichtsfeldern bei Zeiß D, 5×) 1–2 oxydasepositive Zellen, während in einigen Halslymphknoten im gesamten Schnitt nur zwei stark positive Elemente erkennbar sind.

Knochenmark des Oberschenkels: Die aus den wenigen rötlichen, nicht fettgewebigen Markabschnitten gefertigten Schnitte ergeben zum größten Teil blutreiches Fettmark. In wenigen blutzellbildenden Abschnitten nur sehr vereinzelt Normoblasten, wenige Knochenmarksriesenzellen und große, meist rundkernige, großbleibende, den in den Lebercapillaren geschilderten großen Einkernigen gleichende Rundzellen, die in der Umgebung von Gefäßen zu kleineren Gruppen gehäuft sind

(Abb. 13). Granulopoese nirgends nachweisbar. Oxydasereaktion völlig negativ, auch an Ausstrichbildern.

Knochenmark der Rippen: In Ausstrichen neben meist reifen, myeloischen Zellen wenig Normoblasten, dagegen zahllose monocytaire Formen, unter denen große, protoplasmareiche, runde, gleichmäßig azurbestäubte Zellen mit lockeren, balkigen, manchmal kernkörpercentragenden, runden oder etwas nierenförmigen Kernen überwiegen. Oxydasereaktion überwiegend negativ; nur wenige, zahlenmäßig den an anderen Ausstrichfärbungen gefundenen myeloischen Zellen entsprechende Formen stark positiv. „Monocyt“ sämtlich negativ.

Bauchspeicheldrüse: Normaler Drüsenausbau; Inseln stellenweise übermittelgroß. Die äußeren Gefäßwandschichten sowie das lockere Zwischenbindegewebe selbst

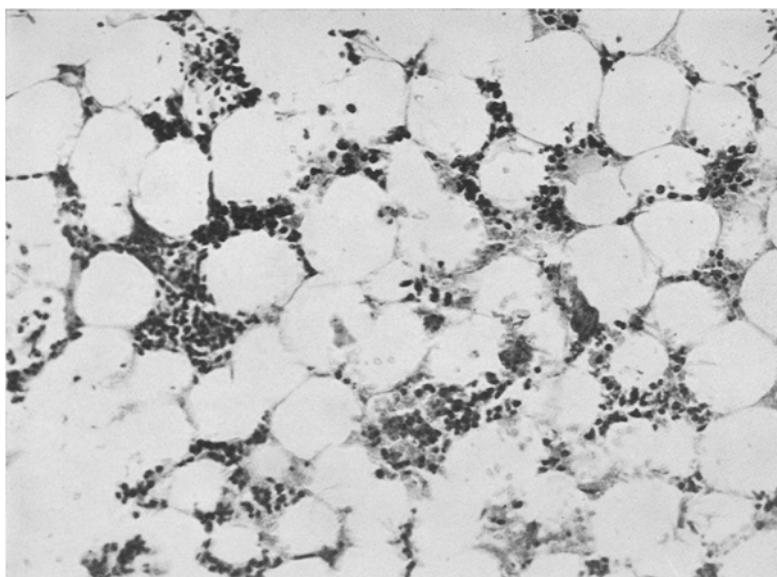


Abb. 13. *Knochenmark:* Blutreiches Mark (makroskopisch als tätig angesehen). Vereinzelte Monocytenerde.

sind erfüllt von großen, monocytären Rundzellen, die alle Übergänge von geschwänzten, noch im Gewebeverband liegenden schmalkernigen Zellen über mehr losgelöste großlängige, stark basophile, rundkernige Zellen bis zu den typischen oben als reticuloendotheliale Monocytens bezeichneten Formen erkennen lassen. Die Aktivierung ist hier nicht auf die Gefäßadventitia beschränkt, vielmehr sieht man Schwellung der Bindegewebsszellen (Abb. 14) und Loslösung aus dem Zellverband bis weit in die Interstitien hinein (Abb. 15), so daß häufig die Drüsennäppchen nicht von Bindegewebe, sondern von großzelligen Säumen abgegrenzt erscheinen. Mitosen unter diesen Gebilden nicht ganz selten, immerhin findet man sie zahlreicher in den adventitiellen Zellmanteln, wo überhaupt der gesamte Monocytentwicklungsvorgang gesteigerter zu verlaufen scheint. Gewebsmastzellen hier wie dort in vereinzelter Anzahl, sie sind — wie alle übrigen Zellen — oxydasenegativ. Körnelung des Zelleibs weder in den intra- noch extravasculären Zellen vorhanden. Die Capillarendothelien der Bauchspeicheldrüse, insonderheit die der Langerhansschen Inseln (selbst die der Rieseninseln), zeigen keinerlei

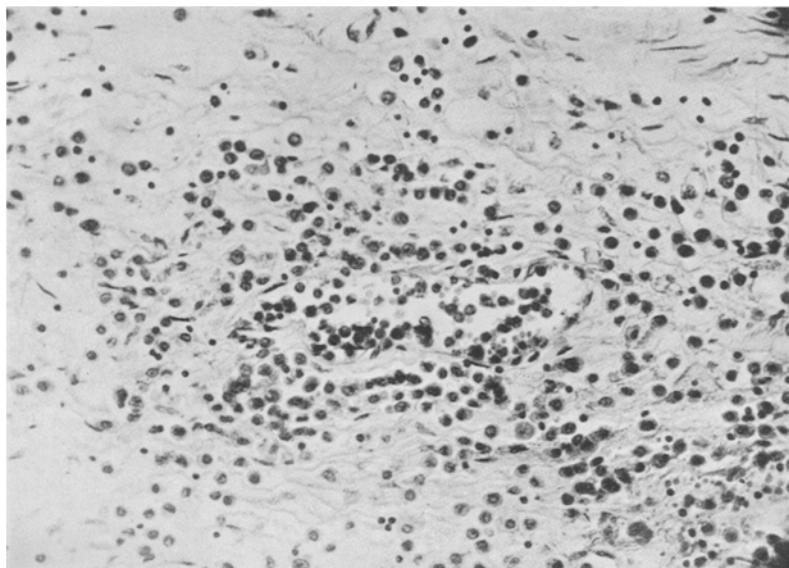


Abb. 14. *Pankreasinterstitium:* Histiocytenaktivierung.

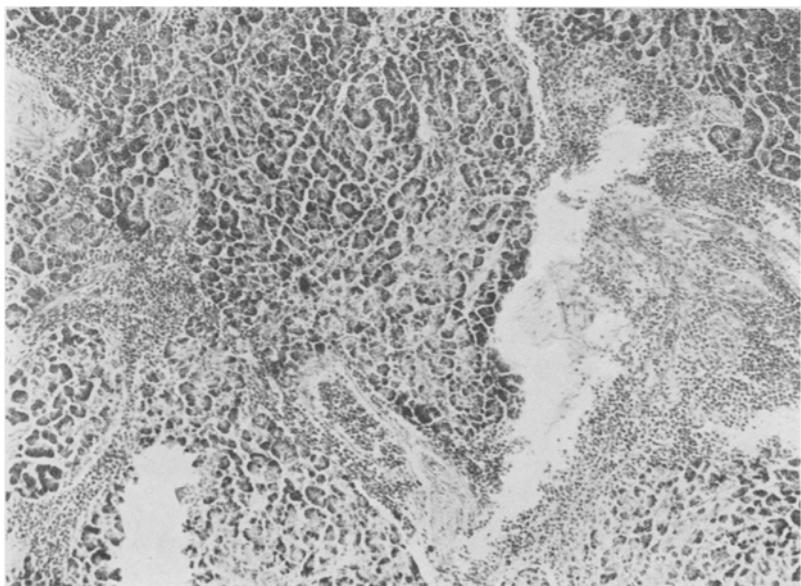


Abb. 15. *Pankreas:* Interstitielle Infiltrate.

Teilungs-, Ablösungs- oder Schwellungszustände. Eisenreaktion völlig negativ. Lipoid- oder Neutralfettspeicherungsbilder fehlen.

Nebennieren: Bau normal. Lipoidgehalt wie gewöhnlich. Die Capillarendothelien sind nicht oder nur ganz unbedeutend vergrößert, das Gitterfasergesamtgerüst ist völlig unverändert. Die Capillaren sind prall gefüllt mit Monocyten, die infolge der geringen Gefäßweite manchmal mehr Längsform angenommen haben, manchmal auch der Wand angelagert erscheinen, so daß Ablösungszuständen entsprechende Bilder zustande kommen. Beweisbare Bildung von Monocyten aus Nebennierencapillarendothelien findet nirgends statt, Mitosen fehlen völlig. Dagegen zeigen einige Venen der Rinde (Abb. 16), sowie das lockere Gewebe der Kapsel und besonders des Hilus eine sehr auffällige Vermehrung der binde-

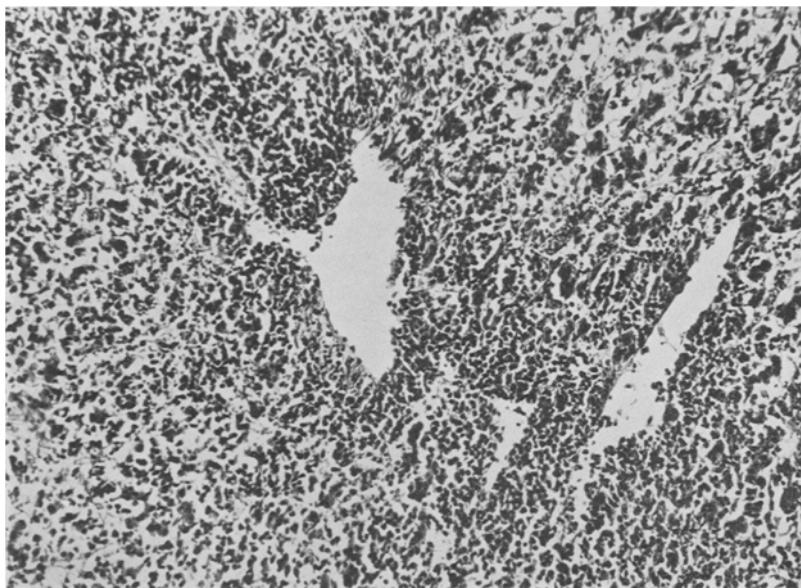


Abb. 16. *Nebenniere:* Perivenöses Infiltrat.

gewebigen und adventitiellen Zellen, wobei die bei der Bauchspeicheldrüse erwähnten Übergangsbilder von bindegewebigen zu monocytären Zellformen zu beobachten sind. Keine Mastzellen. Oxydasesreaktion negativ.

Nieren: Entsprechend dem makroskopischen Befund in allen Abschnitten der Niere kleinere Blutungen. In den Kelchen etwas reichlicher und größer. Rinde wie Mark zeigen Schwellung, Lösung und Abrundung von perithelialen Zellen, die meist auf weite Strecken in Form 1—2reihiger Zellmantel die kleineren Gefäße umschließen. Selten umschriebene Infiltrate, wie sie bei Lymphadenosen so häufig sind. Nur eine an der Markrindengrenze gelegene Zellansammlung weist eine sehr große Ausdehnung (Abb. 17) auf: mächtige Zellager umgeben die Vasa recta und drängen die Harnkanälchen auseinander; oft sieht man bloße Schwelling im lockeren, bindegewebigen Verband liegenden Gebilde; häufiger noch ist eine Lösung geschwänzter, bald mehr fibroblastenähnlicher, bald mehr blutmonocytenähnlicher Zellen; ferner völlig losgelöste, den im Lumen schwimmenden Zellen gleicher Formen in der Adventitia angehäuft. Hin und wieder Mitosen. Je

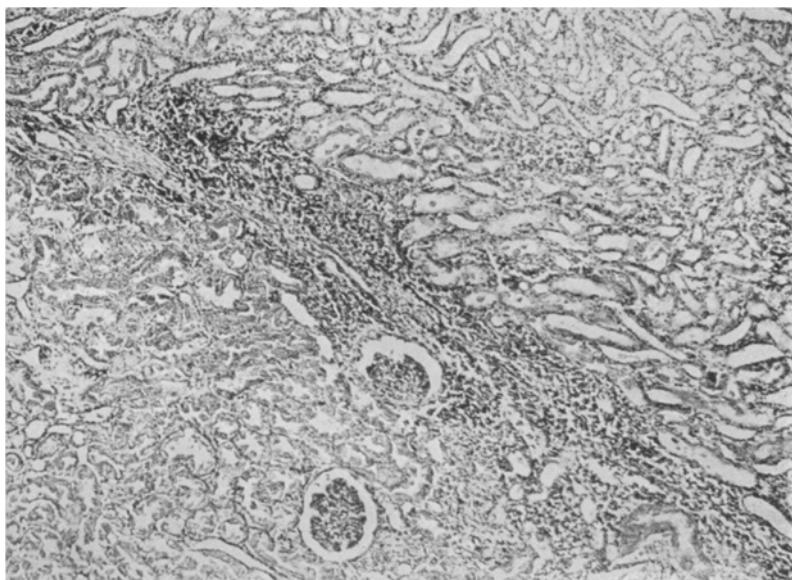


Abb. 17. Niere: Infiltrat.

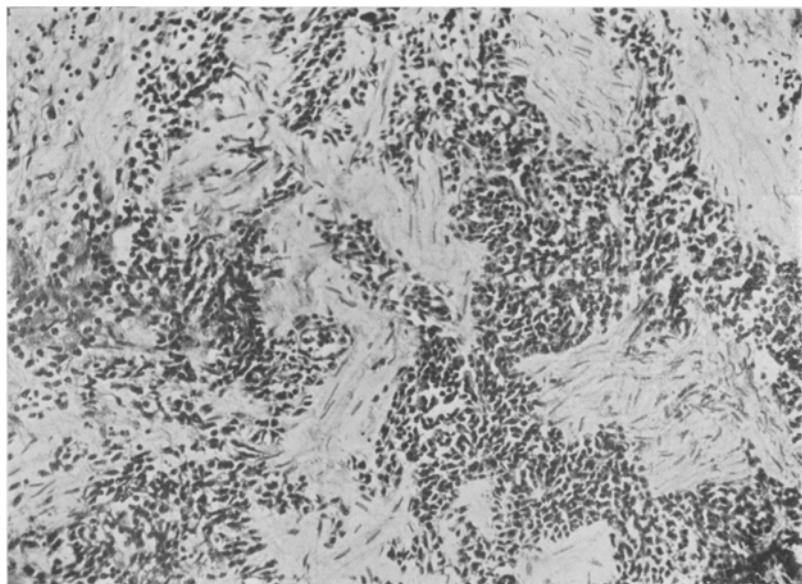


Abb. 18. Histiocytenaktivierung im lockeren Bindegewebe der Nierenpforte.

mehr man vom eigentlichen Nierengewebe in das lockere Gewebe der Nierenpforte kommt, um so mächtiger werden die Zellager, die im adventitiellen Gewebe der großen Gefäße und im Binde- bzw. Fettgewebe ihrer weiteren Umgebung liegen (Abb. 18). Auch hier Stadien der Mobilisierung im bindegewebigen Verband liegender Elemente bis zu Monocyten. Oxydaseraktion völlig negativ. Fett-, Eisen-, Malloryfärbungen ohne Besonderheiten.

Herz: Pralle Füllung der kleineren Gefäße. Sehr häufig kleine Blutungen. Peritheliale Zellen bisweilen etwas groß. In den untersuchten Schnitten keine Infiltrate. Herzmuskelfasern mit ziemlich erheblicher Ablagerung braunen Abnutzungspigmentes.

Lunge: In allen geschnittenen Abschnitten ausgedehnte subpleurale und kleinere parenchymatöse Blutungen. Überall verteilt auch kleinere bronchopneumonische Infiltrationsherde. Das Exsudat besteht fast nur aus großen einkernigen Rundzellen. Die größten von ihnen gleichen den großen Freßzellen anderer, insbesondere gelatinöser Pneumonien; ihr Protoplasma ist — wie Tupfpräparate ergeben — ganz fein rauchgrau, höchst selten einmal mit feinstter Azurbestäubung, manchmal kohlenstaubhaltig, manchmal kokkenhaltig; ihr Kern weniger deutlich gezeichnet als der der Monocyten. Letztere bilden die Hauptzahl der Exsudatzellen; auch sie haben hin und wieder Kokken gefressen, zweimal Bilder von Erythrophagien, ja einige enthalten Kohlenstaub und sind dann nicht von kleineren Formen der zuerst genannten Freßzellen zu trennen. Monoblasten typischer Form fehlen keineswegs unter den ausgeschwitzten Zellen. Alle Capillaren sind vollgestopft mit großen, einkernigen, weißen Blutzellen. Endothelien meist von normaler Größe. Sichere Ablösungsbilder sind bei der prallen Gefäßfüllung nicht festzulegen. Mittelgroße Gefäße erweisen sich in vielen Schnitten als normal; in anderen heben sie sich schon bei kleiner Vergrößerung durch eine mantelartige Umsäumung mit vergrößerten, perithelialen Zellen heraus, Mitosen fehlen. In der Umgebung der Luftröhrenäste nur geringe Lymphocytenmengen, die keinerlei Beziehungen zu den vergrößerten Histiocytten erkennen lassen.

Hoden: Einzelne Gefäße der Scheidenhaut und der Septen weisen eine deutliche Schwellung, Abrundung und Loslösung adventitieller und perivaskulärer bindegewebiger Zellen auf, die grundsätzlich den bei der Bauchspeicheldrüse geschilderten, viel höhergradigen Veränderungen im Zwischenbindegewebe gleicht.

Schilddrüse o. B.

Hypophyse leider nicht untersucht. Makroskopisch o. B.

Magen: Zahlreiche Schleimbautblutungen. Mitten in der Schleimheit an mehreren Stellen schon mit bloßem Auge erkennbare Ansammlungen von einkernigen Zellen, die bisweilen mehr den Eindruck von losgelösten Bindegewebsszellen machen. Unterhalb dieser Zellansammlungen manchmal noch kleine Lymphknötchen an der Unterschleimhautgrenze.

Darm: Sehr spärliches lymphatisches Gewebe, mit deutlich hervortretendem Reticulum. Subserös ziemlich gleichmäßig ausgebreitet eine geringe Vermehrung und Schwellung perithelialer Zellen, die nur selten die Ausdehnung wirklicher Infiltrate erreicht.

Skelettmuskulatur o. B.

Nervensystem: Im Perineurium des N. femoralis geringe Schwellung und Vermehrung der Adventitiazellen.

Harte Hirnhaut: Ausgedehnte Infiltrate von großen, einkernigen Zellen, nicht nur in der Adventitia, sondern auch im lockeren Bindegewebe.

Hirn: Die weichen Häute zeigen eine geringe Infiltration mit Zellen, die den reticuloendothelialen Monocyten des Blutes völlig gleichen. Gefäße prall gefüllt mit Monocyten.

Die *Differentialdiagnose* ist auch für den pathologischen Anatomen im vorliegenden Falle nicht leicht, zumal nur sehr wenig zuverlässige Fälle von leukämischen Reticuloendotheliosen bekannt sind. Die bei der Leichenöffnung erwogene Möglichkeit einer *Lymphadenose* ist nicht zu halten: die hochgradige Verarmung aller Lymphocytenbildungsstätten, ihre Verdrängung durch ein aus dem Reticulum vordringendes Gewebe, das Fehlen lymphatischer Anhäufungen in anderen Organen, führen zu einer unbedingten Ablehnung dieser Ansicht, die hämatologisch nur auf Grund einer gewissen Ähnlichkeit einiger weniger Monozytenformen mit atypischen, von Lymphadenosen her bekannten lymphatischen Zellen für denkbar gehalten wurde. Gegen eine leukämische *Myelose* spricht in erster Linie das Freibleiben des Knochenmarks von irgendwie wesentlich zu nennenden pathologischen Veränderungen. Gewiß hätten die (in dieser Form allerdings von uns noch nie beobachteten) adventitiellen Aktivierungen rein morphologisch an myeloide Umwandlungen denken lassen können. Das völlige Fehlen einer echten Zelleibkörnelung, die negative Oxydasereaktion — in einzelnen Leberfiltraten nur 5—6 schwach oxydasepositive Zellen —, das Fehlen kleiner, intralobulärer, von den Capillarendothelien ausgehender myeloischer Umbildungsherde (wir sahen — abgesehen von dem einen abgebildeten Herd — nur eine gleichmäßig verteilte Schwelung und Loslösung von reticuloendothelialen Zellen), die weit ausgedehnten Reticulo-Endothel-Wucherungen in Milz und Lymphknoten mit völlig oxydasen negativen Elementen, nicht zuletzt das Blutbild, das, ohne die Buntheit des myeloischen, keine Übergänge der vielen blutpathologischen Zellen zu den spärlichen Granulocyten erkennen läßt, zeugen wirksam gegen eine Myelose. Eine *Sepsis*, die wir bei allen akuten Leukämien auszuschließen trachten, ist gleichfalls abzulehnen: kein Sepsisentwicklungsherd, kein Keimbefund (im Leichenblut eine einzige Kolonie hämolsierender Streptokokken!), dazu die nicht septische Milz mit Infarkten und die ausgedehnten Lymphknotenschwellungen. Handelt es sich etwa um eine der akut verlaufenden *Lymphogranulomatosen*? Man hätte trotz deutlicher hämorrhagischer Diathese makroskopisch daran denken können, hämatologisch bei Gesamtleukozytenzahlen von 46000 kaum; histologisch ein völlig anderes Bild, das ohne Riesenzellen, ohne Wucherung kollagener Fasern, ohne wirkliche Granulombildung, ohne irgendwelche Neigung zu zentralen Nekrosen und schließlich ohne alle Eosinophilen dasteht. (Auch den Fall 22 *Terplan-Mittelbachs* möchten wir von der Lymphogranulomatose abtrennen, s. später.) So kommen wir zur **Diagnose: Leukämische, akute Reticuloendotheliose (Monocyteneukämie)**, deren anatomischen Befund wir kurz zusammenfassen:

Die Sektion eines nach 21 Krankheitstagen unter dem klinischen

Bilde einer akuten Leukämie verstorbenen 34jährigen Mannes ergibt: Allgemeine Anämie, ausgedehnte hämorrhagische Diathese, Nekrosen der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, Milz-, Leber- und ausgedehnte Lymphknotenschwellung, Infiltrate in den Nieren und in der Magenschleimhaut. Payersche Haufen und Knochenmark frei. Todesursache letztlich Bronchopneumonien (größtenteils hämorrhagische), Herzerweiterung.

Histologisch eine sehr hochgradige Wucherung des Milz- und Lymphknotenreticulum sowie eine geringere der Endothelien in Milz, Leber und auch Lymphknoten, deren blutzellbildende Eigenschaften in allen Zustandsbildern zu verfolgen sind. Es finden sich alle Übergänge von geschwollenen, im Endothel- bzw. Reticulumverband liegenden, einkernigen Großzellen bis zu deren teilweiser oder völliger Ablösung; dabei ist eine immer zunehmende Abrundung des Kerns und des Zellleibs erkennbar. Daneben fällt eine ausgedehnte „Aktivierung“ adventitieller, ja sogar im Bindegewebe der weiteren Gefäßumgebung gelegener, histiocytärer Elemente auf, die am deutlichsten in der Bauchspeicheldrüse, aber auch in der Leber, in den Nieren, Nebennieren, der Dura usw. zu beobachten ist. Mitosen sind nicht selten in diesen Zellansammlungen, die sich cytologisch völlig von myeloischen oder lymphatischen Herden unterscheiden, aber auch rein topographisch Unterschiede gegen die mehr haufenartigen Lymphome sowie gegen die wohl nie so ausgedehnten Herde myeloischer Umbildung aufweisen. Das Freibleiben des Knochenmarks und die Entwicklung des akut leukämischen Krankheitsbildes aus einer Monocytenangina lassen unseren Fall als besonders eindeutig erscheinen.

Die vorliegenden Befunde lehren, daß eine *Monocytenleukämie* als Ausdrucksform einer *Reticuloendotheliose* vorkommt und daß die gegen einige der im Schrifttum niedergelegten ähnlichen Befunde erhobenen Einwände *grundsätzlicher Art* unberechtigt sind. Immerhin müssen auch wir sagen, daß keineswegs alle *hämatologisch* als Monocytenleukämien bezeichneten Fälle *histologisch* Reticuloendotheliosen gewesen sind. Für diese letzteren aber sollte man den Namen *Monocytenleukämien* vorbehalten. So schalten wir, wie bereits erwähnt, die sog. Stammzellenleukämien *Ewald-Frehse-Hennings*, die klinisch vielleicht unter diesem Namen laufen durften, grundsätzlich aus der Gruppe der Monocytenleukämien aus, da es sich nur um monocytoide akute Myelosen handelt. Kein Mensch wird heute eine Leukose, deren Blutbild Lymphoidocyten (d. h. Myeloblasten) zeigt, nur der morphologischen Ähnlichkeit mit Lymphblasten wegen als lymphatische Leukämie bezeichnen. Auch in *Eichhorsts* Fall einer Monocyten-Chloro-Leukämie wird ein anderer Monocytenbegriff zugrunde gelegt. Eine genaue und verwertbare Leukämiediagnose erheischt heute nicht nur die Berück-

sichtigung der Zellgestalt, sondern auch der Zellbiologie und deren färberisch faßbaren Niederschlag. Wenn es auch heute noch nicht möglich ist, alle Monocyten reticuloendothelialer bzw. histiocytärer Abkunft (deren Synonyma samt dem jeweiligen Forschernamen wir absichtlich nicht anführen) von monocytoiden Zellen, also den im strömenden Blute sicher vorhandenen, monocytenähnlichen myeloischen Formen und den jetzt bisweilen nur zwangsvoll einzuordnenden lymphatischen monocytären artigen Großzellen zu trennen, so haben wir doch die Pflicht, scharf zwischen echten, reticulo-endothelialen bzw. histiocytären, „im Prinzip oxydase-negativen“ Monocyten (einschließlich ihrer Jugendformen) und großen Einkernigen anderer Herkunft zu sondern. Es ist dies eine Forderung der Erkenntnis, daß es echte Monocytenleukämien als Ausdruck systematischer Erkrankung des blutzellbildenden Anteils im reticulo-endothelialen Apparat gibt.

Da heute noch keinerlei Einigkeit über das Wesen und die Einordnung der *akuten Leukämien* besteht, ist uns in diesem Punkte eine sichere Entscheidung unmöglich. Wer auf dem Standpunkt steht, daß *alle akuten Leukosen* nur biologische Reaktionen auf eine schwere bakterielle sepsisartige Infektion darstellen (*Sternberg*), der wird auch unseren Fall von derartigen Gesichtspunkten beurteilen können. Nur muß er dann unseres Erachtens folgerichtig die für das Zustandekommen dieser Reaktionsform angenommene „besondere Beschaffenheit der blutbildenden Gewebe“ in gleicher Weise auch für die chronischen Leukämien als unbedingt notwendig fordern. Damit wäre der ganze Zwiespalt vom Gebiete der Systematik auf das zwar fruchtbarere und wertvollere, wenngleich nicht klarere Gebiet der Ätiologie vorteilhaft verschoben. Jedenfalls glauben wir sagen zu dürfen, daß unsere hier mitgeteilte leukämische akute Reticuloendotheliose (Monocytenleukämie) den echten Leukämien nicht ferner steht als jede andere akute leukämische Myelose bzw. Lymphadenose.

Es ist nötig, an dieser Stelle auf die Anschauungen *Krahns* einzugehen, weil er an Hand eines (subleukämischen!) Falles mit nur leukämoider Reaktion des reticuloendothelialen Schutzapparates Bedenken gegen die bis dahin bekannten Monocytenleukämien geltend macht.

Die histologischen Bilder erinnern zweifellos bis zu einem gewissen Grade an die bei echter leukämischer Reticuloendotheliose gefundenen. Offenbar sind die von *Krahn* gefundenen, sich ablösenden Reticulum- und Endothelzellen identisch mit den im strömenden Blute geschenen, leider nur höchst unvollkommen beschriebenen 88 % lymphatischen Zellen bzw. den 3 % Übergangsformen. Ob diese Zellen phagocytierend im Blut bzw. Geweben angetroffen wurden, ist nicht erwähnt; nur die Kupfferschen Sternzellen hatten Leukocyten gefressen. Merkwürdigerweise fehlen Angaben über die Veränderungen im Zwerchfell, obwohl der Verf. ausdrücklich die *Berblingersche* Ansicht von der Bedeutung dort gelegener leukämischer Zellansammlungen hervorhebt.

Auch wir glauben mit *Krahn* „nach dem ganzen klinischen, makro- und mikroskopisch-anatomischen Befund“, daß dieser Fall eher zur monocytären Reaktion als zur Monocytenleukämie gehört; es erscheint uns aber nicht angängig, auf Grund dieses Falles, der von *Tschistowitsch* und *Bykowa* sogar als Agranulocytose angesprochen wird, grundsätzliche Bedenken gegen die ganz anders gelagerten (leukämischen!) Fälle *Reschad-Schillings* und *Ewalds* geltend zu machen. In der Beurteilung des Falles *Letterer* stimmen wir *Krahn* völlig zu, dessen Ansicht mit der *Akibas* über einen Parallelfall übereinstimmt. Hier liegen sicher keine, im Falle *Krahn* und *Bingel* wahrscheinlich keine echten Systemerkrankungen des Reticulo-Endothel-Systems vor. Dennoch werden die eben genannten zusammen mit den gleichfalls anders zu deutenden Beobachtungen *Goldschmidt-Isaac*, *Schultz-Wermbter-Puhl* u.a. wiederholt gemeinsam abgehandelt und abgelehnt. Nur *Lubarsch* trennt die Monocytenleukämie deutlich von ihnen. *Sternberg* dagegen „erscheint es sehr fraglich, ob solche Beobachtungen (*Goldschmidt-Isaac*, *Schultz-Wermbter-Puhl*, *Ewald*, *Letterer*, *Akiba*) den Myelosen und Lymphadenosen gleichsam als dritte Form der leukämischen Erkrankungen an die Seite gestellt werden dürfen. Wir haben zunächst noch nicht die Überzeugung, daß in diesen Fällen tatsächlich eine Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates vorliegt . . .“ Angesichts dieser noch 1926 niedergelegten Bedenken dürfte es zweckmäßig sein, die Veröffentlichungen auf diesem Gebiet zu überprüfen. Wir trennen dabei bewußt alle die Beobachtungen ab, die sich auf das Reticuloendothel als *Stoffwechselorgan* beziehen. Wie *Schilling* sehr treffend hervorhebt, sind die Schwierigkeiten beim Reticuloendothel und seinen Reaktionen viel größer als bei den anderen, einzig „hämatopoetischen“ Systemen. Während wir hier nur *eine* Reizwirkung kennen, nämlich Steigerung und Schwächung der Blutzellbildung, müssen wir im Reticuloendothel — zumindest theoretisch — scharf zwischen dem *allgemein-funktionellen* und dem *hämatopoetischen* Reiz trennen. Der allgemeinfunktionelle (Speicherungs-, Stoffwechsel-) Reiz wird sich zu allermeist nicht im peripherischen Blut äußern, wahrscheinlich sogar nur in Ausnahmefällen. Dafür sprechen einmal die experimentellen Ergebnisse, die nur bei hochgetriebener Speicherung unter Zuhilfenahme besonderer Versuchsanordnungen eine größere Anzahl von beladenen Makrophagen im peripheren Blut sehen lassen. Dafür sprechen des weiteren die Beobachtungen der menschlichen Pathologie bei *Gaucherscher*, *Niemann-Pickscher* Erkrankung u.ä., die sämtlich ohne Erhöhung der Monocytenzahlen im Blut einhergehen. Dazu kommt, daß die gewebliche Bindung der Reticulo-Endothelial-Zelle eine viel größere ist als die der anderen Blutzellen. Die Hauptaufgabe des Reticuloendothels wird geleistet von Zellen, die im geweblichen Verband liegen, die nur selten als Zelleichen ins strömende Blut gelangen

und daraus durch Filtrierung (Lungencapillaren ?) so schnell verschwinden, daß wir sie wahrscheinlich nie unter normalen Verhältnissen im peripheren Blut finden. Die daneben verlaufende blutbildende Tätigkeit ist eine untergeordnete, was vielleicht aus den im Vergleich zu der riesigen Ausdehnung des reticuloendothelialen Systems doch normalerweise erstaunlich niedrigen Verhältniszahlen der großen Mononukleären erhellt. Ob — wie Schilling meint — die Blutbildungstätigkeit des Reticuloendothels wirklich nur zur Aussendung von „Bereitschaftsformen“ dient, deren Hauptwirkungsgebiet die Entzündung darstellt, wollen wir nicht entscheiden. Wahrscheinlicher ist es uns, daß Zellen eines solchen Stoffwechselssystems noch andere Aufgaben im strömenden Blute erfüllen.

Es ist klar, daß wir — unter der Voraussetzung, daß es wirklich Monocytenleukämien als Blutbildäußerung einer Systemerkrankung des Reticulo-Endothelial-Apparates gäbe — bei den *aleukämischen* Verlaufsformen dieses Leidens auf besondere Schwierigkeiten stoßen müssen. Hier, wo wir nur die *Organ-*, nicht die *Blutreaktion* erfassen können, wird es in vielen Fällen unmöglich sein, die betreffende Krankheit mit Sicherheit in den Rahmen der hämopathischen Reticuloendotheliose einzufügen. Erschwerend kommt hinzu, daß die histiopathische Systemreaktion mit den Bildern Gauchers und Niemann-Picks bei weitem noch nicht erschöpfend dargestellt ist, wie Lubarsch und Pick hervorheben. Wir werden deshalb gut tun, zum weiteren Beweise dessen, daß es wirkliche Monocytenleukämien auf dem Boden von Reticuloendotheliosen gibt, uns nicht so sehr auf die unseres Erachtens hierher gehörigen a- bzw. subleukämischen Formen (Hoff, Fall 4; Sachs-Wohlgemuth, Fall 2; Tschistowitsch-Bykowa und Terplan-Mittelbach, Fall 22) zu berufen, sondern nur leukämische Verlaufsarten heranzuziehen. Hierher gehören die *akuten Fälle*:

Reschad-Schilling: 33-jähriger Maurer. Akut leukämisches Bild, besonders Durchfälle, Hautinfiltrate. Rote 0,92 Millionen. Färbeindex 1. Weiße 56000 (mit 74 % Monocyten und 14,6 % myeloischen Zellen [1,2 Jugendlichen]). Tod nach 8½ Wochen. Sektion: Mundschleimhautnekrosen, Darmgeschwüre, starke Milzvergrößerung, hämorrhagische Diathese. *Mikroskopisch*: Milz: Pulpa mit großen Mononukleären und Erythrozyten vollgestopft, nur noch Follikelreste. Keine Riesenzellen. Kleine Herde beginnender myeloider Umbildung. Leber: Interlobular mäßige, kleinzelige Infiltrate. Keine myeloide Metaplasie. Lymphknoten: Normales Lymphgewebe auf Randabschnitte zurückgedrängt. An Blutgefäßen und davon ausgehend reichlich Monocytenansammlungen. Daneben interfollikuläre Umwandlung in myeloisches Gewebe. Oberschenkelmark: Beginnende myeloische Umwandlung. Haut: Perivasculäre Infiltrate aus großen Einkernigen mit vielgestaltiger Kernform.

Ewald: 60-jähriger Landwirt. Stark ulcerierende Zahnfleischentzündung. Rote 1,25 Millionen. Färbeindex 0,9. Weiße 15000 (94,75 % pathologische Stammzellen, 0,25 % Monocyten). Tod nach 6 Wochen. Sektion: Gangrän der Mundschleimhaut, hämorrhagische Diathese, starke Milzvergrößerung mit brauner

Pulpa. *Mikroskopisch*: Milz: keine Knötchen. Stammzellen z. T. noch polygonal, mit Fortsätzen am Reticulum haftend. Fast keine Granulocyten. Leber: Einzelne periportale Stammzellenherde. Sternzellen z. T. oxydasepositiv wie die Stammzellen; deren Entwicklung aus den Endothelien sichtbar. Lymphknoten offenbar nicht untersucht. Knochenmark: Wenig Zellen normaler Blutbildung. Dichte Aneinanderlagerung von Stammzellen, deren Abstammung aus den Reticulumzellen besonders deutlich und „zweifelsfrei“ ist.

Hittmair (Fall 1) 63jähriger Bahnarbeiter. Akut leukämisches Bild. Rote 3,96 Mill. Färbeindex 0,7. Weiße 38200 (darunter 82,9% Monocyten, z. T. pathologisch). Tod nach 4 Wochen. Sektion: Hämorrhagische Diathese. Milzvergrößerung. Lebervergrößerung. Infiltrate in Darm und Nieren. *Mikroskopisch*: Milz: Zahlreiche, eher kleine Knötchen. Pulpa zellreich, große, runde, monocytoide Zellen. Leber: In erweiterten Capillaren Reihen von monocytoiden Zellen, deren Ablösung aus dem Endothel vermutet werden kann. Interlobär kleinere und größere myeloische Herde. Lymphknoten, Knochenmark fehlen. Niere und Kolon: Subserös und -mukös perivasculäre Herdchen von Einkernigen. Kolonschleimhautnekrosen.

Ugriumow: 30jähriger Mann. Als Typhus eingewiesen, akut leukämisches Bild, blutiges Erbrechen. Rote 4,3 Millionen. Hämoglobin keine Angaben. Weiße 36000 (46,5% Monocyten, 4% Lymphocyten, 1% Myeloblasten, 1% Myelocyten, 3% Jugendliche, 31,5% Stabkernige, 12,5% Segmentkernige, 0,5% Eosinophile). Tod nach $3\frac{1}{2}$ Wochen. Sektion: Hämorrhagische Diathese. Vergrößerung der Milz und der mesenterialen sowie retroperitonealen Lymphknoten. Nebenbefund: Branchiom im vorderen Mediastinum. *Mikroskopisch*: Milz: Knötchen verkleinert. Pulpazellen hell, mäßig groß, vieleckig, manchmal syncytiertartig, oft ins Blut abgestoßen. Daneben Mitosen, auch megakaryocytenähnliche Zellen. Leber: Sternzellen vergrößert, mit gefressenen Roten. Weiter periportale Infiltrate, in die Läppchen eindringend. In Capillaren neben Monocyten nicht selten Myelocyten. Lymphknoten: Follikel verkleinert. Vergrößerte Keimzentrumzellen gehen in vergrößerte Reticulumzelle über. Erythropagien. Brustbeinmark: Normal myeloisch. Femur: „In der unteren Epiphyse gelb“, im Widerspruch dazu mikroskopisch: „Im Femur typisches Fettmark“.

Die rein hämatologische Studie *Reitanos* ist zur Beweisführung des Vorkommens von leukämischen Reticuloendotheliosen ungeeignet. Dagegen führen wir als subakut an:

Hittmair (Fall 4): 18jähriger Kellner. Hämorrhagische Diathese, Nasenbluten. Akut leukämisches Bild. Rote 1 Million. Färbeindex 1,1. Weiße 4200 bis 10900 (darunter schon anfänglich 11% Monocyten, zuletzt 24,2% Monocyten und 65,8% Hämocytoblasten). Tod nach 4 Monaten. Sektion: Purpura. Vergrößerung der Milz und der mesenterialen Lymphknoten. „Anaemia gravis bei aleukämischer Myelose, bzw. terminaler Hämocytoblastose.“ *Mikroskopisch*: Milz: Vermehrung des Reticulums, Fehlen der Follikel. Zellreiche Arterienwandungen. Leber: Periportal myeloide Umbildungen. Intracapillär reichlich Hämocytoblasten. Lymphknoten, Follikelarmut, Reticulumvermehrung. Knochenmark: Stark durchblutet, im Ausstrich viele Hämocytoblasten, wenig Myelocyten, Normoblasten. Histologisch keine Untersuchung.

Leider sind Angaben über *chronische* Monocytenleukämien, die unbedingte Beweiskraft haben, sehr spärlich. Der sicher nicht eindeutige Fall *Fleischmanns* wird gerade von *Naegeli* als Beispiel für seine Anschaugung herangezogen, daß Monocytenleukämien nur Anfangsspielarten myeloischer Leukämien seien. *Hirschfelds* Beobachtung

müssen wir gleichfalls unberücksichtigt lassen, da kein Sektionsbefund vorliegt. Fälle wie der *Arinkins* sind trotz histologischer Angaben über einen entnommenen Lymphknoten bei sonst unzulänglicher Beschreibung gar nicht auszuwerten. So dürfen wir nur überzeugend nennen den Fall:

Swirtschewskaja: 27jähriger Student. Vor 3 Jahren Malaria, schon 7 Jahre Schweißgefühl unter dem linken Rippenbogen. Sehr große Milz. Verlauf mit geringen Besserungen. Rote 4,76 Millionen. Färbeindex 0,5. Weiße 6630, zuletzt 416000 (dabei 96,2% Mononukleäre). Tod 8 Monate nach Fieberbeginn. Sektion: Leukämie (?). Hochgradige Milzvergrößerung mit Infarkten. Hyperplasie des Knochenmarks. Exsudative Tuberkulose im rechten Lungenunterlappen. *Mikroskopisch*: Milz: Follikel fehlen. Verdickung und bindegewebige Umwandlung des Reticulum, Endothelen vergrößert, ins Sinuslumen abgestoßen. Leber: Keine Abweichungen vom gewöhnlichen Bau. Unbedeutende Sternzellschwelling. Knochenmark: Kleine myeloische Herde. Daneben diffus den Milzzellen gleichende Formen, oft Mitosen.

Wir vermerken, daß es sich in allen Fällen der bisher bekannten Monozytenleukämien um *Männer* handelt (nur der aleukämische Fall *Sachs-Wohlwill 2* betrifft eine Frau). — Was die Herkunft der Monozyten aus dem Reticuloendothel anlangt, so sehen wir ebensowenig einen Wesensunterschied in den Blutmonozyten endothelialer, retikulärer und klastamatocytärer Herkunft, wie wir ihn in ihrer Abstammung aus Milz, Leber, Lymphknoten, Knochenmark oder den Adventitiazellen aller möglichen sonstigen Organe erblicken können. Während man nur im Falle *Reschad-Schillings* von einer vorwiegend lienalen (Reticulum und Endothel) Herkunft sprechen kann und möglicherweise bei *Swirtschewskaja* eine Betonung der Endothelzellabstoßung in der Milz herausfindet, sind in den übrigen Fällen die verschiedensten Teile des Reticuloendothels in buntem Wechsel blutzellbildend tätig. Unsere Beobachtung könnte insofern eine Sonderstellung beanspruchen, als sie die *Adventitiazellen* als Hauptbildner der im Blute gefundenen Monozyten erkennen läßt. Wir weisen besonders auf die Histiocytenaktivierung im Pankreas und in der Dura hin. Daneben ist die Blutbildung des Reticuloendothels im engeren Sinne keineswegs gering zu veranschlagen, wie die Abb. 3—12 beweisen. Wie der Bildungsvorgang im einzelnen abläuft, wagen wir nach unseren Bildern nicht zu entscheiden. Für Milz, Lymphknoten und Leber haben wir keinen Anhalt, „eine Massenbildung kleiner Monozyten aus Reticuloendothelien“ anzunehmen, wie es *Maximow* geäußert und *Schilling* (wohl auf Grund seiner Forschungen über den Kurloffkörper) für wahrscheinlich gehalten hat. Andererseits können wir nicht beweisen, daß die von uns und anderen gesehenen direkten Ablösungsbilder tatsächlich festgehaltene Lebensvorgänge sind. Wir möchten es indes unter Berücksichtigung der mannigfachen Übergangsbilder für denkbar halten. Die an Endothelien gesehenen Teilungen würden wohl nicht zur Erzeugung so hoher

absoluter Leukocytenzahlen ausreichen. Dagegen nehmen wir in den Histiocytenansammlungen der Gefäßumgebung eine Massenbildung von Monocyten an. Erstaunlich ist in unserem Falle das Freibleiben des Knochenmarks (die ganz spärlichen, im Fettmark zu findenden Blutzellen sind ja praktisch unwesentlich), das unserem Falle besondere Beweiskraft verleiht. Es war eine der Hauptstützen *Naegelis* für den myeloischen Charakter aller Monocytenleukämien, daß fast stets eine myeloide Knochenmarkaktivierung mit Ausschwemmung sicher myeloischer Zellen ins Blut zu beobachten war. Wir müssen eine derartige Beweisführung ablehnen und lassen uns auch durch das Vorkommen myeloischer Leukämien ohne Knochenmarkbefund nicht in unserem Widerspruch beeinträchtigen. Zeigt es sich schon bei symptomatischen Monocytenbewegungen, daß wir den myeloparallelen bzw. lymphocytengegenläufigen Monozytenverschiebungen etwa ebensoviel markzellengegenläufige bzw. lymphoparallele Verschiebungen entgegensetzen können, so müssen wir uns bei Monocytenleukämien vergegenwärtigen, daß schon die Anämie einen myelometaplastischen Reiz darstellt. Die Gegenüberstellung der Erythrocytenzahlen und des Ausmaßes der myeloiden Umwandlung ergibt eine in dieser Gleichsinnigkeit sicher nur zufällige Stufenfolge:

	Rote:	Myeloische Umbildung:
Reschad-Schilling	0,92 Mill.	Lymphknoten, Milz, Knochenmark
Hittmair IV	1,0 Mill.	Leber ++
Swirtschewskaja	2,05 Mill.	Knochenmark +
Hittmair I	3,69 Mill.	Leber +

Ewalds Angaben sind hierfür zu ungenau. *Ugriumow* hat den bereits erwähnten Widerspruch seines Oberschenkelmarkbefundes.

Krankheitsdauer, Reizung infolge der Infektion, Ersatz verdrängten Markgewebes u. ä. nicht rechnerisch erfaßbare Einflüsse sind weitere Gründe für myeloische Metaplasie, die man stets anzuführen geneigt ist, wenn es sich um die Zurückweisung etwaiger „Mischleukämien“ handelt. *Helly* nimmt bei Lymphadenosen sogar Schädigungsentdifferenzierungen derartig sekundär entstandener myeloischer Zellherde bis zur Ausschwemmung von Myeloblasten an!

Die Einwände der verschiedenen Forscher gegen das Vorkommen leukämischer Reticuloendotheliosen gipfeln in der Feststellung, daß die unter dem Namen systematischer Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems zusammengefaßten Fälle in klinischen und pathologisch-anatomischen Einzelheiten so abweichend voneinander seien, „daß es wohl kaum im Interesse einer exakten Systematik liegt, durch Einordnung dieser Fälle unter den Begriff der Reticulose diese Grenzen vorzeitig zu verwischen“. Oft kehrt die Gegenüberstellung der Fälle *Reschad-Schilling*, *Ewald* einerseits gegenüber *Goldschmidt*-

Isaac, Schultz-Wermbter-Puhl andererseits wieder, um diese Ansicht zu bestärken. Auch wir müssen sagen, daß wir ganz verschiedene Krankheitsbilder in den erwähnten Fällen vor uns zu sehen glauben. Die Beobachtung *Schultz-Wermbter-Puhls* wird heute von *Lubarsch* und *Sachs-Wohlwill* zur Lymphogranulomatose gezählt, innerhalb deren sie als Abart vielleicht eine gewisse Sonderstellung einnehmen darf. Auch die Verff. nehmen schließlich die nächsten Beziehungen ihres Falles zur Granulomatose an¹.

Ob man die Gedankengänge *Schultz-Wermbter-Puhls* weiterspinnen darf, die auch stark die Möglichkeit von multiplen Myelomen erörtern, soll offengelassen werden. Es sei daran erinnert, daß *Lubarsch* im Falle *Helene Herzenbergs* ähnliche Vermutungen geäußert hat. Die systemartige Beteiligung der Reticuloendothelien auf der einen und die äußere Ähnlichkeit der Schädeldachzerstörungen mit denen der multiplen Myelome auf der anderen Seite sprächen dafür, andere, zahlreichere Tatsachen dagegen, so daß auch *Lubarsch* eine gewaltsame Einzwängung in ein bestimmtes Krankheitsbild nicht für richtig hält. Es wäre sehr gewagt, die Möglichkeit „reticuloendothelialer Myelome“ überhaupt zuzugeben. Das könnte die Parenchymnatur des Knochenmarkreticulum anerkennen heißen. — Wie wir von anderen, echten Myelomen wissen, sind gelegentlich auch andere Organe als das Mark Sitz ganz gleicher histologischer Neubildungen. Es ist anzunehmen, daß für ein reticuloendotheliales „Myelom“ das Knochenmark eine derartige sekundäre Stätte ist, während das eigentliche, dem Myelocytom z. B. entsprechende Monocytom in den Hauptbildungsstätten der Monocyten, etwa der Milz, zu suchen ist. Nur ein Einwand muß erhoben werden: Es handelt sich weder im Falle *Schultz-Wermbter-Puhl* noch im Falle *Herzenberg* um aus typischen Monocyten oder den Vorstufen von Blithistiozyten zusammengesetzte Gebilde. Der Fall *Herzenberg* ist weiterhin durch (möglicherweise nur untergeordnete) Speicherungsvorgänge noch verwickelt.

Sicher sind diese Beobachtungen von den a-, sub- oder voll-leukämischen Reticuloendotheliosen abzutrennen. Das gleiche möchten wir mit dem höchst wichtigen Falle *Goldschmidt-Isaacs* tun:

54jährige Frau, über 1 Jahr mit schwerer Blutarmut (ohne typischen Blutbefund), starker Milz- und Leberschwellung krank. Nach zweimaliger Krankenhausbehandlung plötzliche Verschlechterung, mäßiges Fieber, Tod. Blutbefund: Rote 2,9 Millionen. Hämoglobin 35%. Weiße 2700 (3,3% Monocyten). Neben reichlichen Normoblasten vereinzelte Megaloblasten und Myelocyten. Bei der Sektion fand sich eine große, rote Milz, rotes Knochenmark und Leberschwellung. Histologisch wurde eine bis zur Bildung atypischer Riesenzellen gesteigerte Wucherung der Endothelien in Milz, Leber und Knochenmark festgestellt.

Zweifellos handelt es sich um eine systemartige Erkrankung der Endothelien im blutbildenden Apparat. Wenn die Verff. auch keinen besonderen gespeicherten Stoff nachgewiesen haben², so setzen sie die Beobachtung doch in mehr als nur morphologische Parallele

¹ Ein ähnlicher von *Wohlwill* beobachteter Fall ist jetzt von *Reinstorff* bearbeitet (Frankf. Z. Path. 38, 3).

² Smith-Dietrich-Färbungen wurden offenbar nicht angefertigt. Doch würde auch ein negatives Ergebnis durchaus nicht gegen einen Speicherungsvorgang (eines für unsere Methoden noch nicht erfassbaren Stoffes) sprechen.

zur *Gaucherschen* Erkrankung. In ihr sehen *wir* den Typ der histio-pathischen Systemerkrankung des reticuloendothelialen *Stoffwechselapparates*, bei dem es zu fast eintöniger Reticulumzellvergrößerung infolge Speicherung des Cerebrosids Kerasin kommt. Auch die *Niemann-Picksche* Erkrankung ist eine derartige Systemerkrankung, während wir den bei Lipämie und Cholestearinämie im Reticuloendothel auftretenden ähnlichen Veränderungen den Systemcharakter nicht ohne weiteres zu erkennen. Das gilt auch für die beiden von *Fahr* mitgeteilten Fälle, die der Forscher auf Grund seiner Pernicioskopabefunde am lymphatischen Portalring in Beziehung zur Anämie setzt. Vielleicht schlagen diese Ergebnisse eine ätiologische Brücke zu den Befunden *Goldschmidt-Isaacs*, denen wir jedoch den Systemcharakter keinesfalls absprechen wollen. Dennoch bestätigen wir „die nahe Verwandtschaft dieses Krankheitstypus zu den leukämischen Erkrankungen“ nicht. Noch nie wurden *Gaucher-Zellen* im strömenden Blut nachgewiesen; ebensowenig wurde im Falle *Goldschmidt-Isaacs* trotz langer Beobachtungszeit eine Ausschwemmung der fraglichen, massenhaft an den Ufern des Blutstromes gebildeten Zellen vermerkt.

Daß im *Stoffwechselapparat* des Reticuloendothels eine grundsätzliche Trennung von Reticulum- und Endothelzellenhyperplasie gemacht werden könnte, leuchtet uns ein, da eine (vielleicht nicht vollständige) Spezifität der *Freßfähigkeit* und des *Speicherungsstoffes* — namentlich bei systematischen Erkrankungen — denkbar ist. Bei den nur symptomatisch zu wertenden Histiocytomatosen dürfte — in Anbetracht der Zahl im Stoffwechsel auftretender Lipoide und Eiweißstoffe — eine kaleidoskopische Fülle von Speicherungsbildern möglich sein.

Bei der *hämopathischen* Systemerkrankung der Reticuloendothelien glauben wir auf Grund des Schrifttumstudiums der erwähnten Fälle an eine Gleichberechtigung von Orts- und Wanderhistiocyten. Unserer Ansicht nach entspricht folgende Übersicht¹:

I. Reticuloendothelial-Apparat als Stoffwechselorgan (histiopathische Reticuloendotheliose).

Systematisch:

1. *Gaucher-Schlägerhaufer* (Kerasin) retikulär!
2. *Goldschmidt-Isaac* (unbekannt) endothelial!
3. *Niemann-Pick* (Phosphatide) gemischt.

Symptomatisch:

Bei diabetischer Lipämie, bei Cholestearinämie, bei Anämie (*Fahr*).

¹ Unsere Einteilung weist — trotz einiger Übereinstimmungen — wesentliche Abweichungen von der *Epsteins* auf.

II. Reticuloendothelial-Apparat als Blutbildungsorgan (hämapathische Reticuloendotheliose).

Systematisch (akut oder chronisch):

1. Leukämisch: Reschad-Schilling, Ewald, Hittmair 1 und 4, Ugriumow, Swirtschewskaja, Bock-Wiede.

2. a- (bzw. sub-) leukämisch: Hoff 4, Sachs-Wohlwill 2, Tschistowitsch-Bykowa, Terplan-Mittelbach 22.

Symptomatisch:

Bei spezifischen Infektionen: Typhus, Kala-Azar, Tuberkulose, Malaria, Monocytenangina?

Bei sepsisähnlichen Erkrankungen: Letterer, Akiba (begrenzte Reaktion), Krahn und Bingel (systemartig ausgebreitet).

Anhang: Lymphogranulomatose und verwandte Granulome.

Schrifttum.

- Akiba*, Virchows Arch. **260** (1926). — *Arinkin*, zit. nach *Tschistowitsch* und *Bykowa*. — *Barth*, Virchows Arch. **256**. — *Battaglia*, Virchows Arch. **267** (1928). — *Bingel*, Dtsch. med. Wschr. **1916**, 49. — *Bloom*, Klin. Wschr. **1929**, 11. — *Eichhorst*, Dtsch. Arch. klin. Med. **135**. — *Epstein, Emil*, Med. Klin. **40/41** (1925). — *Ewald*, Dtsch. Arch. klin. Med. **141/142**. — *Ewald, Frehse* und *Hennig*, Dtsch. Arch. klin. Med. **138**. — *Fahr*, Klin. Wschr. **1928**, 38. — *Fleischmann*, Folia haemat. (Lpz.) **20**. — *Goldschmidt* und *Isaac*, Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 291. — *Haken*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 14. — *Helly*, Leukämien in: *Henke-Lubarsch*. — *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. — *Herzenberg*, Virchows Arch. **269** (1928). — *Hirschfeld*, Leukämien in Schittenhelm: Handbuch der Krankheiten des Blutes. — *Hittmair*, Fol. haemat. (Lpz.) **3/4** (1928) — Dtsch. Arch. klin. Med. **140**. — *Hoff*, Virchows Arch. **261**. — *Kawiewsky* und *Hennig*, Z. klin. Med. **103**. — *Köhler*, Dtsch. Arch. klin. Med. **155**. — *Königsberger*, Arch. Kinderheilk. **80**. — *Krahn*, Dtsch. Arch. klin. Med. **159**. — *Letterer*, Frankf. Z. Path. **30**. — *Lubarsch*, Handbuch Henke-Lubarsch, Kap. Milz — Virchows Arch. **269** (1928). — *Moszczytz*, Z. klin. Med. **106**. — *Naegeli*, Blutkrankheit und Blutdiagnostik. 4. Aufl. — *Reitano*, Fol. haemat. (Lpz.) **3** (1922). — *Reschad-Schilling*, Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 36. — *Sachs-Wohlwill*, Virchows Arch. **264**. — *Schilling, V.*, Med. Klin. **15** (1926) — Z. klin. Med. **88** — Das Blutbild. 1924 — Physiologie der blutbildenden Organe. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. — *Schittenhelm-Ehrhardt*, Z. exper. Med. **46** (1925). — *Schittenhelm*, Das reticuloendotheliale System. Handbuch der Krankheiten des Blutes. — *Schultz, W.*, Erkrankungen der Gaumenmandeln. — *Schultz, W.* und *Mirich*, Virchows Arch. **264**. — *Schultz-Wernbter-Puhl*, Virchows Arch. **252**. — *Schwarz*, Wien. klin. Wschr. **1929**, 4. — *Silberberg*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 11. — *Silberberg* und *Orzechowski*, Virchows Arch. **269** (1928). — *Sternberg*, Henke-Lubarsch: Blut und Lymphknoten — Wien. klin. Wschr. **1920**. — *Swirtschewskaja*, Virchows Arch. **267**. — *Terplan* und *Mittelbach*, Virchows Arch. **271**. — *Tschistowitsch* und *Bykowa*, Virchows Arch. **267**. — *Ugriumow*, Zbl. Path. **1928**, 103.
-