

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain
in Berlin [Abteilungsdirektor: Prof. Dr. L. Pick].)

Über tumorförmige (extramedulläre, heterotope) subpleurale Knochenmarksherde.

Von

M. Plonskier,

Prosektor des Jüdischen Krankenhauses auf Czyste in Warschau.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 10. Januar 1930.)

Die extramedullären Blutbildungsherde, die als ein nützlicher Ausgleichsversuch des Organismus gegenüber einer primären Blutschädigung angesehen werden, treten in erster Reihe in der Milz und Leber auf. Es sind aber in den letzten Jahren bemerkenswerte Fälle beobachtet worden, in welchen die Blutbildungsherde nicht an diesen gewöhnlichen Stellen, sondern in der Nierenbeckengegend oder in den Nebennieren gefunden wurden. Die Zahl der letztgenannten Beobachtungen ist jetzt bereits so groß geworden, daß man von besonderen örtlichen Neigungen (*Takuma*) zur Bildung myeloider Herde spricht. Nach experimentellen Arbeiten *Maximows*, der nach Unterbindung der Nierenblutgefäße beim Kaninchen im Granulationsgewebe Knochen- und unabhängig davon Knochenmarksbildung hervorgerufen hatte, wird diese Anschauung in gewissem Maße unterstützt. Außer der Nebenniere und Nierenbeckengegend waren keine anderen Stellen extramedullärer Knochenmarksbildung bekannt.

v. *Gierke*, der 1905 Knochenmarksgewebe in der Nebenniere beschrieben hatte, führt wohl einen Fall von *Zade* an, der bei sehr ausgedehnten Knochenmetastasen eines Magenkrebses „in dem Fettgewebe des Duralsackes“ blutbildendes Knochenmark fand. Leider sind aber an der Originalstelle keine näheren Angaben über den sehr auffallenden Befund gemacht. Erst 1925 veröffentlichte *Salleby* eine Beobachtung von zwei kleinen gewächsähnlichen Knochenmarksherden in der Brusthöhle. Dieser Fall sei hier etwas näher besprochen.

Es betraf eine 81jährige Frau mit allgemeiner „Verfettung“, Herzhypertrophie, arteriosklerotischer Hemiplegie und terminaler Bronchopneumonie. Die Sektion ergab das Bild einer typischen, stark ausgeprägten generalisierten Arteriosklerose mit erheblicher Herzhypertrophie und multiplen Erweichungsherden im Gehirn. Außerdem fand

Salleby zu beiden Seiten des Thorax an der 5. Rippe nahe der Wirbelsäule je eine kleine, runde, rötliche, glatte, eingekapselte, knochenartige Masse — jede von 2,5 cm Durchmesser, verbunden mit den Rippen durch faseriges Gewebe. Nach Entfernung dieser Bildungen waren die Rippen darunter glatt, frei von Erosionen oder Periostschädigungen. Beziehungen dieser kleinen Tumoren zum Knochenmark der Wirbelsäule waren nicht festzustellen. Ähnliche Gebilde wurden im Körper sonst nirgends gefunden. Ihre Schnittfläche war purpurrot, feucht, elastisch und von homogenem Aussehen. Die Kapsel war fibrös und dünn. Die ganze Masse sah wie ein organisierter Blutklumpen aus. Die mikroskopische Untersuchung zeigte überall ein Bild hyperplastischen Knochenmarkes mit einigen Hämorrhagien. Zwischen weiten Capillaren und vielen Fettzellen lagen Myeloblasten, Myelocyten, eosinophile Leukocyten, Riesenzellen, Erythroblasten, Erythrocyten und Bindegewebzellen etwa in den Verhältnissen, wie sie im normalen Knochenmark vorkommen. In beiden Gebilden war viel Blutpigment, teils in Makrophagen eingeschlossen, teils frei, besonders an den Rändern des Gewebes.

Es findet sich also in diesem ganz eigenartigen und alleinstehenden Falle die Bildung von Knochenmarksgewebe an einer bisher nicht beobachteten Stelle. Leider aber ist der Fall von *Salleby* nicht eingehend genug untersucht und „da keine Knochenstörungen bemerkt wurden und da die wahre Natur des Tumors nicht vermutet wurde, so wurden keine Knochenmarksuntersuchungen vorgenommen“. Auch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen der anderen Organe sind von *Salleby* nicht angegeben worden. Hier bestehen unerwünschte Lücken. Ich hoffe sie auszufüllen mit der folgenden mir von meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. *L. Pick* zur Bearbeitung liebenswürdigerweise überlassenen* und den Befunden von *Salleby* nahestehenden Beobachtung, die zur Klärung der interessanten Frage der subpleuralen Knochenmarksbildung an dieser ganz außergewöhnlichen Stelle einen, wie ich glaube, sehr augenfälligen Beitrag liefert.

Sektion (25. 6. 28, Prof. Dr. *L. Pick*) einer 70 jährigen Frau unter der klinischen Diagnose „Magenkrebs“.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Präpylorischer ulceröser Magenkrebs an der kleinen Kurvatur. Ausgedehnte Metastasen in der Leber, in den periportalen, peripankreatischen und paraaortalen Lymphknoten. Hämorrhagische subpleurale knotige Herde (rotes Knochenmark?) an den 6—10 Brustwirbelkörpern. Erweiterung beider Herzkammer, alte fibröse Mitralendokarditis. Mäßige Kranz- und Aortensklerose, Emphysem und hypostatische Hyperämie beider Lungen. Alte Pleura-Verwachsungen und Hydrothorax. Starke Milzschwellung, Kapselverdickungen und alte Verwachsungen der Milz. Anthrakose der Bifurkations- und Hiluslymphknoten. Descensus beider Nieren und parenchymatöse Degeneration. Alters-

* Vgl. die Demonstration *L. Pick's* in der Berliner Gesellschaft für pathologische Anatomie und für vergleichende Pathologie vom 19. Juli 1928. Ref. Klin. Wschr. 1928, Nr 36, 1712.

rückbildung des Uterus und der Eierstöcke. *Meckelsches Divertikel*. Rotes Knochenmark in beiden Oberschenkelknochen. Starke allgemeine Anämie.

Im einzelnen: Das *Herz* war etwa mittelfaustgroß und schlaff, mit spärlichem subpikardialem Fettgewebe und wenig geschlängelten Kranzgefäßen. Herzmuskel schlaff, blaß, rot, Papillarmuskeln abgeflacht. Die *Mitral-* und *Aortenklappen* waren verdickt, ziemlich derb, die *Sehnenfäden* verkürzt und verdickt. In den *Coronararterien* mäßig zahlreiche fleckförmige gelbliche Einlagerungen an der Innenfläche. Der *Magen* war von gewöhnlicher Größe, mit sehr blasser, gallig verfärbter Schleimhaut. Vor dem *Pylorus*, an der kleinen Kurvatur, eine längliche, teilweise geschwürig zerfallene Geschwulst; größter Durchmesser 5 cm, mit erhabenem derben Rand, unverschieblicher Schleimhaut an diesem und graulichem unebenen Grunde.

Leber $22 \times 23 \times 4,5$ cm, Kapsel verdickt. An der Oberfläche Verwachungsreste und zahlreiche derbe weißliche, im Zentrum eingesunkene, vorspringende Knoten. Die Schnittfläche war hellbräunlich-gelblich, mit zahlreichen weißen rundlichen, gut abgegrenzten Knoten.

Die *Lymphknoten* an der kleinen Kurvatur, Leberpforte und am Pankreaskopfe waren bis walnußgroß, derb und weißlich, die paraaortalen Lymphdrüsen zu derben Paketen vereinigt.

Die *Milz* ist stark vergrößert, $23 \times 14 \times 6$, wog 1300 g. Ihre Oberfläche war fast vollständig von fasrigen Verwachungsresten bedeckt, die Kapsel 3 mm dick, sehr derb und von weißlicher Farbe. Die Schnittfläche ist dunkelbraunrot, feucht, hat keine Zeichnung und ließ nur wenig Pulpa abstreifen.

Nach der Herausnahme der Lungen zeigen sich in beiden Pleurahöhlen zu beiden Seiten der Wirbelsäule breitbasige, haselnuß- bis hühnereigroße, mit Pleura überzogene Knoten. An der rechten Seite (s. die Abbildung) vier Knoten, welche oben ineinander übergehend, der Wirbelsäule vom 6. bis zum 10. Brustwirbel aufsitzen. Der zweite von diesen Knoten ist der größte und hat etwa 6 cm Durchmesser. Die linke Seite wies drei auf, deren Durchmesser etwa 2 cm beträgt und die der Wirbelsäule vom 5. bis zum 8. Brustwirbel anliegen. Die Pleura ist im Bereich der Vorwölbungen

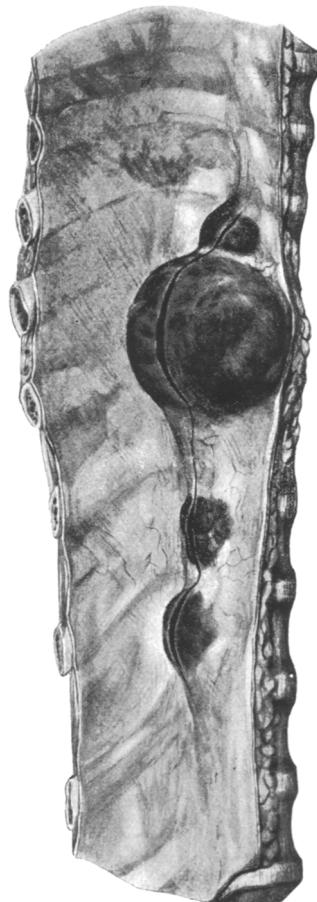


Abb. 1.

Sektion 25. 6. 1928 (Prof. L. PICK).
70jährige Frau. Subpleurale Knoten auf der rechten Seite der Brustwirbelkörper.
Heterotopes rotes Knochenmark.

messer. Die linke Seite wies drei auf, deren Durchmesser etwa 2 cm beträgt und die der Wirbelsäule vom 5. bis zum 8. Brustwirbel anliegen. Die Pleura ist im Bereich der Vorwölbungen Durchmesser ausgesprochen kugelig, während die drei kleineren kaum 2—3 cm etwas verdickt, rauh und mit kleinen Blutungen, besonders an der Oberfläche der Knoten versehen. An einer Stelle rechterseits, etwa 3 cm von dem großen Knoten, seitwärts an der 5.—6. Rippe einige frische kleinere Blutungen. Die

Knoten sind prall elastisch und von rötlich-bräunlicher Farbe, welche durch die überziehende Pleura durchschimmert. Ihre Schnittfläche ist dunkelgrau-rötlich, feucht und einheitlich. Sie sind mit der Wirbelsäule nicht verbunden und ermangeln jeder Beziehung zu den Wirbelkörpern, was durch eingehende Präparation und Röntgenuntersuchung ganz sicher festgestellt werden kann.

Knochenmark beider Oberschenkelknochen stark hyperplastisch, diffus grau-rötlich.

Mikroskopische Untersuchung: Die Schnitte (Härtung in 10% Formalin und *L. Picks* Konservierungsflüssigkeit) werden mit Hämalaun-Eosin, nach *van Gieson* und mit Panchrom gefärbt; Reaktion auf Eisen nach *Turnbull*.

Die Schnitte aus der geschwürtigen Bildung im Magen zeigen eine carcinomatöse Wucherung adenomatösen Charakters, mit den Schleimhautresten der Defekt-oberfläche in Zusammenhang. Die Stränge und Züge des Krebses durchdringen die Muskulatur der von spärlichen Rundzellen durchsetzten Magenwand.

Die Knoten in der Leber zeigen den nämlichen adenocarcinomatösen Bau. Die Lymphknoten an der kleinen Kurvatur sind fast vollständig von Carcinommetastasen erfüllt; sie zeigen erhebliche Blutungen und eisenhaltiges Pigment. Die peripankreatischen Lymphknoten, in denen das Bindegewebe stark gewuchert hat, bieten, im übrigen gleiche Veränderungen.

In der Milz die Pulpa nicht zu sehen. Alles durch Massen roter Blutkörperchen und eisenhaltiges Pigment überfüllt. An manchen Stellen noch Reste der Milzknötcchen mit spärlichen Lymphocyten erhalten. Die massenhaft vorhandenen roten Blutkörperchen befinden sich in allen möglichen Stadien des Abbaus. Ähnliche Bilder finden sich auch im noch erhaltenen Lymphknotengewebe. Die Hämosiderose ist in der Milz im stärksten Grade ausgeprägt. Das eisenhaltige Blutpigment in der Milz und in den von Carcinommetastasen befallenen Lymphknoten ist teilweise von endothelartigen Zellen aufgenommen, teilweise liegt es frei in der nächsten Umgebung umfangreicher Blutungen.

Femurmark stark hyperplastisch mit stark gesteigerter Erythropoese, zeigt viele Blutungen und ausgesprochene Hämosiderose.

Die subpleurale Knoten in der Brusthöhle haben eine einfache bindegewebige Kapsel und zeigen ausschließlich einen völlig typischen Knochenmarksbau. Zwischen reichlich vorhandenen Fettzellen und kleinen Blutgefäßen liegen Knochenmarks-parenchymzellen. Normoblasten sind massenhaft vorhanden, außerdem auch die Zellen der myeloischen Reihe mit positiver Peroxydasereaktion. Recht viele Myeloblasten, etwas spärlicher neutro- und eosinophile Myelocyten und Leukozyten. An der Peripherie der Knoten unter der Kapsel sehr reichliche Blutungen und erhebliche Hämosiderinablagerungen. Der größte Knoten von umfangreichsten Blutungen und massenhaftem eisenhaltigen Pigment durchsetzt.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der hier beschriebene Fall den extramedullären ortsfremden Knochenmarksbildungen einzureihen ist. Das auffallendste an ihm ist die eigenartige Topographie der Knochenmarksbildung und ihr verhältnismäßig bedeutender Umfang. Nur *Sallebys* oben genannte Beobachtung teilt diese Lokalisation mit der unserigen; in allen anderen wurde das ortsfremde Mark in den Nebennieren oder um das Nierenbecken gefunden.

Alle bisher beschriebenen Fälle von extramedullären Knochenmarksneubildungen, wenn man von den gut bekannten Herden in der Leber und Milz absieht, lassen sich in zwei große Gruppen teilen. Zu der ersten Gruppe, die umfänglicher ist, gehören die Fälle, in denen irgendwelche Blutschädigung mit entsprechender Knochenmarksregeneration

festgestellt ist. Es sind dies die Fälle mit Knochenmarksherden in den Nebennieren oder der Nierenbeckengegend bei Anaemia splenica (*Swart, Graetz*), bei der Leukämie (*Schultze, Takuma*), bei schweren Rachitisfällen (*Lebenhoffer, Herzenberg, Jordan*), bei Carcinomen (*Mieremet, Brian*), bei Polycythämie (*E. Petri*). Zur zweiten Gruppe gehören diejenigen Fälle, bei welchen angeblich keine, wenigstens unmittelbare Blutschädigung beobachtet worden ist. Das sind die Fälle von *v. Gierke* (Endokarditis), *Omelskyj* (tuberkulöse Perikarditis), *Knabe* (Arteriosklerose), *Herzenberg* (Arteriosklerose, Aneurysma). Hierher gehört auch der Fall von *Salleby* (Arteriosklerose). (Es muß aber hier betont werden, daß in den meisten Fällen der zweiten Gruppe die Ergebnisse der mikroskopischen Knochenmarksuntersuchungen nicht angegeben oder lückenhaft sind.)

Es ist ja selbstverständlich, daß bei solcher Mannigfaltigkeit der zugrundeliegenden Krankheitsbilder und besonders bei dem grundsätzlichen, von den entsprechenden Untersuchern hervorgehobenen Gegensätzen des Blutbildungszustandes eine einheitliche funktionelle Deutung der ortsfremden Knochenmarksbefunde etwas schwierig ist. Die verschiedenen Meinungen über das morphogenetische Zustandekommen dieser extramedullären Knochenmarksneubildungen dagegen lassen sich in ihren Hauptanschauungen klar zusammenfassen.

Einige Forscher (*Askanazy, Schultze*) sehen in diesen Herden eine Folge der Kolonisation und Fortpflanzung der bei Bluterkrankungen ausgeschwemmt Knochenmarkszellen, welche infolge der Blutungen frei ins Gewebe zu liegen kommen. Die meisten betrachten dagegen diese Knochenmarksherde als an Ort und Stelle entstandene. Hier werden wieder folgende drei Möglichkeiten erörtert:

1. Die Herde seien eine Art angeborener Knochenmarksheterotopie, die auf embryonale Keimversprengung zurückzuführen ist. So bei *Mieremet* und besonders bei *Omelskyj*, welcher in seinem Falle außer dem Knochenmarksgewebe in der Nebenniere eine Verschmelzung der Kapsel der Nebenniere und der Leber fand, was er als eine gleichfalls kongenitale Anomalie hervorhebt.

2. Die extramedullären Markherde seien der Ausdruck einer postfetalen Metaplasie.

3. Es sind geschwulstartige Neubildungen (*v. Gierke*), insbesondere gutartige Geschwülste (*Salleby*).

Bisher wurde keiner der obenerwähnten Erklärungsversuche durch einen entsprechenden Beweis unterstützt. Die negativen Ergebnisse der experimentellen Arbeiten von *Takuma*, welcher bei Kaninchen das Knochenmark ins Nierenbeckengewebe zu überpflanzen versuchte, konnten vielleicht gegen die Möglichkeit einer Fortpflanzung der ausgeschwemmt Knochenmarkszellen in den Geweben sprechen. Umgekehrt wären die Arbeiten von *Maximow* mehr für das Entstehen dieser Heterotopien an Ort und Stelle beweisend.

Wie dem nun auch sei, alle hier erwähnten theoretischen Erklärungsversuche einer sei es autochthonen oder metastatischen Markbildung laufen im wichtigsten Punkte auf dieselben beiden Hauptmöglichkeiten hinaus wie in der umfangreich studierten Frage der myeloischen Umwandlung der Leber, Milz und Lymphknoten der hämatopoetischen Systemerkrankungen, insbesondere bei Anämien und Leukämien (*Ehrlich, Ziegler, Schridge u. a.*).

Rein morphologisch käme hier aber noch eine besondere Möglichkeit in Betracht: es könnten diese topographisch ungewöhnlichen Knochenmarksheterotopien aus sog. Hämolympknoten entstanden sein, die in der Norm an diesen Stellen der Tumoren subpleural gelegen sind. Als veranlassendes Moment wäre hier der ungewöhnlich ausgedehnte Unter-gang von Erythrocyten anzusprechen, der, durch Gifte des Magenkrebses bewirkt, auch zu der nicht unerheblichen Milzvergrößerung geführt hat.

So zeigt unsere Beobachtung:

1. daß die Knochenmarksheterotopien außer der Nebenniere und Nierenbeckengegend auch an anderen Stellen — im vorliegenden Falle subpleural und paravertebral — entstehen können;
2. daß sie von verhältnismäßig erheblichem Umfang (in unserem Falle bis 6 cm Durchmesser) gefunden werden;
3. daß sie in der Mehrzahl entstehen können;
4. daß sie als Ausdruck ausgleichender Knochenmarkshyperplasie, in Fällen sekundärer Anämie auftreten und sich histologisch als hyperplastisches rotes Mark darstellen;
5. daß sie insbesondere in Krebsfällen, gewächsähnlich aussehend, Krebsmetastasen vorzutäuschen vermögen.

Schrifttum.

- ¹ *Brian*: Virchows Arch. **186**, 258. — ² *Gierke*: Beitr. path. Anat. Suppl. **7**, 311 (1905). — ³ *Graetz*: Zbl. Path. **20** (1909). — ⁴ *Herzenberg*: Virchows Arch. **239**, 145. — ⁵ *Jordan*: Zit. nach *Salleby*. — ⁶ *Knabe*: Zbl. Path. **43** (1928). — ⁷ *Leben-
hoffer*: Beitr. path. Anat. **43** (1908). — ⁸ *Maximow*: Beitr. path. Anat. **41**. —
 - ⁹ *Mieremet*: Zbl. Path. **1919/20**, 403. — ¹⁰ *Omelskyj*: Zbl. Path. **44** (1928/29). —
 - ¹¹ *Petri*: Zbl. Path. **35** (1925). — ¹² *Pick, L.*: Klin. Wschr. **1928**, Nr 36, 1712. —
 - ¹³ *Salleby*: Amer. J. Path. **1**, Nr 1 (1925). — ¹⁴ *Swart*: Virchows Arch. **182** (1905). —
 - ¹⁵ *Takuma*: Zbl. Path. **1918**, 377. — ¹⁶ *Zade*: Zit. nach *Gierke*.
-