

(Aus der Inneren Abteilung [Prof. Dr. *Allard*] und dem Pathologischen Institut
[Dr. *Böhne*] des Marienkrankenhauses Hamburg.)

Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen.

Von

C. Böhne und L. Huismans.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juni 1931.)

Die Stellung der Monocyten in der Reihe der weißen Blutzellen und ihre Herkunft ist immer noch heftig umstritten. Während auf der einen Seite *Naegeli* mit *Ziegler*, *Schridde*, *Decastelli*, *Ferrata*, *Pappenheim* u. a. an ihrer Entstehung aus Myeloblasten festhält, andererseits *Maximow*, *Benda*, *Weidenreich*, *Hirschfeld* usw. die Monocyten aus den Lymphzellen ableiten, glauben besonders in neuerer Zeit viele Forscher an die Umwandlung mobilisierter Endothelien und aus dem reticulären Verband gelöster Histiocyten in Monocyten (*Dominici*, *Weidenreich*, *Dieckmann*, *Büngeler*, *Wollenberg* bzw. *Aschoff-Seemann*, *Schilling*, *Lambin*, *Maximow*). Zum größten Teil gründen sich die Anschauungen auf die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen und rein morphologischer Beschreibungen typischer Zellbilder und Übergangsformen. Während ganz allgemein die Grundlagen der experimentellen Arbeiten, besonders die Spezifität der Speicherung kolloidaler Stoffe in charakteristischer Anordnung mit Recht bezweifelt werden, haftet den rein morphologischen Beschreibungen einzelner Zellen und Übergangsformen eine mehr oder weniger große, rein subjektive Unsicherheit in der Beurteilung der Befunde an. Der Nachweis von selbständigen Monocytenleukämien ist für das gesamte Problem von großer grundsätzlicher Bedeutung deswegen, weil die Beurteilung eines Krankheitskomplexes und die vergleichende Betrachtung des klinischen Verlaufes, des Blutbildes und des Leichenbefundes das größtmögliche Maß objektiver Beobachtung gewährleistet.

Über die reine Morphologie der Monocyten bestehen Meinungsverschiedenheiten unter den einzelnen Forschern nicht mehr. Sie gehören zu den größten farblosen Zellen des normalen Blutes. Der Kern ist von sehr verschiedener Gestalt, häufig eiförmig, leicht eingedellt, vielfach

auch gelappt. Das Chromatinnetz ist je nach dem Alter der Zelle feinfädig oder gröber und läßt an den Schnittpunkten der Fäden knotenförmige Verdickungen erkennen. Kernkörperchen fehlen. Der Zelleib erscheint bei Giemsa-Färbung rauchgrau und von dem Himmelblau der Lymphzellen dadurch unterscheidbar. Die typische Granulation (Monocytengranulation) ist außerordentlich fein und dicht und füllt den Zelleib bis an den Kernrand. Über die Naphtholblausynthese und die Peroxydasereaktion allein ist eine Einigung unter den Untersuchern nicht erzielt. Es scheint, daß das Verhalten der in Kernform und Plasma-granulation typischen Monocyten nicht ganz gleich ist. Unser eigener Fall spricht auch in diesem Sinne. Differentialdiagnostisch kommen vor allem Myeloblasten und Lymphoblasten in Frage. Die Unterscheidung von den letztgenannten ermöglicht die Anfärbung des Protoplasmas, die typische feine Granulation, das Fehlen des perinucleären Hofes und meist auch die Form des Kernes und seine Strukturierung mit verhältnismäßig großer Sicherheit. Dagegen kann die Abtrennung von den Myeloblasten sehr schwer werden, besonders wenn reichlich pathologische Formen bei akuten Leukämien in den Kreislauf eingestellt werden. Eine sichere Abtrennung von diesen „monocytoiden Myeloblasten und Promyelocyten“ kann unter diesen Umständen unmöglich sein. Bei den bisher beschriebenen Monocytenleukämien ist nur bei *Hittmair*, *Swirutschewskaja*, *Bock* und *Wiede* eine sichere Erkennung der als Monocyten beschriebenen weißen Blutzellen mit echten Monocyten aus den farbigen Abbildungen möglich. In den übrigen Fällen ist mit geringerer Sicherheit aus den Beschreibungen allein zu beurteilen, ob es sich wirklich um Monocyten gehandelt hat. Am besten scheinen die Fällen von *Reschad-Schilling*, *Fleischmann*, *Ewald*, *Bingel*, *Schober* und *Opitz* verwertbar, deren Blutbefunde auch von *Naegeli* anerkannt wurden. Andere Beschreibungen sind dagegen nur mit großer Kritik und Vorsicht zu betrachten.

Wir müssen uns bei der kritischen Wertung des Schrifttums von vornherein darüber klar werden, wie wir die Monocytenleukämien von den Monocytosen abtrennen. Wir wissen, daß eine Vermehrung der Monocyten bei (tropischen) Infektionskrankheiten durchaus nicht selten ist und unter Umständen hohe Werte von 30% erreicht, die aber mit dem Verschwinden der Krankheitsanzeichen zur Norm zurückgehen. Auch bei der myeloischen Leukämie kann es zu einer Phase kommen, in der echte Monocyten zahlreich ins Blut ausgeschwemmt werden, aber sie geht später regelmäßig in eine Myeloblastenleukämie über. Die Diagnose Monocytenleukämie verlangt eine diffuse Systemerkrankung, in deren Verlauf ganz vorwiegend Abkömmlinge dieses hyperplasierten Systems in ihren Entwicklungsstufen in der Blutbahn erscheinen. Dabei ist eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl durchaus unnötig, weil der Blutbefund an sich nur ein Anzeichen der Krankheit darstellt, nicht die Krankheit selbst. Eine Trennung von Monocytenleukämie und Mono-

cytose nach der Zahl der im Blute auftretenden Monocyten ist vollkommen willkürlich und nicht gerechtfertigt. Ebensovienig ist eine grundsätzliche Scheidung beider auf Grund des Zellcharakters mit Sicherheit möglich. Es besteht eben hier wie zwischen anderen Leukämien und Leukocytosen keine grundsätzliche Unterscheidungsmöglichkeit, die sich aus dem Blutbild allein herleiten ließe.

Die Monocytenleukämie ist der Ausdruck einer krankhaft vermehrten blutbildenden Organtätigkeit. Ihre Abtrennung von der myeloischen und lymphatischen Leukämie als dritte selbständige Leukämieform verlangt von vornherein die Ablehnung eines entstehungsgeschichtlichen Zusammenhanges der Monocyten mit den Myeloblasten und Lymphoblasten und die Anerkennung ihrer Abstammung aus dem aktiven mesenchymalen Apparat, dessen blutbildende Fähigkeiten auch im erwachsenen Organismus zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre dargetan haben. Die Monocytenleukämien müssen demgemäß eine Hyperplasie des RES. entsprechenden Umfanges bei der Leichenuntersuchung erkennen lassen. Diese eigentümlichen Bilder sind seit 1913 als (leukämische) Reticuloendotheliosen mehrfach veröffentlicht. Es wäre zweckmäßig, für diese umschriebene und eindeutig abgegrenzte Gruppe von Bluterkrankungen die Bezeichnung Monocytenleukämie zurückzubehalten.

Der direkte Beweis der Abstammung der Monocyten aus Zellen des RES. ist ungewöhnlich schwierig. Zunächst sind die Monocyten im Gewebsschnitt nicht mit Sicherheit darzustellen, weil die Fixierung die wichtigsten typischen Merkmale, die Chromatinstruktur des Kerns und vor allem die Granulation zerstört. Die äußere Kernform genügt ebenso wenig wie die Fähigkeiten „spezifischer“ Phagocytose und die Oxydasereaktion. Vor allem ist aber beim RES. die blutbildende Leistung nur eine sekundäre, die von der Stoffwechselfunktion zu trennen ist. Im Ablauf der Stoffwechselleistung treten gleiche Zellwucherungen, Veränderungen des Zellbaues, Lösungen aus dem Zellverband und Ablösung der Endothelien von ihrer Grundlage auf wie bei der Blutbildung, die aber in der Zusammensetzung des peripheren Blutes keine Veränderungen bewirken. Diese Verhältnisse machen die Klärung der Beziehungen der Fälle von Reticuloendotheliosen mit normalem Blutbild zu den Monocytenleukämien unmöglich. Es erscheint noch so lange unberechtigt, diese Fälle als aleukämische Monocytenleukämien zu bezeichnen, bis wir histologisch die blutbildende Tätigkeit des RES. von der allgemein-funktionellen Stoffwechseltätigkeit unterscheiden gelernt haben.

Übersehen wir das Schrifttum, bleiben nur 5 Fälle, die der oben gegebenen Begriffsbestimmung der Monocytenleukämie entsprechen.

Fall *Reschad-Schilling*: Purpura, Mundschleimhaut- und Zahnfleischnekrosen, Darmgeschwüre und Noma und führte in 9 Wochen zum Tode. Erythrocyten

2,245—0,92 Mill., Leukocyten 15—56 000 mit 74% Monocyten und 14,6% myeloischer Zellen. Bei der Sektion myeloisches Knochenmark mit positiver Oxydase-reaktion, in der Milz Follikelatrophie und Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch Monocyten in der Pulpa. In den Lymphknoten zahlreiche Monocyten in der Umgebung der Blutgefäße. Geringe myeloische Metaplasie in den Lymphknoten. Perivaskuläre histiocytäre Infiltrationen in der Haut.

Fall *Ugrumow*: Klinisch akute Leukämie. Erythrocyten 4,300 Mill., Leukocyten 36 000 mit 46,5% Monocyten. Bei der Sektion Splenomegalie. Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch stark gewucherte einkernige Pulpazellen, die sich abrunden und in die Blutbahn abstoßen. Lymphknoten vergrößert, Ersatz des lymphatischen Gewebes durch ähnliche Wucherungen oxydasennegativer Zellen wie in der Milz. In der Leber Durchsetzung der Glissonkapsel mit einkernigen Zellen. Geringe Vergrößerung der *Kupfferschen* Sternzellen mit Phagocytose.

Fall *Ewald*: 60jähriger Mann, seit 6 Wochen ulcerierende Gingivitis. Blutbefund: Erythrocyten 1,250 Mill., Hb. 22%, F. I. 0,9, Leukocyten 15 000, darunter 94,75% pathologischer Stammzellen, 2—8mal so groß wie Erythrocyten mit azurophilen Granula, großem gelappten Kern mit 1—5 Nucleolen. Positive Oxydase-reaktion. Bei der Sektion in der Milz starke Reticulumzellwucherung, die die Follikel fast vollständig verdrängt. Vereinzelt Granulocyten und Plasmazellen. In der Leber strangförmige Zellwucherungen im periportal Gewebe. *Kupffersche* Sternzellen geben wie die Stammzellen eine positive Oxydasereaktion. Im Knochenmark dichte Wucherung von Reticulumzellen mit Ablösung und Neubildung zu Stammzellen. Geringe Stammzellwucherung in Herzmuskel, Niere, Nebennieren und Hoden.

Fall *Swirtschewskaja*: 27jähriger Student; vor 3 Jahren Malaria, seit 7 Jahren enorme Milzvergrößerung. Krankheitsverlauf unter langdauernden Remissionen. Blutbefund: Erythrocyten 4,760 Mill., Leukocyten 6,630, darunter 58,7% Monocyten. Kurz vor dem Tode Erythrocyten 2,050 Mill., Leukocyten 416 000, darunter 96,2% Monocyten. Bei der Sektion in der Milz Verdickung der reticulären Stromas und bindegewebige Umwandlung, Abrundung der Sinusendothelzellen und Abstoßung ins Lumen. In der Leber leichte Schwellung der *Kupfferschen* Sternzellen. Im Knochenmark myeloische Herde. In den Lebercapillaren und in der Knochenmarkspulpa starke Ansammlungen von Zellen, die denen in den Milzsinus entsprachen, Lymphknoten nicht untersucht.

Fall *Bock-Wiede*: 34jähriger Mann mit Halsschmerzen, Fieber und allgemeiner Mattigkeit, Halslymphknotenschwellungen. Im Blut bei 10 000 Leukocyten zahlreiche große monocytäre Zellen und Lymphocyten. Unter Anstieg der Leukocyten auf 46 000 Haut- und Zahnfleischblutungen. Exitus am 22. Krankheitstage.

Sektion. Allgemeine Anämie, hämorrhagische Diathese, Nekrosen der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, Milz-, Leber- und Lymphknotenschwellungen, histologisch hochgradige Wucherung des Milz- und Lymphknotenreticulums, geringere der Endothelien in Milz-, Leber und Lymphknoten, deren blutzellbildende Eigenschaften in allen Zustandsbildern zu verfolgen sind. Weiter ausgedehnte Aktivierung adventitieller und in der weiteren Gefäßumgebung gelegener histocytärer Zellen in Bauchspeicheldrüse, Leber, Nieren und Nebennieren. Knochenmark frei.

Fast alle Fälle gehen klinisch unter dem Bilde der Allgemeininfektion. Sie beginnen akut, verlaufen mit Fieber, Milz- und Lymphknotenschwellung, mit hämorrhagischer Diathese und nekrotisierender Angina. Im Blutbild findet sich neben einer starken Anämie eine Vermehrung der Leukocyten mit hohen Monocytenwerten von 46—96%. Die übrigen

weißen Blutzellen sind entsprechend vermindert. In den Fällen *Reschad-Schilling*, *Ugriomow* und *Ewald* waren nur reife Monocyten im Blute nachweisbar, während *Swirtschewskaja* und ganz besonders *Bock-Wiede* eine große Reihe „Endothelioden“ und Monoblasten beschreiben, die sie als Jugendformen der Monocyten auffassen, deren eigentümliche Form weitgehende Rückschlüsse auf ihre Herkunft zuläßt. Allein der Fall *Swirtschewskaja* verlief chronisch, ohne daß dabei wesentliche grundsätzliche Besonderheiten im Blut erkennbar waren. Aber auch hier trat der Tod nach langen Remissionen in einem akuten Rückfall ein.

Pathologisch-anatomisch zeigten sämtliche Fälle großartige fortschreitende Veränderungen am reticuloendothelialen System. Zum Teil waren die Endothelien, zum anderen Teil die Reticulumzellen bevorzugt, ohne daß aber von einer absoluten Beschränkung auf den einen oder anderen Teil des RES. die Rede sein konnte. Geringe myeloische Reaktionen in Knochenmark und Lymphknoten sind in einigen Fällen aufgezeichnet, deren Ausbreitung aber die normale nicht wesentlich überschreitet.

In der Erörterung der Befunde sind sich die Verfasser über die Erklärung ihrer Beobachtungen einig. Sie bezeichnen alle ihre Fälle als *leukämische Reticuloendotheliosen (Monocytenleukämien)*, als eine systematische Hyperplasie des RES. und ein Wiedererwachen ihrer blutbildenden Leistung, deren spezifische Produkte als Monocyten in die Blutbahn übergetreten sind.

Unser eigener Fall gehört zu den chronisch verlaufenden Monocytenleukämien. Er bietet sowohl im Beginn klinischer Erscheinungen als auch im weiteren Krankheitsverlauf so mannigfache Besonderheiten, daß erst die Obduktion die Art der Bluterkrankung aufdeckte. Wir hoffen, mit diesem Fall über den Wert einer kasuistischen Mitteilung hinaus aus der vergleichenden klinischen Beobachtung und pathologischen Bearbeitung Rückschlüsse in entstehungsgeschichtlicher und allgemein-pathologischer Hinsicht ziehen zu können.

50jährige Frau Luise G., früher angeblich nie ernstlich krank. Eltern hochbetagt gestorben. Ein Bruder und 2 Kinder gesund. Kein Umschlag.

Vor 2 Jahren (1928) Klagen über das Gefühl, „als ob sich ein Haar im Halse links festgesetzt habe“. Nach einigen Monaten traten dort Schmerzen auf. Nach 1 Jahr der Hals fast „zugeschwollen“. Nach Einschnitt keine Besserung, ebenso wenig wie nach Pinselungen. Im Dezember 1929 vom behandelnden Arzt angeblich die linke Mandel entfernt und von ihm anscheinend ohne Erfolg weiterbehandelt. Kurz vor der Aufnahme ins Krankenhaus Probeausschneidung, an der pathologisch-anatomisch ein „lymphoepithelialer Tumor“ diagnostiziert wurde. Daraufhin Einweisung ins Krankenhaus zur Röntgenbestrahlung.

Aufnahmebefund der Ohrenabteilung vom 13. 2. 30. Ohren: Links Gehörgang und Trommelfell o.B. Rechtes Trommelfell stark eingezogen. Nase: Crista septi nach rechts unten verzogen, linke untere Muschel hypertrophisch. Rachen: In der Gegend der linken Gaumenmandel eine große in der Mitte zerfallende Geschwulst,

die das Zäpfchen über die Mittellinie nach rechts drängt, den halben Rachen ausfüllt, auf den Zungengrund übergreift und bis zur Epiglottis heruntergeht. Gaumenbogen wallartig verdickt. Tumor reicht bis an den Kieferwinkel und ist im ganzen etwa hühnereigroß. In der zerfallenden Mitte auf rotem Grund einige Eiterflöckchen gelagert. Konsistenz hart. Kehlkopf o. B. N. R. R. rechts o. B., links nichts zu sehen. Hals: Am linken unteren Kieferwinkelrand ist eine harte derbe auf der Unterlage nicht verschiebbliche Drüse zu fühlen. Achsellymphknoten frei. In beiden Leisten sind einige kirschkerne große Lymphknoten tastbar. Im Blut Wa. R. negativ. Nach erster Röntgenbestrahlung Temperaturanstieg bis 38,2°. In den 4 folgenden Tagen je eine Bestrahlung. Am 5. 3. 30. Geschwulst um die Hälfte zurückgegangen, am 10. 3. kaum noch zu sehen. Am 15. 3. Geschwulst nicht mehr tastbar, normale Mandelbögen. Am 17. 3. wird Patientin in ambulante Behandlung entlassen.

Blutbild vom 13. 2. 30. Außer einer mäßigen sekundären Anämie bei der Differenzierung: 3% jugendliche, 7% stabkernige, 65% normal segmentierte Leukocyten, 10% Lymphocyten, 15% Monocyten. Nach 4 Wochen allmählich zunehmend allgemeine Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Ständiges Druckgefühl über dem Magen. Gleichzeitig zunehmende Abmagerung und schnell sich vergrößernde Drüsenschwellungen. Schließlich völlige Appetitlosigkeit. Patient verträgt nur flüssige Kost. Seit August 1929 plötzlich Amenorrhöe. Aufnahme in die innere Abteilung des Krankenhauses am 17. 5. 30.

Befund: Hagere kachektische Frau, Haut leicht ikterisch, Schleimhäute sehr blaß. Temperatur rektal 39,6, Puls 110, regelmäßig.

Skeletsystem: o. B. keine Knochenschmerzen.

Brustkorb. Flach, schmal, mäßig dehnbar. Über beiden Lungenunterlappen zahlreiche kleinblasige R. G. Grenzen rechts X/XI Proc. spin., gut verschieblich, links X Proc. spin. Über allen Ostien des Herzens ein leises systolisches Geräusch. Keine perkutorische Verbreiterung. Tätigkeit und Puls regelmäßig, häufig. Blutdruck: 90/40 mm Hg.

Verdauungsorgane. Zähne in schlechtem Zustand, Zunge feucht, frei von Belägen. Rachen o. B. Linker Oberbauch sehr voll, unter dem linken Rippenbogen handbreit druckempfindliche Geschwulst fühlbar. Oberfläche glatt, scharfer Rand, medial in der Linea alba bis zum Nabel palpabel. Linke Nierengegend vorgetrieben und resistent, rechte frei. Die Geschwulst läßt sich vom Rücken her nach vorn verschieben und ist gegen die Leber abgrenzbar. Die Leber selbst ist unter rechtem Rippenrand eben fühlbar mit glattem mäßig scharfen Rand und glatter Oberfläche.

Lymphknotensystem. Nacken, Hals- und besonders Leistenlymphknoten vergrößert fühlbar.

Sinnesorgane. Ohren siehe oben. Augen: Cataracta incipiens links, quer-verlaufende 2 mm breite Hornhautnarbe. Augenhintergrund beiderseits hell, alte und frische Netzhautblutungen, außerdem weiße Flecke, die varicös entarteten Nervenfasern entsprechen. Nervensystem und Reflexe o. B. Röntgendurchleuchtung ergibt eine Oberbauchgeschwulst links, die den Magen stark zusammendrückt und in die Länge zieht. Kein Zusammenhang mit dem Magen selbst.

Harn. Weder Eiweiß noch Zucker. Urobilinogen positiv. Sediment frei. Bence-Yone negativ.

Blutbild. Rote Zellen 1 800 000, Hb. 35%, F. I. 0,98, Leukocyten 4200, eosinophile 0%, basophile 0%, jugendliche 12%, stabkernige 36%, normalsegmentierte 25%, Monocyten 27% mit negativer Oxydasereaktion. Polychromasie. 26. 5. nach 2 Röntgenbestrahlungen der Milz: Rotes Blutbild unverändert. Leukocyten 1200, eosinophile 0%, basophile 2%, jugendliche 16%, stabkernige 44%, normalsegmentierte 35%, Monocyten 3%, Polychromasie. Temperaturen schwanken zwischen 38 und 40°. Milz wird kleiner und in der Konsistenz weicher, während die diffusen Lymphknotenschwellungen zunehmen. Besonders Axillar- und Leisten-

drüsen werden groß und auffallend weich. Unter Anstieg der Temperatur bis 40° zunehmender Ikterus und Kachexie. Benommenheit.

4. 6. *Blutbefund.* Rote Zellen nach Hepatopsongaben 2240000., Hb. 35%, F. I. 0,8, Leukocyten 1800, eosinophile 0%, basophile 0%, jugendliche 6%, stabkernige 34%, normalsegmentierte 28%, große Lymphocyten 10%, Monocyten 22%, Polychromasie. Normoblasten ++.

7. 6. 30. Tod bei völliger Hinfälligkeit unter Erscheinungen des Herzversagens.

Differentialdiagnostisch bot der Fall manche Schwierigkeiten, zumal von einem Probeausschnitt aus einem Lymphknoten wegen des schnell zunehmenden Verfalls Abstand genommen werden mußte. Eine Monocytenangina mit der dazugehörigen Milzschwellung konnte wegen der allzu langen Dauer des Krankheitszustandes leicht ausgeschlossen werden. Dagegen war zunächst eine Metastasierung der zuerst histologisch angenommenen lymphoepithelialen Gaumenmandelgeschwulst nicht abzulehnen, zumal ja doch die schnelle Ausbreitung der Metastasen nach Behandlung des Ursprungsgewächses mit Röntgenstrahlen nicht unbekannt sind. Die starke Milzvergrößerung in Gemeinschaft mit den Blutbefunden lenkten aber mehr und mehr auf eine Erkrankung des blutbildenden Systems hin. Eine Lymphogranulomatose kam nicht in Frage. So blieb uns die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer „aleukämischen Lymphadenose“.

Was den Verlauf der Erkrankung angeht, so wurde durch die Röntgenbestrahlungen der Mandelgeschwulst aus 3 verschiedenen Ebenen und einmal direkt durch den Mund (jedesmal eine H. E. D. mit 0,5 mm Kupferfilter und 1 mm Aluminiumfilter) dieser dermaßen beeinflußt, daß er 10 Tage nach der letzten Bestrahlung nicht mehr nachzuweisen war. Nach den beiden Milzbestrahlungen (je 15% H. E. D.) sank die Gesamtleukocytenzahl von 4200 auf 1200 ab, die Monocyten gingen prozentual von 27% auf 3% zurück, um später und 3 Tage vor dem Tode wieder auf 22% anzusteigen, bei einer Gesamtleukocytenzahl von 1800.

Die Temperaturen lagen ständig über 38° mit abendlichen Remissionen bis 39,8 und 40,2°, um schließlich in eine Continua zwischen 39 und 40° überzugehen.

Über die Form der im Blutaussstrich nachgewiesenen Monocyten ist das Wesentliche schon in der Einleitung gesagt. Es handelte sich ausnahmslos um absolut reife Formen, die sämtliche Charakteristica in lehrbuchmäßiger Ausprägung erkennen ließen.

Auch dieser Fall zeigt wieder, daß bei primären Bluterkrankungen immer wieder Krankheitsbilder vorkommen, die sich weder aus dem Blutbild allein, noch aus dem klinischen Symptomenkomplex in ihrer Entstehung unterscheiden lassen. Hier kann erst die pathologisch-anatomische Untersuchung Aufklärung bringen.

Sektionsbefund (S. 317/30) 9 h. p. m. (nur die krankhaften Veränderungen mitgeteilt). Leiche einer Frau von 50 Jahren. Schwächlicher Knochenbau, äußerste

Abmagerung, Atrophie des Unterhautfettgewebes, schlaffe Muskulatur. Hautfarbe schmutzig blaß, leicht gelblich, Oberfläche besonders in der Unterbauchgegend abschilfernd, Hornhaut trübe. Skleren von graugelblicher Farbe. Totenstarre in den Muskeln der unteren Extremitäten erhalten, sonst gelöst. Livide blaurote Totenflecke am Rücken. Nirgendwo Hautblutungen. Mammae schlaff, sehr fettarm. In den äußeren Körperöffnungen kein fremder Inhalt. In der Leistenbeuge auf jeder Seite 3—4 haselnuß- bis wallnußgroße Knoten tastbar, in der rechten Achselhöhle ein fast taubeneigroßer Knoten, links verschiedene kleinere Knoten von wechselnder Größe. Hals frei, nur ein großer Knoten am linken unteren Kieferwinkelrand durch die dünne Haut tastbar.

Brusthöhle. Brustbeinmark graurot. Rippenknorpel von grauweißlicher Farbe, teilweise verkalkt. Zwerchfellstand links V., rechts IV. J.K.R. Die rechte Lunge sinkt in den Brustfellraum zurück, die linke Lunge retrahiert sich nur wenig. Über den dorsalen Lungenpartien diffuse Verwachsungen der Pleurablätter. Leicht lösliche Verklebungen der Pleurablätter über dem linken Oberlappen. Herzbeutel fast vollkommen frei. Auf dem oberen Teil des Herzbeutels zwei etwa haselnußgroße, runde, weiche Lymphknoten. Thymusreste nicht gefunden.

Lungen. Linker Lungenoberlappen voluminös, nicht zusammengesunken. Brustfell darüber mit frischen Auflagerungen bedeckt. Die übrigen Lungenteile zusammengefallen, Randteile stark gebläht. Auf dem Schnitt finden sich im linken Oberlappen zahlreiche körnige grauweißliche luftleere, teils zusammenfließende Herdchen. Die übrigen Lungenteile lufthaltig, mäßig flüssigkeitsreich. Lungenhiluslymphknoten stark vergrößert. Bronchopulmonale Knoten etwa wallnußgroß, Knoten an der Tracheabifurkation etwa hühnereigroß, auf dem Schnitt sehr weich, grauweißlich, mäßig stark anthrakotisch, ohne Zeichnung.

Halsorgane. Schleimhaut des Rachens dunkelgraurot, Zunge stark belegt. Lymphatisches Gewebe am Zungengrund atrophisch. Von den Gaumenmandeln nur die rechte in normaler Ausdehnung erhalten, auf dem Schnitt grauweißlich und mäßig blutreich. Linke Hälfte des Rachenringes dagegen glatt und atrophisch, läßt auf dem Einschnitt nur ein festes, hartes, grauweißliches Gewebe erkennen. Leichte ödematöse Schwellung der Taschenbänder und aryepiglottischen Falten. Schleimhaut des Kehlkopfes und der Luftröhre leicht diffus gerötet. Lymphknoten zum Teil erheblich vergrößert, auf dem Schnitt weich, grauweißlich und blaß. Alle Knoten liegen isoliert in der Tiefe der Halsmuskulatur.

Große Gefäße. Intima der Aorta grauweißlich. Im Brustteil ganz vereinzelt umschriebene gelbliche streifige und fleckige, scharf abgrenzbare Intimaverdickungen. Intima der großen Äste ist frei.

Bauchhöhle. Milz überragt den Rippenbogen um Handbreite und drängt die übrigen Bauchorgane nach unten und medial. Leber vergrößert, reicht bis handbreit oberhalb des Nabels. Andere Bauchorgane entsprechend gelagert.

Milz. 21: 8: 10 cm, 1430 g. Kapsel stellenweise streifig verdickt, an der Oberfläche glatt. Konsistenz hart. Zeichnung auf dem Schnitt verwischt. Farbe diffus dunkelrot, Follikel nicht erkennbar. Pulpa etwas weich, läßt sich eindrücken, aber mit dem Messer nicht abstreifen.

Leber. 25: 12: 16 cm, 2370 g. Kapseloberfläche glatt, Kapsel selbst zart und durchscheinend. Lebergewebe auf dem Schnitt blaßgelblich, Läppchenzeichnung deutlich. Nirgendwo Blutungen oder umschriebene Herdbildungen. Gallenblase und Gallenwege o. B.

Gekröselymphknoten nur ganz leicht vergrößert. Dagegen die retroperitonealen, weiter die parapankreatischen und Leberhiluslymphknoten stark vergrößert, auf dem Schnitt weich und von grauweißlicher Farbe.

Knochenmark. Im rechten Oberschenkel in der Diaphyse durchgehend grau-rot weiches Mark.

Zusammenfassung. Starke Vergrößerung der Milz, der Leisten-, Achsel-, retroperitonealen Lymphknoten, der Lungen-, Leberpforte- und Kieferwinkellymphknoten, mäßig starke Vergrößerung der mediastinalen und Gekröse-Lymphknoten. Graurotes Femurknochenmark. Schwere Anämie. Trübe Schwellung der Leber und der Nieren. Allgemeine subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren. Leichte katarrhalische Laryngitis und Tracheitis. Katarrhalische Bronchitis und Bronchiolitis. Lobulärpneumonische Herde im linken Lungenoberlappen mit fibrinöser Pleuritis. Allgemeine hochgradige Abmagerung. Braune Atrophie des Herzmuskels. Diffuse Pleuraverwachsungen über beiden Lungen. Lungenödem. Randemphysem beider Lungen. Milzkapselschwiele. Atrophie der linken Gaumenmandel nach Röntgenbestrahlung. Geringe katarrhalische Pharyngitis und Ösophagitis. Schlitzförmig offenes Foramen ovale.

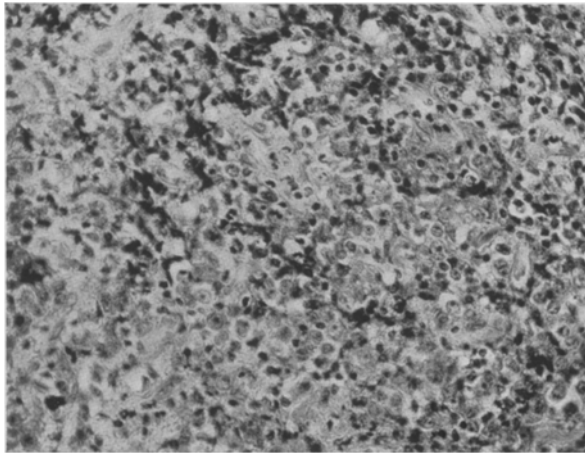


Abb. 1. Gaumenmandelgeschwulst links. Probeausschnitt. Starke Reticulumzellwucherung.

Mikroskopische Untersuchungen. Probeausschnitt aus den Gaumenmandeln vom 13. 2. 30. Plattenepithelüberzug verschmälert, am Rande entsprechend erhalten. An der Spitze der Papillen zahlreiche typische Kernteilungsfiguren. Unter dem Epithel eine schmale Schicht stark von Lymphzellen durchsetzten, etwas lockeren kollagenen Gewebes. Hier und da Ansammlungen von Schaumzellen. Ziemlich diffus verstreut zahlreiche Eosinophile. Stellenweise starke Fibrocytenneubildungen unter dem Bilde typischer mitotischer Kernteilungsfiguren. Starke Vascularisierung. Die gewucherten Capillaren mit Erythrocyten und polymorphkernigen Leukocyten prall gefüllt. Das eigentliche Geschwulstgewebe von dieser subepithelial gelegenen Schicht durch kompakte Blutungen teilweise getrennt. Bei schwacher Vergrößerung zeigt die Geschwulst ein feinmaschiges Reticulum. Zellen absolut typisch, haben einen großen ovalen oder nierenförmigen Kern mit deutlich darstellbarer Kernmembran und sehr feiner Chromatinstruktur. Der Zelleib deutlich lang ausgezogen und läßt mehrere schmale Fortsätze bei protrahierter Hämatoxylinfärbung (von Möllendorff) gut erkennen. An manchen Stellen der Kern kleiner, rundlichoval; die feine Struktur schwindet, die protoplasmatischen Fortsätze werden eingezogen. Besonders in der Umgebung der zahlreich vorhandenen umschriebenen Nekrosen diese regressiven Veränderungen in jedem Stadium nachweisbar. Bei Silberimprägnation (nach Tibor Pap) tritt das reticuläre Netz in durchaus charakteristischer Weise hervor. In den Maschen des Reticulums liegen

Lymphocyten meist vereinzelt, nur hier und da in kleineren Gruppen. Erythrocyten sind sehr spärlich. Andere aus dem Syncytialverband gelöste Elemente habe ich nicht gefunden. Das Gewebe verhältnismäßig blutgefäßreich. In der Nähe der Nekrosen die Capillaren gut gefüllt. An ihren Endothelien und Perithelien irgendwelche Veränderungen nicht nachweisbar. Kernteilungsfiguren an den Reticulumzellen nur recht selten. Amitotische Kernteilungsfiguren nicht sicher zu finden.

Mandelgegend links nach Bestrahlung. Plattenepithellage sehr dünn, verläuft gerade und zeigt keine Crypten. Papillen fehlen ebenso wie die Mitosen an den Papillenspitzen. Das spezifische Tonsillengewebe ist durch ein hartes kollagenes Narbengewebe vollkommen ersetzt. Teilweise Hyalinisierung der Bindegewebsfasern. Fibrocyten ganz entsprechend gebaut. Durch das Narbengewebe ziehen

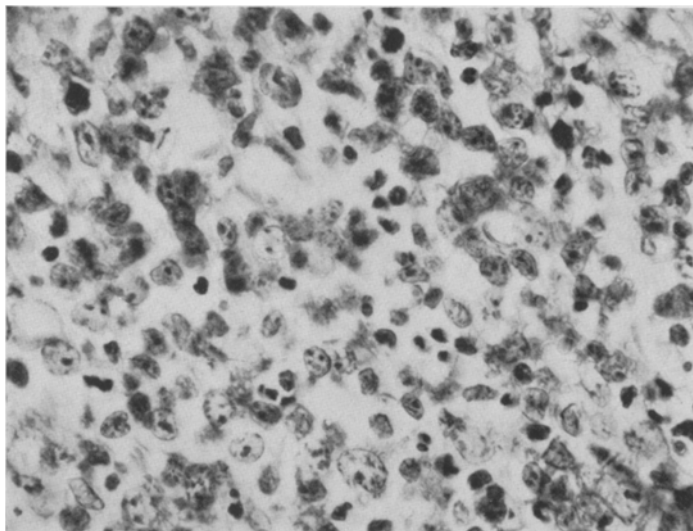


Abb. 2. Gaumenmandelgeschwulst links. Probeausschnitt. Starke Reticulumzellwucherung.

scharf abgrenzbare Komplexe von Lymphocyten entweder parallel oder senkrecht zur Oberfläche und reichen bis in die umgebende Muskulatur.

Rechte Mandel. Auf dem Übersichtsbild ist die Tonsille etwas kleiner als in der Norm. Epithel senkt sich in tiefen Crypten ein, ist aber sehr schmal und läßt Papillen nicht erkennen. Das spezifische Gewebe verläuft in einem schmalen Streifen parallel zur Epithellage ohne charakteristische Zeichnung. Die Zellen ausschließlich Reticulumzellen, die ein sehr engmaschiges Syncytium bilden, in dessen Maschen aber nur ganz vereinzelt Lymphzellen nachweisbar sind. Alle Zellen durchaus nach Norm. Zellteilungsfiguren sind sehr spärlich. Regressive Veränderungen an den Zellen und ausgedehntere Nekrosen fehlen.

Milz. Bälkchenstruktur erhalten. Lymphknötchen fehlen vollkommen. Gefäße gut erkennbar, mäßig erweitert und mit Erythrocyten gefüllt. Endothelien der Sinus absolut normal ausgebildet und gelagert. Reticulumzellen stark vermehrt, zum Teil von typischer Größe und charakteristischer Kernstruktur. Dazwischen fast ebenso zahlreich alle möglichen regressiven Zellveränderungen: pyknotische Kerne ohne erkennbare Struktur, unregelmäßig geformte, seltener auch blasse, große, riesenzellartige Kerne ohne Kernkörperchen und ohne abgrenzbare Kernmembran. An zahlreichen Stellen typische Karyorrhexis. Mitosen häufig unregel-

mäßig, die einzelnen Mitochondrien verklumpt und verschieden groß. In allen Gesichtsfeldern typische Phagocytose anscheinend geschädigter Zellen durch die

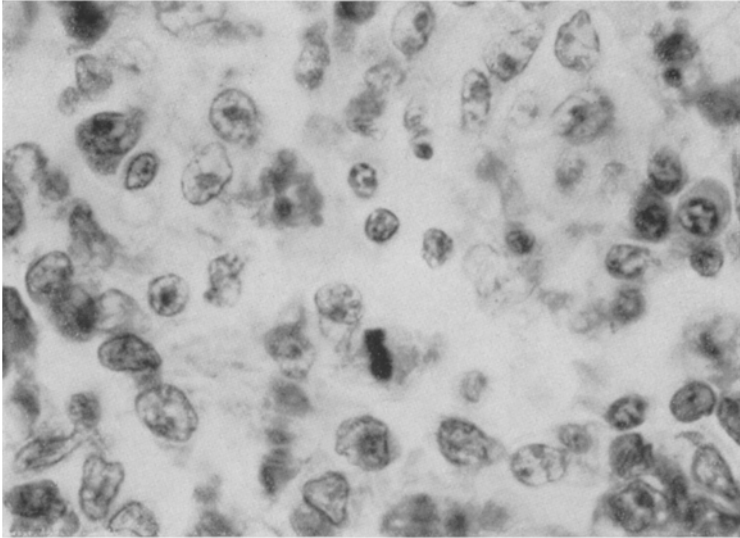


Abb. 3. Rechte Gaumenmandel. Schwund des lymphatischen Gewebes. Stärkste Wucherung der Reticulumzellen. Kernteilungsfiguren.

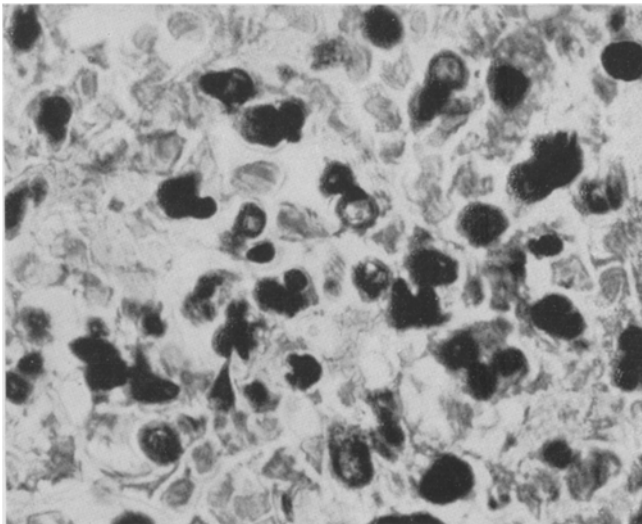


Abb. 4. Milz. Reticulumzellwucherung mit stärksten regressiven Kernveränderungen nach starker Bestrahlung.

großen Reticulumzellen. Oxydasepositive Zellen sind sehr selten, zumeist handelt es sich um typische polymorphkernige Leukocyten in den Sinus. Der Blutgehalt

der Pulpa ist wechselnd. Bei Tibor-Papfärbung ist eine Vermehrung und Verstärkung der Silberfibrillen nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Die Eisenspeicherung in den Reticulumzellen ist relativ gering.

Lymphknoten. Sämtliche untersuchten Knoten, Leisten-, paraaortale, Lungenwurzel und Halslymphknoten, von grundsätzlich gleicher Zusammensetzung. Bau völlig verwischt, Knötchen fehlen vollkommen. Sämtliche Zellen bei stärkster Vergrößerung völlig typische Reticulumzellen. Die Capillarendothelien sind gut erkennbar und in jeder Weise normal gestaltet. Lymphzellen sind nur ganz vereinzelt nachzuweisen. Kernteilungsfiguren ungewöhnlich zahlreich. Regressive Veränderungen an den Reticulumzellen nur sehr selten, ganz entfernt nicht so häufig wie in der Milz. Sie beschränken sich auf Karyorrhexis. Hier und da auch

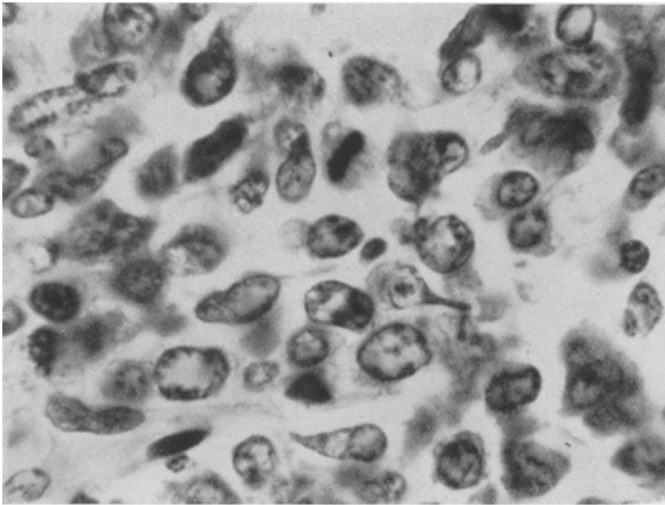


Abb. 5. Lymphknoten. Starke Reticulumzellwucherung bei Schwund des lymphatischen Gewebes. Kernteilungsfiguren.

Vergrößerungen des Kernes und des ganzen Zellumfanges. Reticulumfasern o. B. Es ist zu betonen, daß wie bei der Milz Übergangsformen der Reticulumzellen in große Monocyten beim Auswandern oder bei der Lösung aus dem Zellverband in größeren Mengen nicht vorhanden sind.

Knochenmark. An den meisten Stellen der Fettmarkcharakter gut erhalten, aber an anderen Stellen das Gewebe außerordentlich zellreich. Hier werden Granulopoeseherde vollkommen vermißt. Dagegen Reticulumzellen gewuchert. Kernteilungsfiguren mäßig häufig. Zwischen ihnen große, einkernige Elemente frei in Gruppen, die rein morphologisch den Blutmonocyten sehr ähnlich sind und keine Oxydase-reaktion geben. In der Umgebung der Capillaren scheinen sie besonders angehäuft gelegen. Die übrigen Zellen des normalen Knochenmarks (Megakaryocyten, Normoblasten) fehlen vollkommen. Silberfibrillennetz o. B.

Leber. Leberstruktur und Leberzellen ganz der Norm entsprechend erhalten. Capillaren etwas erweitert, in ihnen Erythrocyten und typische Granulocyten, vereinzelt Monocyten. *Kupffersche Sternzellen* fast ausnahmslos vergrößert. Dabei ihr Zusammenhang mit den benachbarten Endothelien nachweislich gewahrt. Ihr Kern zumeist doppelt so groß wie in der Norm, von eiförmiger Gestalt und feiner netzförmiger Chromatinstruktur. Zelleib mit langen feinen Ausläufern, die mit

denen der benachbarten Zellen im plasmatischen Zusammenhang bleiben. Ganz selten liegen diese Endothelzellen im Lumen der Lebercapillaren frei, wobei sie ihre „endothelioide Form“ behalten. Umwandlungen in Monocyten und Übergangsformen nicht nachweisbar. Keine Kernteilungsfiguren, nicht so selten aber zweikernige Zellen. Periportales Gewebe stark gelockert. Die Capillaren mäßig gefüllt,

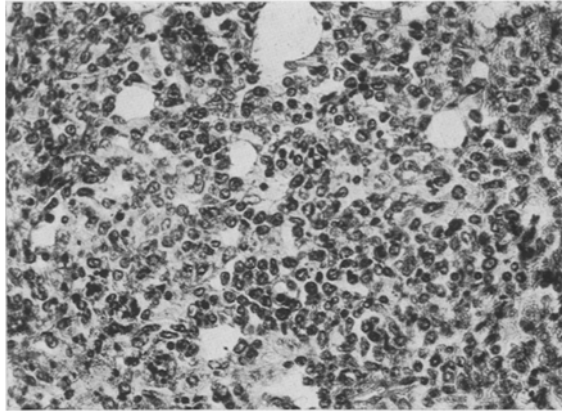


Abb. 6. Knochenmark. Diffuse Reticulumzellwucherung.

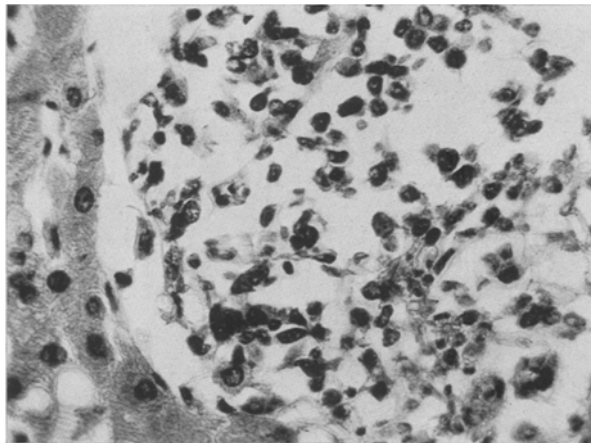


Abb. 7. Leber. Reticulumzellwucherung im periportalen Gewebe.

ihre Endothelien normal. Adventitiazellen dagegen stark gewuchert. Ihr Kern nicht ganz regelmäßig in Form und Größe, zumeist aber nierenförmig oder doch oval. Mitosen überall nachweisbar, wenn auch seltener als in den Lymphknoten und in der Milz. Oxydasereaktion negativ. Die Turnbullreaktion ergibt bei den Sternzellen zum allergrößten Teil einen stark positiven Ausschlag. In den Leberzellen kleintropfiges Lipofuscin.

Pankreas. Läppchenzeichnung ganz der Norm entsprechend. Zwischengewebe mäßig breit. In der Umgebung der Gefäße ausgebreitetere Zelleinlagerungen, die teilweise bis in das Läppchenparenchym hineinreichen. Capillarendothelien auch hier o. B.

Zusammenfassung. Eine Frau von 50 Jahren erkrankt vor 2 Jahren an einer ganz langsam sich entwickelnden Vergrößerung der linken Gaumenmandel, die schließlich Verdrängungserscheinungen und Schluckbeschwerden macht. Auf die histologische Diagnose: Lymphoepitheliales Gewächs hin Bestrahlung mit ausgezeichnetem Erfolg. Schon damals Lymphknotenschwellungen am Halse und in der Leistengegend, im Blute äußerste Lymphzellenverarmung und Vermehrung „echter“ Monocyten bis auf 15⁰/₀.

Einige Wochen nach der Bestrahlung erneut erkrankt und wegen Mattigkeit, Eblustmangel und Druckgefühl in der Oberbauchgegend wieder eingewiesen. Jetzt starke Schwellung von Leber und Milz und stärkste Vergrößerung sämtlicher tastbaren Lymphknoten. Im Blutbild starke Blutarmut, äußerste Lymphzellenverarmung und Monocytose von 27⁰/₀, die nach vorübergehendem Abfall nach starker Milzbestrahlung auf 3⁰/₀ sich vor dem Tode wieder auf 25⁰/₀ anhebt. In der letzten Woche schneller Verfall und Tod unter Temperatursteigerung bei völligen Verfall. Im ganzen hat die Erkrankung vom Beginn der Gaumenmandel- und Lymphknotenanschwellungen bis zum Tode 2½ Jahre gedauert. Die akute Verschlimmerung der Krankheit, die rein zeitlich auf die Röntgenbestrahlung folgte, währte knapp 3 Monate.

Die *Obduktion* ergab eine starke Vergrößerung der Milz und Lymphknoten, weniger der Leber, ein graurotes Femurknochenmark, eine starke Blutarmut und äußerste Abmagerung, schließlich ausgebreitete Herdentzündung im rechten Lungenoberlappen, die den Tod herbeiführten. Mikroskopisch bestanden gewaltige systematische Wucherungen der Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten, auch im Knochenmark, die das lymphatische Gewebe völlig verdrängt hatten. Daneben waren zellige Hyperplasien im periportalen Bindegewebe der Leber, im Zwischengewebe der Bauchspeicheldrüse und der Niere nachzuweisen. An allen Stellen, ganz besonders in Milz und Lymphknoten, wiesen die zahlreichen Kernteilungsfiguren auf sehr überstürzte Zellneubildungen hin. Mit Sicherheit waren nur im Knochenmark Umwandlungen der Reticulumzellen in monocytäre freie Zellen und Ansammlungen dieser Zellen in den Maschen des reticulären Gerüsts nachzuweisen. Die linke bestrahlte Seite des Rachenringes war vollkommen narbig fibrös, die rechte therapeutisch unbeeinflusste Hälfte ließ anstelle des lymphatischen Tonsillengewebes eine starke Reticulumzellwucherung eindeutig erkennen.

Pathologisch-anatomisch bestehen sehr weitgehende Analogien unseres Falles zu den oben kurz angeführten Befunden bei den bisher beschriebenen Monocytenleukämien. Die Wucherung der Reticulumzellen in Lymphknoten, Milz und Knochenmark ist fast gleicher Art und gleichen Umfanges. Auch die Zellvermehrungen im lockeren Bindegewebe der Leber und der Milz, der Bauchspeicheldrüse und Haut sind in allen Fällen beobachtet, in denen diese Organe genügend untersucht sind. Die Endothelien

sind in unserem Falle im Gegensatz zu den Fällen von *Swirtschewskaja* und *Bock-Wiede* an der allgemeinen Zellvermehrung unbeteiligt. Es muß dahingestellt bleiben, ob die Veränderungen im peripheren Blutbild von der Beteiligung der Endothelien in irgendeiner Weise abhängig sind. Das Schrifttum spricht nicht in diesem Sinne.

Die Gaumenmandelveränderungen sind in diesem Umfang und in dieser Form bisher nicht bekannt geworden. Gewöhnlich bleiben sie bei Blutkrankheiten auch bei starker Reaktion des gesamten lymphatischen Gewebes frei. Wenn wir den klinischen Verlauf übersehen, scheint die Vergrößerung der linken Mandel die erste morphologisch wahrnehmbare Krankheitserscheinung gewesen zu sein, der bald darauf die Anschwellung der Halslymphknoten folgte. Ob hier gewisse Parallelen zur Monocytenangina bestehen, die bei den akuten Monocytenleukämien in den Anfangsstadien der Krankheit aufzutreten pflegen, ist deswegen nicht zu beurteilen, weil bei den bisher beschriebenen Fällen die Gaumenmandeln histologisch nicht verarbeitet wurden. In dem einzigen, neben dem unsrigen auch chronisch verlaufenden Falle von *Swirtschewskaja* ist der Rachenring nicht einmal makroskopisch beschrieben. Neue Beobachtungen müssen hier entscheiden, ob die Beziehungen der Mandelerkrankung in unserem Falle zur Monocytenangina nur rein zufällig lokalisatorische und zeitliche oder doch zusammenhängende sind.

Differentialdiagnostisch ist vor allem das Verhältnis der Monocytenleukämie zur myeloischen und lymphatischen Leukämie zu klären. Besonders wichtig ist die Abgrenzung von der Myeloblastenleukämie, von der rein hämatologisch die Fälle von Monocytenleukämien nach der Auffassung von *Naegeli* nicht zu trennen sind. Wenn auch gerade für unseren Fall zuzugeben ist, daß aus dem Blutbild allein wegen der ausschließlich reifen Formen von Monocyten die Abtrennung von Monocytoiden nicht mit Sicherheit möglich erscheint, ist doch aus dem klinischen Krankheitsablauf der Verdacht einer Myeloblastenleukämie von vornherein auszuschließen. Vor allem aber läßt der histologische Organbefund an keiner Stelle auch nur andeutungsweise myeloische Herde erkennen, die über das Maß des Normalen hinausgingen. Außerhalb des Brustbein- und Rippenmarks wird jede Neubildung gekörnter Leukocyten auch im Oberschenkelmark völlig vermißt. Wie die akute Myelose dürfte auch die chronische myeloische Leukämie auf Grund des histologischen Befundes ausgeschlossen sein. Wenn auch die Infiltrate bei gewöhnlicher Doppelfärbung oder reiner Kernfärbung an sich an myeloische Herde rein lokalisatorisch erinnern könnten, spricht doch das fast völlige Fehlen der Oxydasereaktion mit Sicherheit gegen diese Auffassung. Ebenso wenig ist die aus den allgemeinen Lymphknotenschwellungen zuerst abgeleitete Diagnose einer Lymphadenose nach dem Ergebnis histologischer Untersuchungen aufrecht zu erhalten. Das lymphatische Gewebe wurde nicht allein an den Stellen im Körper

vollkommen vermißt, an denen es bei der lymphatischen Leukämie aufzutreten pflegt, es war darüber hinaus auch in Milz und Lymphknoten durch die beschriebenen Reticulumzellwucherungen fast völlig verdrängt. Für Lymphogranulomatose besteht histologisch an keiner Stelle irgendein Anhaltspunkt. Eine chronische Allgemeininfektion ist ebenfalls auszuschließen. Bakteriologische Untersuchungen waren völlig negativ, und in den sehr zahlreichen Schnitten aus allen Organen sind Spaltpilze niemals gefunden worden. Auch der durch Jahre sich hinziehende fieberfreie Verlauf spricht nicht im Sinne einer infektiösen Erkrankung.

Handelt es sich um eine Retikuloze mit zufällig gleichzeitigem Auftreten von Monocytoiden aus der myeloischen Reihe? Dieser Einwand wird gegen das Vorkommen von Monocytenleukämien besonders von *Naegeli* vertreten, der an die Tatsache erinnert, daß Reticulumzellwucherungen längst bekannt sind, ohne daß daraus jemals Beziehungen zu den Leukämien abgeleitet wurden. Auch für die systematische zellige Hyperplasie des RES. lehnt *Naegeli* irgendwelche Beziehungen zu den Leukämien ab.

Die Erörterung der Frage erfordert die Beantwortung der Vorfrage nach der Entstehung der Monocyten in unserem Falle. Nach *Naegeli* müßten für den Nachweis der Monocyten aus Histiocyten folgende Bedingungen an Gewebsschnitten erfüllt sein:

1. Histiocyten mit gleichem, charakteristischem Kernbau wie Monocyten, und zwar jung- und altkernige Form.
2. Histiocyten mit gleicher Kernform wie Blutmonocyten, nicht bloß mit Eindellung.
3. Histiocyten mit Monocytenazurgranulation.
4. Histiocyten mit Oxydase-Peroxydase, Dopareaktion und Lipoidgranulafärbung.

Nicht ausreichend für die Histiocytenabstammung der Monocyten erscheint:

1. Vorkommen jungkerniger Histiocyten mit Bläschenkern.
2. Vorkommen von großen rundlichen Histiocyten.
3. Vorkommen paralleler Phagocytose (Makrophagie).
4. Entsprechende *Sabinsche* Vitalfärbung mit Janusgrün-Neutralrot.
5. Entsprechende vitale Speicherung und
6. eine Vermehrung der Monocyten bei Speicherungen.

Von den Bedingungen *Naegelis* ist praktisch keine zu erfüllen. Wir erwähnten oben, daß die Fixierung sowohl den feinsten Kernbau als auch die Monozytengranulation zerstört. Auch die Peroxydasereaktion, die wir nicht für ein glückliches Unterscheidungsmerkmal ansehen, scheint aus dem Grunde kaum brauchbar, weil die Gefrier- oder Gelatineschnitte und die Eindeckung der Schnitte in Gelatine nicht die Möglichkeit einer einwandfreien Beobachtung bei stärkster Vergrößerung bietet. Es bleibt da nur die Verbindung mittelbarer Beweise übrig.

Im Gewebsschnitt bestehen die Zellen des Oberschenkelknochenmarks in unserem Falle fast ausschließlich aus großen einkernigen Gebilden. Sie liegen abgelöst in den Maschen des Reticulums, auch dicht gedrängt in der Umgebung der Gefäße. Der Kern ist gleichmäßig rundlich oder ei-, großenteils bohnenförmig und mit einer feinen Delle versehen. Grobe tiefe Einziehungen und Kernabschnürungen fehlen. Die Kernstruktur ist sehr locker, für die Zellkerne der Reticulumzellen durchaus typisch. Kernkörperchen sind nicht überall nachweisbar. Neben diesen Zellen sind nur vereinzelt Bindegewebs- und einige Lymphzellen vorhanden.

Im Tupfpräparat und im direkten Ausstrich sind diese Zellen zum überwiegenden Teil reife Monocyten. Sowohl der Kernbau stimmt bei vergleichender Betrachtung mit den im Blut beobachteten Zellen überein wie Größe und Form des Kerns und die typisch geformte und gelagerte Azurgranulation. Die Oxydasereaktion ist negativ, die Dopareaktion wurde nicht angestellt. Da eine Einschwemmung von Monocyten bei der geringen Gesamtzahl der Blutmonocyten in das Oberschenkelmarkreticulum nicht anzunehmen ist, glauben wir den Ort der Monocytenentstehung in das Oberschenkelknochenmark lokalisieren zu dürfen. Von Brustbein- und Rippenmark sind leider Ausstriche nicht angefertigt, so daß für sie ebenso wie für die Zellanhäufungen im lockeren Bindegewebe aus technischen Gründen der Nachweis der morphologischen Gleichheit der Reticulumzellen mit den Blutmonocyten nicht zu erbringen ist.

Kehren wir nun zur Ausgangsfrage zurück, ob es sich in unserem Falle um eine Reticulose mit einer mehr zufälligen Vermehrung der Monocyten in der Blutbahn oder um eine Systemerkrankung mit reticulären Monocyten handelt, so ist sie nach den Knochenmarksbefunden wohl im letzteren Sinne zu entscheiden. Die Wucherungen der Reticulumzellen im Knochenmark ist als Teilerscheinung des grundsätzlich gleichartigen Vorgangs in den übrigen Körperorganen aufzufassen. Daß aus diesen gewucherten Reticulumzellen Monocyten entstehen, die in die periphere Blutbahn übertreten, scheint uns nach den Knochenmarksbefunden im Gewebsschnitt, verglichen mit den direkten Ausstrichpräparaten des Oberschenkelknochenmarks, festzustehen. Nach diesen Befunden und Überlegungen glauben wir berechtigt zu sein, unseren Fall als *subleukämische Reticulose* zu bezeichnen.

Gibt es entsprechend den übrigen Leukämien auch eine aleukämische Reticuloendotheliose? Sind die Fälle von verallgemeinerten systemartigen Reticuloendotheliosen als aleukämische Monocytenleukämien aufzufassen?

Wir haben in der Einleitung betont, daß die gewöhnliche allgemein-funktionelle resorptive Stoffwechseltätigkeit des RES. mit Veränderungen an den Zellen und Wucherungsvorgängen selbst einhergehen kann, bei denen eine Unterscheidung von den Zustandsbildern bei Auswirkung der

blutbildenden Tätigkeit des RES. mit unseren heutigen Untersuchungsverfahren nicht möglich ist. Ganz folgerichtig wäre ein exakter Beweis der blutbildenden Tätigkeit des RES. und damit das Vorkommen aleukämischer Reticuloendotheliosen erst dann zu führen, wenn wir die Möglichkeit sicherer Unterscheidung der allgemeinen Stoffwechsellätigkeit und blutbildenden Leistung gefunden haben. Für einen Teil der bekannten Fälle ist dies möglich, für die Fälle von Morbus Schlagenhauer-Gaucher, Niemann-Pick und Schüller-Christian, in denen resorbierte Lipide anatomisch darstellbar und analytisch-chemisch bestimmt sind. In der Beurteilung aller anderen Fälle müssen wir uns heute noch eine weitgehende Beschränkung auferlegen.

Daß auch die weitgehende histologische Übereinstimmung der einzelnen Fälle nicht endgültig für ihre entstehungsgeschichtliche Zusammengehörigkeit beweisend sein kann, zeigt uns die klinische Zergliederung der bisher unter dem Namen „aleukämische Reticuloendotheliose“ zusammengefaßten Blutkrankheiten. Die einen verlaufen ganz akut (*Letterer, Terplan, Akiba, Krahn, Bingel*) unter dem Bilde der Allgemeininfektion und führen in 14 Tagen zum Tode. Die Sektion deckt in der Tat bei ihnen einen Infektionsherd mit virulenten Erregern auf, so daß ganz allgemein diese Fälle als eigentümliche systematische Reaktion des RES auf einen Infekt aufzufassen sind und aufgefaßt werden. Eine zweite Gruppe von Fällen dagegen verläuft klinisch chronisch, macht kaum irgendwelche Beschwerden, und die Kranken gehen interkurrent zugrunde (*Tschistowitsch-Bykowa, Ühlinger, Sachs-Wohlwill 2, Terplan-Mittelbach 22*). Sicher sind beide Gruppen trotz ihrer weitgehenden rein morphologischen Übereinstimmung der Entstehung nach verschieden. Die gleichen Fragen lassen sich hier wieder erörtern, die in der allgemeinen Pathologie der myeloischen Leukämie noch nicht entschieden sind. Auch hier stehen *Terplan, Sternberg, Hittmair, F. J. Lang* und *Krahn* auf dem Standpunkt, daß in den Krankheitsbildern nur eine Reaktionsform des RES. gegenüber einer (unbekannten) Infektion zu sehen ist und auch die systematische Ausbreitung der Veränderung keine echte Leukämie bedeuten muß. Eine Entscheidung der Frage wird ohne Kenntnis der Entstehung der Leukämien überhaupt unmöglich bleiben.

So können auch alle Einteilungsversuche dieser großen Gruppe eigentümlicher systemartiger Hyperplasien am RES. nur eine übersichtliche Zusammenfassung einer persönlichen Anschauung bieten, aber auf eine objektiv erwiesene Gültigkeit keinen Anspruch machen. Sie können die bisher analysierten und klaren Fälle von Speicherungsreticuloendotheliosen (*M. Gaucher, Niemann-Pick* und *Schüller-Christian*) und Monocytenleukämien als Beispiele bereits gut definierter Krankheitsgruppen aufstellen, sind aber in der Einordnung der übrigen Einzelfälle auf eine erweiterte, möglichst umfassend untersuchte Kasuistik angewiesen.