

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg  
[Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen].)

## Zur Frage der Reticuloendotheliosen unter besonderer Berücksichtigung eines Falles von aleukämischer Reticuloendotheliose.

Von

Dr. Kurt Hörhold.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Februar 1937.)

Bei den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fällen von Wucherungen des reticuloendothelialen Systems ist immer wieder die Schwierigkeit der Einordnung dieser Krankheitsbilder in bestimmte Krankheitsgruppen aufgetaucht.

Die reticuloendothelialen Systemerkrankungen nehmen eine Mittelstellung zwischen den infektiösen Granulomen und den echten Geschwülsten ein, da sie zu den hyperplastischen Systemerkrankungen zu rechnen sind und gleichen in dieser Hinsicht einerseits den leukämischen oder aleukämischen Myelosen und Lymphadenosen, andererseits den sarkomähnlichen systematisierten Wucherungen der blutbereitenden Gewebe, nämlich den Leukosarkomaten und Lymphosarkomaten. Auch gegenüber der Lymphogranulomatose ist eine scharfe Abgrenzung nicht immer möglich.

Aus diesen Erwägungen heraus und infolge der bestehenden Unklarheiten erscheint es uns wichtig, einen Fall zu beschreiben, der auf Grund seines histologischen Befundes einwandfrei in die Gruppe der Reticuloendotheliosen einzuordnen ist.

Es handelt sich um einen 47 Jahre alten Reichsbahnbediensteten. Der Vater des Patienten soll an einer Paralyse gestorben sein. Im Alter von 12 Jahren hat sich bei ihm die Schädeldecke gesenkt. Februar und März 1933 erkrankte er 3 Wochen an Grippe, im Anschluß daran an einer linksseitigen Otitis media. Mitte März trat nach der rasch abheilenden linksseitigen Mittelohrentzündung eine Angina catarrhalis mit Schwellung der linksseitigen Halslymphknoten auf. Ein am 27. 2. 33 aufgenommener Blutstatus ergab keine wesentlichen Veränderungen.

*Jetzige Beschwerden.* Ende Januar 1935 sind plötzlich Schmerzen im linken Bein aufgetreten, die von der Hüfte aus nach unten ziehen und besonders bei Bewegungen sehr stark sind. Bei angezogenen Kniegelenken verspürte er etwas Linderung. Bei Bewegungen der Arme auch Schmerzen in der rechten Schulter. Kein Husten. Kein Auswurf. Am 11. 2. 35 Aufnahme in ein Krankenhaus.

*Befund.* Mäßiger Ernährungs- und Kräftekzustand, Muskulatur nicht sehr kräftig entwickelt. Mäßig durchblutete Haut und Schleimhäute. Lange, flache Eindellung am Kopf, die sich von der Mitte der linken Stirn nach hinten zieht. Keine nachweisbaren Lymphknotenschwellungen. Die Leber ist gut zu tasten, die Milz nicht. Kein Ascites. Über den Lungen voller Klopfsschall und normales

Atemgeräusch, nur vereinzelt kleinblasige Rasselgeräusche. Bauchdeckenreflexe fehlen, Cremasterreflexe positiv. Patellar- und Achillessehnenreflexe sehr lebhaft, Fußklonus, Sensibilität intakt (etwas Hyperästhesie für Kälte in der Bauchregion). Ausgesprochener feinschlägiger Tremor. Gang unsicher, breitbeinig. Starke Ataxie beim Gehen auf einem Strich. Erhöhte Blutsenkung von 65 mm in einer Stunde.

*Blutstatus* vom 12. 2. 35: Hämoglobin 92%, Erythrocyten 4 580 000, Leukozyten 8900. Das Differentialblutbild ergab: Basophile 2%, Eosinophile 3%, neutrophile Myelocyten 7%, neutrophile Jugendliche 1%, Stabkernige 8%, Segmentkernige 45%, Lymphocyten 21%, große Monocyten 13%. Meinecke und Wassermann waren im Blute dreifach positiv. Die lanzinierenden Schmerzen wiesen auf eine Tabes dorsalis hin. Dazu kam noch, daß der Vater des Patienten an einer Paralyse gestorben sein soll, man nahm daher klinisch eine angeborene Lues an.

Am 17. 2. 35 Beginn einer vorsichtigen antiluetischen Kur. 2 Tage später trat eine schwere linksseitige Conjunctivitis ein. Es bestanden Temperaturen zwischen 37° und 38,7°. Allerdings waren die Temperaturen schon vor der Salvarsanbehandlung vorhanden, der Fieberverlauf war im allgemeinen kontinuierlich. Die mit Bismogenol kombinierte Neosalvarsankur wird fortgeführt, während der Behandlung tritt eine zunehmende Leberschwellung und ein Ikterus auf. Am 27. 2. 35 steht die Leber 2—3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens, ist glatt und druckempfindlich. Urobilin und Urobilinogen sind im Urin positiv, Bilirubin ist nicht nachzuweisen.

Anfang März schwer stillbares Nasenbluten sowie Hautblutungen und zuweilen Teerstühle. Patient wird immer elender. Die Leber steht in Nabelhöhe. Normale Blutungszeit und Blutgerinnungszeit. 44 Thrombocyten auf 1000 Erythrocyten. Die Anämie nimmt dauernd zu. Am 11. 3. beträgt der Hämoglobin gehalt noch 38%. Der Ikterus hat in der letzten Zeit nicht mehr zugenommen. Einige Tage vor dem Tode steht die Leber unter Nabelhöhe, die Milz ist wegen des bestehenden Meteorismus nicht zu tasten. Patient ist zuletzt häufig geistesabwesend, kein typisches Coma hepaticum. Die klinische Diagnose lautete: Tabes dorsalis, subakute gelbe Leberatrophie, Anämie. Tod am 16. 3. 35, 17 Uhr.

Bei der 6 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Leichenöffnung (S.-Nr. 211/35) fand sich die Leiche eines blassen, 160 cm großen Mannes in mäßigem Ernährungszustande. Blasse, gelblichgrünlache Hautfarbe, Skleren gelblich gefärbt. Defektes Gebiß. Zahnfleisch ohne Besonderheiten. Kurz zusammengefaßt war der *pathologisch-anatomische Befund* folgender: Großer, derber Milz- und Lebertumor mit frischer fibrinöser Perihepatitis und Perisplenitis. Milzgewicht 570 g, Lebergewicht 4020 g. Keine Lymphknotenvergrößerungen. Gelbliche Herde im Wirbelkörpermark, graurotes Femurmark im oberen Drittel. Derbe Lungen, derbe Nieren und Nebennieren. Allgemeiner Ikterus. Cholämische Nephrose. Nierenbeckenschleimhautblutungen. Hautblutungen an der Außenseite des rechten Unterarmes nahe dem Ellenbogengelenk, am linken Unterschenkel wenig unterhalb des Kniegelenkes sowie über der Schultergegend bds. Subepikardiale Blutungen. Allgemeine Anämie. Ungleich ausgebildete Hälften der Schädelkalotte, linke Hälfte schmäler und flacher. Konfluierende Herdpneumonien in beiden Unterlappen, besonders rechts, mit frischer fibrinöser Pleuritis, Lungenödem. Schlaffes, dilatiertes Herz. Abgelaufene Endokarditis der Mitrals. Ödeme beider Unterschenkel. Anasarka. Geringe Atheromatose der Aorta. Saure Erweichung des Magens. Lipoidarme Nebennierenrinde. Pfröpfe in beiden Tonsillen. Faltenzungue.

#### *Mikroskopische Untersuchungen.*

*Leber.* Leberstruktur kaum noch zu erkennen. Geringgradige, unregelmäßige, klein- bis mittelgroßtropfige Leberzellverfettung. Ikterus der Leberzellen im Zentrum der Läppchen. Hämosiderose der Leberzellen und der *Kupfferschen*

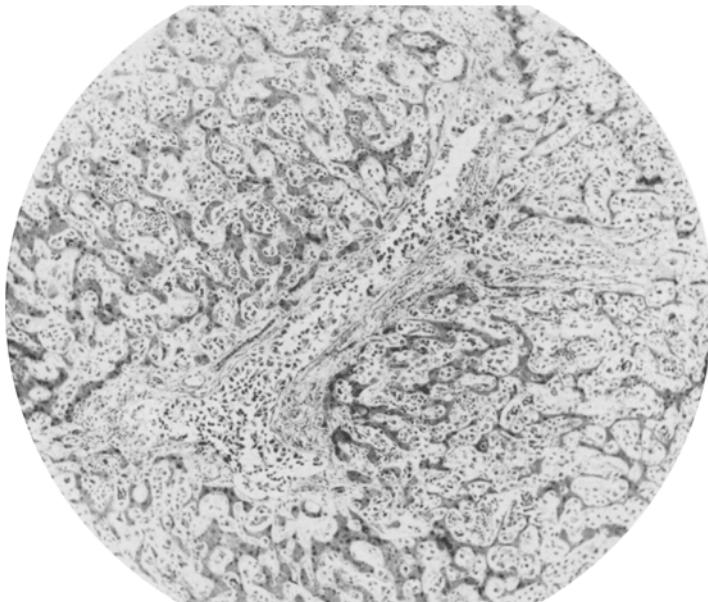


Abb. 1. Leber: Schmale Leberzellbalken, Capillaren deutlich erweitert, mit großen reticuloendothelialen Zellen angefüllt. Reticuloendotheliale Zellen auch in einem größeren Pfortaderast.

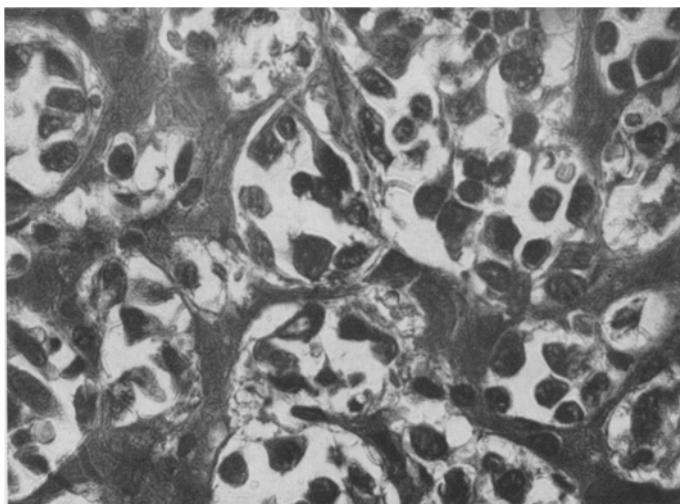


Abb. 2. Leber: In den stark erweiterten Capillaren reticuloendotheliale Zellen mit deutlichen Protoplasmafortsätzen, wodurch die Zellen teilweise untereinander zusammenhängen.

Sternzellen. Leberzellbalken stark verschmälerzt, die Capillaren sind stark erweitert und angefüllt mit großen reticuloendothelialen Zellen, wie dies Abb. 1 deutlich

zeigt. Auch in größeren Pfortaderästen sind diese Zellen in reichlicher Menge anzutreffen, teils freiliegend, teils in Form hügeliger Endothelzellwucherungen. Die Kupfferschen Sternzellen und die Endothelzellen der Capillaren sind geschwollen. Die in den Capillaren gelegenen, meist langgestreckten, spindeligen reticuloendothelialen Zellen stehen durch Protoplasmafortsätze untereinander sowie auch mit den Endothelzellen der Capillaren im Zusammenhang (Abb. 2). Auch die in den Pfortaderästen gelegenen Zellen zeigen größtenteils syncytialen Zusammenhang. Die reticuloendothelialen Zellen lassen reichlich Kernteilungsfiguren erkennen, sowie auch Riesenzellbildungen, oft mit 8—10 Kernen. Blutbildungsherde in der Leber.

*Milz.* Struktur stark verwischt, nur schmale Follikelreste erhalten. Auch in der Milzpulpa Anhäufung der großen reticuloendothelialen Zellen. Die Venensinus sind stark erweitert, mit großen Zellen angefüllt. Die Zellen liegen teils frei im Lumen, sind aber größtenteils durch pseudopodienartige Ausläufer untereinander, sowie mit den etwas vergrößerten Sinusendothelien verbunden. Auch im eigentlichen retikulären Gewebe finden sich diese großen, durch Ausläufer verbundenen Zellen. Reichlich Kernteilungsfiguren, Riesenzellbildungen. Blutbildungsherde. In den großen Venen der Trabekel freiliegend große reticuloendothiale Zellen, daneben gegen das Gefäßblumen vorspringende, polsterförmige Wucherungen von Endothelzellen. Die Oxydasreaktion der großen Zellen ist wie in den übrigen Organen negativ.

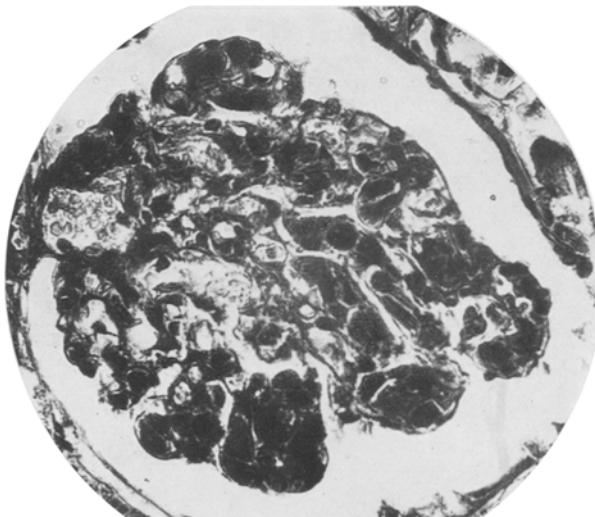


Abb. 3. Niere: Glomerulus. Ansammlung reticuloendothelialer Zellen in der Peripherie der Glomeruli. Ölimmersion.

*Lymphknoten.* (Zur Beurteilung gelangten Hilus-, Bifurkations-, paratracheale, perigastrische, peripankreatische, mesenteriale und seitliche Halslymphknoten.)

Lymphknotenstruktur überall gut erhalten. In den Rand- und Intermediärsinus, die etwas erweitert sind, liegen die großen reticuloendothelialen Zellen, meist durch feine, pseudopodienartige Ausläufer untereinander im Zusammenhang stehend, nur vereinzelt freiliegende Zellen. Die Follikelzentren sind unverändert, nur in den den Sinus benachbarten Teilen der Follikel sind einzelne vergrößerte Reticulumzellen vorhanden. Die Lymphknotenkapsel wird nirgends von den

großen Zellen infiltrierend durchwachsen. In den der Lymphknotenkapsel benachbarten Venen sind neben Erythrocyten und myeloischen Zellen deutlich einzeln liegende reticuloendotheliale Zellen vorhanden. Daneben finden sich auch größere, zusammenhängende Haufen solcher Zellen. Starke Bindegewebsentwicklung in einem linksseitigen seitlichen Halslymphknoten.

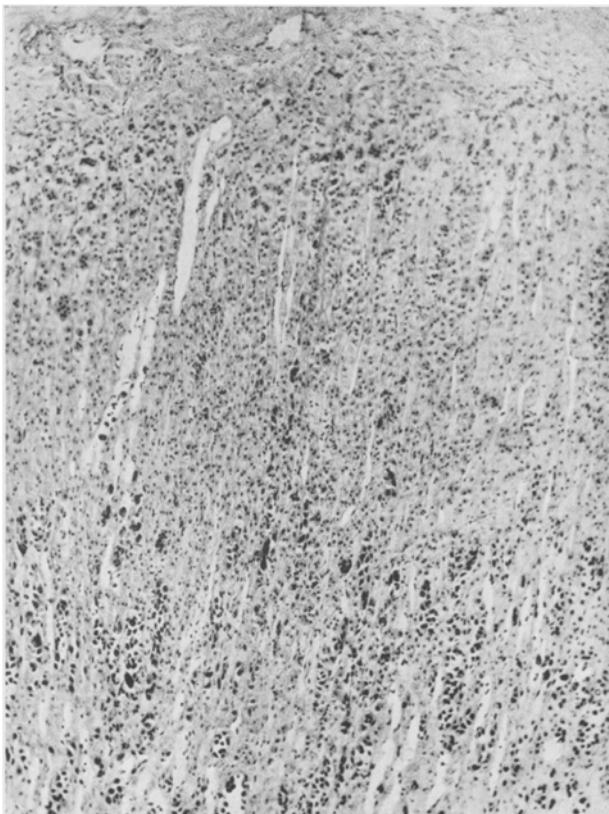


Abb. 4. Nebenniere: Reticulumzellherde in der Rinde, besonders in der Zona fasciculata. Reticulumzellen dunkel gefärbt.

**Niere.** In den Glomerulusschlingen die typischen großen, meist langgestreckten reticuloendothelialen Zellen, oft in Häufen von 4—8 zusammenliegend, mit starker Erweiterung der Glomerulusschlingen in den betreffenden Bezirken. Dabei liegen die großen Zellen, wie dies in Abb. 3 deutlich erkennbar ist, größtenteils in der Peripherie der Glomeruli. Die Endothelzellen der Glomeruli selbst scheinen nicht verändert zu sein, ebenso sind die Endothelien der Capillaren und größeren Gefäße nicht verändert. Im Nierengewebe zwischen den Harnkanälchen vereinzelt Herde der großen Zellen. In den Gefäßen neben Erythrocyten ebenfalls große Zellen. Trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien mit Ablagerung von Gallepigment in den Epithelien der gewundenen Kanälchen.

**Nebenniere.** Lipoidarme Rinde, in den Rindenzenellen, besonders in der Zona reticularis, reichliche Ablagerung von braunem Pigment. In der Rinde, vorwiegend

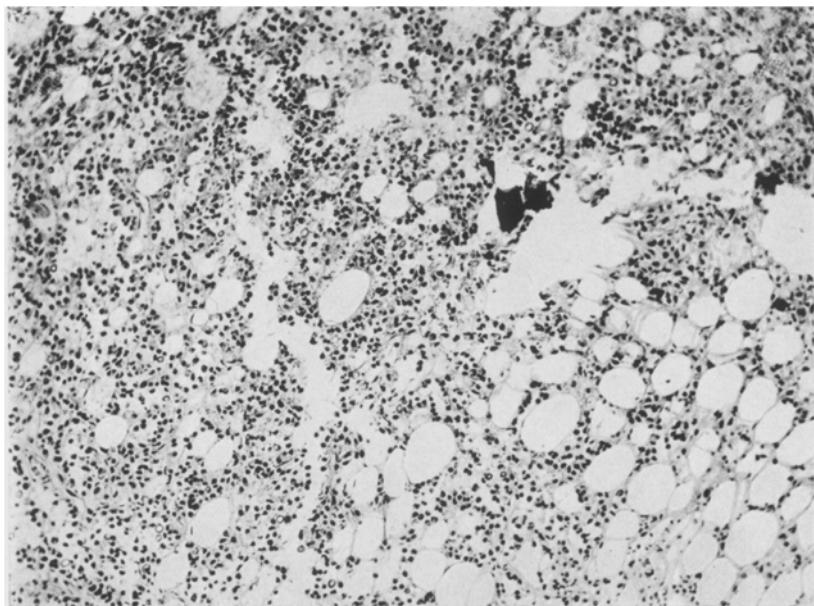


Abb. 5. Knochenmark: Rechts unten noch deutlich Fettmark zu erkennen. Links oben und unten deutliche Wucherung reticuloendothelialer Elemente.

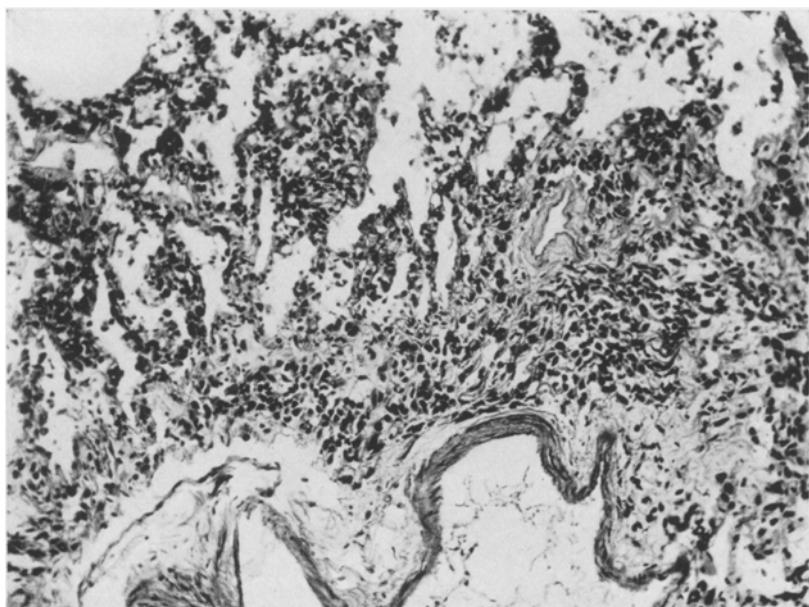


Abb. 6. Lunge: Reticulumzellen in den Capillaren, Reticulumzellwucherung in den interlobulären Septen, in Umgebung von Gefäßen.

in der Zona fasciculata, Herde der großen Zellen. Die Zellen stehen durch Ausläufer miteinander in Verbindung, dabei handelt es sich weniger um solide Zellhaufen, sondern um locker angeordnete Zellhaufen, die in ihrem Innern Hohlraumbildung erkennen lassen, so daß ein mehr alveolärer Bau zustande kommt. Die dazwischen gelegenen, säulenförmig angeordneten Rindenzellen sind stark komprimiert und verschmälert.

*Pankreas.* Im interstitiellen Gewebe kleinere und größere Herde der typischen großen reticuloendothelialen Zellen in Form solider Zellhaufen.

*Hoden.* Im Interstitium sind zwischen den Hodenkanälchen Herde reticuloendothelialer Zellen. Die Kanälchen sind teilweise ganz von solchen Herden umgeben und komprimiert.

*Herzmuskel.* In zahlreichen Capillaren langgestreckte große Zellen, zuweilen in größeren Haufen zusammenliegend. Daneben im interstitiellen Gewebe Herde von Reticuloendothelzellen. Auch in größeren Gefäßen sind die großen Zellen anzutreffen. Das Endokard der Vorhöfe und Kammern zeigt keine Veränderungen. Ein Sehnenfaden der Mitrals ist verdickt, frische entzündliche Prozesse finden sich nirgends.

*Fettgewebe.* Im Fettgewebe aller Körperteile Herde reticuloendothelialer Zellen, wobei die Struktur des ursprünglichen Fettgewebes im Bereiche der Herde noch gut zu erkennen ist.

*Gehirn:* Ohne Befund. In einem Gefäß der linken Großhirnrinde und in einem des Kleinhirnschnittes einzelne typische, große Zellen.

*Knochenmark.* Im Knochenmark finden sich aus den großen Zellen bestehende, hier mehr spindelig geformte, durch feinere oder gröbere Stränge verbundene Zellherde. Teilweise sind die Herde zellarm und faserreich, teilweise zellreich und faserarm. Die Herde bestehen nicht aus soliden Zellhaufen, sondern sind durch ein lockeres Fasengerüst miteinander verbunden, auch hier ist ein mehr alveolärer Bau vorhanden (Abb. 5). Innerhalb der Herde einzelne, mehrkernige Riesenzellen. Im Knochenmark sonst myeloische Zellherde und zuweilen frische Blutungen.

*Lunge.* Die Lungencapillaren sind erweitert und mit großen, reticuloendothelialen Zellen, die meist frei im Lumen liegen, angefüllt. Die Zellen selbst zeigen runde bis spindelige Formen, sind zuweilen mit kurzen Ausläufern versehen und hängen vereinzelt untereinander zusammen. Teilweise hat man auch den Eindruck, als seien die Capillarendothelien selbst stark vergrößert. In den interlobulären Septen um die größeren Gefäße und Bronchien herum ziemlich diffuse Reticulumzellwucherung. (Abb. 6.) Auch in der Pleura finden sich solche, zu einem Syncytium vereinigte Zellansammlungen. Häufig Kernteilungsfiguren. Im linken Unterlappen eitrige Herdpneumonien, die Exsudatzellen bestehen aus gelappt- und segmentkernigen, in der Hauptsache eosinophil gekörnten Leukocyten. In einem Schnitt des rechten Oberlappens finden sich zahlreiche basophil punktierte Zellen in der Wand eines Bronchus.

*Lymphatisches Gewebe des Magen-Darmtraktus, des Zungengrundes und Tonsillen.* Das lymphatische Gewebe dieser Bezirke ist nicht verändert. In den Lymphfollikeln des Wurmfortsatzes sind einzelne vergrößerte Reticuloendothelzellen zu erkennen. In einem größeren arteriellen Gefäß eines Dickdarmschnittes sind deutlich langgestreckte, endothelähnliche Zellen vorhanden.

#### *Mikroskopische Zusammenfassung.*

Es handelt sich um eine hochgradige, systematisierte Wucherung des reticuloendothelialen Apparates, vorwiegend in den blutbereitenden Organen. Das Knochenmark war weitgehend durch reticuloendotheliales

Gewebe ersetzt, die reticuloendothelialen Wucherungen waren in Leber, Milz und in den interlobulären Septen der Lungen diffus, während sie in den Nieren, Nebennieren, im Pankreas, im Herzmuskel, in den Hoden und im Fettgewebe herdförmiger Natur waren. Infolge der hochgradigen Wucherung des Reticuloendothels im Knochenmark, welches das Hauptorgan der Blutbildung darstellt, bildeten sich vikariierend Blutbildungs-herde in Leber und Milz. Auffallend gering war die Beteiligung des lymphatischen Apparates, insbesondere der Lymphknoten, an den ganzen Veränderungen. Die in den Lungencapillaren vorhandenen reticuloendothelialen Zellen sind wohl in der Hauptsache auf dem Blutwege dorthin verschleppt worden, andererseits hatte man bei genauer mikroskopischer Betrachtung der Lungencapillaren oft den Eindruck, als seien die Endothelzellen derselben stark geschwollen, so daß man denken könnte, ein Teil der in den Capillaren vorhandenen großen Zellen stellten abgestoßene Endothelzellen aus den Capillaren selbst dar. Für einen Teil dieser Zellen mag dies der Fall sein. Sicheres läßt sich jedoch auf Grund des histologischen Befundes nicht aussagen. Ein gewisser Teil dieser großer Zellen ist wahrscheinlich durch die Lungencapillaren hindurchgepreßt worden, gelangte in den großen Kreislauf und ist hier teilweise in den Glomerulusschlingen abgefangen worden.

Die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fälle von Reticuloendotheliosen hat man je nach ihrem klinischen Verlaufe und ihren pathologisch-anatomischen Befunden in verschiedene Gruppen unterzuteilen versucht. Wenn man die Speicherungsreticulosen dabei unberücksichtigt läßt, so kann man sie in drei Hauptgruppen unterteilen. Zunächst ist die Gruppe der sogenannten infektiösen oder chemisch-toxischen Reticuloendotheliosen zu erwähnen. Diese Krankheitsbilder können nicht als Reticuloendotheliosen im eigentlichen Sinne des Wortes bezeichnet werden, es handelt sich vielmehr um herdförmige bis diffuse reticuloendothelial Reaktionen auf schwere Infekte, wobei noch eine besondere Reaktionslage des betreffenden Organismus vorliegt. Nahe verwandt mit dieser Gruppe sind die leukämischen bzw. aleukämischen Reticuloendotheliosen, besonders die akuten leukämischen Formen. Als dritte Gruppe wären die sarkomähnlichen, systematisierten Reticuloendotheliosen anzuführen, die Reticulosarkomaten (*Benecke*) bzw. die Retothelsarkome (*Roulet*). Zwischen diesen drei Gruppen bestehen fließende Übergänge, eine scharfe Trennung ist unmöglich.

Betrachten wir unseren Fall, so fand sich eine hochgradige Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems von diffusem Charakter in Leber, Milz und Lungen, von mehr herdförmigem Charakter in den übrigen Organen und Geweben. Was unseren Fall von den sonstigen Reticuloendotheliosen unterscheidet, ist die geringe Beteiligung der Lymphknoten und die diffuse Beteiligung der Leber sowie das Vorhandensein der reticuloendothelialen Zellen in den Glomerulusschlingen

der Nieren. Die geringe Beteiligung der Lymphknoten würde hier jedoch nicht gegen ein leukämisches Krankheitsbild sprechen, da auch bei lymphatischer Leukämie Fälle ohne Beteiligung der Lymphknoten bekannt sind. Nach *Rössle* brauchen leukämische Erkrankungen nicht immer Systemerkrankungen zu sein. Er beschrieb einen Fall von lymphatischer Leukämie mit einer Lymphadenia cutis ohne Lymphknotenbeteiligung und rechnet diesen Fall zu den echten Leukämien.

In unserem Falle handelt es sich zweifellos um eine Systemerkrankung des reticuloendothelialen Systems, um eine Reticuloendotheliose. Ist nun dieser Fall in die Gruppe der leukämischen Erkrankungen einzzuordnen? Im Blutbild war eine rasch zunehmende Anämie bis zu 38% Hämoglobin vorhanden, etwa 1 Monat vor dem Tode betrug die Leukozytenzahl 8900 bei geringer Linksverschiebung der myeloischen Zellen und einer Monocytose von 13%. In der Folgezeit ist leider kein Blutbild mehr gemacht worden. Dies ist um so bedauerlicher, als die Leberschwellung erst nach dieser Blutuntersuchung während einer anti-luetischen Kur wesentlich zunahm. Nach dem oben erwähnten Blutbilde kann man nicht von einem leukämischen Krankheitsbilde sprechen. Ob sich das Blutbild im Laufe der zunehmenden Leberschwellung noch wesentlich geändert hat, ist schwer zu sagen. Bei der histologischen Untersuchung waren in der Milzpulpa, in den Leber- und Lungenkapillaren massenhaft große reticuloendothelia Zellen vorhanden, letztere waren aber auch im großen Kreislauf in zahlreichen Gefäßen nachzuweisen, vor allen Dingen in den Glomerulusschlingen. Auffallend war dabei, daß sich die großen Zellen in der Peripherie der Glomeruli angesammelt hatten, was dafür spricht, daß sie wahrscheinlich auf dem Blutwege dorthin verschleppt und dort abgefiltert wurden. Wären sie an Ort und Stelle entstanden, so hätte man sie auch in den zentralen Teilen der Glomeruli finden müssen. Wie weit es sich bei allen diesen Zellen um eigentliche Monocyten oder um Vorstufen derselben, um reticuloendothelia Zellen, handelt, läßt sich am Schnittpräparat nicht mehr entscheiden, da bei der Fixierung die feine Azurgranulation des Monocytenplasmas verlorengeht. Während des Lebens waren die großen Zellen in Form von Monocyten auch im peripheren Blute vorhanden, es bestand eine geringe, relative Monocytose von 13%. Wenn man auch in diesem Falle nicht von einer leukämischen Reticuloendotheliose sprechen kann, so weist das wenig vermehrte Auftreten von Monocyten im Blutbilde auf eine Beteiligung des blutbildenden Apparates des reticuloendothelialen Systems hin.

Es wäre nun die Frage zu erörtern: Handelt es sich in unserem Falle um eine besondere monocytäre Reaktion des Organismus oder um ein leukämisches Krankheitsbild ohne Vermehrung der Blutzellen im peripheren Blute? Der chronische Verlauf des Falles und vor allen Dingen auch der pathologisch-anatomische Befund mit der ausgedehnten, syste-

matisierten Wucherung des reticuloendothelialen Apparates sprechen durchaus für ein Krankheitsbild, wie wir es bei echten Leukämien der anderen Systeme und bei den bereits beschriebenen chronischen leukämischen und aleukämischen Reticuloendotheliosen gesehen haben. (*Swirtschewskaja, Uehlinger, Tschistowitsch und Bykowa, Henschen, Wihmann, Terplan und Mittelbach Fall 22.*) Infolge des negativen Blutbefundes würde hier eine aleukämische Reticuloendotheliose vorliegen. Eine Lymphogranulomatose ist in unserem Falle sicher auszuschließen, da nirgends typische Granulome sichtbar waren.

Eine Abgrenzung dieser hochgradigen reticuloendothelialen Wucherung gegenüber sarkomähnlichen reticuloendothelialen Systemerkrankungen ist auch hier sehr schwierig. Der klinische Verlauf und der makroskopische, pathologisch-anatomische Befund sprechen gegen die Diagnose einer blastomartigen Systemerkrankung. Auch mikroskopisch war ein infiltrierendes Wachstum der ausgedehnten Wucherungen nicht festzustellen. Das Auftreten von Kernteilungsfiguren innerhalb der Wucherungen ist hier darauf zurückzuführen, daß es sich bei den reticuloendothelialen Zellen um verhältnismäßig jugendliche Zellen handelt, und gerade als Merkmal der Jugendlichkeit von Zellen sind Kernteilungsfiguren häufig.

Sind nun irgendwelche ätiologische Momente bekannt, die das Zustandekommen der Reticuloendotheliose in unserem Falle erklären? 1933 machte der Patient eine Grippe durch, anschließend eine schnell abheilende Otitis media links, eine Angina catarrhalis mit vorübergehender Lymphknotenschwellung. Als Zeichen einer abgelaufenen Entzündung in den Halslymphknoten fanden sich daselbst bei der histologischen Untersuchung sklerotische Prozesse. Weiter ist in der Anamnese eine Lues congenita erwähnt. Ob der Patient wirklich eine Lues congenita hatte, ließ sich jetzt durch Nachfrage nicht mehr feststellen, der Vater des Verstorbenen soll an einer Paralyse gelitten haben. Die Blutuntersuchung nach *Wassermann* und *Meinecke* war dreifach positiv. Sichere luetische Erkrankungen ließen sich bei der Leichenöffnung nicht nachweisen, auch eine Tabes dorsalis war nicht vorhanden. Die Schmerzen in den Beinen, in den Armen und Schultern waren hier wohl auf die Knochenmarksveränderungen zurückzuführen.

Reticuloendothiale Wucherungen sind von *Loesch* bei Lues in einem Falle von systematischer reticuloendothelialer Hyperplasie mit tumorähnlichen Bildungen bei chronisch-lymphatischer Leukämie beschrieben worden. Sonst sind nirgends Fälle von Reticuloendotheliosen bei gleichzeitiger Luesanamnese in der Literatur erwähnt. *Naegele* bemerkte in einem Falle von sekundärer Lues mit Lymphadenitis eine deutliche Monocytenvermehrung im peripheren Blutbilde. Auch früher schon war das Vorkommen großer Mononukleärer bei Lues auch ohne Leukocytose aufgefallen (*Rille, Hauck, Bose, Sabrazès und Mathis*).

Bei den übrigen Leukämien, besonders bei den myeloischen, hält *Steinbrügge* die Syphilis für ätiologisch wichtig. Daneben wird aber auch wiederholt die Ansicht vertreten, daß das gleichzeitige Vorkommen leukämischer Krankheitsbilder mit Lues Zufallsbefunde seien. Also in dieser Hinsicht läßt sich nichts Sichereres sagen, sowohl die Lues als auch die Grippe mit der anschließenden Mittelohrentzündung und der Angina catarrhalis sind als Krankheitsbilder für sich kaum für die Entwicklung des jetzigen Zustandes verantwortlich zu machen. Denkbar wäre nur, daß die Gesamtheit der Infektionen, wozu höchstwahrscheinlich noch Infektionen kommen, die vom Kranken gar nicht erwähnt wurden, das vorliegende Krankheitsbild bewirkt hätten, es würde sich also um eine Umstimmung des Organismus im Sinne des pathergischen Geschehens handeln. Wie weit dabei konstitutionelle Gesichtspunkte eine Rolle spielen, soll hier nicht erörtert werden. Also auch in dieser Hinsicht ergeben sich keinerlei Abweichungen gegenüber den echten Leukämien, da man heutigen Tages auch die Systemhyperplasien bei Leukämien als eine Reaktion der blutbildenden Organe auf Infektionen oder Intoxikationen zurückführt unter Voraussetzung einer konstitutionellen Veranlagung des Organismus.

Beachtenswert war in unserem Falle eine hochgradig zunehmende Leberschwellung während einer vorsichtig begonnenen antiluetischen Kur. *Kohn* beschrieb einen Fall von sekundärer Lues, wo es während einer kombinierten Quecksilber-Neosalvarsanbehandlung zum Fieberanstieg, zur Ausbildung eines universellen Exanthems und zu einer monocytären Reaktion des Blutes mit 74% Monocyten bei Leber- und Milzschwellung kam. Infolge Gewöhnung des Körpers ging im Verlaufe der weiteren Behandlung die Monocytose auf 13—14% zurück. Der Verfasser führt die monocytäre Reaktion des Blutes auf eine toxische Salvarsanschädigung zurück. In unserem Falle tritt während der Salvarsanbehandlung eine schwere linksseitige Conjunctivitis auf und eine zunehmende Lebervergrößerung mit Ikterus. Temperaturen waren wohlbekannt schon vor der Salvarsanbehandlung vorhanden. Die bereits Ende Januar aufgetretenen Schmerzen in den Beinen sprechen dafür, daß die Erkrankung bereits vor dem Beginn der antiluetischen Kur bestand. Im allgemeinen verlief die Krankheit zunächst ziemlich latent. Erst im Laufe der Salvarsanbehandlung machte sich die rasch zunehmende Leberschwellung bemerkbar. Wie verhält sich nun das reticuloendotheliale System im allgemeinen bei der Salvarsanbehandlung? *Kritschewski* meint, daß der reticuloendotheliale Zellapparat eine Zurückhaltung des Neosalvarsans im Körper bewirke, *Jimenez de Asúa* und *Kuhn* betonen, daß die Reticuloendothelzellen auf das Salvarsan direkt einwirken, das Salvarsan in chemische Stoffe umwandeln, die erst die keimtötende Wirkung entfalten. *Prigge* lehnt hingegen die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems beim Zustandekommen der Salvarsanwirkung

ab, da er bei entmilzten Mäusen keine Einschränkung in der Behandlung der experimentellen Mäusesyphilis sah. Wir selbst haben an Hand von Tierversuchen feststellen können, daß das Neosalvarsan keinen Einfluß auf das reticuloendotheliale System im Sinne einer systemartigen Wucherung hat. Es wurden Kaninchen in Abständen von drei Tagen mit steigenden Dosen von Neosalvarsan bis zu 0,15 g intravenös gespritzt. Die Gesamtmenge des intravenös injizierten Neosalvarsans betrug durchschnittlich 2,0 g. Die Tiere wurden kurze Zeit nach Beendigung der Salvarsanbehandlung etwa 1—6 Tage danach getötet. Veränderungen am reticuloendothelialen System waren nirgends vorhanden. Auf einen normalen Organismus hat also das Neosalvarsan keine Einwirkung. Wie verhält sich nun ein im Sinne des allergisch-hyperergischen Geschehens umgestimmter Organismus bei Salvarsanbehandlung? Zu diesem Zwecke wurden Kaninchen mit Pferde- und Schweineserum vorbehandelt und sensibilisiert. Im ganzen wurden 100 ccm Serum intravenös injiziert. Bei der histologischen Untersuchung dieser Tiere wurden Reaktionen am reticuloendothelialen System gefunden, wie sie teilweise schon von *Apitz* bei der Beschreibung anaphylaktischer Organveränderungen bei Kaninchen erwähnt wurden. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um eine großzellige Umwandlung von Reticuloendothelien in der Milz mit Ausbildung retikulärer Riesenzellen, um Vergrößerung der *Kupfferschen* Sternzellen in der Leber und um Zellvermehrung im periportalen Bindegewebe. Bei einem Teile dieser Tiere wurde in diesem Zeitpunkte die Serumbehandlung abgesetzt, und die Tiere wurden intravenös mit Neosalvarsan in derselben Anordnung wie die Kaninchen der ersten Versuchsreihe gespritzt. Ungefähr 2 Monate nach Aufhören der Serumbehandlung wurden die Kaninchen getötet. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Tiere zeigte sich einwandfrei, daß die Veränderungen am reticuloendothelialen System vollkommen zurückgegangen waren. Das Neosalvarsan hat also keine Einwirkung auf den reticuloendothelialen Zellapparat im allergisch-hyperergischen Sinne umgestimmter Tiere. Auch in unserem Falle selbst scheint das Neosalvarsan keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf gehabt zu haben. Schon das vor der Salvarsanbehandlung vorhandene Fieber sprach gegen diese Annahme. Wahrscheinlich ist das Fieber durch einen starken Zellzerfall bedingt gewesen. Die zunehmende Leberschwellung während der antiluetischen Kur ist vielleicht dadurch zu erklären, daß das Neosalvarsan einen erhöhten Eiweißzerfall im Organismus verursachte, der andererseits einen Reiz auf den bereits im Sinne der Reticuloendotheliose umgestimmten Organismus ausübte, es würde sich also auch hier nicht um eine direkte Einwirkung des Neosalvarsans handeln. Die linksseitige Conjunctivitis kann mit der Salvarsankur in Zusammenhang gebracht werden, allerdings ist ein solcher Zusammenhang selten.

Zusammenfassend läßt sich in unserem Falle sagen, daß es sich um eine hochgradige systematisierte reticuloendotheliale Hyperplasie mit einer geringen, relativen Monocytenvermehrung im Blute handelt. Nach dem klinischen Verlaufe und dem pathologisch-anatomischen Befunde zu urteilen, ist das Krankheitsbild nach dem jetzigen Stande unseres Wissens auf diesem Gebiete in die Gruppe der aleukämischen Reticuloendotheliosen einzuordnen.

---

#### Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — *Benecke*: Virchows Arch. **286**, 693 (1932). — *Bose*: Soc. de Biol. **1903**. — *Hauck*: Arch. f. Dermat. **78** (1906). — *Henschchen*: Ann. d'Anat. path. **8**, 915 (1931). — *Jimenez de Asúa u. Kuhn*: Rev. Soc. argent. Biol. **4** (1928). — *Kohn*: Wien. Arch. klin. Med. **7** (1924). — *Kritschewski*: Z. Immun.forsch. **53**, H. 5/6 (1927). — *Loesch*: Frankf. Z. Path. **44**, 351 (1933). — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923. — *Prigge*: Med. Klin. **1931 II**, 1000. — *Rille*: Wien. klin. Wschr. **1893 I**. — *Rössle*: Virchows Arch. **275**, 310 (1930). — *Roulet*: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — *Sabrazès et Mathis*: Soc. de Biol. **1902**. — *Steinbrügge*: Z. Ohrenheilk. **1886**, 238. — *Swirtschewskaja*: Virchows Arch. **267**, 456 (1928). — *Terplan u. Mittelbach*: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — *Tschistowitsch u. Bykowa*: Virchows Arch. **267**, 91 (1928). — *Uehlinger*: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — *Wihmann*: Virchows Arch. **282**, 181 (1931).
-