

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler].)

Das Knochenmarksbild bei Myelophthisen.

Von

Joachim Wienbeck.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Juli 1938.)

Die unlängst erschienene Übersicht von *De Oliveira* (1935) über die Weltliteratur der Knochenmarksinsuffizienzkrankheiten zeigt, daß nur in 9 Fällen bis dahin eine ausreichende Übereinstimmung zwischen klinischem Erscheinungsbild und dem Sektionsbefund erreicht worden ist.

De Oliveira teilt dazu einen 10. Fall mit, bei dem ebenfalls eine genaue Knm.-Untersuchung¹ dem klinischen Verlauf entspricht. Es ist ohne weiteres klar, daß auf Grund der von den verschiedensten Autoren untersuchten 10 Fälle, die zum Teil noch wesentliche Unterschiede zeigen, unsere pathologisch-anatomische Kenntnis dieser Erkrankungen noch so gering ist, daß unsere Nomenklatur sich noch im Stadium der Verwirrung befinden muß. Diese Unklarheit in der Namengebung hat ihren weiteren Grund darin, daß der bisher größte Teil der Veröffentlichungen über den Knm.-Insuffizienzkomplex ohne oder mit ungenauem Sektionsbefund verfaßt worden ist; Veröffentlichungen, die ferner unter der allgemein anerkannten Schwierigkeit leiden, daß eben oft, aber nicht immer, das Blutbild uns einen Einblick in die Knm.-Tätigkeit gibt. Dieser Zustand der Verschiedenheit zwischen klinischem Befund und Sektionsbefund ist auch im Zeitalter der Knm.-Punktion nur zum Teil besser geworden, denn ich konnte zeigen (1938), daß auch der Sternalpunktion Grenzen in der Erkenntnis der Knm.-Histologie gesetzt sind, Grenzen, die erst bei weiterer Erforschung des Markraumes vom Morphologen allmählich abgebaut werden können. Diese Tatsachen allein würden es rechtfertigen, eine Anzahl weiterer Fälle von Knm.-Insuffizienten mitzuteilen.

Besonders wichtig aber erscheint es mir, jetzt nochmals den Komplex dieser atypischen Knm.-Reaktionen morphologisch genauestens zu untersuchen, nachdem es mir gelungen ist, durch Untersuchungen am kindlichen Knm. einen besseren Einblick in die Knm.-Veränderungen bei Infektionskrankheiten zu gewinnen (*Wienbeck* 1937, 1938). In meinen bisherigen Untersuchungen glaube ich auch die Fragen über die basophilen Zellen, die ja auch bei der Knm.-Insuffizienz gehäuft vorkommen, einer Klärung näher gebracht zu haben und hoffe, mit der folgenden Mitteilung weiteres

¹ Knm. = Knochenmark.

Material für die Erkenntnis über die basophilen Knm.-Zellen beitragen zu können.

Es erscheint fast überflüssig, nochmals die Forderung *Maximows*, daß erst nach exakter morphologischer Untersuchung und einwandfreier Technik ein Urteil über Vorgänge oder Funktionen der blutbildenden Organe abgegeben werden darf, zu betonen. Aber gerade von seiten der klinischen Hämatologie wird oft der Wert morphologischer Untersuchungen an blutbildenden Organen zu gering eingeschätzt und das Blutbild sowie das Sternalpunktat überschätzt. Ich konnte bereits zeigen, daß der analysierende Morphologe schon bei der Betrachtung von Knm.-Bildern bei Infektionen kritische Überlegungen über die Richtigkeit von *Schillings* Hämogramm als Untersuchungsmethode der Knm.-Funktion anzustellen gezwungen ist. Weit schwierigere Erkrankungen wie die Knm.-Insuffizienzen verlangen deshalb noch mehr eine genaue pathologisch-anatomische Grundlage und erst nach größeren Kenntnissen wird der klinische Hämatologe den Nutzen solcher Untersuchungen erkennen und klinisch verwerten können. Am konkreten Beispiel der Agranulocytose erscheint es doch sehr wichtig, daß die von *Rohr* im Sternalpunktat erhobenen Befunde ohne vorherige Kenntnis seiner Mitteilung auch in folgender Untersuchung gefunden wurden und die Annahmen *Rohrs* über die Reticulumzellen weiter gefördert werden können.

In einer beinahe abgeschlossenen Untersuchung habe ich mich ferner mit der besonders von *Rohr* letzthin angeschnittenen Frage der postmortalen Veränderungen am Knm. auseinandergesetzt und werde demnächst darüber berichten. Dort werde ich auch rechtfertigen, daß der Morphologe bei entsprechender Technik vielleicht genauer als es die Sternalpunktion erlaubt, im Schnitt den zelligen Aufbau des Knm. erkennen kann. Natürlich fehlt dem Pathologen die wertvolle Erkenntnis über den Ablauf bei Knm.-Veränderungen, wie er bei fortlaufender Sternalpunktion zu erkennen ist.

Material und Technik.

Da bei den zu beschreibenden Knm.-Insuffizienzen oft eine Aplasie des normalen blutbildenden Knm. vorliegt, und es sich nicht, wie *Nägeli* noch in der letzten Auflage seines Buches schrieb, um eine regeneratoische Insuffizienz handelt, mußte in allen Fällen das Wirbelmark zur Untersuchung verwendet werden. Die Bedeutung der Untersuchung des obligatorisch myelopoetischen Markes gegenüber der meist in der Literatur angegebenen des fakultativ myelopoetischen Röhrenknm. wird an Hand der Fälle noch zu zeigen sein. Eine herausgemeißelte Scheibe vom Lendenwirbelkörper wurde dann in der früher mitgeteilten Weise (*Wienbeck* 1938) zu mikroskopischen Schnitten verarbeitet, bei denen als Standardfärbung die Eosinazurmethode (*Maximow*) angewendet wurde.

Die Nomenklatur bezeichnet alle basophilen großen Zellen mit lockerem Kern und violetten Kernkörperchen als Hämocytoblasten. Die in Gruppen oder Haufen angeordneten Hämocytoblasten müssen, wie ich früher ausführte, als Hämocytoblasten mit erythropoetischer Potenz angesehen werden und sollen in Anlehnung an *Helly* dann Erythrogonien genannt werden. In der Erythropoesereihe folgen die Proerythroblasten, die polychromatischen Erythroblasten, Normoblasten und Erythrocyten. Die Granulopoese hat als Zelle zwischen Hämocytoblast und Myelocyt den Promyelocyten dahin zu charakterisieren, daß morphologische Eigenschaften des ersteren (Kernkörperchen, Reste von basophilem Plasma) vereinigt sind mit beginnender Granulierung. Es folgt Myelocyt, Metamyelocyt und Leukocyt.

Befunde.

Die mitzuteilenden Fälle können nach dem morphologischen Befund am Knm. recht deutlich in verschiedene Gruppen von *Myelophthisen* eingeteilt werden, wie es jeweils kasuistisch zu belegen ist.

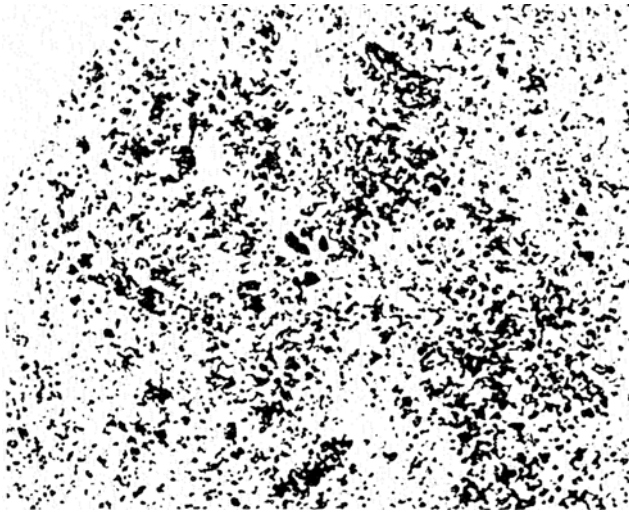


Abb. 1. Erschöpfungsmyelophthise. Lockeres Mark ohne Fettzellen. Erythropoesenester. Obj. 10mal, Ok. 8mal.

1. In meiner Untersuchung über die Reaktionsformen des kindlichen Knm. konnte ich zeigen, daß zur normalen Granulopoese postembryonal ein ausreichender Myelocytenvorrat vorhanden ist, der sich mitotisch teilend in seinem Bestand erhält, und daß aus diesen Myelocytten durch Reifung im Knm. die aus Blut abzugebenden Leukocyten gebildet werden. Dieser homoioplastische, normale Granulopoese-prozeß kann bei Infektionen entweder quantitativ gesteigert werden, oder zweitens qualitativ

verändert werden. Diese letztere Reaktionsform, die heteroplastische Granulopoese, äußert sich im Auftreten von Hämocytoblasten und Promyelocyten, die Granulopoese greift also auf den embryonalen Weg zurück. Die heteroplastische Granulopoese stellt zumeist gleichzeitig eine Steigerung der Zellbildung dar, kann aber in ein Stadium der Erschöpfung übergehen. Dabei finden wir dann ein lockeres, „ausgekämmtes“ (*Anselmino*) Zellbild im Schnitt, die Zellen selbst aber sind die des heteroplastischen Bildungsweges, also Hämocytoblasten und Promyelocyten neben den Reifungsformen. In der Regel, aber wohl nicht immer, liegt dabei auch die Erythropoese darnieder.

Man kann also die üblichen Knm.-Reaktionen folgendermaßen einteilen in:

1. regeneratorische Hyperplasie ohne Linksverschiebung,
2. regeneratorische Hyperplasie mit Linksverschiebung,
3. degenerative Linksverschiebung.

Dabei stellen die einzelnen Formen nur Stufen einer möglichen Entwicklung dar. Es ist wohl klar, daß die degenerative oder hypoplastische Linksverschiebung sich klinisch als Leukopenie äußert, ja

zum Bilde einer Blutagranulocytose führen kann. Das Knm. wird in diesem Falle der *Erschöpfungsmyelophthise* zwar wenig granuliert Zellen enthalten, aber nicht ohne solche sein. Einen solchen Fall beobachtete ich wie folgt:

Fall I. A. H. 348/37. 17 J., männlich. Beginn der Erkrankung Anfang Oktober mit Mandelentzündung. Nach längerem Krankenlager gingen die Temperaturen nicht zurück. Es wurde Mittelohreiterung festgestellt, die weit fortgeschritten war. In der Ohrenabteilung des Allerheiligenhospitals in Breslau wurde eine rechtsseitige Äntrotomie und linksseitige Parazentese ausgeführt. Der sich zusehends verschlechternde Allgemeinzustand wurde mit zwei Bluttransfusionen zu beeinflussen versucht. Bei der Aufnahme in die medizinische Abteilung zu Allerheiligen (Prof. Dr. Grunke) waren die Operationsstellen reaktionslos und sezernierten leicht. Der Aufnahmebefund bot sonst nichts besonderes außer dem *Blutbild*: Hgb. 39%, Erythrocyten 2,38 Mill., Leukocyten 900. *Differenzbild*: Eosinophile 1%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 27%, Lymphocyten 70%, Monocyten 1%.

Am Todestage, dem 14. 12., waren 400 Leukocyten vorhanden. Die klinische Diagnose lautete Agranulocytose.

Der mikroskopische Knm.-Befund ergab ein stark ausgekämmtes Mark ohne Fettzellen, diffuse Blutungen, örtliches Ödem und Fibrinfasern (Abb. 1 und 2).



Abb. 2. Erschöpfungsmyelophthise. Ausgekämmtes Mark mit Hämocytoblast. Obj. Leitz 6 L. Ok. Smal.

Hämocytoblasten sehr zahlreich, zum Teil als Erythrogonien. Erythropoese etwas vermindert. Neben deutlicher Linksverschiebung auch zahlreiche Normoblasten in Nestform. Granulopoese: ganz diffus angeordnet Myelocyten und Metamyelocyten. Am Endost und periarteriell locker auch Promyelocyten und Hämocytoblasten, sowie Myelocyten mit zahlreichen Mitosen. Megakaryocyten unverändert, normale Zahl. Reticulumzellen unverändert. Reizformen des undifferenzierten Mesenchyms als pericapilläre Plasmazellen und basophile Formen. Femurmark mit Myelopoese bei der gleichen Veränderung wie im Wirbelbild.

Diagnose: Degenerative Linksverschiebung der Myelopoese, besonders der Granulopoese (wie bei schweren Infektionen!).



Abb. 3. Verdrängungsmyelophthise. Streifige lymphitisch-leukämische Durchsetzung mit Restmyelopoese. Obj. 10mal, Ok. Smal.

Es bleibt übrig, zu dem scheinbaren Widerspruch Stellung zu nehmen, daß in solchen Fällen von Erschöpfungsmyelophthise die gleichen Veränderungen im Zellbild auch im Femurmark zu finden sind, ferner, daß das Femurmark stärker an der Myelopoese beteiligt ist, als normal. Die Erklärung gibt folgende Überlegung: das normalerweise nicht oder ganz gering an der Myelopoese beteiligte Femurmark des Erwachsenen wird bei der granulopoetischen Hyperplasie als Ort der fakultativen Myelopoese in den Zellbildungsprozeß wieder eingeschaltet. Es macht dann die gleichen Veränderungen in der Zellzusammensetzung mit durch wie das obligatorisch granulopoetische Mark der platten Knochen (Wirbel). Bei der regeneratorschen Hyperplasie mit Linksverschiebung findet man also auch im Femurmark heteroplastische Granulopoese, die dann, genau wie im Wirbel, in ein Erschöpfungsstadium übergehen kann.

2. Bereits von *Oppikofer* wurde erwähnt, daß bei lymphatischer Leukämie eine symptomatische Myelophthise auftreten kann. Bei zahl-

reichen Fällen von lymphatischer Leukämie habe ich mein Augenmerk auf die Beziehungen zwischen der im Knm. sich ausbreitenden lymphatischen Durchdringung und dem ursprünglichen myeloischen Gewebe gerichtet. Es handelt sich bald nur um eine herdförmige Ausbreitung des leukämischen Gewebes bei erhaltener Restmyelopoese in den platten Knochen (Abb. 3), bald um eine diffuse lymphocytäre Wucherung im ganzen Markraum; die Myelopoese ist aber bei lymphatischer Leukämie immer auf das obligatorisch myelopoetische Knm. beschränkt, denn die Markräume der Röhrenknochen und die zur extramedullären Myelopoese fähigen Organe, Milz, Leber und Lymphknoten sind ja leukämisch infiltriert, es ist also die Gesamtmyelopoese eingeengt. Bei diesen Formen findet man daher die bekannte Leukopenie, Thrombopenie und Anämie bei lymphatischer Leukämie. Aber gerade bei den kindlichen Fällen von lymphatischer Leukämie ist der Markraum so vollständig mit leukämischen Zellen angefüllt, daß kaum oder keine Granulopoese gefunden wird, klinisch also eine symptomatische Myelophthise in Erscheinung tritt. Diese Form der symptomatischen Myelophthise, besser *Verdrängungsmyelophthise* genannt, kann natürlich bei allen den Markraum beengenden Prozessen wie Ostitis fibrosa, Knochencarcinose mehr oder weniger hochgradig in Erscheinung treten.

Eine besondere Beachtung verdienen noch jene Fälle von Agranulocytose oder Panmyelophthise der Literatur, die als akute myeloische Leukämie mit einem leukämischen Sektionsbefund endeten (*Binder, Gerlach, Klima und Seyfried* sowie *Ederle und Esche*).

Auch bei diesen myeloischen Leukämien lag zunächst das Bild der Verdrängungsmyelophthise vor und der spätere, oft erst finale Hiatus leukemicus (*Nägeli*) ermöglichte klinisch die Diagnose.

3. In ihrer Genese zum Teil ungeklärt, im mikroskopischen Bild aber sehr klar zu erkennen ist die *echte oder essentielle Agranulocytose*, wie sie klinisch dem von *Schulz* definierten Krankheitsbild entspricht. Entsprechend dem alleinigen Schwund der granulierten Zellen im Blute zeigt das mikroskopische Schnittbild bei schwacher Vergrößerung ein etwas zellärmeres Mark, erst bei stärkerer Vergrößerung entdeckt man die typische Veränderung der Granulopoese, wie sie aus folgender Beobachtung klar hervorgeht.

Fall 2. A. H. 267/37. 49 J., weiblich. Vor 12 Tagen traten Halsschmerzen, Schlingbeschwerden, Brechreiz sowie Mattigkeit auf. Bei der Aufnahme wurde eine Gaumenschwäche gefunden und deshalb an leichte Nasen- und Rachendiphtherie gedacht, der Abstrich war jedoch negativ. Die Blutuntersuchung veranlaßte die Klinik. Innere Abteilung des Allerheiligenhospitals Breslau (Prof. *Grunke*), zur Diagnose *Agranulocytose*. Hgb. 74%, Erythrocyten 4,44 Mill., Leukocyten 2800, davon 100% Lymphocyten. Während des 5tägigen Aufenthaltes bis zum Tode sanken die Leukocytenwerte auf 1000 ab, dabei immer 100% Lymphocyten.

Das mikroskopische Knm.-Bild (Abb. 4 und 5) ergibt einen dem Alter entsprechenden, nur gering verminderten Zellbefund in breiten Parenchymsträngen zwischen den Fettzellen. Hämoctoblasten kaum vorhanden. Erythropoese: etwa

normal, einige Proerythroblasten und polychromatische Erythroblasten, vorwiegend Normoblasten. Granulopoese: Myelocyten in annähernd normaler Zahl, alle jedoch ohne Granula mit leicht basophilem Plasma. Fast keine Metamyelocyten, die wenigen ebenfalls ohne Granula. Megakaryocyten: in normaler Zahl, unverändert. Reticulumzellen: einzelne vakuolig geschwollen.

Diagnose: essentielle Agranulocytose (Reifehemmung der Myelocyten).

Interessant ist ferner, daß das Femurmark dem Alter entsprechend atrophisch ist und im übrigen dieselben Zellveränderungen wie im Wirbel

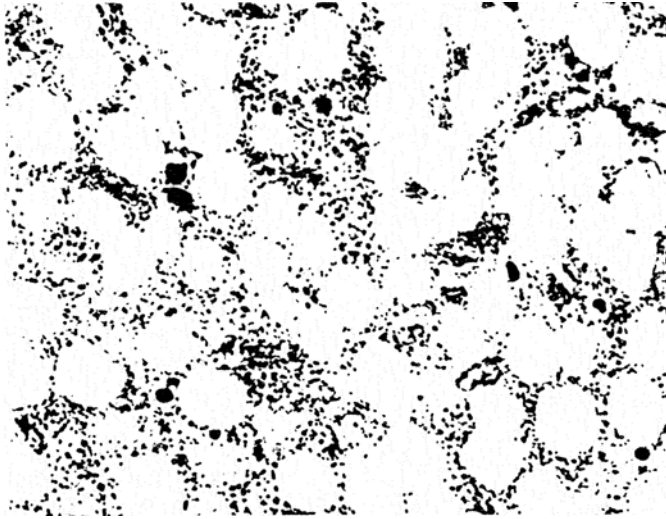


Abb. 4. Agranulocytose. Mäßige Parenchymverminderung im Wirbelmark. Obj. 10mmal. Ok. 8mal.

zeigt. Nach den Ausführungen über die Knm.-Veränderungen bei Infektionen war ja entsprechend der fehlenden vorherigen Infektion auch nicht mit einer stärkeren Myelopoeie im Femurmark zu rechnen.

Die naheliegende Frage nach der Ursache solcher Knm.-Veränderungen soll im Rahmen dieser Ausführungen nicht erörtert werden, es kommt mir vielmehr darauf an, festzustellen, daß sich in der Tat im Knm. isolierte Störungen am granulopoetischen System finden lassen, die scheinbar ohne vorhergehende Veränderung zu einem Versagen der Granulopoese führen. Es handelt sich bei der essentiellen Agranulocytose nicht um eine vorherige Hyperplasie mit oder ohne Linksverschiebung, denn bei jeder Form der Steigerung treten die Fettzellen zurück und das blutbildende Parenchym ist vermehrt; es ergibt sich also ein krasser Gegensatz zu dem diffus myelopoeitischen Markraum des Falles 1.

Die zweite Frage ist die nach der Art der Zellveränderung: Handelt es sich um eine Bildungshemmung, eine Reifungshemmung und wie ist das Fehlen der Granulationen zu erklären?

Aus dem mikroskopischen Bild geht deutlich hervor, daß Myelocyten an sich vorhanden sind, denn die Kernstruktur und die Zellgröße sowie die Anordnung der Zellen schließt jeden Zweifel an der Myelocytennatur der ungranulierten Zellen aus. Das Ergebnis dieser Betrachtung entspricht vollauf dem von *Petri*. Zweifellos liegt bei der essentiellen Agranulocytose eine Reifungshemmung vor. Bei einer Bildungshemmung wäre hingegen ein vollständig atrophisches Mark zu erwarten, die Parenchymstränge zwischen den Fettzellen müßten also zellarm sein. Die geringe vorhandene Zellverminderung erklärt sich durch die fehlende Reifung. Andererseits sind aber die Myelocyten ungranuliert, im Plasma leicht basophil und sind somit unvollständig gereifte Myelocyten. Diese unvollständige Reifung kann auch fermentchemisch erfaßt werden.

Nach den Untersuchungen von *Jochmann* gehört nämlich zu einem gereiften, granulahaltigen Myelocyt die Ausbildung eines proteolytischen Fermentes, erkenntlich an der Dellenbildung auf Agar. *Schnaase*



Abb. 5. Agranulocytose. Ungranulierte Myelocyten. Obj. Zeiß Olimm. 3 mm, Ok. 10mal.

hat nun die ungranulierten Myelocyten bei Agranulocytose ebenfalls auf ihr proteolytisches Ferment untersucht und als Zeichen des Fehlens keine Dellenbildung gefunden. Es gibt damit die Erkenntnis der Störung in der Granulabildung einen tieferen Einblick in die der essentiellen Agranulocytose zugrunde liegenden Zellveränderungen. Es wurde oben gesagt, daß man auf Grund der früheren Serienuntersuchungen am kindlichen Knm. als Ausgangszellen der unveränderten Granulopoese die Myelocyten, also die bereits spezifisch granulierten Zellen ansehen muß. Auch bei der essentiellen Agranulocytose finden sich kaum jüngere Zellen der weißen Reihe, aber die vorhandenen Myelocyten sind, wie gesagt, ungranuliert. Man muß demnach aus dem Knm.-Zellbild schließen, daß die unbekannte Noxe (Anaphylaxie nach *Bock* u. a.) am Myelocyten angreift, was sich in einem Fehlen der spezifischen Granulierung und der Unfähigkeit zur Reifung, zur Umwandlung in Metamyelocyten und dem Fehlen des proteolytischen Fermentes äußert.

Faßt man also das Bild der essentiellen Agranulocytose nunmehr makroskopisch und mikroskopisch kurz zusammen, so ergeben sich keine Zeichen einer Störung der Erythropoese und Thrombopoese. Im Knm. sind die roten Bildungsbezirke und Megakaryocyten unverändert. Ferner fehlen Zeichen einer vorhergegangenen Hyperplasie der Granulopoese,

also kein rotes Femurmark, keine Hyperplasie oder Linksverschiebung im granulopoetischen Zellbild des Wirbelmarkes. Die essentielle Agranulocytose, die sich klinisch in einem isolierten Fehlen der granulierten Zellen im peripheren Blut und gleichzeitiger Verminderung der Gesamt-leukocyten äußert, ist eine Erkrankung der Myelocyten.

4. In meinem Beobachtungsgut finden sich dann einige *Fälle von Panmyelophthise*, die scharf von den bisherigen beschriebenen Myelophthiseformen abzugrenzen sind.

Zunächst ein Beispiel einer *akuten Myelophthise*.

Fall 3. W. H., 76/37. 2 J., männlich. Nachdem sich der Knabe während 6 Wochen immer matt gefühlt hat, tritt am 12. 6. 37 Schlafsucht und hohes Fieber auf.

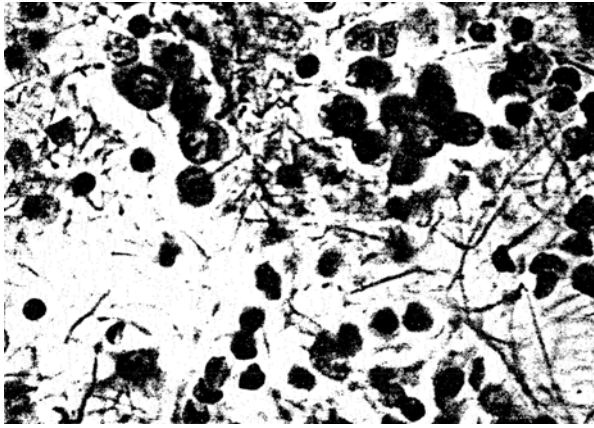


Abb. 6. Akute Myelophthise. Proerythroblastennester, Normoblasten und Fibrinfäden. Obj. Leitz 6L, OK. 10mal.

3 Wochen vor der am 19. 6. erfolgten Aufnahme beginnend wurden täglich $1\frac{1}{2}$ –1 l Ziegenmilch genossen. Bei der Aufnahme war die Leber etwas vergrößert und es wurde folgender Blutbefund erhoben: Hgb. 26%, Erythrocyten 1,22 Mill., Leukocyten 1400. Davon waren 42% große Lymphocyten, 75% kleine und 1% Monocyten. Der Blutbefund änderte sich nur unbedeutend während der Aufnahme bis zum am 22. 6. erfolgten Tode. Die Leukocyten waren jedoch trotz mehrfacher kleinerer Bluttransfusionen auf 400 abgesunken. Das Sternalpunktat (Primärarzt Dr. *Steinbrink*, Innere Abteilung des Wenzel-Hancke-Krankenhauses Breslau), enthielt wenige kernhaltige Zellen, vorzugsweise große Lymphocyten, vereinzelt Erythroblasten. Wichtig erscheint ferner, daß die Thrombocyten im peripheren Blut an Zahl unverändert waren. Bei der am 23. 6. vorgenommenen Sektion fand sich neben einer extremen Anämie jedoch eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese.

Der mikroskopische Knn.-Befund (Abb. 6): Der Markraum ist fast leer, enthält Fibrinmaschenwerk, keine Fettzellen. Örtlich etwas dichter gelagerte Zellen. Hämoctyblasten in Gruppen als Erythrogonien. Die Erythropoese besteht aus Nestern von Proerythroblasten und wenigen Reifungsformen, die letzteren jedoch mit auffallend wenig Hgb. Zellen der Granulopoese werden nicht gefunden. Megakaryocyten nicht vorhanden. Lockere Durchsetzung des Markraumes mit Lymphocyten.

Die Diagnose aus dem Markschnitt muß demnach lauten: Akute Panmyelophthise; hinsichtlich der Erythropoese jedoch nur Reifungshemmung.

Bei diesem Fall ist also schon nach dem klinischen Bild und Sektionsbefund bei Anämie und hämorrhagischer Diathese neben der im Blutbild erfaßten Störung der Granulopoese eine Insuffizienz der Erythropoese und Thrombopoese hinzugekommen, die Bezeichnung Panmyelophthise also am Platze.

Bei genauerer Durchmusterung der Knm.-Schnitte fallen in diesem Fall neben den häufigen Gruppen von Proerythroblasten einzelne Nester großer basophiler Zellen auf, die nach ihrer Form als Hämoeytoblasten zu bezeichnen sind.

Oben zeigte ich, daß sie nach ihrer Lagerung Erythrogenien genannt werden sollen. Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, daß es sich auch in diesem Falle um Erythrogenien handelt, daß also die Erythropoese Störung bei dieser Panmyelophthise im ganzen wohl eine Linksverschiebung, wohl zusammen mit einer Reifungshemmung, aufweist.

Ganz ähnliche Knm.-Veränderungen finden sich in einem nächsten Fall, *Fall 4*, der bereits von Herrn Primärarzt Dr. Steinbrink mitgeteilt worden ist. Deshalb nur ganz kurz den Befund, soweit er zum Verständnis des Knm.-Bildes unbedingt erforderlich scheint:

Die am 17. 5. plötzlich ausgebrochene unklare fieberhafte Erkrankung währte bis zum Tode am 11. 7. Die Blutbildveränderungen waren kurz folgende: Dauernder Hgb.-Stand von ungefähr 40%, bei ungefähr 2,1 Mill. Erythrocyten. Die Leukoeyten sanken von 1000 auf 400 ab, im Differenzbild waren anfangs wenige, zum Schluß keine granulierten Zellen und dementsprechend hohe Prozentzahlen Lymphocyten vorhanden. Die Monoeytenzahl betrug 1–2%, die Thrombocyten kurz vor dem Tode 8000. Bei der Sektion wurde das Bild der Sepsis tuberculosa acutissima, verbunden mit hochgradiger Anämie und hämorrhagischer Diathese gefunden. Interessant ist in diesem Zusammenhang der ausreichende Befund von Megakaryocyten im Sternalpunktat. Der Knm.-Befund unterscheidet sich unwesentlich von dem des vorigen Falles, die Erythropoesezellen fehlen jedoch und wenige granulopoetische Vorstufen sind vorhanden. Die Reticulumzellen sind hochgradig geschwollen und vakuolig. Die zwischen den Zellen liegende homogene rote Masse hat am ehesten Ähnlichkeit mit der als fibrinoide Nekrose beschriebenen Gewebsveränderung. Lockere Durchsetzung mit Lymphocyten. Daneben finden sich im Knm., ebenso wie in allen anderen Organen herdförmige miliare Nekrosen ohne einen Granulationsrandwall, in den Nekrosen massenhaft Tuberkelbacillen.

Die Veränderungen dieses Falles ähneln also hinsichtlich Granulopoese der eben beschriebenen Sachlage. Bei den Thrombocyten ist auffällig der Widerspruch zu dem vorigen Fall und die Anämie hat ihre Ursache in einem Zustand der Erythrophthise.

Gerade die Gegenüberstellung dieser beiden Fälle soll zeigen, daß unter dem Bild der akuten Myelophthise die verschiedenen Systeme des Knm., Granulopoese, Erythropoese und Thrombopoese in verschiedener Kombination an dem phthisischen Prozeß beteiligt sein können. Eine Erklärung für diese wechselnden Zustandsbilder vermag zunächst noch nicht gegeben zu werden.

Besonderes Interesse beanspruchen aber in diesen Fällen (und in denen der Literatur) die kleinen Lymphocyten, die auch lymphoide Zellen in der Literatur genannt werden. Es wäre wohl den Tatsachen Zwang angetan, diese morphologisch als sichere Lymphocyten sich erweisenden Zellen alle örtlich entstanden zu erklären, zumal ich ja früher zeigen konnte, daß die Reizformen des mesenchymalen Knm.-Apparates, zum Teil wenigstens, anders aussehen (Plasmazellen, basophile Reizformen. Es liegt meines Erachtens kein Grund vor, die Lymphocyten anders als mit dem Blut in den Markraum eingeführt aufzufassen. Ihre verhältnismäßig hohe Zahl ist wohl einmal erklärt durch die Hyperämie des Markraumes und zum Teil sicher eine Täuschung insofern, als sie beim Fehlen aller anderen Zellen besonders auffallen.

Die von *Rohr* besonders in den Vordergrund geschobene Reaktion der Reticulumzellen im Knm. bei Myelophthisen und die Behauptung, daß die kleinen lymphoiden Zellen bei Agranulocytose Abkömmlinge des Reticulums seien, muß zwar als Fortschritt gewertet, vom Morphologen doch einer Kritik unterworfen werden. Die Zellen des Markraumreticulums sind im allgemeinen kaum beachtet, und durch die Häufung der kräftig gefärbten Blutbildungszellen schwer zu finden. Immerhin gelingt es dem Geübten leicht festzustellen, daß sie sich um nichts von den Reticulumzellen der Milzfollikel z. B. unterscheiden. Diese Reticulumzellen habe ich in meinen früheren Untersuchungen immer dann beschrieben, wenn Veränderungen deutlich waren: vakuolige Schwellung bei lymphatischer Leukämie, Pigment- und Zellphagocytose bei myeloischer Leukämie oder auch im kindlichen Knm. bei Infektionen. Durchaus möglich erscheint mir ferner eine Fettphagocytose, wenn bei Ausbreitung der Myelopoese z. B. das Fettmark zurückgedrängt wird. Niemals jedoch sah ich eine Umwandlung der Reticulumzellen zu den übrigen von *Rohr* beschriebenen Formen. Dahingegen muß auf ein weiteres Zellsystem neben denen der Granulopoese, Erythropoese und eventuell Thrombopoese aufmerksam gemacht werden: die undifferenzierten Mesenchymzellen (*Herzog, Silberberg* u. a.), die sich von den Reticulumzellen sehr deutlich unterscheiden. Diese Zellen findet man besonders neben den Capillaren und in der Umgebung des Endostes. Die Reizformen dieses mesenchymalen Apparates sind erstens große basophile Zellen, die ich besonders bei schweren Infektionen mit Intoxikationen (Scharlach und ähnlichem) sah, und ferner die plasmacelluläre Reaktion bei Kachexie. In beiden Fällen sind die Reizformen sehr deutlich, fast epithelartig den Capillaren angelagert und schon bei schwacher Vergrößerung dadurch zu erkennen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind auch diese mesenchymalen undifferenzierten Zellen die Stammzellen für die Blutbildung bei heteroplastischem Bildungsweg, entsprechen also ungefähr den Hämosthioblasten *Ferratas*. Von diesen Zellen des undifferenzierten Mesenchyms können, da die Knm.-Plasmazellen von ihnen abzuleiten sind,

auch als besondere Form die kleinen lymphoiden Zellen stammen, einen Beweis für diese Möglichkeit kann man bis jetzt aus den mikroskopischen Präparaten nicht entnehmen.

5. Neben diesen Fällen akuter Panmyelophthise sollen einige Fälle *chronischer Panmyelophthise* mitgeteilt werden, die gleichzeitig zeigen, daß verschiedene Verlaufsformen verschiedene Knm.-Endbilder haben können.

Fall 5. M., 85/36. 16 J., weiblich. Das immer sehr blaß gewesene Mädchen klagt seit Dezember 1935 über Mattigkeit, abnorme Blässe und kommt deshalb zur

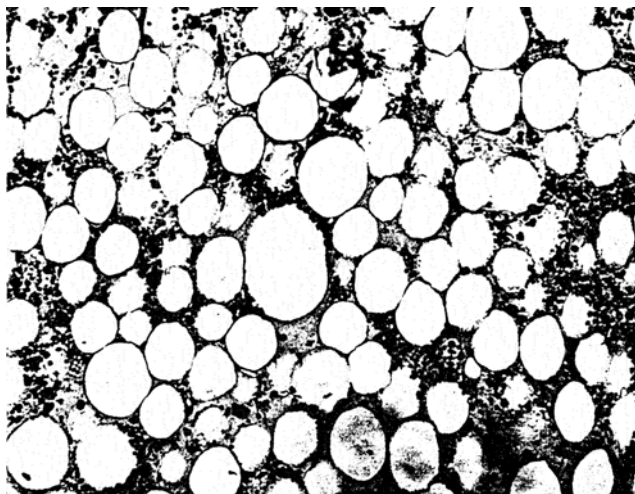


Abb. 7. Chronische Panmyelophthise mit Fettmark und gallertiger Atrophie. Obj. 10mal. Ok. 8mal.

Beobachtung in ein Krankenhaus. Dort wurde als *Blutbefund* erhoben: Hgb. 25%. Erythrocyten 1,28 Mill., Leukocyten 1400; dazu folgendes *Differenzbild*: Segmentkernige 10%, Stabkernige 3%, Lymphocyten 83%, Monocyten 4%.

Bei der Aufnahme am 3. 4. 36 in der Medizinischen Universitätsklinik Breslau (Prof. Gutzeit) war das Differenzbild nur gering verändert: Stabkernige 15%, Segmentkernige 11%, Lymphocyten 72%, Monocyten 2%, Normoblasten 1%. Die Thrombocyten betrugen 21000, die Retieuloocyten 4%₁₀₀.

Bis zu dem am 23. 5. 36 erfolgten Tode stiegen die Hgb.-Zahlen nur gering an trotz mehrerer Bluttransfusionen; die Thrombocyten sanken bis auf 15000 ab, und die Leukocyten bis auf 900.

Klinisch kamen dazu Erscheinungen von hämorrhagischer Diathese.

Bei der Sektion am 24. 5. waren alle Organe hochgradig faul und nicht mehr genauer zu beurteilen. Eine Beurteilung des Knm. ist aus demselben Grunde nur sehr grob möglich. Das Auffallendste ist der ausgedehnte Fettzellbefund im Wirbelmark (Abb. 7). Die Parenchymstränge enthalten nur wenige Zellen und zeigen ausgedehnte gallertige Atrophie, wie sie von Michael beschrieben wurde. Daneben finden sich zahlreiche Bakterien.

Es handelt sich also um eine sich über lange Zeit erstreckende Atrophie des blutbildenden Knm. mit weitgehendem Ersatz durch Fettmark. Die gallertige Atrophie ist wohl als Zeichen einer Erschöpfung zu werten.

Fall 6. M., 405/36. 65 J., männlich. Wenige Tage vor der Aufnahme (Medizinische Universitätsklinik Breslau, Prof. *Gulzeit*) traten Beklemmungen und Druckgefühl über dem Herzen auf, daneben halbseitige Kopfschmerzen und Husten. Die Aufnahme erfolgte wegen hochgradiger Schwäche. Das *Blutbild*: Hgb. 42%, Erythrocyten 2,15 Mill., Leukocyten 5700.

Differenzbild: Segmentierte 56%, Stabkernige 3%, Lymphocyten 36%, Monocyten 5%.

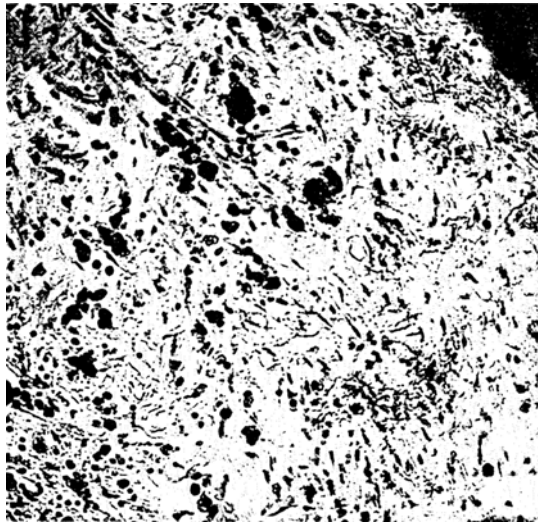


Abb. 8. Chronische Panmyelophthise mit Markfibrose und Hämosiderose. Obj. 10mal, Ok. 8mal.

Trotz Transfusion von Blut sank der Hgb.-Wert auf 31% ab, die Leukocyten betrugen vor dem Tode 1000. — Das Differenzbild hatte sich grundlegend geändert: Segmentkernige 6%, Stabkernige 4%, Lymphocyten 86%, Lymphoblasten 4% (Oxydasereaktion negativ), 1 Plasmazelle. *Im Knm.* (Abb. 8) findet sich ebenso wie in Leber und Milz eine hochgradige Hämosiderose. Im übrigen besteht das Mark aus Fasermark mit zahlreichen Polyblasten. Die Megakaryocyten sind annähernd normal vorhanden, für Erythropoese keine Zeichen, vereinzelt Myelocyten und Metamyelocyten, herdförmige Blutungen.

Dieser Befund unterscheidet sich vom vorigen Fall chronischer Myelophthise wesentlich: im Vordergrund steht die Fasermarkbildung und die Hämosiderose, wobei die Fasermarkbildung ebenfalls als Zeichen einer chronischen Myelophthise gewertet werden muß. Das Bild entspricht also ungefähr dem von *Storti* unlängst mitgeteilten atrophischen Mark bei einem Fall von Erythrämie. Zeichen für extramedulläre Erythropoese waren aber in unserem Falle nicht zu finden, und somit glaube ich

nich berechtigt, diesen Fall als Myelophthise chronischer Art bezeichnen zu dürfen. Die zunächst im Vordergrund stehende Hämosiderose muß wohl als Folge der darniederliegenden Erythropoese, also der Unfähigkeit, den Blutfarbstoff wieder zu Erythrocyten zu verarbeiten (*Askanazy*) angesehen werden.

Fall 7. M., 505/37. 50 J., männlich. Nach Beginn der Erkrankung mit allgemeiner Schwäche im Juli 1937 wurde im Herbst des gleichen Jahres eine hämorrhagische Diathese bei Thrombopenie diagnostiziert. Im Januar 1938 wurde deshalb in der Chirurgischen Universitätsklinik von Herrn Prof. *Bauer* die Milz exstirpiert und nach einer anschließenden Bluttransfusion ein Hgb.-Wert von 58% und 23800 Thrombocyten gefunden. In der nachfolgenden Beobachtung in der Inneren Universitätsklinik (Prof. *Gutzeit*) bestand eine Pleuritis und Bronchopneumonie und am 8. 3. 38 folgender Blutbefund: Hgb. 35%, 1,7 Mill. Erythrocyten, 6200 Leukocyten, 44000 Thrombocyten, 8⁰/₁₀₀ Reticulocyten. Final Hgb. 30%, 1,18 Mill. Erythrocyten, 900 Leukocyten. Vom Milzbefund, der a. a. O. später ausführlich wiedergegeben werden wird, ist auffällig, daß die Sinus drüsenartig erweitert sind, in den Sinuslumen rote und weiße Blutzellen liegen, und daß die Keimzentren der Follikel nur zum Teil Lymphocytenmitosen zeigen, zum größten Teil aber aus einem homogenen hyalinen Gewebe bestehen. Das *Knm.* ist sehr zellarm und fettzellreich. Die Parenchymstränge bestehen fast ausschließlich aus Plasmazellen und wenigen Lymphocyten, daneben finden sich ganz vereinzelt Myelocyten und Normoblasten. Die vakuolig geschwollenen Reticulumzellen enthalten zahlreiche Pigmentschollen.

Die eigenartige plasmacelluläre Umwandlung des Markgewebes muß zunächst von plasmacellulärer Leukämie scharf abgetrennt werden, für Leukämie besteht, ebenso wie für aleukämische Verlaufsform, kein Anhalt. Die andere Frage ist, ob die Plasmazellen lymphoblastischer Art sind, oder als mesenchymale Reizformen (s. oben) angesehen werden müssen.

Eine sichere Entscheidung dieser Frage kann natürlich aus einem Schnittpräparat nicht gegeben werden. Aus den Analogien mit den oben angeführten Veränderungen bei anderen Myelophthisen liegt es jedoch näher, die Plasmazellen als mesenchymale Reizformen, also als histiogene Plasmazellen, zu bezeichnen. Ein Zusammenhang mit der Milzexstirpation besteht nicht, die Konstruktion eines solchen würde eine Spekulation sein.

6. Neben diesen mit deutlichen morphologischen Veränderungen am *Knm.* einhergehenden Myelophthisen werden in der Klinik Fälle von Agranulocytose, extremer Anämie und von Thrombopenie — einzeln oder kombiniert — beobachtet, für die am *Knm.* keine entsprechenden Veränderungen gefunden werden können. Es entspricht diese Kategorie also einer besonderen Form von Agranulocytose nach *Bohr*, wo erst bei genauester Untersuchung des Sternalpunktates eine Linksverschiebung gefunden wird. Zu dieser Frage folgender

Fall 8. M., 503/37. 57 J., männlich. Der am 29. 3. 38 sezierte Mann erkrankte Anfang Dezember 1937 mit Kurzatmigkeit, Blutfleckenausschlag und Kräfteverfall. Im Januar 1938 wurde er bettlägerig, bekam Zahnfleischblutungen und

Blutungen aus der Nase sowie Blutabgang mit dem Harn und Stuhl. Die Ernährung des von Beruf Schiffer gewesenen Mannes war jahrelang vorwiegend Fleisch, Wurst und Brot, erst in letzter Zeit wieder mehr gemischte Kost und Gemüse. Bei der Aufnahme war folgendes *Blutbild* vorhanden: Hgb. 15%, Erythrocyten 0,41 Mill., Leukocyten 4800, Thrombocyten 4000; das *Differenzbild* ergab folgende Werte: Segmentierte 80%, Lymphocyten 20%.

Nach Bluttransfusionen stiegen Hgb. und Erythrocytenwerte gering an, die Reticulocyten betrugen bis zu 16 $\frac{0}{100}$. Der Erythrocytendurchmesser war 8,1 μ . Das von uns beurteilte *Sternalpunktat* ergab: im ganzen normales Mark mit deutlicher Linksverschiebung der Granulopoese (Promyeloocyten und Hämoeytoblasten).

Bei der Sektion dieses Falles fand sich im Femurmark eine geringe Anzahl von kleinen roten Blutbildungsinseln, im übrigen war Fettmark vorhanden, während das Wirbelmark hochrot war. Die *mikroskopische Untersuchung* des letzteren ergibt: Dichte etwas vermehrt, Fettmarkinseln. Ein Lymphfollikel im Schnitt. Hämoeytoblasten sehr zahlreich, zum großen Teil in Nestform als Erythrogonien. Granulopoese: deutliche Linksverschiebung mit zahlreichen Promyeloocyten, letztere besonders am Endost und periarteriell, also im Bereich der Bildungszone; im ganzen ein metamyeloeytäres Mark. Erythropoese: in Nestform angeordnet mit zahlreichen Proerythroblasten, zum Teil in Mitose, polychromatischen Erythroblasten und Normoblasten in sehr großer Zahl. Megakaryocyten fehlen. Pericapillär finden sich basophile, toxische Reizformen des Mesenchyms.

Der Fall zeigt also, daß die gesteigerte und sogar linksverschobene rote und weiße Blutbildung nicht zu einer entsprechenden Veränderung im peripheren Blut geführt hat, daß sogar eine Leukopenie und hochgradige Anämie sowie Thrombopenie vorhanden ist. Hinsichtlich der Erythropoese ergibt auch die Auszählung der Reticulocyten im peripheren Blut, daß vorübergehend vermehrte Ausschwemmung von roten Blutzellen stattgefunden hat, daß aber für Leukocyten und Erythrocyten der Zustand der hochgradigen Ausschwemmungshemmung vorliegt. Hinsichtlich der Thrombopenie ist weiter interessant das Fehlen der Megakaryocyten, die ja von der Mehrzahl der Untersucher mit großer Wahrscheinlichkeit für den Menschen als hauptsächliche Thrombocytenlieferanten angesprochen werden müssen (Watzka, Hittmair, dort Literatur!). Die auch im Knm. vorhandenen Blutungen sind Teilerscheinung der allgemeinen hämorrhagischen Diathese. Überblickt man noch die weiteren eigentümlichen Befunde: die Linksverschiebung der Erythropoese und Granulopoese und die Reizformen des undifferenzierten Mesenchyms, so verwirrt sich das Bild weiter, eine Deutung der Veränderungen ist bis heute unmöglich. Auch die anderen untersuchten Organe, besonders die Milz, ergeben keinen wesentlichen pathologischen Befund.

Ergebnisse.

Die mitgeteilten Fälle als Beispiele verschiedener Knm.-Insuffizienzen zeigen deutlich die Mannigfaltigkeit der Veränderungen, die als *Myelophthisen* besprochen und in Beziehung zu dem klinischen Bild gebracht wurden.

Überblickt man noch einmal die zahlreichen verschiedenen Befunde, so müssen folgende Gruppen von Myelophthisen unterschieden werden:

1. Die reine Agranulocytose, bei der als Ursache der Veränderungen des peripheren Blutbildes im Knm. eine Reifehemmung nur des granulopoetischen Systems gefunden wird, insbesondere eine Unfähigkeit der Myelocyten zur Bildung reiferer Formen. Es ist dabei hervorgehoben worden, daß zur normalen Granulopoese der normale Myelocytenvorrat ausreicht und nur an diesen Veränderungen, Ausbleiben des proteolytischen Fermentes, Fehlen der Ausreifung zu Metamyelocyten, erkannt werden können.

2. Die als Erschöpfungsmyelophthise beschriebene Veränderung beruht auf einer Erschöpfung der ehemals gesteigerten nach links verschobenen Granulopoese bei schweren Infektionen, die Infektion bildet also das Primum der Erkrankung. Es ist gezeigt worden, daß besonders im Vergleich zu den Serienuntersuchungen am kindlichen Knm. bei Infektionen auch aus dem Knm.-Endbild einer solchen Erschöpfungsmyelophthise Schlüsse auf die Pathogenese der Veränderungen gezogen werden können. Die vorherige Steigerung und Linksverschiebung der Myelopoese kann bei diesen Fällen besonders deutlich erkannt werden, schon makroskopisch an der Einbeziehung des Femurmarkes in die Myelopoese, einer Veränderung, die ja nur bei Steigerung der Myelopoese beobachtet wird. In diesem Zusammenhang erscheint es notwendig, darauf hinzuweisen, daß, wie bereits *Schmorl* in einer Diskussionsbemerkung auf dem Pathologentag 1930 sagte, nur aus dem Wirbelmark in allen Fällen von Knm.-Veränderungen Schlüsse gezogen werden können, denn nur dieses ist dauernd und am längsten Ort der Myelopoese. Diese Tatsache, die auch von mir in früheren Arbeiten betont worden ist, erscheint auch wichtig für alle Untersuchungsbefunde am Sternum. Das Sternum scheint, worüber allerdings noch systematische Untersuchungen anzustellen sind, eine Zwischenstellung zwischen dem fakultativ myelopoetischen Femurmark und dem obligatorisch myelopoetischen Wirbelmark einzunehmen.

3. An 2 Fällen von akuter Myelophthise wurde das mikroanatomische Markbild als ein akuter Zerfall der 3 verschiedenen Knm.-Systeme aufgezeigt und betont, daß die 3 Systeme gemeinsam, oder jeweils 2, versagen können. Mikroanatomische Anhaltspunkte sind einmal die fibrinoide Nekrose der Markzellen, die Fibrinfäden im Markraum und das Fehlen der spezifischen Knm.-Elemente, zum anderen das Vorherrschen von Lymphocyten. Die letzteren herrschen wahrscheinlich nur relativ vor, denn ausgedehnte Blutungen in den Markraum eines im Differenzbild rein lymphocytären Blutes müssen zu dieser scheinbaren Vermehrung der Lymphocyten im Knm. führen. Eine Entscheidung über die Herkunft der Lymphocyten aus dem Reticulum bleibt zunächst offen, die

Möglichkeit ihrer Abstammung aus dem Mesenchym muß in Erwägung gezogen werden.

4. Die chronischen Myelophthisen zeigen verschiedenste Umwandlungen des Knm., die vielleicht nur als Spielarten oder als Stadien ein und der gleichen Veränderung aufgefaßt werden können. Einmal findet sich nämlich eine ausgedehnte Fettmarkumwandlung des Wirbelmarkes, beim anderen Mal eine Fasermarkbildung und endlich eine plasmacelluläre Umwandlung des Markes. Bei diesen verschiedenen Formen unterscheiden sich die Blutbilder ebenfalls wieder durch die verschiedene Kombination der aplastischen Zellsysteme; bestimmte Beziehungen zu diesen Blutbildveränderungen können aus dem Knm. aufgefunden werden. Schwierig und zunächst ungeklärt ist nur die Beziehung der Knm.-Veränderungen zu der Thrombopenie, wobei eine Entscheidung deshalb unmöglich ist, weil bis heute die Plättchengenese noch ganz im offenen ist. Selbst *Hittmair* hat in seiner Zusammenstellung von über 1000 Literaturangaben ja unlängst betont, daß in den letzten 10 Jahren ein eigentlicher Fortschritt in diesem Schmerzensgebiet der Hämatologie nicht erzielt werden konnte.

5. Bei einem letal endenden Fall von Ausschwemmungshemmung bei linksverschobenem hyperplastischem Knm.-Bild konnte durch den Morphologen bestätigt werden, daß die vom Kliniker immer wieder behauptete Ausschwemmungshemmung tatsächlich besteht. Auch diese bestätigte Ansicht wurde als Annahme vom Pathologen bereits diskutiert (*Sternberg*).

Literaturübersicht.

Bei dem geschilderten Versuch, die Myelophthisen nach Veränderungen am Knm. einzuteilen, weicht meine Darstellung bewußt von allen bisherigen Untersuchungen (mit Ausnahme der kurzen Mitteilung von *Greenwald*) über dieses Gebiet ab, denn die bisherige Kasuistik versucht immer wieder das pathologisch-anatomische Bild mit der bisherigen klinischen Nomenklatur in Übereinstimmung zu bringen (*Bock* und *Wiede*).

Diese Erscheinung ist eine der Hämatologie eigene und geschichtlich begründete. Die Hämatologie ist nämlich zunächst ein Forschungsgebiet der Klinik gewesen; und so erscheint es nur natürlich, daß auch von der Klinik die Nomenklatur aufgestellt worden ist, und der Pathologe hat gewissermaßen nur mit seinem Sektionsbefund dieses System zu unterbauen versucht (vgl. *Jagic* und *Fleischhacker*). Es kam mir deshalb darauf an, ähnlich allen anderen Gebieten der speziellen Pathologie, zunächst ein morphologisches System der Myelophthisen aufzustellen, und in diese Gliederung die klinischen Bilder einzureihen. Am besten stimmen wohl die klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die reinen Formen der Agranulocytose überein, erklärlich dadurch, daß ja die Agranulocytose in der Zeit der Anwendung der Sternalpunktion

entdeckt worden ist. Es ist deshalb eine weitere Frage, wie weit nun Sternalpunktion und Schnittbild bei den Myelophthisen sich decken, und somit die Sternalpunktion als brauchbare Methode der anatomischen Knm.-Forschung auch vom Morphologen anerkannt werden kann. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die Einteilung der Agranulocytosen durch *Rohr*, so können die Sektionsbefunde nichts aussagen über die dritte Gruppe, die, wie der Verfasser angibt, nicht zu einer Sektion kommen. Bei den beiden ersten Gruppen *Rohrs* sind Punktionsbefund und Schnittbild recht gut in Übereinstimmung zu bringen. Bei diesen beiden Gruppen handelt es sich entsprechend dem klinischen Blutbild um eine essentielle Agranulocytose, im Knm. entsprechend um das Versagen der Reifung von Myelocyten. Die Myelocyten werden deshalb basophil vorgefunden. Myeloblasten, also eine Linksverschiebung, werden bei dieser Form nicht beobachtet. Hierher gehören auch die Beschreibungen von *Petri*, die wie auch ich die ungranulierten Myelocyten als charakteristische Zellen angibt, und der Fall von *Young* mit einem sehr ähnlichen Knm.-Befund. Die ausgezeichneten Untersuchungen mit Auszählung der Zellen von *Custer* und die Fälle von *Darling*, *Parker* und *Jackson* gehen auf die Agranulocytoseveränderungen im Knm. an Hand zahlreicher Fälle genauer ein, und kennen auch Fälle mit „Stammzellhyperplasie“, die auch in guten Bildern belegt werden. Danach scheint es sich um Veränderungen ähnlich den *Müllerschen* bei Typhus abdominalis zu handeln, nämlich Auftreten von „Myeloblastenmark“: es besteht dabei das typische Bild der Agranulocytose. Die letzteren Autoren nennen diese Veränderung des „Stammzelleumarkes“ bei Agranulocytose „granulocytic anaknesis“. Eine Übereinstimmung besteht zwischen meinem Fall 7 mit der weitgehenden plasmacellulären Umwandlung des Knm. und dem in Abb. 2 bei *Darling* u. a. wiedergegebenen Fall, der also auch den chronischen Myelophthisen zuzurechnen wäre. Die Abb. 3 von *Darling* gibt deutlich das Knm.-Bild einer Ausschwemmungshemmung wieder.

Die meisten in der Literatur sonst beschriebenen Fälle von Myelophthisen sind außer denen aus der Schule von *Schultz* und den bei *Schultz* sezierenden Pathologen (*Lion*, *Versé*, *Koch*, *Rotter*, *Schnaase*) kombinierte Systemmyelophthisen, befallen also nicht nur das granulopoetische System. Bei diesen mitgeteilten Befunden ist es nun trotz Sektionsbefundes schwer, eine Gegenüberstellung mit meinen Fällen zu erreichen, weil die meisten Untersucher nur das Femurmark verwendeten und gerade dieses nur bedingt Einblick in die Knm.-Veränderungen gewährt. Um aus der Fülle der Veröffentlichungen nur einige, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, herauszugreifen, erscheinen mir wichtig die Fälle z. B. von *Nachtnebel*. Die beiden ersten Fälle dieser Veröffentlichung sind chronische Myelophthisen mit ausgedehnter Fettmarkumwandlung, wenigen Normoblasten, und keinen granulierten Zellen

im Knm. Der dritte Fall von *Nachtnebel* ist eine Erschöpfungsmyelophthie nach schwerer Sepsis, wie der Verfasser ja selbst richtig erkannte. Das Knm. war nämlich zellreicher als normal (er meint damit fettzellärmer), Erythroblasten waren in ziemlich großer Anzahl vorhanden, die Granulopoese war deutlich linksverschoben. Die beschriebenen Plasmazellen sind als toxische Reizformen aufzufassen. Ebenso ist der Fall von *Fitz-Hugh* und *Krumphaar* eine Erschöpfungsmyelophthie mit Linksverschiebung der Granulopoese und blutbildendem Femurmark.

Die Veröffentlichungen von *Uffenorde*, der geschädigte Myeloblasten und Myelocyten beschreibt, ist wohl auch als Erschöpfungsmyelophthie zu bezeichnen. Auch die Arbeit *Oppikofer*s berücksichtigt das Femurmark, aber trotzdem erscheint der Fall 3 als essentielle Agranulocytose: das hervorstechende und einzige Krankheitssymptom ist nämlich die extreme Leukopenie. Die beschriebenen Myeloblasten sind sicher als ungranulierte Myelocyten aufzufassen. Die beiden ersten Fälle können nicht mit Sicherheit in mein System eingegliedert werden.

In der Literatur ist dann weiterhin der Versuch gemacht worden, Myelophthisen vom plastischen und aplastischen Typ zu unterscheiden. Besonders *Kahane* nahm eine solche Einteilung vor, je nachdem, ob die Granulopenie ein atrophisches oder ein zellreiches Knm. zeigte.

Auch *Thompson*, *Richter* und *Edwall* glauben an einer solchen Einteilung festhalten zu müssen; zu dieser Arbeit hat dann *Krumphaar* als Herausgeber der *American Journal of Medical Sciences* eine Unterscheidung folgender Art vorgeschlagen:

1. Die aplastische Anämie ohne Regenerationszeichen im Blut und Knm.,
2. die pseudoaplastische Anämie mit cellulärem Knm.,
3. die progressive Hypocythämie mit Zeichen der Regeneration im Blut und Knm.

Auch *R. C. Beck* fand bei Agranulocytose aplastisches, normales und hyperplastisches Knm.

Ich glaube in meinen Ausführungen und mit meinen Fällen gezeigt zu haben, daß diese Unterschiede im Knm.-Verhalten sich zwanglos erklären lassen: aplastisches Mark ist das Zeichen einer akuten oder chronischen Myelophthie, das normale und hyperplastische Mark der Literatur ist entweder der Befund einer Erschöpfungsmyelophthie oder einer Ausschwemmungshemmung, was im Einzelfall mit den geschilderten Kriterien leicht zu trennen ist. Ja, es kann sogar wie im Fall *Gerlach* eine aleukämische Myelose zum Bilde der Myelophthie führen.

Der Fall *Strumias* zeigt, daß bei einer Verdrängungsmyelophthie durch lymphatische Leukämie leukämische und aleukämische Perioden vorhanden sein können.

Brocher faßt die Agranulocytose als eine extreme Leukopenie bei Erschöpfung des blutbildenden Apparates auf. Seine Annahme entspricht also meiner Erschöpfungsmyelophthie.

Im Rahmen dieser Untersuchung soll nicht eingegangen werden auf die Ätiologie der Myelophthisen, jedoch eines Befundes besonders gedacht werden. In dem zweiten Fall von akuter Myelophthise war eine Tuberculosis acutissima zu beobachten, und *Steinbrink* hat bei der Veröffentlichung dieses Falles bereits zu dem Zusammenhang Infektion und Knm.-Veränderung Stellung genommen. Meine Ansicht deckt sich mit derjenigen *Steinbrinks* im wesentlichen, d. h., die Tuberkulose ist wohl die Ursache des akuten Knm.-Zusammenbruches. *Steinbrink* hat auch die einschlägige Literatur darüber zusammengestellt (besonders *Siegmund, Kriech* und *Hein*).

In derselben Weise, d. h. primäre Infektion und akuter Knm.-Zusammenbruch als Folge davon, muß das Auftreten einer Panmyelophthise bei Typhusvaccinebehandlung erklärt werden. Es ist nämlich bekannt, daß die Typhuserkrankung zu einem reaktionslosen Untergang herdförmiger Art im Knm. führt (*Fränkel, Hartwich, Müller*). *Schur* u. a. haben einen derartigen Fall von Auftreten einer kombinierten Myelophthise nach Behandlung mit Typhusvaccine beschrieben.

Zusammenfassung.

Es wird der Versuch unternommen, die verschiedenen Formen der Myelophthisen nach der Knm.-Veränderung einzuteilen, und diese morphologischen Befunde in Beziehung zu setzen zum klinischen Bild. Dabei werden folgende Gruppen unterschieden:

1. Die essentielle Agranulocytose ist eine Reifehemmung der Myelocyten.

2. Als Verdrängungsmyelophthise wird die Atrophie des myeloischen Gewebes bei leukämischen und ähnlichen infiltrativen Prozessen bezeichnet.

3. Die Erschöpfungsmyelophthise ist das Darniederliegen der Myelopoese nach vorheriger Steigerung bei schwerer Infektion.

4. Die akute Myelophthise ist ein plötzlicher Zusammenbruch des blutbildenden Knm. ohne vorherige Hyperplasie bei verschiedenen ursächlichen Erkrankungen (z. B. einigen Infektionskrankheiten).

5. Die chronische Myelophthise wird in verschiedenen Formen im Knm. als Fettmarkumwandlung, als Markfibrose, und als plasmacelluläre Umwandlung beschrieben.

Auf die Ätiologie der Myelophthisen ist in dieser Untersuchung nicht eingegangen worden.

Die Einteilung der Agranulocytosen nach *Rohr* mit Hilfe der Sternalpunktion wird auf Grund der morphologischen Knm.-Untersuchung bestätigt. Es wird auf die Wichtigkeit der Methodik bei der Untersuchung obligatorisch myeloopoetischen Gewebes hingewiesen.

Literaturverzeichnis.

- Anselmino, K. J.*: Virchows Arch. **262**, 766 (1926). — *Askanazy*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. I/2. — *Beck, R. C.*: Arch. int. Med. **52**, 239 (1933). — *Binder, L.*: Klin. Wschr. **1937 I**, 538. — *Bock, H. E.* u. *Wiede*: Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 7 (1930). — *Brocher, J. E. W.*: Ann. d'Anat. path. **11**, 585 (1934). — *Custer, R. P.*: Amer. J. med. Sci. **189**, 507 (1935). — *Darling, R. C.*, *F. Parker* and *H. Jackson*: Amer. J. Path. **12**, 1 (1936). — *Ederle, W.* u. *G. Esche*: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 179 (1934). — *Fitz-Hugh, Th.* and *E. B. Krumphaar*: Amer. J. med. Sci. **183**, 104 (1932). — *Fraenkel, E.*: vgl. Wienbeck b). — *Gerlach*: Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1101. Der gleiche Fall klinisch: *Henschen* u. *Jetzler*: Z. klin. Med. **128**, 343 (1935). — *Greenwald, H. M.*: J. of Pediatr. **3**, 117 (1933). — *Harwich*: vgl. Wienbeck b). — *Helly*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. I/2. — *Herzog, G.*: Zit. nach Silberberg. — *Hittmair, A.*: Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 50 (1938). — *Jagic, N. v.* u. *H. Fleischacker*: Med. Klin. **1938 I**, S. 400, 436. — *Jochmann*: Fol. haemat. (Lpz.) **7**, 199 (1909). — *Kahane*: Sang **1933**, H. 9. — *Klima, R.* u. *H. Seyfried*: Med. Klin. **1937 I**, 400. — *Koch*: Verh. dtsch. path. Ges., 25. Tagg. **1930**, 53. — *Kriech, H.* u. *F. Hein*: Klin. Wschr. **1935 I**, 781. — *Maximow, A.*: a) v. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. II/1. b) Beitr. path. Anat. **82** (1929). — *Michael, P.*: J. of Path. **33**, 533 (1930). — *Müller, E. F.*: Hirschfeld-Hittmairs Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/2. *Nachtweil, E.*: Beitr. path. Anat. **92**, 157 (1933). — *Nägeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — *Oliveira, G. de*: Virchows Arch. **296**, 264 (1935). — *Oppikofer, E.*: Beitr. path. Anat. **85**, 165 (1930). — *Petri, E.*: Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 1017. — *Rohr, K.*: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 460. — Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 305 (1936). — *Rotter, W.*: Virchows Arch. **258**, 17 (1925). — *Schnause, M.*: Klin. Wschr. **1928 II**, 2342. — *Schmorl, G.*: l. c. Koch. — *Schur, H.*: Med. Klin. **1934 I**, 504. — *Silberberg, M.*: l. c. Müller. — *Steinbrink, W.*: Med. Welt **1938**, H. 11. — *Sternberg*: l. c. Koch. — *Storti, E.*: Zbl. inn. Med. **1936**, 985. — *Strumia, M. M.*: Amer. J. med. Sci. **187**, 826 (1934). — *Thompson, Richter* and *Edcull*: Amer. J. med. Sci. **187**, 77 (1934). — *Uffenorde, H.*: Virchows Arch. **287**, 555 (1930). — *Watzka, M.*: Verh. anat. Ges., 45. Tagg. **1937**, 47, 273. — *Wienbeck, J.*: a) Verh. dtsch. path. Ges., 30. Tagg. **1937**, 375. — b) Beitr. path. Anat. **101**, 268 (1938). — c) Fol. haemat. (Lpz.) **60** (im Druck). — *Young, C. J.*: Brit. med. J. **1937 II**, 105.

Die klinische Literatur findet sich bei *P. Plum*: Clinical and experimental investigations in agranulocytosis with special reference to the etiology. London: H. K. Lewis & Co. 1937.