

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses zu St. Georg, Leipzig.
[Direktor: Prof. Dr. W. Schopper].)

Über das Auftreten von Riesenzellen bei Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates.

Von

Dr. med. Hasso Eßbach,
Oberarzt am Institut.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. März 1939.)

Myelosen, die eine reichliche Durchsetzung der inneren Organe mit megakaryocytenartigen Riesenzellen aufweisen, sind seltene Krankheitsbilder. Sie wurden bisher nur von *Barth*, *Körner*, *Dubinskaja* und *Matthaeus* beobachtet. An Hand eines eigenen Falles, einer subakuten aleukämischen Myelose, soll das Auftreten solcher Riesenzellen in den verschiedenen Organen, ihre Entstehung und weitere Entwicklung untersucht werden. Dabei sollen einige verwandte, ebenfalls mit Entwicklung extramedullärer Megakaryocyten einhergehende Krankheitsbilder zum Vergleich herangezogen werden, wie sie von *Michaelis*, *Ewald*, *Pentmann*, *Goldschmid*, *Letterer*, *Ugriumow*, *Abrikossoff* u. a. beschrieben worden sind.

Die unseren Fall, eine 59jährige Frau, betreffenden klinischen Daten entnehmen wir der uns von Herrn Prof. *Seyfarth*, dem leitenden Arzt der medizinischen Abteilung unseres Krankenhauses, in freundlicher Weise überlassenen Krankengeschichte.

Familienvorgeschichte: Vater an Rückenmarksleiden, 7 Geschwister als Kleinkinder gestorben. *Eigene Vorgeschichte:* Vor 13 Jahren vom Ehemann syphilitisch infiziert. Behandelt bis seronegativ. *Jetzige Erkrankung:* Seit 5 Monaten allgemeines Krankheitsgefühl und zunehmende Blässe. Zuletzt erfolglose Badekur. Kurz vor Aufnahme in die Klinik einmal heftiges Nasenbluten, große Hinfälligkeit und zeitweise drückende Schmerzen in der Lebergegend und im Darm. *Befund:* Aus dem klinischen Status seien nur die von der Norm abweichenden Befunde notiert: ziemlich fettleibige Frau. Haut und Schleimhäute sehr blaß. (Keine typische Pernicioskaze.) Pupillen zeigen nur etwas träge Lichtreaktion. Herz mäßig nach rechts und links verbreitert. Systolisches Geräusch über den Ostien. Etwas Druckschmerz im Oberbauch. *Blutstatus:* Erythrocyten 1900000, Hb. 42%, Index 1.1. Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, Normoblasten. Leukozyten 7200. Segmentkernige 38%. Jugendliche 2%. Myeloblasten 2%. Lymphozyten 23%, Monozyten 3%, Lymphoblasten (?) 33% (die wohl auf Grund des Verlaufes und der Obduktionsbefunde als Myeloblasten anzusehen sind). Blutsenkung 40/57 mm Hg. Seroreaktionen sämtlich negativ. Bilirubin 0,2 mg-%. Kreatinin 2,2 mg-%. Temp. um 36,5°. Fraktionierte Magenausheberung ergibt histaminrefraktäre Achylie. Benzidinprobe im Stuhl negativ. Röntgenuntersuchung

des Magendarmkanals zeigt völlig normale Verhältnisse. Diagnose: *Anæmia perniciosa*. *Verlauf*: Lebertherapie versagt. 7 Bluttransfusionen. Keine Besserung. Diagnose wird fallen gelassen. Es entwickelt sich eine Zahnfleischgangrän. Die Extraktion der dortigen Zähne ergibt Wurzelgranulome. Trotzdem weiteres Umsichgreifen der Gangrān. Temp. um 38,5°. Im Blutbild kein Anhalt für Agranulozytose. Auf Grund des Verdachtes einer latenten Lues: Salvarsankur von insgesamt 1,8 NeoS. intravenös. Wird schlecht vertragen. Ein infolge der Bluttransfusionen mit Vorsicht zu bewertendes Zwischenblutbild zeigt: Leukocyten 11200, Myeloblasten 5%, Myelozyten 8%, Segmentkernige 57%, Stabkernige 3%, Jugendliche 5%, Lymphocyten 15%, Monocyten 6%. — Sehr rasch entwickelt sich weiterhin ein schweres septisches Krankheitsbild, das zum Tode führt.

Diagnose: Schwere Anämie vom Typus der Pernicosa. Gangrān der Mundhöhle. Sepsis. Kreislauftinsuffizienz.

Die Sektion (SN 4/36) ergibt makroskopisch folgende Befunde:

Mittelgroße Leiche einer 59jährigen Frau von pyknischem Habitus. Unterhautfettgewebe stark entwickelt. Haut blaß. Geringe Ödeme der Beine. *Kopf*: Mundhöhle: Molaren im rechten Oberkiefer fehlen. An deren Stelle eine mit mißfarbenen, nekrotischen Gewebssetzen belegte Wundhöhle. Zungenoberfläche rauh. Zungengrundfollikel stark vergrößert. Tonsillen zerklüftet, 2,7:1,5:1,2 cm. Tonsillenkrypten und Zungenbalgdrüsen grünlich verfärbt. Auch die Rachenschleimhaut, besonders im Sinus pyriformis, zeigt mehrere bis 0,5 cm große, zentral grünlich verfärbte Schwellungen der lymphatischen Apparate. *Hals*: Schilddrüsenlappen beide etwas vergrößert, derb, von zahlreichen derben Kolloidknoten durchsetzt. In den Kehlkopftaschen stark geschwollenes, grünlich verfärbtes lymphatisches Gewebe. Supraklavicular-, Kieferwinkel- und Halslymphknoten, besonders rechts stark vergrößert. Die einzelnen Knoten etwa 2:1,5:1,5 cm, scharf abgegrenzt, mit glatter Kapsel und markigem, gleichmäßig graugelblich bis grau-grünlich gefärbtem Parenchym. *Brust*: In der linken Pleurahöhle $\frac{3}{4}$ Liter trübe Flüssigkeit. Pleurablätter hier matt und stumpf. Lungen ziemlich groß, schwer und wenig lufthaltig. Von der Schnittfläche, besonders der Unterlappen, reichlich schaumig-blutig-seröse Flüssigkeit abstrechbar. Bifurkations- und Hiluslymphknoten mäßig vergrößert, weich. Parenchym schwarz-grau gefleckt. Im Epikard milchweiße, feinfleckige Verdickungen. Herzhöhlen erweitert. Myokard weich, schlaff, hellbraun-rot. Paraaortale Lymphknoten kirschgroß, fest, ihre Schnittfläche glatt und grauweiß. *Bauch*: Etwa 1 Liter leicht getrübte, gelbe Flüssigkeit. Einzelne Inguinallymphknoten kleinkirschgroß, peripher markig, zentral von Fettgewebe durchsetzt. Magenschleimhaut samtartig geschwollen, mit reichlich Schleim bedeckt. *Peyersche Platten* des Dünndarms sämtlich vergrößert, verdickt, ihre Grübchen grünlich verfärbt. Appendixwandungen stark verdickt, fest, von grau-weißlicher Farbe. Mesenterium im ganzen stark verdickt, derb-elastisch und steif. Am Darmansatzrand massenhaft eng gelagerte, erbs- bis haselnußgroße, in mehreren Reihen maiskolbenartig angeordnete Knoten. Auf dem Einschnitt zeigen diese grauweißliches, markiges Gewebe, welches sich in den Peritonealüberzug des Mesenteriums und des Darmes fortsetzt. Das große Netz hängt schürzenartig herab und ist am unteren Ende auf beiden Seiten strangartig mit den Bauchdecken verwachsen. Es ist durch zahllose, erbs- bis haselnußgroße, derbe Knoten diffus verdickt und in ein brettartiges, hartes Gebilde umgewandelt. Schnittfläche der Knoten glatt, grauweißlich. *Milz*: 13:8:6 cm, 290 g. Kapsel bis auf einige fleckige Hyperärien im allgemeinen blutarm. Follikel sehr zahlreich, klein und unscharf begrenzt. *Leber*: 24:17:10 cm, 1535 g, in der Kapsel einige linsengroße Verdickungen Läppchenzeichnung deutlich, Zentren dunkelrot, Peripherie blaßgelblich verfettet. Konsistenz weich und brüchig. Am Leberhilus in Umgebung der Gallenwege, besonders am Gallenblasenbett, ferner am Ductus cysticus grauweißliche, knollige,

bis 0,7 cm dicke Gewebeinlagerungen, durch welche der Ductus cysticus gedrückt wird. Diese Wandverdickungen begleiten die Gallenwege und Pfortaderäste vom Hilus aus ins Leberparenchym, so daß das Glissonsche Gewebe in Hilusnähe als 5—12 mm dicker, weißlicher Strang hervortritt. Die Umgebung der Pfortaderäste ist zart. *Nieren*: Fettkapsel stark ausgeprägt. Oberfläche glatt, hellrot, stark grauweißlich gefleckt. Die Rinde ist durchsetzt von zahlreichen hanfkorn- bis bohnengroßen, zum Teil konfluierenden, blaßgelblich-rötlichen, knotigen Einlagerungen. Die Herde erstrecken sich nur wenig ins Mark. Nierenbecken- und Ureterenwand und -schleimhaut derb und verdickt durch die gleichen, jedoch mehr flächenhaften Infiltrationen. *Uterus*: 10:6:4 cm groß, Wanddicke im Fundus 3 cm. Die Schnittfläche zeigt verwaschene Struktur. Rechte Tube über 1,2 cm

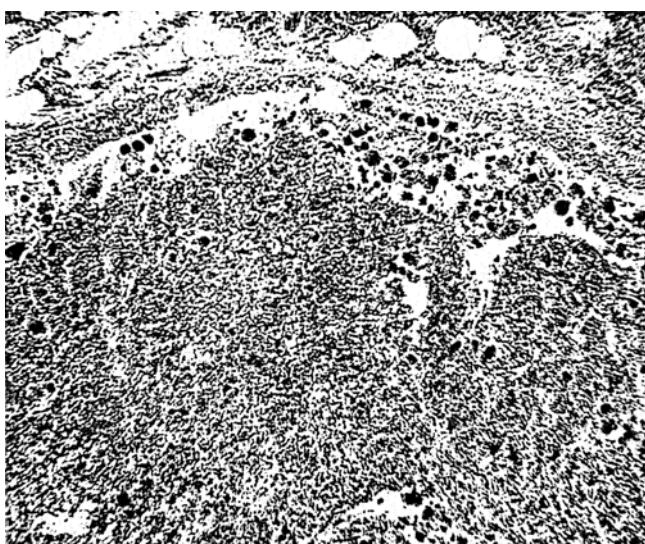


Abb. 1. Lymphknoten. Riesenzellen in Rand- und Marksinus. H.E. Vergr. 55fach.

dicke. Die Verdickung betrifft hauptsächlich das Peritoneum. *Wirbelmark*: blaßgrau-rötlich. *Femurmark*: gelbgrau. Compacta des Femur über 1 cm dick, sehr hart und spröde. — Alle nicht erwähnten Organe und Gewebe zeigten außer allgemeiner Anämie makroskopisch keine Abweichungen von der Norm.

Mikroskopische Befunde. Im Ausstrich des *Leichenblutes* scheinen die Leukozyten etwas vermehrt. Differentialbild: Myeloblasten 9%, Promyelocyten 8%, Myelocyten 10,5%, Jugendliche 2,5%, Stabkernige 1,5%, Segmentkernige 11,5%, Lymphocyten 53,5%, Monocyten 3,5%.

Knochenmark aus Oberschenkel und Wirbelsäule. Fast reines Zellmark. Ver einzelt Fettzellen. Zum Teil ist das Mark fibrös umgewandelt. Die reinen Zellmarkabschnitte bestehen aus Leukozyten und Myelocyten, zum Teil mit starkem Kernzerfall. Außerdem finden sich große indifferente einkernige Markzellen und kleine Riesenzellformen. Typische große gut erhaltene Megakaryocyten sind im Femurmark nur vereinzelt, im Wirbelmark reichlicher vorhanden. Im homogenen Protoplasma dieser Riesenzellen liegen polymorphe Kerne, zum Teil plump mißgestaltet und pyknotisch. In den fibrösen Abschnitten sind die Gewebsspalten von Leukozyten durchsetzt. Vielfach sind mit Hämosiderin beladene Zellen eingestreut.

Lymphknoten verschiedener Regionen. Struktur völlig umgebaut. Lymphknötchen nicht mehr erkennbar. Dagegen treten die Rand- und Marksinus schon bei schwacher Vergrößerung deutlich durch reichlichen Gehalt an Riesenzellen hervor (Abb. 1 und 2). Bei 50facher Vergrößerung finden sich stellenweise 150 Stück im Blickfeld. Ihre Größe ist sehr verschieden, bis zu 100 μ im Durchmesser. Ihr Protoplasma ist opak, enthält zahlreiche ovale, etwa 15 μ im Durchmesser große Einzelkerne. Vielfach finden sich jedoch auch solide bizarre, sehr chromatinreiche Kerne. Daneben enthalten sie im Protoplasma ein- bis mehrere gelapptkernige,

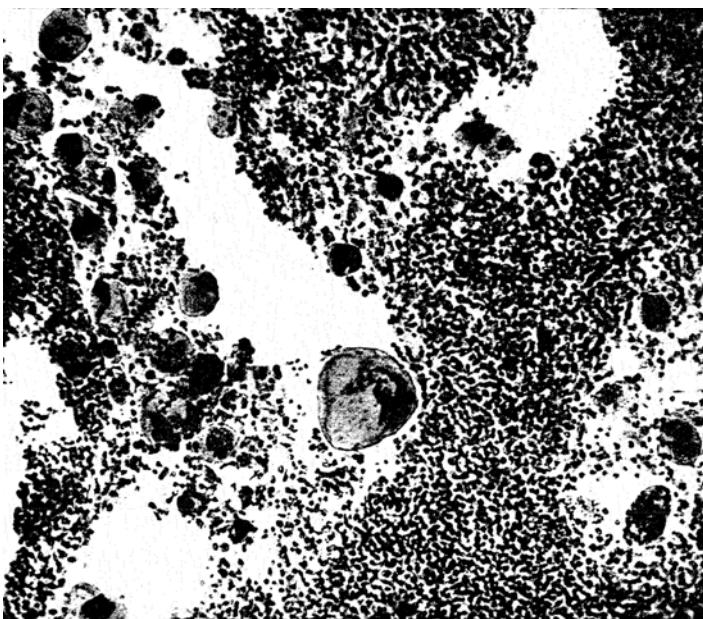


Abb. 2. Lymphknoten. Riesenzellen im Marksinus. Teils im Verband der Uterzellen liegend. Die frei im Sinus gelegenen Riesenzellen zeigen meist kugelige Zellformen. H.E. Vergr. 165fach.

vereinzelt noch oxydasepositive Leukozyten. Reichlich liegen auch Riesenzellen diffus eingestreut im Parenchym. In den Sinus finden sich außerdem blutpigmentbeladene sternförmige Zellen sowie sehr zahlreiche, oft fleckförmig gehäuft Leukozyten. Das übrige Gewebe der Lymphknoten besteht aus vorwiegend rundkernigen Zellen, die in ihrer Kerngröße wechseln. Bei Oxydasereaktion enthalten besonders die großen von ihnen reichlich positive Granula. Auch die Lymphknotenkapsel und das interstitielle Bindegewebe sind von myeloischen Zellen infiltriert.

Milz. Außerordentlich zellreich. Lymphknötchen meist klein und dicht. Keimzentren sehr gering ausgebildet. In der roten Pulpa reichlich Leukozyten, Myelocyten, weniger Myeloblasten und Erythroblasten, Eosinophile, sehr reichlich Blutpigmentzellen, letztere besonders im Bereich kleiner Balken und Blutgefäße. Hier und da liegt in dichtem Zelllager eingebettet eine Riesenzelle mit gut erhaltenem Protoplasmaleib und bizarrem Kern.

Leber. Parenchym stark grobtropfig verfettet, besonders in den peripheren Läppchenabschnitten. Leberzellkerne unregelmäßig groß, oft doppelkernig. Im Protoplasma reichlich feinkörniges braunes Pigment. In den Glissonschen Dreiecken

ecken dichte Ansammlungen rundkerniger Zellen und ziemlich häufig Riesenzellen. Letztere zum Teil klein, enthalten verklumpte Kerne und gleichzeitig oft einige rundliche Einzelkerne. Der Riesenzelleib ist häufig stark deformiert, die Kerne grotesk, korallenstockartig verzweigt. Die in Capillaren gelegenen Riesenzellen sind besonders stark deformiert. Hier und da fehlt der Protoplasmaleib scheinbar völlig, so daß nur der nackte Kern vorliegt. Im homogenen, schwach eosinrosa gefärbten Protoplasma finden sich auch hier ab und zu gelapptkernige Leukozyten eingeschlossen. Die Capillaren des Lebergewebes enthalten reichlich Leukozyten. Die Kupfferschen Sternzellen sind zum Teil stark geschwollen.

Niere. Glomeruli kernreich, sämtlich gut erhalten. Im Epithel der Kanälchen hie und da spärliche Fetttropfen. Vereinzelt hyaline Zylinder. Blutgefäße stark gefüllt. Das Zwischengewebe ist grob gefleckt durch außerordentlich kernreiche,



Abb. 3. Uterusmuskulatur. Myeloische Infiltration mit Riesenzellen. H.E. Vergr. 100fach.

bis zu 6 mm im Durchmesser große Bezirke, in denen das Interstitium von Leukozyten, großen rundkernigen Zellen und zahlreichen Riesenzellen durchsetzt ist. Die Rundzellen geben zum großen Teil die Oxydasereaktion. Größe und Form der Riesenzellen wechseln stark. In ihrem Zelleib liegen oft Leukozyten. Ganz vereinzelt finden sich pluripolare Mitosen der Riesenzellen.

Magen. Schleimhautstroma sehr reich an großen rundkernigen Zellen, die zum Teil Oxydasereaktion geben. Die gleichen Zellen durchsetzen die Muskulatur besonders perivaskulär und bilden in der Subserosa knopfförmige, gefäßreiche Verdickungen. In den Infiltraten, gut erhalten besonders subserös, vereinzelt Riesenzellen.

Appendix. Schleimhaut und Submucosa von den gleichen, wie beim Magen beschriebenen Zellen durchsetzt. Besonders dichte Infiltration der Muscularis und des Mesenteriolum. Letzteres ist durch die Zellanhäufungen unförmig aufgetrieben. In sämtlichen Wandschichten Riesenzellen, besonders reichlich in der Subserosa. Hier bei schwacher Vergrößerung bis 22 Stück im Blickfeld. Ihr Protoplasma enthält auch hier ab und zu eingeschlossene Leukozyten. Kerne vielfestig, oft hörnchenförmig gekrümmt, oft bis zu 25 knospenartige Fortsätze aufweisend. Letztere Zellen zeigen auch häufig gleichzeitig bizarre Formen des Protoplasmaleibes mit breiten, an Pseudopodien erinnernden Fortsätzen.

Uterus. Muskelbündel durch riesenzellhaltige myeloische Infiltrate weit auseinandergedrängt (Abb. 3). Im Bereich geringer myeloisch durchsetzter Abschnitte der Muskulatur ist die primäre Entstehung oxydasepositiver myeloischer Elemente aus Adventitialzellen besonders eindeutig abzuleiten. Die kleinsten, spindelförmig immer um kleine Gefäße gruppierten Herde zeigen oft nur einen einschichtigen Mantel meist oxydasepositiver Zellen der myeloischen Reihe, der unmittelbar dem intakten, platten Endothel der Blutgefäße anliegt. Kern und Zelleib der Endothelien weisen keine morphologischen Veränderungen auf (Abb. 8). Riesenzellen finden sich um so reichlicher, je größer im allgemeinen das myeloische Infiltrat ist. Sowohl nach Protoplasmaleib wie nach Kernbild sind sie besonders vielfältig. Neben polymorphen Kernstrukturen findet sich auch da und dort eine in meist rundlichem Zelleib gelegene multipolare Mitose. Einzelne Riesenzellen zeigen phagocytierte Leukocyten (Abb. 4). Vereinzelt trifft man auch Riesenzellen, die in allem typischen jugendlichen Megakaryozyten entsprechen. Bei Azurosinfärbung weisen sie deutliche Trennung in ein bläuliches homogenes schmales Ektoplasm und ein fein gekörneltes azuropathisches Endoplasma auf.

Netz. Das Fettgewebe des Netzes wird in einzelne Inseln abgeteilt durch Faserzüge, die mit obigen Zellwucherungen dicht infiltriert sind. Riesenzellen auffällig häufig.

Herzmuskel. Unter dem Epikard, besonders perivasculär streifige Zellwucherungen der beschriebenen Zusammensetzung. Riesenzellen spärlich subepikardial und vereinzelt frei in den Capillaren der Muskulatur. In den Herzmuskelzellen reichlich Lipofuscin. Starke interstitielle Fettgewebswucherung.

Schilddrüse. Follikel sehr ungleich groß, oft fast solid, an einzelnen Stellen knotige, solide Wucherungen von Zellen mit eosinophilem feinkörnigem Protoplasma und dichten dunklen Kernen. Im Interstitium vereinzelt Infiltrate der oben beschriebenen Zusammensetzung. Hier und da Riesenzellen, ab und zu mit Leukocyten.

Diagnose.

Aleurämische Myelose mit ausgedehnter Riesenzellenbildung im Bereich sämtlicher myeloischen Infiltrate. Myeloische Schwellung der Tonsillen, der lymphatischen Apparate des Rachenringes, der Magenschleimhaut, der Peyerschen Platten des Dünndarms, der Appendix und der cervicalen, mediastinalen, paraaortalen, inguinalen und peritonealen Lymphknoten mit Kompression des Ductus cysticus. Geringe myeloische Schwellung der Leber und Milz. Hochgradige knotenförmige myeloische Infiltration des Peritoneum. Grobknotige Infiltration des großen Netzes und des Mesenteriums. Myelose der Organe des kleinen Beckens. Geringfügige Infiltration des Perikard. Ausgedehnte knotenförmige Infiltration beider Nieren, der Nierenbecken- und Ureterenschleimhaut sowie der rechten Tube. Graues, myeloisches Knochen-



Abb. 4. Uterus. Amöboide Riesenzelle mit eingeschlossenen Leukocyten. H.E. Vergr. 630fach.

mark in Wirbelsäule und Femur. Schwere allgemeine Anämie. Schleimhautgangrän der Mundhöhle. Schlaffe Dilatation des Herzens. Lungenödem. Hydrothorax. Ascites. Ödem der Unterschenkel. Mäßige allgemeine Adipositas. Fettleber.

Die bisher im Schrifttum vorhandenen Myelosen mit Riesenzellbildung eingehend zu referieren, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Nur einige ihnen gemeinsame Punkte seien angeführt.

Dem unsrigen ähnlichen Befunde zeigt zunächst der Fall *Körners*. Beide Male handelt es sich um ältere Leute mit schweren Anämien. Die Dauer der Erkrankung war relativ kurz. Die Wendung zum Schlimmen vollzog sich innerhalb weniger Wochen. In unserem Fall fand sich schwerste Zahnfleischgangrän, bei *Körner* uncharakteristische Dünndarmgeschwüre, beide Male eine nur geringe Milzschwellung und Lebervergrößerung. Keine Vermehrung der Leukozyten im Blut, jedoch ein unreifes Bluthbild mit reichlich Myeloblasten und dazu eine schwere myeloische Umwandlung des Knochenmarkes. Im ganzen fand sich also das Bild einer akut bis subakut verlaufenden Myelose.

Hierher gehörig scheint auch der Fall von *Michaelis*, den er zur „Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen“ rechnet. Die Neigung der Patientin, oft an entzündlichen Prozessen zu erkranken, die chronische Bronchitis, die relativ kurze Krankheitsdauer, die erhebliche Anämie, die Leukozytose von 16000 mit 56% „atypischen großen Lymphocyten“, 7,2% Myelocyten, 16% Neutrophilen, 20% Lymphocyten, die 2000 g schwere, „fast septisch weiche, fast zerflüssige Milz“, die vergrößerte Leber, die schwere Nephrose, die diffuse Durchsetzung von Milz, Leber, Lymphknoten, Knochenmark und Nieren mit Zellen, welche den „indifferenzen Lymphoidzellen“ am nächsten ständen, lassen sich auch in Richtung der Myeloblastenleukämie deuten. *Michaelis* gibt selbst zu, daß sein Fall die scharfe Grenze von lymphatischer zu myeloischer Leukämie durchbricht. (Lymphadenose mit 7% Myelocyten! Die Oxydasereaktion, die wahrscheinlich zur Klärung geführt hätte, war 1901 noch nicht bekannt.)

Eindeutiger in Richtung der akuten Myeloblastenleukämie differenziert, weil mit leukämischen Blutveränderungen einhergehend, zeigt sich der zweite Fall von *Matthaeus*. Das klinische Bild der chronisch verlaufenden myeloischen Leukämie boten dagegen die Fälle von *Barth*, *Dubinskaja* und der erste Fall von *Matthaeus*. Hier sind es ältere Leute, die schon jahrelang krank sind. Es fanden sich ziemlich hohe Leukocytosen, starke Anämien und relativ reife Blutbilder mit nur terminalem Auftreten einiger Myeloblasten. Therapeutisch wurde mit Röntgenstrahlen (*Barth* und *Matthaeus*) bzw. Benzol (*Dubinskaja*) behandelt. Die Sektion wies noch reichlich Fettmark, starke leukämische Blutungen, große Milzen und Lebern auf. Die übrigen anfangs erwähnten Fälle betreffen extramedulläre Riesenzellbildungen im Gefolge von isolierten oder mit Leukämien kombinierten systematischen Proliferationen des reticuloendothelialen Systems.

Überblickt man vergleichsweise die histologischen Bilder der erwähnten Fälle, so stellen zweifellos die von allen Autoren beobachteten Riesenzellen das auffälligste morphologische Charakteristikum dar.

Barth findet sie besonders reichlich in der Milz, pro Blickfeld bei schwacher Vergrößerung etwa 50. Im lymphatischen Gewebe des Rachenringes und in den Lymphknoten liegen sie in „Häufchen“. Reichlich beobachtet er sie in der Leber, vereinzelt in den Nieren, selten in den Lungencapillaren, weniger im Knochenmark, gar nicht im Blutausstrich. *Goldschmid* zählt Riesenzellen am reichlichsten im Knochenmark: bis zu 54 pro Blickfeld in der Milz, 16 bei gleicher Vergrößerung in der Leber. In den Lymphknoten waren keine vorhanden, jedoch ist nur ein

anthrakotischer Hiluslymphknoten untersucht worden. *Dubinskaja* gibt für die Leber bei schwacher Vergrößerung 10—15 an, in der Milz seien sie jedoch noch reichlicher. *Körner* findet in der Milz in jedem Blickfeld „eine Unmenge“ Riesenzellen, desgleichen reichlich in den Capillaren der Leber, findet die Megakaryocyten im Knochenmark stark vermehrt, reichlich Riesenzellen in den Capillaren der Lunge, einzelne in den Capillaren der Nieren und im Herzen. *Michaelis* beschreibt sie reichlich in der Milz und in der Leber. Die Megakaryocyten des Knochenmarks sind stark vermehrt. *Matthaeus* beobachtet sie besonders reichlich in Milz, Leber und Lymphknoten, meist intracapillär. „Zuweilen finden sich bei stärkerer Vergrößerung 10—12 solcher Riesenzellen im Gesichtsfeld.“

In unserem Fall sind die Riesenzellen am dichtesten in den Sinus der Lymphknoten, bei 50facher Vergrößerung können hier stellenweise bis 150 gezählt werden. Sehr reichlich sind sie ferner in Uterus und Netz sowie im verdickten Serosaüberzug der Appendix, wo bei obiger Vergrößerung im Blickfeld bis 25 vorliegen. Ziemlich häufig sind sie in der Leber, in den Nieren, in den Magenwandschichten, besonders subserös, spärlicher in Milz, Herzmuskel, Schilddrüse und Speicheldrüse. Das Knochenmark weist relativ kleine Riesenzellen auf, die Zahl ist nicht sonderlich vermehrt.

Die Morphologie der Riesenzellen ist von allen Untersuchern im großen und ganzen einheitlich beschrieben worden.

Die Größe der Riesenzellen schwankt in weiten Grenzen. *Barth* berichtet von 2—5facher Leukocytentgröße, *Körner* von „riesigem Plasmaleib“, *Dubinskaja* gibt 25—40 μ an, *Matthaeus* findet 2—5fache Leukocytentgröße, *Pentmann* mißt 30—60 μ , *Goldschmid* macht keine festen Angaben, *Michaelis* schreibt von „Leberzell- bis Ovulumgröße“.

In unserem Fall fanden sich in den Sinus der Lymphknoten reichlich Riesenzellen bis zu 100 μ (Abb. 2), im Uterus waren einzelne noch größer, wenn auch von bizarrem Form. Die kleinsten Exemplare hatten 2—3fache Leukocytentgröße.

Das Protoplasma dieser Zellen zeigt bei allen Untersuchern die gleiche Beschaffenheit. In unserem Fall ist es reichlich entwickelt, meist opak, homogen, mit Eosin schwach rosa färbbar. Bei Azur-Eosinfärbung finden wir öfter eine purpurviolette, feine Cytoplasmakörnelung, ab und zu auch mit homogenem, schmalem, bläulichem Ektoplasmasaum. Der Plasmaleib ist bei freiliegenden Zellen meist kugelig (Abb. 2), an anderen Stellen paßt er sich der Umgebung an und zeigt hier oft unscharfe Konturen. In Uterus, Appendixwand, Mesenterium und Netz finden sich ferner groteske Zellformen mit zum Teil mehreren breiten und schmäleren pseudopodienartigen Protoplasmafortsätzen, die eigentlich nur durch amöboide Beweglichkeit der Zellen verständlich sind (Abb. 4). Die Kerne sind äußerst polymorph. Man findet ovale, bis 15 μ im Durchmesser große Einzelkerne. In anderen Zellen liegen mehrere solche als Kernhäufchen, sich teils überlagernd, oft zentral, teils mehr peripher, halbmondartig gruppiert und häufig miteinander verschmolzen. Viele Kerne sind stark verklumpt, teigartig gedehnt,

bizarr, gewiehartig oder korallenstockartig verzweigt. Jeder Kern ist eigentlich anders gestaltet. Durch die Umgebung deformierte Zellen zeigen besonders vielgestaltige Kernzerrbilder. Ziemlich häufig finden sich aber auch Kerne, welche nach Form, Färbbarkeit und Chromatinstruktur typischen Kernen jugendlicher Megakaryocyten des Knochenmarks gleichen.

Als Besonderheit, die von keinem der oben genannten Beobachter berichtet wurde, sei hervorgehoben, daß wir in Niere, Uterus, Leber und Lymphknoten multipolare Mitosen der Riesenzellen fanden. Es

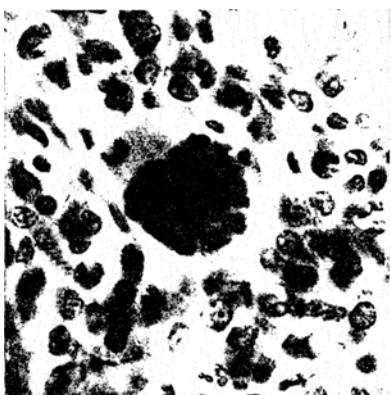


Abb. 5. Uterus. Riesenzelle in Mitose mit eingeschlossenem Leukocyt. H.E. Vergr. 630fach.

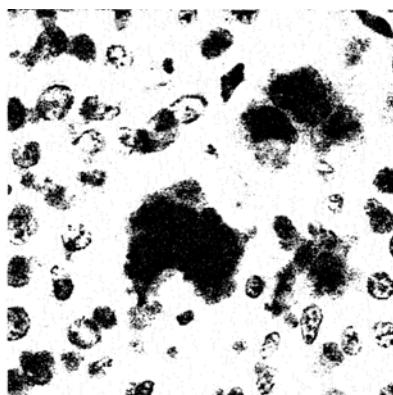


Abb. 6. Niere. Riesenzellenmitose. Vergr. 630fach. H.E.

konnten bei Durchmusterung von etwa 80 Schnitten 7 mehrpolige Teilungsfiguren gezählt werden (Abb. 5 und 6).

Morphologische Zeichen, die Rückschlüsse auf besondere Funktionen der Riesenzellen zulassen, sind im großen und ganzen nicht beobachtet worden.

Barth findet, wie auch die Mehrzahl der Autoren „keinerlei Phagozytose“. Nur *Dubinskaja* beschreibt Erythrophagocytose und Pigmenteinschlüsse. Die Untersuchungen *Custers* über Farbstoffspeicherung und Ableitung der Riesenzellen aus farbstoffspeichernden Endothelien sprechen eher gegen eine Speicherfunktion für corpusculäre Elemente, wenn er dies auch für eine Riesenzelle in der Leber nachgewiesen zu haben glaubt.

In unserem Fall finden wir in Leber, Uterus, Schilddrüse, Speicheldrüse, Appendix, Lymphknoten und in den Nieren ziemlich reichlich Riesenzellen mit eingeschlossenen Leukocyten (Abb. 4). Möglicherweise handelt es sich hierbei um degenerative Vorgänge an den Riesenzellen. Bei regressiven Zellveränderungen an Megakaryocyten ist bekanntlich die Leukophagocytose am stärksten wahrnehmbar und möglicherweise handelt es sich um aggressives Eindringen der Leukocyten in geschädigte Riesenzellen. In diesem Sinne dürften auch die degenerativen Kernformen zu deuten sein sowie die Tatsache, daß einzelne

Riesenzellen von Leukocyten nahezu völlig durchsetzt sind und in Auflösung begriffen scheinen. Anders herum ist wohl das Vorkommen von Leukocyten im Protoplasma von jugendlichen Megakaryocyten oder gar sich teilenden Riesenzellen (Abb. 5) zu deuten. Dies dürfte durch die Tatsache erklärbar sein, daß normalerweise neben den kerngeschädigten im Knochenmark besonders auch die basophil-plasmatischen jugendlichen Megakaryocyten leukophagocytäre Eigenschaften besitzen.

Über die Herkunft megakaryocytenähnlicher Riesenzellen außerhalb des Knochenmarkes herrscht trotz vieler Untersuchungen noch keine Einigkeit.

Aschoff wies als erster das Vorkommen megakaryocytenartiger Riesenzellen außerhalb des Knochenmarkes nach. Die Verschleppung von Knochenmarksriesenzellen tritt nach ihm besonders auf bei Knochenmarksreizung durch Gifte und Bakterien, bei Zerfall von krankhaften oder normalen Körperzellen in der Bluthahn und bei Resorption positiv chemotaktischer Stoffe von irgendwelchen Körperstellen aus. Die Zellen stammen aus dem Knochenmark, gelangen in den Kreislauf, bleiben vorwiegend in den Lungencapillaren stecken und besitzen hier meist noch einen gut erhaltenen Zelleib. Einem Teil wird seiner Ansicht nach bei Passage der Capillaren der Zelleib abgestreift und nur der Kern gelangt in den großen Kreislauf. Daher werden in Niere, Herz und Leber z. B. nur Megakaryocytenkerne ohne Protoplasmaleib gefunden. Besonders reichlich Megakaryocyten treten in den Lungen u. a. bei schweren Anämien auf, spärlicher bei lymphatischer Leukämie. Bei myeloischer Leukämie wurden sie von ihm nicht beobachtet. Die Bildung der Megakaryocyten aus ortständigem Endothel lehnt *Aschoff* ab.

Gorancy konnte dann nachweisen, daß Megakaryoeytenemboli in großen Kreislauf in 14% der Sektionen nachweisbar sind. In Leber und Milz fand er meist nur Kerne, teils aber auch Riesenzellen mit Protoplasmaleib. In den Glomeruluschlingen der Niere ließen sich nur Kerne nachweisen. Unter seinen wahllos untersuchten Krankheitsbildern finden sich auch drei Leukämien. Bei einer akuten lymphoiden findet er Riesenzellen reichlich in der Milz, spärlicher in der Leber, bei einer myeloischen in der Leber, Milz und Nieren und bei einer weiteren myeloischen im Gegensatz zu *Aschoff* reichlich Megakaryocyten in den Lungen. Nirgends fand er an den Zellen Proliferationszeichen.

Ogata suchte dann, angeregt durch *Aschoffs* Ergebnisse, die Ursachen des Megakaryocytenüberganges in den Kreislauf und ihr weiteres Schicksal zu klären. Durch maximale Plättchenproduktion, veranlaßt besonders durch Infekte, soll sich das Protoplasma der Megakaryocyten erschöpfen und der nackte Kern aus dem Knochenmark in die Bluthahn gelangen, wo er in den Lungen stecken bleibt. Das Auftreten ganzer Zellen erklärt er durch die bei Anämien vermehrte Zell- und Pseudopodien-(Plättchen-)bildung, was zum Einwandern ganzer Zellen in die Bluthahn führen soll. Wichtiger scheinen die durch Injektion von Knochenmarkgewebe getroffenen Feststellungen, daß nämlich Megakaryocytenkerne in der Lunge nur bis zum dritten Tag gut erhalten bleiben, vom 5. Tag ab aber pyknotisch werden. Myeloisches Gewebe ist am 7. Tag nach erfolgter Embolisierung zugrundegegangen, verkalkt oder bindegewebig eingeschlossen. Daraus folgt, daß verschlepptes Knochenmarkgewebe stets völlig zugrunde geht und sich nicht weiterentwickelt.

Die Tatsache, daß in einer Anzahl von Fällen in den Organen des großen Kreislaufs meist im Gefolge von Systemerkrankungen der blutbildenden Apparate reichlich morphologisch intakte Riesenzellen vom

Megakaryocytentyp beobachtet wurden, hat Anlaß gegeben, eine Entstehung in loco anzunehmen.

Eine vereinzelt dastehende Ansicht vertritt *Kuczynski*. Er läßt Megakaryocyten durch pluripolare Mitosen aus Plasmazellen hervorgehen. Plasmazellen besitzen nach ihm spezifische resorptive Funktionen und können eventuell genau wie Megakaryocyten Plättchen abschnüren. Darin erblickt er eine Art Sekretion bzw. Sekretbeförderung. Der Megakaryocyt stellt nach ihm nun lediglich eine in ihrer Funktion maximal gesteigerte Plasmazelle dar, die vorwiegend resorptive Fähigkeiten für gelöste Stoffe besitzt und mit der Aufgabe der Verarbeitung absterbender oder toter Gewebeelemente betraut ist. Nach *Kuczynski* geht die Entwicklung der Riesenzellen daher nicht der leukocytärer (*Heidenhain*) sondern der lymphatischer Elemente parallel, die sich aus dem gleichen zelligen Blästern, der lymphoiden Stammzelle entwickeln. Daher seien die Megakaryocyten auch oxydasenegativ. Vollentwickelte Riesenzellen gehen zugrunde und sind, entgegen der Ansicht von *Borst* und *Schridde*, nicht fähig, sich durch Mitosen zu teilen. Auf Grund der Beobachtungen von Riesenzellbildungen bei Mäusen weist *Kuczynski* ferner ausdrücklich darauf hin, daß die Riesenzellen nicht aus reticuloendothelialen Elementen der Milzsinus entstehen, sondern aus lymphoiden Zellagern, die sich besonders unter der Milzkapsel und entlang den Trabekeln finden. Wuchern diese lymphoiden Zellen, so treten auch Megakaryocyten vermehrt auf.

In Widerspruch zu *Kuczynskis* Auffassung stehen die Autoren, welche die Riesenzellen vom Reticuloendothel ableiten. Das reticuloendotheliale System wird seit *Aschoff* als funktionelle Einheit aufgefaßt. Wie die Erfahrung lehrt, brauchen aber Erkrankungen des RES nicht immer universell zu sein, sondern können mehr oder weniger lokalisiert in Erscheinung treten. Für die isolierte Erkrankung des Reticulumus geben die großzellige Reticulumhyperplasie bei Typhus, die Retikulosen von *Ewald*, *Akiha*, *Krahn* und *Uhlinger* sowie die pathognomische systematische Proliferation der Reticulumzellen beim Morbus Gaucher Beispiele. Beim Morbus Gaucher treten auch Megakaryocyten in der Milz auf (*Pick*, *Bovard*, *Ramond*). Einen weiteren Beitrag hierzu liefert *Letterer*. Sein Fall von „aleukämischer Retikulose“, klinisch einer infektiösen Purpura mit starker sekundärer Anämie entsprechend und von raschem tödlichem Verlauf, stellte sich pathologisch-anatomisch als großzellige Wucherung in Milz, Leber, allen lymphatischen Apparaten und im Adventitialgewebe dar bei relativ geringer Beteiligung des Knochenmarkes. Es fanden sich dabei in Leber und Milz auch mehrkernige, besonders große Zellen und — wenn auch spärlich — Riesenzellen. Die Endothelzellen — von geringer Reaktion der *Kupfferschen* Sternzellen abgesehen — waren nicht besonders beteiligt. *Letterer* sieht diese großzellige Wucherung daher als systematische Proliferation der Reticulumzellen an und bezeichnet das Krankheitsbild, da der Blutstatus nichts Besonderes bot, als „aleukämische Retikulose“.

Auch *Tschistowitsch-Bykowa* beobachteten in ihrem Fall einer „reinen systemartigen Retikulose“ in der Milz Riesenzellen, die sie aus abgelösten Reticulumzellen herleiten. Ebenso findet *Ugrumov* in der Milz bei einer Systemerkrankung des retikulären Gewebes Zellen, die „vollkommen einem Megakaryocyt gleichen“.

Zur anderen Komponente, zu den Fällen der Autoren, die Riesenzellbildungen bei Proliferation der endothelial differenzierten Abschnitte des RES beobachteten, leiten die Ergebnisse der Experimente von *Aschoff* und *Kyjono* über, die zeigten, daß Reticuloendotheliens als Monocytens in die Blutbahn übergehen. Leukämische Reticuloendotheliosen haben dann *Schilling* und *Holler* beschrieben. *Goldschmid* veröffentlichte einen Fall von „Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates“. Es handelt sich um eine Splenomegalie mit besonderer Beteiligung der Milzsinusendotheliens, der Lebercapillarendotheliens und

der Endothelien des Knochenmarks. Überall fanden sich in den Bluträumen neben Schwellung der Endothelien in der Milz und der *Kupfferschen Sternzellen* in der Leber ausgedehnte Ansammlungen von undifferenzierten, mittelgroßen Zellen und sehr reichlich Riesenzellen, welche am ehesten als aus den Endothelien hervorgegangene atypische Megakaryocyten aufgefaßt wurden.

Pentmann berichtet über einen ähnlichen Fall von „diffuser Capillarendothelwucherung in Milz und Leber“. In den Sinus und Lebercapillaren fand er meist Zellen von doppelt Erythrocytengröße, aber auch reichlich 30—60 μ große Zellen mit mannigfachen Kern- und bizarren Zellformen. *Barth* denkt sich das Entstehen der Riesenzellen in seinem Fall durch Wucherung der Endothelien und Abstoßung in die Blutgefäße. Die Riesenzellen in Lunge und Nieren sieht er jedoch für embolisches an. *Körner* hält es seinerseits für das Wahrscheinlichste, daß die Riesenzellbildung „jeweils an Ort und Stelle, offenbar von Elementen der Gefäßwände, vermutlich der Endothelien“ ausgeht. Etwas, das „die Frage der Ätiologie weiter klären könnte“ war nicht beizubringen. Er schließt sich im ganzen der Auffassung *Barths* an. *Dubinskaja* tut die Frage damit ab, daß die Milz komplettete Knochenmarksfunktion übernommen habe. Die Riesenzellen seien echte Megakaryocyten. Auch *Lubarsch*, der betonte, daß Knochenmarksriesenzellen fast in jedem Fall von myeloischer Leukämie in der Milz zu finden seien, was von zahlreichen Autoren bestätigt worden ist, hielt eine ortsständige Entstehung für wahrscheinlich, da die Zellen besonders in den Lymphsinus gelegen seien.

Custer hat dann, angeregt durch die Befunde *Barths* und *Körners*, an Hand von Kaninchenversuchen (Sapotoxin- und Farbstoffinjektionen) die Frage nach der Entstehung der Riesenzellen zu klären gesucht. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die Riesenzellen in Leber, Milz und Lymphknoten ortsständig entstehen. In der Milz konnte er Beziehungen zu den Uterzellen nachweisen. Da aber Riesenzellen auch außerhalb der Sinus lagen, konnte ihre Herkunft hier nicht geklärt werden. In der Leber ließ sich die Entwicklung aus Uterzellen sicher nachweisen, aber auch hier fanden sich Riesenzellen im Leberbalkensystem. In den Lymphknoten hält er die in den Lymphsinus gelegenen Riesenzellen für aus der Milz eingeschleppt. Die in der Pulpa gelegenen entstünden möglicherweise aus Reticulumzellen oder aus Lymphocyten.

Für die Beurteilung der verschiedenen angeführten Möglichkeiten muß man sich vor Augen halten, daß der typische Megakaryocyt des Knochenmarkes nach der heutigen Ansicht aus Blutzustammzellen durch Kern- und Protoplasmahypertrophie und mehrpolige Mitosen entsteht, in Jugendstadien nicht granuliert ist, ausgereift bei Azur-Eosinfärbung purpurviolette Cytoplasmakörnelung aufweist, träge amoeboider Bewegungen ausführt, vital Farbstoffe nicht speichert, aber zur Leukophagocytose befähigt ist, was besonders für basophilplasmatische jugendliche und kerngeschädigte reife Megakaryocyten zutrifft.

Nach diesem Vorbild handelt es sich bei den Riesenzellen in unserem Fall zweifellos um Zellen, die den typischen Knochenmarksriesenzellen weitgehend gleichen. Dafür sprechen besonders die Formen mit purpurnviolett gekörnelten Endoplasma und schmalem, homogenen blauen Ektoplasmasaum bei blauen bläschenförmigen Kernen. In gleichem Sinn sprechen die multipolaren Mitosen, die Leukophagocytose und die Zellen mit oft breiten Pseudopodien und gedehnten Kernformen. Die nur in den Rand- und Marksinus der Lymphknoten anzutreffende Kugelform der Riesenzellen ist rein physikalisch verständlich und durch die

freie, von der Umgebung nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigte Lagerung der Zellen im Lymphraum bedingt. Die sonstigen bizarren Zellformen nehmen nicht weiter Wunder, wenn man sich daran erinnert, daß eine große Kern- und Zellpolymorphie nach *Frey* durchaus die Regel ist und daß bei Leukämien im Knochenmark an den Megakaryocyten die schwersten Zellschädigungsbilder beobachtet werden, so Schlingen- und Korbkerne, plumpe Mißgestaltung, Pyknose, Karyorhexis, verklumptes Protoplasma u. a. m. *Askanazy* nimmt bei Leukämien direkt eine primäre Mißbildung der Riesenzellen an.

Daß die Mehrzahl der angeführten Beobachter geneigt ist, die von ihnen beobachteten Riesenzellen als Megakaryocyten anzusehen, wurde schon oben angedeutet. Es ist nunmehr die Frage nach der Abstammung dieser Megakaryocyten zu erörtern.

Abzulehnen ist für alle erwähnten Fälle die Annahme einer embolischen Einschleppung aus dem Knochenmark und die Weiterentwicklung in der Peripherie als Kolonisation im Sinne *Hellys*.

Daß *Aschoffs* Nachweise mit unseren Fällen nichts Wesentliches gemein haben, geht schon daraus hervor, daß er selbst gerade bei myeloischen Leukämien in der Lunge keine Megakaryocyten aufgefunden hat. Daß auch hierbei embolisch eingeschleppte Riesenzellen vorkommen, hat *Gorancy* nachgewiesen, und auch die bei den zur Diskussion stehenden Fällen in den Lungencapillaren beobachteten Riesenzellen sind wohl embolisch dorthin gelangt, sei es nun vom Knochenmark oder von der Leber aus. Grundsätzlich ist dies jedoch für die Beurteilung der vorliegenden Fälle unwesentlich. Was vor allem gegen eine Abstammung der Riesenzellen aus dem Knochenmark spricht, ist die Tatsache, daß die in den Organen des großen Kreislaufes liegenden Riesenzellen in der überwiegenden Mehrzahl einen sehr großen und deutlichen Protoplasmaleib besitzen, der häufig so groß ist, daß er wohl kaum unversehrt durch eine Lungencapillare hindurch und z. B. in den Uterus, dort durch die Gefäßwand hindurch und in die myeloischen Infiltrate gelangen könnte. Ferner gehen nach *Ogata* embolisch eingeschleppte Riesenzellen binnen wenigen Tagen immer zugrunde und entwickeln sich niemals weiter. Auch *Gorancy* fand an eingeschleppten Riesenzellen niemals Zeichen der Proliferation. Dagegen konnten wir bei unserem Falle mehrere eindeutige Mitosen nachweisen. Auch bei der von uns nach dem Vorbild *Custers* erzeugten experimentellen akuten Leukämie mit Riesenzellen vom Megakaryocytentyp beim Kaninchen konnten wir in den Milzsinus reichlich Riesenzellen mit multipolaren Mitosen auffinden (Abb. 7). Es steht nach all dem fest, daß die Riesenzellen in loco entstehen müssen; nur fragt es sich, woraus sie gebildet werden.

Der oben skizzierten Auseinandersetzung *Kuczynskis*, Riesenzellen aus Plasmazellen abzuleiten, können wir uns nicht anschließen. Daß funktionelle Beziehungen zwischen Plasmazellen und Riesenzellen bestehen,

ist sehr wohl möglich. Den konstruierten morphologischen Beziehungen zwischen beiden Zellgattungen kann man dagegen schwerlich beipflichten. Es gibt Krankheitsbilder genug, bei welchen reichlich Plasmazellen zu finden sind, Riesenzellen aber völlig fehlen. Beim Plasmocytom z. B., von *Sternberg* als besondere Form der Lymphogranulomatose aufgefaßt, sollte man besonders reichlich Riesenzellen erwarten. Wir konnten jedoch in einem solchen kürzlich von uns obduzierten und genau daraufhin untersuchten Fall nirgends Riesenzellen nachweisen. Bei allen bisher beobachteten Myelosen und Reticuloendotheliosen mit Riesenzellen ist von Plasmazellen nichts erwähnt worden. Auch wir konnten selbst mit spezifischen Färbemethoden in unserem Fall Zellen, die absolut sicher als Plasmazellen anzusprechen wären, nicht nachweisen. Es liegt dies mit daran, daß sich bei Spezialfärbungen das Protoplasma aller jugendlichen Zellen färberisch gleichartig verhält und, worauf *Schriddé*, *Naegeli*, *Schilling* u. a. besonders hingewiesen haben, eine Trennung von Plasmazellen und Myeloblasten vielfach unmöglich ist. Es ist daher wohl näherliegend, bei einer subakuten Myelose verdächtige Zellen dieser Art mehr den Myeloblasten als den Plasmazellen zuzurechnen.

Übrigens zeigten die Riesenzellen in unserem Fall auch nicht im geringsten das färberische Verhalten von Plasmazellen, was man nach der Theorie *Kuscynskis* eigentlich erwarten müßte. Auch aus diesem Grunde ist die These, die Riesenzellen als in ihrer Funktion maximal gesteigerte Plasmazellen aufzufassen, nicht befriedigend.

Welche Wahrscheinlichkeit hat nun die Theorie für sich, welche die Riesenzellen aus dem Reticuloendothel ableitet?

Als wesentlichste Stütze dieser Auffassung wurde vor allem die gleichzeitig vorhandene Schwellung der Endothelien angesehen. So haben vor allem *Barth*, *Goldschmid*, *Körner*, *Pentmann* und *Custer* gleichzeitig Schwellung der Capillar- und Sinusendothelien in Leber und Milz beobachtet. Dazu kommt, daß die Lagerung der Riesenzellen auf naheste Beziehungen zu den Endothelien hinweist. *Barth* findet die Riesenzellen immer in Blutgefäßen oder Capillaren, Sinus und Bluträumen, eng den Endothelien angeschimiegt. In den Milzsinus sind Endothelzellen ersetzt durch Riesenzellen. Bei *Dubinskaja*, *Körner*, *Pentmann*, *Goldschmid* und *Custer* liegen die Riesenzellen in Capillaren

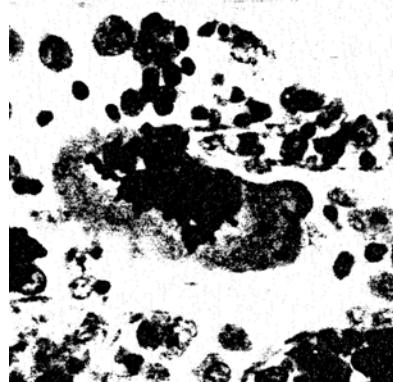


Abb. 7. Kaminchenmilz. Experimentell erzeugte Riesenzelle mit Mitose im Milzsinus.
H.E. Vergr. 630fach.

und Sinus, eng den Endothelien angeschmiegt. Auch in unserem Fall finden sich die Riesenzellen vereinzelt in Capillaren, besonders aber in den Sinus der Lymphknoten. Die Bilder der Rand und Marksinus der Lymphknoten erwecken stellenweise geradezu den Eindruck eines Riesenzellsinuskatarrhs. Hie und da sitzen Riesenzellen im Zellverband der Sinuswand (Abb. 2). Aber nicht für die Mehrzahl der Riesenzellen sind in unserem Fall Beziehungen zu Uferzellen nachweisbar.

Die Tatsache der ausschließlich am Endothel zu beobachtenden Veränderungen hat zur Aufstellung der „isolierten Endothelproliferation als Systemerkrankung“ geführt, da das Reticulum dabei unverändert gefunden wurde. Andererseits ist von *Letterer, Ewald, Pschistowitsch, Ugriumow* u. a. der Nachweis erbracht worden, daß der retikuläre Anteil einer elektiven systematischen Proliferation fähig ist, die bis zur megakaryocytenartigen Riesenzellbildung führen kann. Diese Entwicklungs-potzenzen der Reticulumzellen werden auch von *Custer, Maximow* u. a. angenommen, und *Pentmann* findet neben der Wucherung von Endothelien auch Beziehungen der Riesenzellen zu Reticulumzellen. Auch in *Körners* Fall sind die Reticulumzellen mitgewuchert. Demnach gibt es Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems, bei welchen vorwiegend das „Endothel“, und andere, bei welchen vorwiegend das „Reticulum“ erkrankt. *Uehlinger* hat die bis 1930 erschienenen Fälle geordnet und nach Retikulosen und Endothelosen getrennt zusammengestellt. In diesem Sinn eine schroffe Grenze zu ziehen, ist wohl unangebracht. Wie erwähnt, finden mehrere der Autoren Veränderungen beider Komponenten des RES, wenngleich die der einen oder der anderen das Bild beherrschen mag. Die Unterscheidung, ob retikulär oder endothelial, bezieht sich hier ja auf Zellen, die dem RES zugehören, wobei das physiologische Charakteristikum der Einzelzelle dieses Systems die Fähigkeit zur Phagozytose und Speicherung kolloidalen Farbstofflösungen ist. Funktionen, die der gewöhnlichen Bindegewebsszelle, dem Fibrocyten fehlen.

Zum RES, Histiocytensystem *Maximow* sind zu rechnen: Die ruhenden Wanderzellen des gewöhnlichen lockeren und dichten, geformten und ungeformten Bindegewebes und der verschiedenen spezifisch differenzierten Bindegewebsarten (Clasmatocyten *Ranviers*, Adventitialzellen *Marchand-Herzog*, Polyblasten *Ziegler*, Hämohistioblasten *Ferratas*); die Reticulumzelle des lymphoiden und myeloiden Gewebes und der roten Milzpulpa; die die Lymphsinus in den Lymphknoten und die die Venensinus im Knochenmark und in der Milz auskleidenden Zellen; die *Kupfferschen* Sternzellen der Lebercapillaren und ein Teil der Wandzellen der venösen Capillaren in der Nebenniere und der Hypophyse. Dabei ist die endothelial-differenzierte Uferzelle des RES nicht ohne weiteres der eigentlichen Blutgefäßendothelzelle gleichzusetzen. Die Uferzellen besitzen die dem RES zugehörigen physiologischen und prospektiven Eigenheiten. Die einfache Blutgefäßendothelzelle hat solche Fähigkeiten im allgemeinen dagegen nicht aufzuweisen.

In den meisten der oben angeführten Fälle ist nun tatsächlich, wenn von der Endothelzelle die Rede ist, die abgeplattete Uferzelle im Bereich

des RES und nicht das Blutgefäßendothel schlechthin gemeint. Die Mehrzahl der Autoren obiger Krankheitsbilder faßt die dabei beobachtete megakaryocytenähnliche Riesenzelle als umgewandelte „Endothelzelle“ auf. Es fragt sich also, ob die Uferzelle und damit das RES im allgemeinen hämatopoetische Fähigkeiten dieser Art besitzt. Daher muß kurz die Frage der extramedullären Myelopoeze gestreift werden.

Die Fähigkeit des Reticuloendothels zur Bildung von Monocyten nach *Schilling* wurde schon oben erwähnt. Nach *Schriddé* ist die freie entdifferenzierte Endothelzelle auch Ausgangspunkt metaplastischer Differenzierung in myeloischer Richtung. *Dickmann* hat Kaninchenversuche angestellt um nachzuweisen, ob eine akute Entwicklung freier Endothelien zu myeloischen Zellen möglich ist. Er konnte durch Proteusinfektion makrophagocytäre carminspeichernde Blutleukocyten als Abkömmlinge der carminspeichernden Makrophagen der Milz nachweisen. Deshalb vertritt er die Ansicht, daß die sessile Zelle vom Makrophagencharakter ein Blastem darstellt, welches zur Ausbildung von Myeloblasten fähig ist. Eine starke Reizung des „endothelialen Apparates“ erzeugt makrophage Endothelien der Milzsinus, diese lösen sich ab, werden Myeloblasten, entwickeln sich zu Myelocyten und möglicherweise zu Leukocyten. Den Schlußfolgerungen *Dickmanns* schlossen sich *Siegmund*, *Paschkis*, *Hoff* und *Jaffé* an. Beachtlich erscheint unter diesem Gesichtspunkt auch der von *Barnewitz* beobachtete Fall einer „atypischen Leukämie“: in Milz, Leber, Lymphknoten und Nieren fand er im wesentlichen eine Wucherung der Reticuloendothelien und zugleich eine Verdrängung des Organparenchyms durch Zellen der myeloischen Reihe. Dem Referat nach konnte *Barnewitz* den Nachweis führen, daß die Reticulumzellen zu myeloischen Zellen werden. Das Knochenmark zeigte keine wesentliche myeloische Umbildung. Das Blutbild wies kurz vor dem Tode 4% Myelocyten auf. Das Charakteristum dieser atypischen Leukämie ist daher die auf dem Boden einer Wucherung des reticuloendothelialen Apparates sich entwickelnde myeloische Metaplasie.

In der Zelldifferenzierung noch bunter stellt sich die „leukämische polyblastische Retotheliose“ von *Lübbbers* dar, wobei sich neben mehr oder weniger weit ausgereiftem hyperplastischem retothelialen Gewebe eine Neubildung von erythrocytären, myeloischen, lymphatischen und monocytären Elementen fand. *Lübbbers* kommt zu dem Schluß, daß die Zelle des RES (Retothel *Rössles*) „bei mannigfachen krankhaften Veränderungen des hämatopoetischen Systems im Mittelpunkt steht“.

Nach *Herzog* entstehen bei Entzündungen aus Adventitialzellen sowie auch aus Blutgefäßendothelien außer den schon von *Marchand* beschriebenen „lymphozytoiden“ Zellen auch Granulocyten, spezialgranulierte, eosinophile und ihre Vorstufen. Auch zahlreiche andere Autoren vertreten den Standpunkt, daß die Zellen bei extramedullärer Myelopoeze aus perivaskulären Zellen mit embryonalen Potenzen oder aus Gefäßendothel hervorgehen so *Fischer*, *Ferrata*, *Dunberg*, *Schaak*, *Herzberg*, *Naegeli*, *Brack*, *Ssyssajew*, *Oeller* u. a. Zwischen Gefäßendothelien und Uferzellen des RES ist dabei aber oft nicht klar unterschieden. Kurz zusammengefaßt geht nach Ansicht verschiedener Forscher die extramedulläre Myelopoeze von unscheinbaren fixen Zellelementen mesenchymatischer Keimlager aus, die bei der ontogenetischen Differenzierung unverbraucht geblieben sind. Diese finden sich spärlich im lockeren, ungeformten Bindegewebe, vornehmlich aber in der Umgebung kleiner Gefäße, zahlreich im Gewebe der serösen Membranen, vor allem perivaskulär im Netz und in großen zusammenhängenden Massen als blaßkerniges reticuläres Syncytium im blutbildenden Gewebe. Diese Zellen sollen sich von der aktiven Zelle des RES durch etwas geringere Größe unterscheiden und durch passives Verhalten bei Phagocytose und Farbstoffspeicherung. Unter dem Einfluß

verschiedener physiologischer und pathologischer Reize entstehen aus ihnen Fibrocyten, Makrophagen oder Hämocyten. Die Hämocyten sind Stammzellen der Lympho- und Monocytēn wie auch der Myelo- und Megakaryocyten. Die Differenzierung in die verschiedenen Zelltypen wird durch noch unbekannte Faktoren bedingt. Megakaryocyten können sich nach *Maximow* auch direkt aus der embryonalen Reticulumzelle ohne besondere Übergangformen entwickeln.

Die Forschung stimmt also bezüglich der extramedullären Myelopoese insofern im wesentlichen überein, als man in indifferenten mesenchymatischen Zellelementen, unter welchen die adventitiellen Gefäßwandzellen eine Vorzugsstellung einnehmen, die Keimzellen für Hämocyten erblickt. Die Tatsache, daß in diesen besonders perivasculär gelegenen mesenchymatischen Keimlagern indifferenten Zellen vorliegen, die mit embryonalen Potenzen zur Bildung von Blutstammzellen ausgestattet sind, läßt auch die Annahme einer extramedullären Entstehung von Megakaryocyten ungezwungen erscheinen. Da diese Keimlager zum RES unmittelbare räumliche Beziehungen besitzen, ist es nicht verwunderlich, daß bei schweren Reaktionen des einen das andere in Mitleidenschaft gezogen wird, um so mehr als ja auch die physiologisch aktive Zelle des RES aus diesen Keimlagern ergänzt wird. Gerade für unseren Fall liefert die Tatsache, daß diese zur extramedullären Myelopoese befähigten Zellen sich vorwiegend im perivasculären lockeren Gewebe, vornehmlich in der Umgebung kleinerer Gefäße im Netz, im Mesenterium und in den serösen Häuten finden, die beste Erklärung für die starke, wie Serienschnitte beweisen, primär von den Adventitialzellen ausgehende perivasculäre Infiltration im Uterus (Abb. 8), die enorine Durchsetzung des Netzes, des Mesenteriums und des subserösen Gewebes mit Myeloblasten, Myelocyten, typischen und atypischen Megakaryocyten. Wie die mikroskopischen Bilder zeigen, liegt eine Beteiligung des einfachen Gefäßendothels an der extramedullären Myelopoese und Riesenzellbildung nicht vor (Abb. 8).

Ob bei Blockierung oder Überreizung des RES eine Entdifferenzierung der Makrophagen zu hämatopotenten Zellen stattfindet, ist noch nicht sicher entschieden. In den Fällen, in denen eine Umdifferenzierung der funktionstüchtigen Uferzelle des RES zu Elementen der myeloischen Reihe vorzuliegen scheint (*Dickmann, Siegmund, Jaffé u. a.*) ist auf Grund der Versuchsanordnungen natürlich auch mit einer überstürzten, pathologisch vermehrten Regeneration der Phagocyten aus den oben erwähnten Stammzellen zu rechnen. Es handelt sich wohl bei den in Frage kommenden Zellen dann bereits nicht mehr um ausgereifte, klar in Richtung der Phagocytose und Speicherfunktion differenzierte Zellelemente, sondern allenfalls um deren Vorstufen. Wir konnten jedenfalls bei unseren Kaninchenversuchen in keinem der Megakaryocyten der Milz gespeicherte Carmin- oder Tuschegranula auffinden. Es kann sich deshalb bei den Riesenzellen nicht einfach um in der Funktion abnorm gesteigerte Makrophagen des RES handeln.

Im übrigen sind allem Anschein nach die Potenzen der in Frage kommenden Keimzelle mit der Bildung von Fibrocyten, Makrophagen, Polyplasten und Hämocyten nicht erschöpft. Es ist wahrscheinlich, daß besondere pathologische Reizwirkungen obige mehr oder weniger physiologischen prospektiven Potenzen der retikulären Keimzelle in Richtung der Fähigkeit zur Bildung atypischer Zellwucherungen abwandeln. Dies lassen unter anderem auch Leukämien vermuten, in deren Gefolge es zu Tumorbildungen kommt, welche aus Zellen aufgebaut sind, die letzten Endes aus dem retikulären System abzuleiten sind. So berichten Schabad

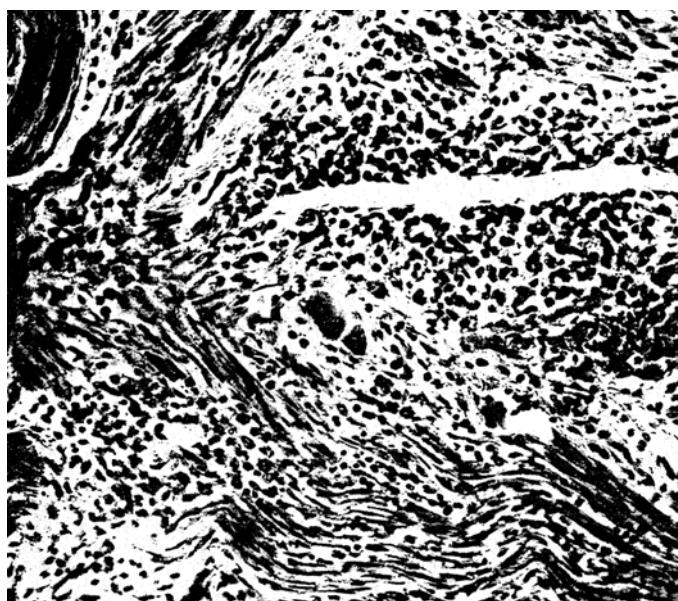


Abb. 8. Uterusmuskulatur. Gefäßquerschnitt. Perivasculäre Myelopoese mit Riesenzelle
Endothel unverändert. H.E. Vergr. 230fach.

und Wolkoff über eine aleukämische Retikulose mit terminaler bösartiger Geschwulstverbreitung; Loesch über die Kombination einer chronischen lymphatischen Leukämie mit systematisierter reticuloendothelialer Hyperplasie unter tumorähnlichen Bildungen; Ungur über eine Leukämie mit Retikulose und sicherem Retikelzellsarkom im Sinne Rössles. Roulet konnte die Entstehung eines Retikelzellsarkoms auf dem Boden einer bestrahlten lymphatischen Leukämie beobachten. Auch Richter fand ein Retikelzellsarkom bei lymphatischer Leukämie. Alström berichtet über eine Leukämie mit gleichzeitiger Retikulose der Milz und einem begrenzten metastasierenden Retikelzellsarkom. Besonders interessant ist, daß in diesen Tumorbildungen, vorwiegend bei den polymorphzelligen Retikelzellsarkomen, häufig Riesenzellen auftreten (Roulet). Auch Apitz fand in drei Fällen von myeloischer Leukämie mit Tumorbildung in den Tumoren megakaryozytähnliche Riesenzellen.

Die Bildung von megakaryocytenartigen Riesenzellen ist also im Gefolge von Erkrankungen der zur Hämatopoese befähigten Systeme nicht allzu selten. Warum sie sich einmal vorwiegend im Bereich der

Uferzellen, das andere Mal im retikulären Abschnitt oder schließlich gleichmäßig über das gesamte RES verteilt findet, ist schwer zu beantworten. Schon physiologischerweise besitzen ja die einzelnen Gebiete des RES eine gewisse funktionelle Selbständigkeit. Die Uferzellen in Milz und Knochenmark speichern bekanntlich stärker als die Zellen des Reticulums, und nach *Teploff* speichern die Milz- und Leberhistiozyten früher als die Histiocyten der Lymphknoten. Auf das verschiedene Verhalten im RES bei pathologischen Prozessen ist von *Pick* schon hingewiesen worden. Auch in den oben erwähnten Reticuloendotheliosen findet sich die „megakaryocytäre Metaplasie“ etwas verschieden verteilt, vorwiegend aber im Bereich der Uferzellen der Milz und der Leber.

Unser Fall zeichnet sich dadurch aus, daß hier auch die seltener reagierenden Abschnitte des RES befallen sind, so die Ufer- und Reticulumzellen der Lymphknoten, ferner dadurch, daß die extramedulläre Myelopose und Megakaryocytenbildung besonders perivasculär im Bereich der Adventialzellen im Netz, Mesenterium, Uterus und in der Subserosa stattfindet.

Die Frage, welche Momente im einzelnen Fall die Veränderungen am Reticuloendothel und an den extramedullären hämatopotenten Keimlagern bedingen, ist nur mit Vorsicht zu beantworten. Daß bei intensiver Inanspruchnahme des Makrophagenapparates „endothiale“ Reizzustände vornehmlich in der Milz auftreten, ist bekannt. Die eigentlichen Speicherungsretikulosen können hier übergegangen werden. Für die Ursache der Differenzierung in myeloischer Richtung können wir eigentlich noch nichts aufführen. Auch die Auffassung, die Leukämien den Tumoren zuzurechnen, hat unsere Kenntnis über die primären Ursachen der Leukämieentstehung bislang noch nicht wesentlich bereichert. Für die extramedulläre Bildung von Megakaryocyten scheinen ähnliche Momente eine Rolle zu spielen, wie sie für die Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark und ihre Embolisierung in den Kreislauf eruiert wurden. Es sind dies nach *Aschoff*, *Helly*, *Lengemann*, *Foa* und *Lubarsch* Momente, die mit der Funktion der Riesenzellen zusammenhängen, Vorgänge, die an wahrscheinlich resorptive Fähigkeiten der Riesenzelle besondere Anforderungen stellen, Prozesse, die zu Zelluntergang im Organismus führen und die Verarbeitung absterbender oder abgestorbener Gewebeelemente erfordern. Auch Reizwirkungen durch Gifte und Bakterien und das Auftreten sonstiger unbekannter, auf die Riesenzellen positiv chemotaktisch wirkender Stoffe im Organismus gehören hierher. Im wesentlichen also Momente, die für das RES genau so als Reiz wirken, wie für die Megakaryocyten des Knochenmarks und deren Keimzellen. Nicht immer aber wird sich eine bestimmte derartige Schädlichkeit ausfindig machen lassen. In der Mehrzahl der Fälle wird es sich um eine Summation verschiedener Schäden handeln. Ein beachtliches Merkmal ist jedoch den meisten der oben erwähnten

Fälle gemeinsam. Das ist die Anämie. Die Hämoglobinwerte liegen zwischen 18% und 60%, die Erythrocytenzahlen zwischen 1 und 3,7 Millionen, der Index meist stark unter 1. Dies lässt wohl auf eine starke Inanspruchnahme des reticuloendothelialen Apparates schließen. Auch im Kaninchenexperiment ist wohl hauptsächlich die hämolytisch bedingte Sapotoxinanämie für die Riesenzellentwicklung in der Milz verantwortlich zu machen. Bei *Dubinskaja* ist durch die Benzolbehandlung, bei *Barth*, *Goldschmid* und *Matthaeus* durch die Röntgenbestrahlung, in unserem Fall durch die Salvarsanbehandlung möglicherweise eine gewisse zusätzliche Schädigung anzunehmen insofern, als der vermehrte Zellzerfall und das dadurch bedingte Auftreten abnormer Resorptionsprodukte eine besondere Steigerung der resorptiven Leistung des RES erfordert. Bei *Goldschmid*, *Letterer*, *Ugrumow*, *Krahn*, *Akiba*, *Uher*, *Ewald*, *Matthaeus* und in unserem Fall spielen sicher auch infektiöse Momente eine ätiologische Rolle. Auch für den Fall *Körners*, im Sinne *Sternbergs* gedeutet, scheint dies zuzutreffen.

In diesem Zusammenhang verdient die Ansicht von *Abrikosoff* erwähnt zu werden. Nach ihm gehören viele Fälle der sog. „atypischen Lymphogranulomatose“ nicht zur echten Lymphogranulomatose, sondern in die Gruppe der Hyperplasien des RES. Besonders bei Streptokokkensepsis trete gern eine gigantocelluläre Hyperplasie des Reticuloendothels auf. Den ersten Fall seiner Arbeit faßt er als Systemretikulose der Lymphknoten und der Milz auf. Fall 2 betrachtet er als Hyperplasie des Sämsendothels der Lymphknoten mit Bildung polymorpher Riesenzellen. Abb. 7 seiner Arbeit zeigt gigantocelluläre Reaktion des Reticuloendothels in einem Lymphknoten bei Streptokokkensepsis nach Angina. Tatsächlich finden sich in unserem Falle mikroskopische Bilder, welche, von den myeloischen Infiltraten einmal abgesessen, den diesbezüglichen Abbildungen *Abrikosoffs* weitgehend ähneln.

Bei den Leukämien, in deren Gefolge es zum Auftreten von Megakaryozyten kommt, handelt es sich möglicherweise um eine besonders ungünstige Summation zusätzlicher Schädlichkeiten: komplizierende latente oder schwerste akute Infekte, womöglich noch zusätzliche Belastung des Organismus im Sinne gutgemeinter therapeutischer Maßnahmen (Benzol, Salvarsan, Röntgenstrahlen) führen zu schwersten morphologisch faßbaren Reizerscheinungen und Regenerationsbestrebungen am RES und die extramedulläre Myelopoese läuft dann nicht nur in Richtung der Myeloblasten- und Myelocytenbildung, sondern auch unter Entwicklung typischer und atypischer Megakaryozyten ab.

Da gerade in solchen Fällen die Notwendigkeit der Aufarbeitung abnorm reichlicher Resorptionsprodukte, bedingt durch Myelose, Anämie, Infekt oder toxische Schädigung gegeben ist, ist man in Anlehnung an die von *Aschoff*, *Helly*, *Kuczynski*, *Lubarsch* u. a. für die intramedulläre Megakaryozytenvermehrung und Embolisierung in den Kreislauf eruierten Momente geneigt, solche Faktoren auch für die Entwicklung vom megakaryozytenartigen Riesenzellen im Bereich der extramedullären myeloischen Infiltrate mit verantwortlich zu machen.

Ergebnis.

In unserem Fall handelt es sich bei epikritischer Betrachtung um eine subakute aleukämische Myelose, die dem klinischen Bild nach große Verwandtschaft mit einer akuten Myeloblastenleukämie im Sinne *Sternbergs* aufweist. Sie ist vergesellschaftet mit einer hochgradigen perniciosaähnlichen sekundären Anämie. Kompliziert scheint das Krankheitsbild möglicherweise durch eine latente syphilitische Infektion und durch einen latenten oralen Infektionsherd. Das hämatopoetische und RES wurden weiter belastet durch Salvärsanapplikationen. Unter zunehmender Erschöpfung der Abwehrkräfte führte schließlich der orale Infekt zu einem schweren septischen Zustandsbild. Das gesamte RES sowie sämtliche hämatopotenten Keimlager, besonders sinnfällig die Adventitialzellen, gerieten unter schwerste Reizwirkungen, wie sie sonst nur im Tierexperiment auslösbar sind. Hierdurch gesellte sich der extramedullären Myelopoese — inwieweit diese selbst dadurch im Sinne *Sternbergs* provoziert ist, sei dahingestellt — noch die Entwicklung megakaryocytenartiger Riesenzellen hinzu.

Es sei noch hervorgehoben, daß unserer Meinung nach die bei Leukämien extramedullär auftretende megakaryocytenähnliche Riesenzelle kein der Leukämie allein zugeordnetes Gebilde ist. Vielmehr handelt es sich um eine mehr oder weniger diffuse Entwicklung dieser Riesenzellen in den extramedullären hämatopotenten Keimlagern im Bereich des reticuloendothelialen Gewebes, welche bei den verschiedensten schwersten Reizungen des RES auftreten kann. Für diese Auffassung sprechen besonders die im Gefolge von Leukämien meist terminal beobachteten, vielfach infektiös bedingten schweren Reizzustände am RES. Die Intensität und Hauptlokalisation der Riesenzellentwicklung innerhalb des Systems kann dabei wechseln, kann mehr herdförmig oder diffus ausgeprägt sein. Beobachtet wurde eine solche Riesenzellentwicklung im Gefolge von Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates oder RES bisher ziemlich selten. Sie fand sich, mehr als Nebenbefund, bei isolierter Erkrankung des „Reticulums“, den „aleukämischen Retikulosen“ von *Letterer*, *Tschistowitsch* und *Ugriumow*. Ferner wurde sie beobachtet bei vorwiegender Erkrankung der Uferzellen, der „Endothelien“, und zwar ohne Blutbefund bei „aleukämischen Endotheliosen“ von *Goldschmid* und von *Pentmann*; mit Blutbefund, als Zeichen der Grundkrankheit, bei „leukämischen Endotheliosen“, so von *Barth* und *Matthaeus* bei chronischer myeloischer Leukämie, bei *Dubinskaja* bei subleukämischer Myelose und von *Michaelis* bei lymphatischer Leukämie. Bei akuten bzw. subakuten Leukämien und Erkrankungen beider Komponenten des RES, aber mit nur qualitativer Veränderung im Blutbild fand sie sich im Falle *Körners* und bei uns. Zwei Fälle von *Lindeboom*, „aleukämische megakaryocytaire Myelosen“ mit Erythroblasten im Blut, Endothelwucherung und zahlreichen Riesenzellen

in der Milz, nehmen nach seiner Ansicht eine Mittelstellung zwischen reinen Leukämien und reinen Endotheliosen ein.

In die ganze Gruppe gehörig scheinen ferner auch die Fälle von „gigantocellulärer Hyperplasie“ des Reticuloendothels, die von *Abrikossoff* im Gefolge von Streptokokkensepsis beobachtet wurden.

Zusammenfassung.

Es wird über die extramedulläre Entstehung und die Entwicklungsmöglichkeiten von megakaryocytenartigen Riesenzellformen an Hand einer subakuten aleukämischen Myelose berichtet.

Netz, Mesenterium und Subserosa wiesen besonders hochgradige knotige leukämische Infiltration auf.

In fast sämtlichen Organen fanden sich im Bereich der zum größten Teil oxydasepositiven perivasculären leukämischen Infiltrate sehr reichlich Riesenzellen, die morphologisch typischen und atypischen Megakaryocyten des Knochenmarkes entsprechen. Diese Riesenzellen entstehen extramedullär, zeigen multipolare Mitosen, vereinzelt eingeschlossene Leukocyten und amöboide Fortsätze.

Die Zellen des myeloischen Infiltrates wie auch die Megakaryocyten werden von einer gemeinsamen Stammzelle aus den extramedullären hämopotenten Keimlagern abgeleitet. Als Stammzellen sind im vorliegenden Fall die Keimzellen des RES, insbesondere die Adventitialzellen der Gefäße anzusehen.

Eine Ableitung der Riesenzellen aus reifen, bereits in Richtung der Phagocytose und Speicherfunktion differenzierten Zellen des RES besitzt wenig Wahrscheinlichkeit, da nach Sapotoxin-, Carmin- und Tuscheinjektionen bei Kaninchen eine Vitalspeicherung der Farbstoffe in den zahlreich entstehenden megakaryocytenartigen Riesenzellen im Bereich der Uferzellen des RES nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Entwicklungsrichtung der Keimzellen zu megakaryocytenartigen Riesenzellen scheint durch ähnliche Momente begünstigt, wie sie von *Aschoff*, *Lubarsch* u. a. für die Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark und deren vermehrte Embolisierung in den Kreislauf verantwortlich gemacht worden sind. Es handelt sich dabei um Prozesse, die an wahrscheinlich resorptive Fähigkeiten der Riesenzellen für gelöste Stoffe besondere Anforderungen stellen.

Schrifttum.

- Abrikossoff*: Virchows Arch. **275**, 505 (1929). — *Ahlström*: Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — *Akiba*: Virchows Arch. **260**, 262 (1926). — *Apitz*: Virchows Arch. **298**, 46 (1933); **299**, 1 (1937). — *Arnold*: Virchows Arch. **133**, 1 (1893). — *Aschoff*: Virchows Arch. **134**, 11 (1893). — *Aschoff-Kiyono*: Verh. dtsch. path. Ges. **1913**. —

Fol. haemat. (Lpz.) **16** (1913). — *Askanazy*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I. Berlin 1927. — *Barnewitz*: Dtsch. med. Wschr. **1921** II, 796. — *Burth*: Virchows Arch. **256**, 693 (1925). — *Benecke*: Virchows Arch. **286**, 693 (1932). — *Bock u. Wiede*: Virchows Arch. **276**, 553 (1930). — *Borrißowa*: Virchows Arch. **172**, 108 (1903). — *Custer*: Virchows Arch. **288**, 212 (1933). — *Derischänoff*: Frankf. Z. Path. **41**, 184 (1931). — *Dieckmann*: Virchows Arch. **239**, 451 (1922). — *Dubinskaja*: Virchows Arch. **270**, 192 (1928). — *Engelberth-Holm*: Klin. Wschr. **1938** I, 933. — *Ewald*: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — *Ewald, Frehse u. Hennig*: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 353 (1922). — *Gans*: Beitr. path. Anat. **56**, 441 (1913). — *Gerlach*: Virchows Arch. **270**, 205 (1928). — *Goldschmid*: Dtsch. Arch. klin. Med. **138** (1922). — *Goroney*: Virchows Arch. **249**, 357 (1924). — *Herzog*: Zbl. Path. Orig. **31**, 481. — *Hörhold*: Virchows Arch. **299**, 686 (1937). — *Körner*: Virchows Arch. **259**, 617 (1926). — *Kuczynski*: Virchows Arch. **234**, 300 (1921). — *Letterer*: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — *Lindeboom*: Ref. Zbl. Path. **71**, 29 (1938). — *Loesch*: Frankf. Z. Path. **44**, 351 (1933). — *Lubarsch*: Virchows Arch. **151**, 546 (1898). — *Henke-Lubarsch*' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I, 2. Berlin 1927. — *Lübbbers*: Virchows Arch. **303**, 21 (1938). — *Matthaens*: Beitr. path. Anat. **101**, 189 (1938). — *Maximow*: Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II. — *Michaelis*: Verh. 19. Kongreß inn. Med. **1901**, 573; Z. klin. Med. **45**, 87 (1902). — *Müller*: Arch. klin. Med. **48**, 47 (1891). — *Naegele*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931. — *Ogata*: Beitr. path. Anat. **53**, 120 (1912). — *Oliveira*: Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — *Pentmann*: Frankf. Z. Path. **18**, 121 (1916). — *Pick*: Med. Klin. **1924** II. — *Richter*: Amer. J. Path. **44**, 351 (1933). — *Rössle*: Virchows Arch. **275**, 310 (1930). — *Rössle u. Yoshida*: Beitr. path. Anat. **45**, 110 (1909). — *Roulet*: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — *Schabad u. Wolkoff*: Beitr. path. Anat. **90**, 285 (1932-33). — *Schilling*: Das Blutbild. Jena: Gustav Fischer 1933. — *Schultz, Wermuth u. Puhl*: Virchows Arch. **252**, 519 (1924). — *Schwarz*: Z. Heilk. **27** (1901). — *Sternberg*: Beitr. path. Anat. **61**, 75 (1916). — *Henke-Lubarsch*' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I. Berlin 1927. — Beitr. path. Anat. **87**, 257 (1931). — *Terplan u. Mittelbach*: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — *Törne*: Beitr. path. Anat. **100**, 364 (1938). — *Tschistowitsch u. Bykova*: Virchows Arch. **267**, 91 (1928). — *Uehlinger*: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — *Ugriumow*: Zbl. Path. **42**, 103 (1928). — *Uher*: Virchows Arch. **289**, 504 (1933). — Frankf. Z. Path. **48**, 215 (1935). — *Ungar*: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933). — *Wihmann*: Virchows Arch. **292**, 181 (1931). — *Wolff*: Virchows Arch. **264**, 158 (1927).