

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über eine leukämische Lymphoreticulose. (Kombination lymphatischer Leukämie mit leukämischer Reticulose¹.)

Von
Dozent Dr. K. Apitz,
Oberarzt.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Februar 1939.)

Blutbildungszellen und Reticuloendothelien sind in den blutbildenden Organen zu einer innigen Einheit verschmolzen. Die Funktionen beider Anteile stehen in Beziehung zum Blut: einerseits Blutregeneration durch Zellbildung, andererseits Blutreinigung von fremden Partikeln und körpereigenen Schlacken. Aus diesen verwandten Aufgaben und der Gerüstfunktion der Reticulumzellen wird der enge örtliche Zusammenhang beider Gewebsanteile ohne weiteres verständlich. Neuerdings haben aber Beobachtungen an den Neubildungen der Blutorgane zu der Auffassung geführt, daß die Reticuloendothelien darüber hinaus die einheitlichen Stammzellen aller Blutzellen seien.

Die Neubildungen der blutbildenden Gewebe, seien sie umschrieben oder systematisiert, können blutzellenbildend (Leukosen, Lymphosarkome) oder aus Reticulumzellen aufgebaut sein (Reticulosen und Reticelzellsarkome bzw. Retotheliosen und Retothelsarkome, Monocytenleukämien). Wenn auch die Zuordnung der wuchernden Zellen bei der letzteren Gruppe nicht ganz übereinstimmend beurteilt wird, was in den abweichenden Namengebungen zum Ausdruck kommt, so sind diese reticulumzelligen Elemente doch offenbar einheitlich; d. h. sie kommen in gleicher Gestalt in den Neubildungen der verschiedenen Blutorgane zur Beobachtung. Für die Beziehung der Reticulumzellen zur Blutbildung ist es von besonderem Interesse, daß sich die hämopoetischen Wucherungen mit solchen reticulumzelliger Natur kombinieren können. So kennt man Lymphadenosen mit Retothelsarkomen (*Ahlström* 1938, dort Schrifttum) oder mit Reticulose (*Richter, Loesch* u. a.) und entsprechende Kombinationen bei Myelose (*Wainwright* und *Duff, Roulet* 1930, Fall 9 usw.). Nach *Oberling* kann es in Reticulosarkomen des Knochens (*Ewing-Tumoren*) zu Myelopoeie kommen. Schließlich ist auch im Rahmen der Hühnerleukämien die Kombination „endothelialer“ und erythroblastischer Wucherung bekannt.

¹ Im Auszug vorgetragen in der Berliner Pathologischen Gesellschaft am 12. 2. 39.

Aus solchen Beobachtungen hat man nun gefolgert, daß die Reticulumzellen (bzw. deren Vorstufen) die eigentlichen Stammzellen aller Blutbildungszellen seien; damit wurden analoge Verhältnisse wie bei der Embryonalentwicklung angenommen und an die Stelle der primitiven fetalcn Mesenchymzelle eine omnipotente Reticulumzelle gerückt. Einen gewissen Rückhalt fand diese Auslegung in den *Maximowschen* und verwandten Anschauungen, welche gleichfalls eine der lymphatischen und myeloischen Reihe gemeinsame Stammzelle (Hämcyctoblast *Ferratas*) nachgewiesen zu haben glaubten. Es bleibt aber zu bedenken, daß die unitarische Lehre der Blutzellen sich keineswegs allgemeiner Anerkennung erfreut und daß alle Einwände, die der Dualist *Naegeli* gegen sie erhoben hat, noch heute zu Recht bestehen. Durch die Erfahrungen mit übertragbarer Leukämie hat man sich sogar genötigt gesehen, den Gedanken myeloischer oder lymphatischer „Metaplasie“ der Organe zugunsten echter metastasierender Ausbreitung fallen zu lassen, wenigstens soweit die experimentelle Erkrankung in Betracht kommt.

So berührt die Frage nach dem Zustandekommen der Kombinationswucherungen aus Reticulumzellen und Blutbildungszellen das heiß umstrittene und wichtige Problem der Blutzellenherkunft, dessen Lösung gleichzeitig für die richtige Auffassung der Leukämien, der markfernen Blutbildung und anderer krankhafter Vorgänge von Bedeutung ist. Ist denn die oben skizzierte Deutung, deren Wesen schematisch in Abb. 1 (A) dargestellt ist und die den hämatologischen Stammbäumen von *Oberling*, *Doan*, *Ungar*, *Lübbbers*, *Ewald* u. a. zugrunde liegt, die einzig mögliche? An Hand der weiteren Schemata B und C soll darauf hingewiesen werden, daß die Beobachtungen auch auf Grund anderer Annahmen befriedigend erklärt werden können, wobei zunächst gar nicht zugunsten der einen oder anderen Stellung genommen wird.

Als gesichert soll dabei gelten, daß morphologisch gleiche oder wenigstens nicht unterscheidbare Reticulumzellwucherungen vorkommen, die auf verschiedene Weise mit myeloischer oder lymphatischer Neubildung kombiniert sind. Dem Schema B liegt die Annahme zugrunde, daß die Reticulumzellen zwar Stammformen der Blutzellen sind, aber trotz morphologischer Gleichheit doch nur der einen oder anderen Entwicklungsrichtung fähig. Es würde also in den lymphatischen Organen lymphopoetische, im Knochenmark myelo- und erythropoetische Reticulumzellen geben, im Gegensatz zu der nicht determinierten, überall gleichen, multipotenten Reticulumzelle im Schema A. Die Annahme einer solchen verschiedenartigen Determinierung ohne schon vollzogene gestaltliche Sonderprägung mag auf den ersten Blick befremden: doch lassen sich viele Beispiele aus der Embryologie, der Explantation und anderen Gebieten der Biologie anführen, wo ähnliche Verhältnisse als erwiesen gelten müssen.

Weiter ist aber denkbar, daß die Reticulumzellen überhaupt keine Fähigkeit besitzen, Lymphocyten-, Granulocyten- oder Erythrocyten-

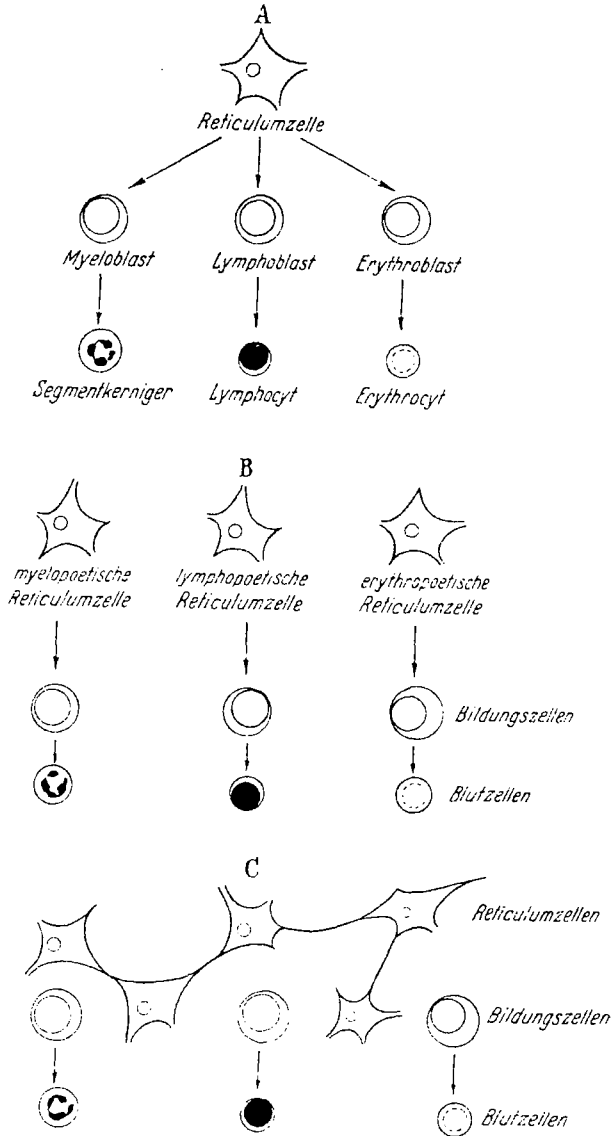


Abb. 1. Schematische Darstellung 3 verschiedener Theorien über die Beziehung zwischen Reticulumzellen und Blutbildungszellen: In A ist die multipotente, in B die unipotente, in C die anhämo-poetische Natur der Reticulumzellen dargestellt.

Stammzellen zu bilden, sondern höchstens Monocyten in das Blut übertreten lassen. Die Kombination von Reticulumzell- und Blutzell-

wucherungen wäre dann nicht durch genetische Abhängigkeit der Zellen, sondern durch einen äußerst unvollkommenen „organoiden“ Aufbau der Neubildungen zu verstehen. Beispiele für solche Vorkommnisse wären z. B. in den Osteochondrosarkomen, in bestimmten Eierstocksgeschwülsten, in den Adenomyomen, manchen Naevi usw. gegeben. Im Lichte dieser Auffassung, die im Schema C dargestellt ist, wären die Zellen des RES. von gleicher Differenzierungshöhe wie die reifen Blutzellen; eine der embryonalen entsprechende, omnipotente Bildungszelle aller Formen wäre im erwachsenen Organismus auch unter pathologischen Umständen nicht mehr nachweisbar.

Die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen reichen noch nicht dazu aus, eine endgültige Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Auffassung zu begründen. Dazu bedarf es eines sorgfältigen Studiums besonders jener Fälle, in denen die wuchernden Zellen in das Blut übergetreten sind und so eine feinere Zelldiagnostik im Ausstrich gestatten. In der vorliegenden Arbeit wurde unter den Gesichtspunkten der soeben dargelegten Fragestellung eine kombinierte Blutkrankheit untersucht, die über das Verhältnis von Reticulumzellen und lymphatischer Reihe Aufschlüsse versprach. Wie schon erwähnt, kommt ein ganz ähnlicher reticulumzelliger Wucherungsprozeß bei Myelose (z. B. in der genauen Beschreibung von *Wainwright* und *Duff*) vor, so daß es möglich sein wird, durch Auswertung und Vergleich dieser beiden mit Reticulose kombinierten Hämoblastosen wenigstens in orientierender und zurückhaltender Form zu dem aufgeworfenen Problem der Blutzellbildung durch Reticulumzellen Stellung zu nehmen.

Darstellung der eigenen Beobachtung.

Aus der *Vorgeschichte*¹: 61jähriger Tischler, Vater an Magenkrebs gestorben, außer einem schweren Ohrenleiden keine schweren Krankheiten durchgemacht. Krankheitsgefühl seit einigen Monaten, seit 6 Wochen völlig kraftlos und bettlägerig. Hauptbeschwerden: Atemnot, Husten, Heiserkeit, Appetitlosigkeit, quälender Durst, Gewichtsabnahme von etwa 25 kg. 3 Wochen vor dem Tode wurde vom Arzt auf Grund einer Milzvergrößerung und des Blutbildes Lymphadenose diagnostiziert (2,68 Mill. Rote, 46% Hb., 31000 Weiße, davon 61% Lymphocyten, 2% Monoocyten, 27% myeloische Elemente mit deutlicher Linksverschiebung). Zweimalige Röntgenbestrahlung der Milz. 4 Tage vor dem Tode Aufnahme in die I. Medizinische Klinik der Charité.

Aus dem *Aufnahmebefund*: Stark geschwächter Allgemeinzustand, hochgradige Abzehrung, zum Teil beträchtliche Schwellung der axillaren, inguinalen und cervicalen Lymphdrüsengruppen. Die Milz überragt gut handbreit, die Leber 2 bis 3 Querfinger den Rippenbogen, beide derb. Im übrigen außer starker Schwerhörigkeit sowie beschleunigter Herzaktion bei schlechtgefülltem Puls kein bemerkenswerter Befund.

Aus dem *Verlauf*: Das Elektrokardiogramm ergab einen Myokardschaden. Die Thoraxaufnahme zeigte Veränderungen an den Rippen in Form fleckförmiger

¹ Herrn Prof. *Siebeck* bin ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte zu Dank verpflichtet.

Aufhellungen, die an Metastasen eines malignen Tumors denken ließen. Im Blut fanden sich am Aufnahmetag 17500, am Tag darauf 20000 Leukocyten, 50% Hb. und 2,2 Mill. Rote. Im Ausstrich wiederum eine starke Vermehrung der Lymphocyten. Neben den zahlreichen oxydasenegativen kleinen Zellen fielen große Formen auf, die zum Teil Oxydasegranula enthielten und teils als Lymphoblasten, teils als unreife myeloische Elemente gedeutet wurden. Trotz einer Bluttransfusion von 450 ccm verschlechterte sich der Zustand des Patienten schnell; der Tod erfolgte am 4. Tage des Klinikaufenthaltes. Die Diagnose der Klinik lautete auf lymphatische Leukämie.

Die *Obduktion* (S. 623/38 des Pathologischen Instituts der Universität Berlin) ergab: Starke Schwellung aller Lymphdrüsengruppen, Splenomegalie (1260 g) mit Vergrößerung der Follikel und kleinem anämischem Infarkt; periportale Infiltration der Leber (1990 g); graurote Hyperplasie des Knochenmarks; Anämie, geringe Hautblutungen und hochgradige Abzehrung. Als Nebenfund wurde eine eigentümliche sklerosierende Knochenerkrankung gefunden, die der Osteopoikilie nahesteht und sicher nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Blutkrankheit steht, so daß ihre Besprechung an dieser Stelle unterbleiben kann; ferner eine nicht stenosierende Coronarsklerose, Lungenemphysem und Hodenatrophie.

Die besondere Natur dieser Blutkrankheit wurde erst aus den *mikroskopischen Untersuchungen* ersichtlich. An einem von der Klinik freundlichst zur Verfügung gestellten *Blutausstrich* wurden Gestalt und Größe der pathologischen Zellen zunächst einer genaueren Analyse unterworfen. Abb. 2 vermittelt einen Eindruck von der Vielgestaltigkeit der krankhaft vermehrten Zellformen. Von dem gewöhnlichen Aussehen sind die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten, welche die Hauptmasse der Zellen ausmachen (in Abb. 2 mit 1 bezeichnet). Daneben findet man aber zahlreiche große und Riesenformen. Von diesen hat ein Teil der kleineren ein reichlicheres, stark basophiles Plasma, häufig mit einem so deutlichen perinukleären Hof wie in Zelle 2 der Abb. 2. Aufwärts von dieser Größe kommen dann viele Formen vor, die durch leichte Einkerbungen und die Struktur der Kerne, durch das helle, manchmal feinazurgekörnte Plasma sich deutlich von den lymphoblastischen Elementen unterscheiden und monocystenartig gebaut sind (Zellen 3). In den Zellen vom Typ 4 der Abb. 2 ist die Entwicklung des blassen Plasmas noch deutlicher; in den mit 5 bezeichneten Zellen kann schließlich kein Zweifel mehr bestehen, daß es sich um Formen handelt, welche die Lappungs- und Faltungstendenz monocytärer Kerne in höchstem Grade zeigen und auch im sonstigen Bau sich grundsätzlich von Lymphocyten unterscheiden. Gerade in diesem mittleren Größenbereich ist die „reticulunzellige“ Natur am deutlichsten. Bei den Riesenformen (6—9) sind dann schon wieder die größten Formvarietäten zu sehen. Man kann hier Elemente mit einem zwar fein strukturierten, aber riesengroßen Kern sehen, der die Zelle fast erfüllt (6), ähnliche Formen mit reichlicherem, aber auch basophilem Plasma ohne Granula (7). Andererseits begegnet man aber auch Zellen von fast endothelialeem Charakter (8) oder mit zierlich gekerbten und geteilten Kernen (9), wobei das Plasma wieder ganz blaßblau ist und öfter Azurgranula enthält. Die letzteren Formen

(8, 9) stellen offenbar eine Ausartung der stark gekerbten großen Monocytoiden vor, während die basophilen Riesenformen mit großen Kernen (6, 7) eher jugendlichen Vorstufen (Monoblasten?) oder Wucherformen

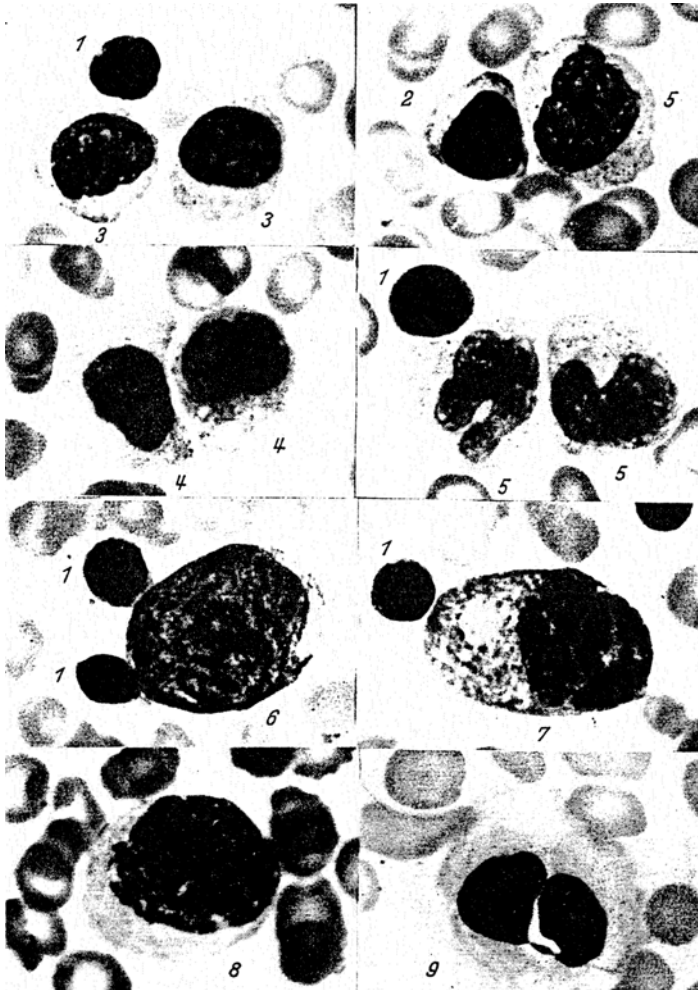


Abb. 2. Ausgewählte Zellen aus dem Blutausschlag, sämtlich 1300fach vergrößert. Beschreibung im Text.

dieses gleichen Typs zu entsprechen scheinen. Da ein Teil der großen Zellen Oxydasereaktion gegeben hat, ist dadurch eine weitere scharfe Abgrenzung von den leukämischen Lymphocyten gegeben. Es kann nicht geleugnet werden, daß auch Übergänge zwischen den als lymphocytär und den als monocytoid bezeichneten Formen vorkommen. Im ganzen

aber heben sich klar zwei Haupttypen heraus, unter den Kleinen eben die Lymphocyten, unter den Großen die je nach Auffassung als Reticulumzellen oder als Monocyten zu bezeichnenden Zellen. Dabei werden Kerngestalten und Plasmabeschaffenheiten der großen Formen beobachtet, die es schlechterdings unmöglich machen, eine Entstehung der Lymphocyten aus ihnen ernstlich in Betracht zu ziehen.

Bei der Vielgestaltigkeit des Zellbildes erwies es sich als untunlich, eine Differenzierung der Zellgruppen etwa in Lymphocyten und -blasten und Monocyten und -blasten vorzunehmen, da die Zuordnung vieler pathologischer Formen dabei nur mit größter Willkür durchgeführt werden könnte. Statt dessen wurde eine möglichst sorgfältige *Bestimmung*

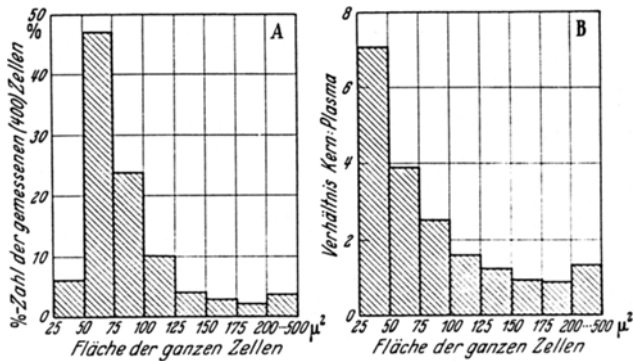


Abb. 3. Ergebnisse der Größenbestimmung an 400 nicht ausgewählten Zellen des Blutausstriches. In A ist dargestellt, wieviel Prozent der Zellen auf die einzelnen Größenklassen entfallen; B stellt das Verhalten der Kern-Plasmarelation in Durchschnittswerten für die einzelnen Größenklassen dar.

der Zell- und Kerngrößen an 400 nicht ausgewählten leukämischen Zellen vorgenommen, indem diese mit dem Abbéschen Apparat gezeichnet und dann mit dem Planimeter ausgemessen wurden. Man gelangt so zu den Werten, die in den Diagrammen der Abb. 3 wiedergegeben sind.

Das Diagramm A gibt die absoluten Größen der Zellen in Quadratmikron, in B sind die zu den jeweiligen Größenklassen gehörigen Kern-plasmarelationen berechnet. Fast die Hälfte der leukämischen Zellen entfällt auf die Größenordnung von 50—75 μ , also auf große Lymphocyten oder „Lymphoblasten“. Das Plasma dieser Zellen hat nur etwa den 4. Teil des Flächeninhalts der Kerne. Kleinere Zellen mit noch bedeutend weniger Plasma (Relation 1 : 7.12) machen weitere 6,25% aus. Der Rest, also 47% der Zellen, ist größer, und zwar zum Teil in ganz erheblichem Maße, dabei den Schwankungsbereich der Zellgrößen bei sonstigen Lymphadenosen um ein Vielfaches überschreitend. Mit zunehmender Größe fällt dabei sowohl die Häufigkeit als auch die absolute Kerngröße (in B dargestellt) stetig ab. Die Gruppe der übergroßen oder Riesenformen (200—500 μ) macht noch fast 4% aus; hier findet sich ein

geringfügiger Anstieg der relativen Kerngröße, bedingt durch einzelne plasmaarme Formen vom Typ der Zelle 6 in Abb. 2.

Was kann man aus diesen Werten entnehmen? Während die morphologische Betrachtung 2 gut gesonderte Gruppen — Lymphocyten und Reticulumzellen — ergeben hat, wird dieser Unterschied in der Größe und Kernplasmarelation verwischt. Zwar ist es ganz offenkundig, daß fast die Hälfte der Zellen den lymphatisch-leukämischen Typ durch Größe und Plasmamenge so stark überragt, wie es bei einer Lymphadenose reiner Form nicht möglich wäre, und damit wird die Mischnatur der vorliegenden Leukämie erwiesen. Aber unter diesen großen Formen ist offenbar eine Auswahl der relativ kleineren erfolgt, da es nicht zur Ausbildung eines zweiten Kurvengipfels mit charakteristischer mittlerer Größe und Plasmamenge kommt. Man kann vermuten, daß nur ein geringer Bruchteil der im Gewebe an sich gewöhnlichen größten Formen im peripheren Blute angetroffen wird, einfach deswegen, weil sie infolge ihres riesigen Durchmessers in den Capillaren stecken bleiben bzw. nicht in sie eintreten können. Die Vermutung einer solchen Abfiltration der größten Formen durch die Haargefäße findet ihre Bestätigung bei einer histologischen Untersuchung der Organinfiltrate.

Eine parallel mit den Messungen durchgeführte Differenzierung von 500 weißen Blutzellen ergab: Lymphocyten und Reticulumzellen 70,6%, Segmentkernige 18,0%, Stabkernige 10,6%, Jugendformen 0,4%, Eosinophile 0,2%, Basophile 0,2%, starke Polychromasie, auf 500 weiße Zellen 10 Normoblasten.

Die *histologischen Organbefunde* werden zusammenfassend besprochen, um Wiederholungen zu vermeiden. Der *Sitz* der leukämischen Infiltrate weicht nicht merklich von dem Bild bei gewöhnlicher Lymphadenose ab. In der Leber sind die periportalten Felder gleichmäßig durchsetzt und zu ziemlich großen runden Arealen angewachsen; in den Lebercapillaren reichlich große Zellen, die den Riesenformen des Blutes entsprechen. Die sehr blutreiche Pulpa der Milz ist locker durchsetzt, die Follikel sind atrophiert. Das Knochenmark ist diffus und gleichmäßig infiltriert, ohne daß die myeloischen Bildungszellen irgendwo ganz verdrängt würden. Die ursprüngliche Struktur aller untersuchten Lymphdrüsen ist durch gleichmäßige Zellwucherung ersetzt worden. Nirgends Nekrosen oder geschwulstartig knotenförmiges Wachstum.

Die *zellige Zusammensetzung* der Infiltrate wechselt stark von Ort zu Ort. Rein lymphzellige Infiltration ganzer Organe findet man überhaupt nicht, dagegen wohl solche, die sich ausschließlich aus großen Zellen mit ovalen, blassen Kernen und mehreren Kernkörperchen — also aus „Reticulumzellen“ — zusammensetzen. Einige der untersuchten Lymphdrüsen sind so aufgebaut; in anderen besteht jedoch eine innige Durchmischung mit Lymphocyten, wodurch ein organoide Aufbau angedeutet wird. Die Zellmischung innerhalb ein und derselben Drüse wechselt wenig, ist aber regionär recht unterschiedlich. Sowohl das

starke Vorwiegen einer der beiden Zellformen als auch ein ungefähres Gleichgewicht kommt dabei zur Beobachtung (Abb. 4). Ungefähr im Gleichgewicht finden sich die beiden Anteile auch in den Infiltraten der Leber. Dagegen bestimmen in der Milz die Reticulumzellen das Bild, und erst bei näherem Zusehen entdeckt man spärlich eingestreute Lymphocyten. Eigenartig sind die ortsfremden Zellen im Knochenmark verteilt; die Lymphocyten sind zu kleinen, ganz lockeren Häufchen angeordnet,

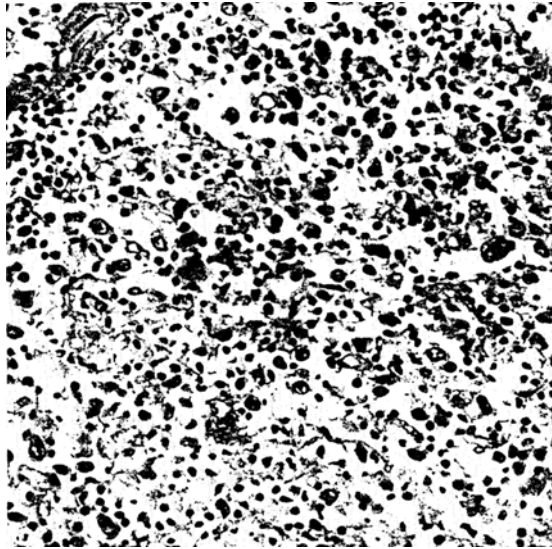


Abb. 4. Gemischte lymphocytar-reticulumzellige Infiltration einer Lymphdrüse (H.E. Vergr. 1:270).

während die Reticulumzellen getrennt davon liegen, vielfach untermischt mit myeloischen Elementen (Abb. 5).

Die Wucherung beider Zellarten erfolgt also offenbar unabhängig; d. h. eine gleichmäßige Proportionalität, wie sie etwa zwischen den verschiedenen Reifestadien myeloisch-leukämischer Zellen besteht, kommt auch nicht angedeutet zur Beobachtung.

Was schließlich den *feineren Zellbau* betrifft, so sind die beiden Zellarten schon allein durch die Größe ohne merklichen Übergang in 2 Gruppen geschieden; die Lymphocyten zeigen das gewöhnliche Bild großzelliger Lymphadenosen, die Reticulumzellen sind durchweg sehr groß (vgl. Abb. 4 und 5) und plasmareich. Besonders in den lymphocytenfreien Gebieten ist die Anordnung der Zellen wie in sonstigen reticulumzelligen Neubildungen. Die Zellen liegen einem feinen, nicht sehr engmaschigen Reticulum an, gewöhnlich ohne daß ein sicherer protoplasmatischer Zusammenhang nachzuweisen ist (Abb. 6). Nicht selten ist Erythrophagie

und Hämosiderose der Reticulumzellen im Gefolge von kleinen Blutungen zu beobachten. Im übrigen weicht der Bau solcher Bezirke nicht von

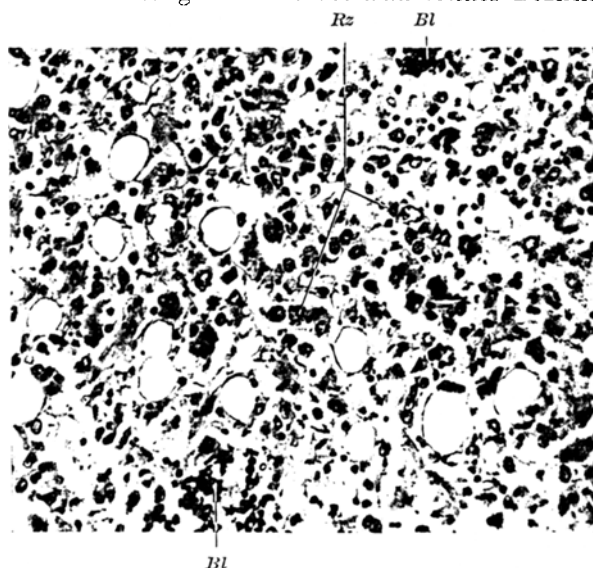


Abb. 5. Lockere reticulumzellige Infiltration des Knochenmarks. Rz Reticulumzellen
Bl Blutungen. Keine Lymphocyten. (H.E., Vergr. 1:210).



Abb. 6. Rein reticulumzellig infiltrierter Lymphknoten mit zartem versilberbarem
Reticulum (Versilb. nach Pap, Vergr. 1:240).

der Nachbarschaft ab, so daß man annehmen darf, daß die wuchernden Reticulumzellen selbst noch diese Funktion ihrer Mutterzellen auszuüben vermögen.

Es bestehen also nebeneinander 2 Wucherungsvorgänge in den Blutorganen: Lymphadenose und Reticulose. Trotz vielfacher Durchmischung beider Zellformen sind Übergänge der beiden zelligen Anteile nicht nachzuweisen; die Entstehung der Lymphocyten ist offenbar nicht von der Gegenwart der Reticulumzellen abhängig. Nach der Untersuchung der Gewebeschnitte bestätigt sich die gehegte Vermutung, daß in das Blut nur wenige der im Gewebe vorherrschenden Formen übertreten sind, dagegen reichlicher monocytoide, kleinere Formen, die im Gewebe zurücktreten. Das Blutbild erlaubt also auch im vorliegenden Fall nur einen sehr beschränkten Einblick in die Natur der Organveränderungen, es ist dagegen von unersetzlichem Werte für die feinere Zelldiagnostik.

Besprechung.

Das Besondere der vorliegenden Beobachtung liegt in der Kombination eines lymphocytären mit einem reticulumzelligen Wucherungsvorgang, wobei die beiden Zellarten in das Blut übertreten. Lymphadenose und Reticulose treten hier zu einem Krankheitsbild zusammen, das als einheitliches Ganzes betrachtet werden muß und sinngemäß als „leukämische Lymphoreticulose“ bezeichnet werden kann. Dieser Name nimmt nichts vorweg über die innere Beziehung der wuchernden Zellen.

Die hier vorliegende Kombination ist in anderer Form schon beobachtet worden. Bei Lymphadenose hat man verschiedenartige reticulumzellige Wucherungen gesehen: *Ungar* — metastasierendes Retothelsarkom des Humerus neben systematisierter Reticulose; *Roulet* (1932, VIII) — Retothelsarkom des Mediastinums mit ausgebreiteter Metastasierung; *Ahlström* — Retikelzellsarkom der Nasenhöhle mit destruierend wachsenden Metastasen und Reticulose der Milz; *Loesch* — knotenförmige und diffuse Reticulumzellwucherungen; *Richter* — generalisierte Reticulosarkomatose. Zwischen Tumor und Systemerkrankung finden sich dabei, wie *Ahlström* schon hervorgehoben hat, alle Übergänge und Kombinationen. Der vorliegende Fall fügt nun eine neue Art der reticulumzelligen Begleitwucherungen bei Lymphadenose zu den schon bekannten hinzu: nämlich die Systemerkrankung mit leukämischem Blutbild.

Nicht nur Lymphadenosen, auch Myelosen können sich mit reticulumzelligen Wucherungen vergesellschaften. Durch die Häufigkeit solcher Kombinationen waren anfänglich Zweifel aufgetaucht, ob reine Formen der Reticulose oder Monocytenleukämie überhaupt vorkommen und ob sie nicht sämtlich verkappte Myeloblastenleukämien darstellen. Inzwischen sind aber genügend reine Formen bekanntgeworden, so daß der Begriff der Monocytenleukämie sich allgemeine Geltung verschafft hat. Als Beispiel der häufigen Kombinationsfälle auf myeloischem Gebiet sei der Fall von *Wainwright* und *Duff* herausgegriffen. Hier zeigte das Blutbild eine klassische Monocytenleukämie, der sich erst terminal eine

Ausschwemmung unreifer myeloischer Formen zugesellte. Bei der histologischen Organuntersuchung stellte sich dann heraus, daß die myeloischen Wucherungen sogar den größeren Teil der Organinfiltrate ausmachten. Nach den beigegebenen Abbildungen waren die monocytoiden Formen des Blutes mit den hier beschriebenen identisch. Mehrere ähnliche Beobachtungen sind bereits im Schrifttum niedergelegt und werden sinngemäß unter der Bezeichnung „Myeloreticulosen“ zusammengefaßt. Mit diesem Namen wird zum Ausdruck gebracht, daß derartige Fälle als Kombinationsform sowohl von der reinen Myelose als auch von reiner Monocytenleukämie abgegrenzt werden müssen.

Retikeldzellwucherungen können sich also in systemartiger oder sarkomatöser Form mit den klassischen Leukosen der myeloischen und lymphatischen Reihe kombinieren, woraus man auf eine übergeordnete Rolle der Reticulumzellen bei der Entstehung von Blutbildungszellen geschlossen hat. Wie eingangs ausgeführt wurde, sind auch andere Möglichkeiten denkbar; am besten werden die hier behandelten Kombinationswucherungen unter dem Gesichtswinkel betrachtet, ob sie Anhaltspunkte für den multipotenten, unipotenten oder anhämo-poetischen Charakter der Reticulumzellen ergeben. Eine solche Erörterung ist begrenzt durch die Kleinheit des vorliegenden Beobachtungsgutes, wie auch durch die recht wechselnde Definition der Reticulumzelle. Im folgenden wird der Ausdruck „Reticulumzelle“ für diejenige Zelle in Neubildungen der Blutorgane gebraucht, die durch Größe und Gestalt, häufige Fähigkeit zur Reticulumbildung und Phagocytose ihre Herkunft vom Reticuloendothel verrät und beim Übertritt ins Blut monocytoide Gestalt annimmt. Dagegen sollte die von vielen Seiten angenommene Vorstufe, eine „undifferenzierte und multipotente Mesenchymzelle“, nicht mit dem gleichen Namen belegt werden, da die Existenz einer solchen Form fraglich ist und letzten Endes den Gegenstand der nachfolgenden Betrachtung bildet.

Bei der Annahme einer Multipotenz von Reticulumzellen müßte man erwarten, nachdem Lympho- wie Myeloreticulosen bekannt sind, daß auch Mischformen mit Ausdifferenzierung sowohl myeloischer als auch lymphatischer Elemente vorkommen. Einwandfreie derartige Beobachtungen liegen aber nicht vor; die wenigen als „Mischleukämien“ gedeuteten Beobachtungen sind auch einer anderen, einfachen Erklärung zugänglich (s. *Naegeli*, S. 513).

Gegen die blutzellbildende Fähigkeit der Reticulumzellen überhaupt (also sowohl nach Schema A als auch B der Abb. 1), lassen sich mehrere Einwände erheben. Bei der Beschreibung der vorliegenden Beobachtung wurde betont, daß ein Übergang der reticulumzelligen in die lymphatischen Elemente nicht nachgewiesen werden kann, ja daß es schlechterdings unmöglich ist, die hier im Blutbild auftretenden Zellen etwa in einer ähnlichen Entwicklungsreihe anzuordnen, wie man sie für die Zellen der

reinen Myelose aufstellen kann. Auch *Loesch* und *Richter* betonen, daß Übergänge zwischen den im Gewebe vermehrten beiden Zellarten nicht nachzuweisen sind. Bei Myeloreticulosen erlaubt die Oxydasereaktion gleichfalls in einem Teil der Fälle die scharfe Abgrenzung zweier verschiedener Zellgruppen.

Weiter ist in der hier mitgeteilten wie in früheren Beobachtungen vielfach nachzuweisen, daß die beiden Zellarten örtlich getrennt wuchern, also offenbar aus gleichartigen Zellen und nicht aus der anderen Zellart entstehen.

Schließlich ist auf den hohen Differenzierungsgrad der Reticulumzellen zu verweisen, der sich in der vorliegenden Beobachtung, z. B. noch durch Erythrophagie, Hämosiderose und Reticulumbildung geäußert hat. Damit ist die Annahme einer noch vielseitigeren Potenz und größeren Unreife, als sie die morphologisch und funktionell so uncharakteristischen Blutstammzellen besitzen, kaum verträglich.

Solche Erwägungen nötigen dazu, die Entstehung von Myelo- und Lymphoblasten aus Reticulumzellen zum mindesten für höchst unwahrscheinlich zu halten. Kombiniertes Auftreten zweier Zellarten in einer Neubildung muß nicht unbedingt auf der Bildung der einen Zellart durch die andere beruhen. Die Vergesellschaftung kann auch in einer Wiederholung von Bauprinzipien des Mutterbodens, also in einer angedeutet organoiden Struktur, ihre Ursache haben. Tatsächlich ist die Neigung dazu beim Lymphosarkom schon seit langem bekannt: „In Nachahmung des lymphadenoiden Gewebes bildet sich beim Lymphosarkom als Stützgewebe für die lymphoiden Elemente ein den lymphadenoiden Organen ähnelndes Reticulum, auf dessen atypische Entwicklung, Unregelmäßigkeit in den Maschenweiten sowie in seiner Stärke die meisten Autoren, auch *Kundrat* und *Palltauf*, hinweisen“ (*Ghon* und *Roman*). Bei der Beschreibung einer Lymphadenosis cutis hat auch *Röbke* den organoiden Charakter hervorgehoben und geradezu als ein Merkmal des echt leukämischen Charakters solcher Zellansammlungen bezeichnet. Es liegt also nahe, die Wucherungen der Reticulumzellen bei der Lympho- und Myeloreticulose als den Ausdruck der organischen Zusammengehörigkeit von Blut- und Reticulumzellen anzusehen, mithin als die verzerrte Ausartung einer auch sonst nachweisbaren Beziehung.

Als das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist zu betrachten, daß die Kombinationen von Leukämie und Reticulose keineswegs dazu berechtigen, den Reticulumzellen die Fähigkeit zur Bildung von Blutstammzellen zuzuschreiben. Der Nachweis einer solchen Beziehung müßte sich auf ein andersartiges Beweismaterial stützen, etwa auf einwandfreie hämatologische oder gewebezüchterische Untersuchungen. Soweit die hier betrachteten pathologischen Zellwucherungen in Betracht kommen, spricht sogar vieles gegen hämopoetische Fähigkeiten der Reticulumzellen. Daß ihre Wucherungen sich mit Leukosen

vergesellschaften, könnte auch durch den organoiden Charakter erklärt werden, der vielen Neubildungen der blutbildenden Gewebe gemeinsam ist.

Zusammenfassung.

Eine leukämische Lymphadenose war durch das Hinzutreten ausgebreiteter, zum Teil vorherrschender Reticulumzellwucherungen der Organe (unter dem Bilde leukämischer Reticulose) kompliziert. Die Erkrankung wird als leukämische Lymphoreticulose bezeichnet; die beiden Zelltypen wucherten zum Teil örtlich unabhängig voneinander und zeigten keine Übergänge. Die Ursachen für das Auftreten derartiger Kombinationswucherungen werden erörtert und ihre Erklärung durch hämopoetische Fähigkeiten von Reticulumzellen als unwahrscheinlich betrachtet. Die Entstehung der Lymphoreticulosen kann auch auf einem angedeutet organoiden Charakter der Zellwucherungen beruhen.

Schrifttum.

Ahlström: Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — *Doan and Wiseman*: Ann. int. Med. **8**, 383 (1934). — *Ewald*: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — *Ghon u. Roman*: Frankf. Z. Path. **19**, 25 (1916). — *Loesch*: Frankf. Z. Path. **44**, 351 (1933). — *Lübbers*: Virchows Arch. **303**, 21 (1939). — *Nargeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik: Berlin: Julius Springer 1931. — *Oberling*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **17**, 259 (1928). — *Oberling u. Raileanu*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **21**, No 5 (1932). — *Richter*: Amer. J. Path. **4**, 285 (1928). — *Röfle*: Virchows Arch. **275**, 311 (1929). — *Roulet*: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — *Ungar*: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933). — *Wainwright and Duff*: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 267 (1936).