

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
[Vorstand: Professor Dr. *Walther Fischer*.])

Über leukämische Myeloretikulose mit Übergang in Retothelsarkom.

Von

Dozent Dr. E. Benecke,
z. Z. im Feld.

Mit 6 Abbildungen [7 Einzelbildern] im Text.

(Eingegangen am 29. April 1940.)

In den letzten Jahren erschienen im in- und ausländischen Schrifttum öfters Mitteilungen über verschiedene Kombinationsformen von Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates. Nicht ganz selten scheint das Zusammentreffen von Lymphadenosen mit entweder systematischer oder „tumorartiger“ Wucherung reticuloendothelialer Zellen zu sein (*Roulet* 1932 VII, *Loesch, Richter, Ungar, Stasney* und *Downey, Ahlström*). Besonders bemerkenswert ist eine Beobachtung von *Apitz* über leukämische Lymphoretikulose, bei der es sich um die Kombination lymphatischer Leukämie mit Retikulose und Ausschwemmung beider Zellarten ins strömende Blut handelt. Vom Zusammentreffen myeloischer und reticuloendothelialer Prozesse wird weiter unten die Rede sein. Sehr schwierig zu beurteilen ist ein Fall, über den *Lübbbers* vor kurzem unter der Bezeichnung einer „leukämischen polyblastischen Retotheliose“ berichtete. Bei dieser Affektion fanden sich nach *Lübbbers* neben- und durcheinander unausgereiftes und reifes retotheliales Gewebe, reifes Bindegewebe, weiterhin eine Bildung sämtlicher Blutzellarten und endlich eine Ausschwemmung unreifer Zellen in das periphere Blut.

Der Wert der angeführten Mitteilungen wird dabei von den Untersuchern vor allem in zwei Punkten gesehen. Einerseits werden sie als Stütze für die Geschwulsttheorie der Leukämien herangezogen, eine Anschauung, die zur Zeit auf Grund der Untersuchungen von *B. Fischer, Büngeler, Engelbreth-Holm, Apitz, Rohr u. a.* immer mehr an Boden gewinnt. Zum anderen sollen derartige Beobachtungen geeignet sein, Rückschlüsse auf die Abstammung der Blutzellen überhaupt zu ziehen. Gerade über den zweiten Punkt wächst das Schrifttum bekanntlich stark an und wenn die Einarbeitung in dieses so unerfreulich ist, so dürfte einer der Gründe hierfür in der ungeheuren Vielfältigkeit der hämatologischen Nomenklatur liegen. Es wäre schon höchst wünschenswert, wenn die baldige Herbeiführung einer einheitlichen Namensgebung gelänge. Bei der Aufstellung einer solchen müßten dabei neben

den Klinikern maßgeblich auch die pathologischen Anatomen herangezogen werden, da diese ja nicht nur die begrenzten Verhältnisse des strömenden Blutes und des Knochenmarkes, sondern — einigermaßen lebensfrisches Material zur Beurteilung selbstverständlich vorausgesetzt — den ganzen hämatopoetischen Apparat zu Gesicht bekommen.

Im letzten Jahr gelangten am Rostocker Institut zwei Fälle von kombinierten Erkrankungen des blutbildenden Systems zur Obduktion. Da sie sich grundsätzlich gleichen, sei nur einer von ihnen näher mitgeteilt.

Krankheitsverlauf. Für die folgenden klinischen Angaben bin ich der Medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. H. Curschmann) zu Dank verpflichtet.

Vorgesichte. Ludwig W., 35 Jahre. Familienanamnese o. B. Als Kind selbst nur Ohrenlaufen links gehabt, sonst angeblich niemals ernstlich krank gewesen. Beginn des jetzigen Leidens etwa vor 6 Wochen mit Schmerzen im linken Oberbauch, plötzlichem Gewichtsverlust und allgemeiner Schwäche. Appetit und Schlaf seitdem schlecht, aber stets quälender Durst. Etwa 2 Wochen vor der Klinikaufnahme begannen die Lymphknoten am Halse, in den Achselhöhlen und in der Leistengegend zu schwollen. Fieber soll nicht bestanden haben.

Aufnahmefund und Verlauf. Schlechter Ernährungs- und Allgemeinzustand. Gesicht eingefallen, stark schwitzend. Haut und sichtbare Schleimhäute wenig durchblutet, in der Haut der unteren Gliedmaßen Blutaustritte. Bauch prall gespannt, mit Hautvenenzeichnung um den Nabel. Milz stark vergrößert, von glatter Oberfläche und bis unter den Nabel fühlbar. Beide Nierenlager druckschmerhaft. In den seitlichen Halspartien, in den Achselhöhlen und Leistenbeugen bis über mannsfaustgroße, scharf begrenzte Drüsengruppen, in denen sich einzelne größere und kleinere, leicht druckempfindliche Knoten durchtasten lassen.

Blutbild. Hb 60%. Erythrocyten: 3,5 Millionen. F. I. 0,9. Leukozyten 629000. Plättchen 57120. Auf Grund des Blautausstriches, auf den anschließend noch näher einzugehen sein wird, wurde eine myeloische Leukämie angenommen. Die Behandlung bestand in Bluttransfusionen und Röntgenbestrahlung der Milz und Lymphknotenpakete. Während des 12tägigen Klinikaufenthaltes schwankte die Temperatur stets um 38° und schnellte in den beiden letzten Tagen auf 39° hinauf. Unter dem Einfluß der Therapie sanken die weißen Blutzellen bis auf 397000. Auch die Milz wurde kleiner, während die Lymphknotenschwellungen unverändert blieben. Trotz subjektiver Besserung trat plötzlich der Tod unter den Zeichen der Pneumonie und des Kreislaufversagens ein.

Obduktionsbefund (Nr. 593/39). 1,71 m lange und 67 kg schwere männliche Leiche in mäßigem Ernährungszustand.

Anatomische Diagnose. Leukämischer Milztumor. Leukämische Schwellung sämtlicher Lymphknotengruppen. Ausgedehnte leukämische Infiltrate in der Leber und rechten Niere. Leukämische Hyperplasie des Knochenmarkes und des Waldeyerschen Schlundringes. Leukämische Blutungen in der Nierenbeckenschleimhaut.

Kleines schlaffes Herz mit Anämie und Ödem des Myokards. Dilatation beider Herzkammern und des rechten Vorhofes. Abgelaufene Endokarditis am hinteren Mitralsegel. Lungenödeme. Randemphysem. Herdförmige Pneumonien in beiden Unterlappen mit fibrinöser Begleitpleuritis. Chronisch-eitrige Bronchitis mit beginnender Bronchie-

ektasenbildung. Gastritis atrophicans mit starker Siderose der Magenschleimhaut. Hämosiderose der Leber. Allgemeine Anämie der Haut, Schleimhäute und inneren Organe.

Milz steht $1\frac{1}{2}$ Handbreit unter dem linken Rippenbogen hervor, wiegt 2070 g und misst 22:14:9 cm. Ihre Kapsel ist zart, stark gespannt. Konsistenz des Organs ziemlich fest. Auf dem Schnitt gleichmäßig rotgrau gefärbte, nicht überquellende Pulpa, ohne Trabekel- und Follikelzeichnung. Mit dem Messer ist trüber, rötlicher Saft abstreifbar.

Leber überragt den rechten Rippenbogenrand um Zweierfingerbreite und ist ziemlich schlaff. Gewicht 2050 g. Maße 29:20:14:10,5 cm. Oberfläche glatt, die Kapsel zart und durchscheinend. Auf der Schnittfläche ist das Parenchym blaß-bräunlich gefärbt und feucht. Allerorts sind kleine weiße Herde eingelagert, die sich anscheinend an die Läppchenperipherie halten und dabei teils rundlich, teils länglich gestaltet sind oder auch netzförmige Anordnung erkennen lassen. Die Zentralvenen heben sich nicht deutlich ab; in den angeschnittenen größeren Gefäßen wäßriges, ziemlich hellrotes Blut.

Nieren. Fett- und Bindegewebeskapsel ohne Besonderheiten. Oberfläche der linken Niere glatt, auf der Oberfläche der rechten zahlreiche, leicht erhabene weiße Herde, die im allgemeinen etwa halbfennigstück groß sind und sich scharf gegen die Umgebung abheben. Auf dem Schnitt erstrecken sie sich verschieden weit in die Rinde hinein, einige reichen bis zur Markgrenze. Das Nierengewebe selbst ist sehr feucht, blaßgrau gelblich bis blaßgrau rötlich gefärbt. Rindenmarkgrenze etwas verwaschen. In der Schleimhaut der regelrecht weiten Nierenbecken streifige und punktförmige Blutaustritte. Rechte Niere 280 g, linke Niere 205 g.

Knochenmark. In den Wirbelkörpern und in Femur und Humerus überquellendes, etwas zerfließliches Mark, das ausgesprochen feucht und grünlichgelb gefärbt ist. Nur hier und da sind kleine rötliche Bezirke eingelagert.

Lymphknoten. Sämtliche Lymphknotengruppen des Körpers in hühner ei bis übermannsfaustgroße Pakete umgewandet. Auf Einschnitten grenzen sich die erbs- bis welschnußgroßen Lymphknoten im allgemeinen deutlich voneinander ab. Ihr Gewebe ist stark ödematos, hellgrau weißlich bis hellgrau rosa gefärbt, stellenweise auch von kleinen Blutaustritten durchsetzt. Besonders stark ist die Schwellung der retroperitonealen paraaortalen Lymphknoten. Dieselben stellen über doppeltmannsfaustgroße, Aorta und Vena cava inferior einengende Pakete dar. In ihnen fallen einige, fast kleinhühnereigroße, mit der Unterlage verbackene Drüsen auf, in deren milchglasartig beschaffenem Gewebe trockne, mehr oder minder schwefelgelb gefärbte Nekrosen eingelagert sind.

Mikroskopischer Befund. Technik. Gefrier-, Gelatine- und Zelloidin-Paraffinschnitte. An Färbungen gelangten zur Anwendung H. E., Sudan III, Giemsa-Färbung, Methylgrün-Pyronin, Eisenreaktion nach Turnbull, Mallory-Färbung und die Silberimprägnation nach Foot.

Blatausstriche. Dank dem Entgegenkommen der Medizinischen Klinik erhielten wir einige Blatausstriche, in denen insgesamt 3000 weiße Zellen ausgezählt wurden. 71,05% derselben gehören einwandfrei der myeloischen und 1,55% der lymphatischen Reihe an. 22% der myeloischen Elemente sind unausgereift, setzen sich überwiegend aus Myeloblasten, weniger aus Promyelocyten und Myelocyten zusammen. Ein großer Teil der Myeloblasten ist etwas abgeartet, weist oft einen eingebuchten Kern und eine große Archoplasmalücke auf, einige wenige enthalten Auer-Stäbchen. Unter den 49,05% der ausgereiften myeloischen Zellen finden sich 8% Eosinophile und 6,5% basophile Granulocyten. Die neutrophilen Segmentkernigen fallen durch starke Rechtsverschiebung auf. Die lymphatischen Zellen entsprechen den üblichen kleinen Lymphocyten, nur eine mußte als lymphatische Plasmazelle angesprochen werden.

Die restlichen 27,4% der Zellen zeigen einen recht wechselnden Bau, sowohl hinsichtlich der Größe als auch ihrer Kern- und Plasmastruktur. Unter ihnen überwiegen mengenmäßig relativ kleine Zellen, die mehr oder minder den Monozyten des Blutes ähneln. Sie besitzen meist ein aufgehelltes, zigarettenrauchgraues Plasma, oft mit Azurgranulierung. Ihre Kerne sind unregelmäßig gebuchtet oder gelappt, oft aber auch oval oder rund gestaltet. Ihr Chromatingerüst ist streifig und zart, gelegentlich mit Verdickungen an den Knotenpunkten. Gerade unter den Zellen mit rundem Kern finden sich Elemente, die man bei oberflächlicher Betrachtung für große Lymphocyten halten könnte, zumal sie keineswegs immer azurgranulierte sind und ihr Plasma stärker basophil sein kann. In zweiter Linie trifft man auf mittelgroße Elemente, die auch noch ein aufgehelltes, im allgemeinen ziemlich reichlich entwickeltes Protoplasma aufweisen. Azurgranula können auch sie enthalten, sie sind aber spärlicher und meist auf umschriebene Teile des Plasmas beschränkt. Die Kerne sind unregelmäßig rundlich, im allgemeinen leicht eingebuchtet, manchmal sind sie auch in ganzer Ausdehnung oder nur an der Seite der Einbuchtung gekerbt. Die Kernstruktur ist im allgemeinen dieselbe wie in den eben beschriebenen „kleinen“ Elementen. Ein Teil dieser mittelgroßen Formen dürfte von seiten mancher Kliniker den Paramyeloblasten *Naegelis* zugerechnet werden. Zahlenmäßig am spärlichsten (4,5% dieser Zellelemente) finden sich endlich „Riesenformen“ von variablem Bau. Es zeigen sich Zellen mit stark basophilem Plasma und rundem bzw. ovalem, zierlich strukturierter Kern, der große Nukleolen enthalten und eine gewisse Ähnlichkeit mit Erythrogonienkernen aufweisen kann. Andere wieder zeichnen sich durch den Besitz eines riesengroßen Kernes und eines schmalen, teils mehr, teils weniger basophilen Plasmas aus. Weitere zeigen ganz bizarre gestaltete, sehr tief eingebuchtete oder nahezu völlig durchgeteilte Kerne. Bei den letzten ist das Plasma meist wieder aufgeheilt und manchmal vakuolisiert. Besonders sei erwähnt, daß in zwei Exemplaren der mittelgroßen Klasse einwandfreie Thrombocytenphagocytose gesehen wurde. Ein großer Teil all dieser Zellen, insbesondere die kleinen und mittelgroßen, geben eine wechselnd stark positive Oxydasereaktion.

Diese 27,4% der Blutzellen gehören zweifellos weder der myeloischen, noch der lymphatischen Reihe an. Vielmehr wird man sie als monocytoide Elemente deuten müssen, da man alle Übergänge von Blutmonocyten bis zu Formen findet, die einen wechselnd starken reticulumzellartigen Charakter aufweisen. Bei ihrer außerordentlichen Vielgestaltigkeit ist es wohl kein Wunder, daß auch Elemente gefunden werden, die nicht eindeutig klassifizierbar sind und bei denen es insbesondere nicht ganz klar ist, ob es sich um Reticulumzellen oder abgeartete Myeloblasten handelt.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß sich die bei uns gefundenen Zellformen in jeder Hinsicht mit denen von *Apitz* in seiner bereits obenerwähnten Arbeit decken. Auf Abbildungen sei verzichtet und auf die sehr guten Mikrophotogramme in der *Apitzschen* Mitteilung verwiesen.

Im roten Blutbild finden sich die Veränderungen einer sekundären Anämie. Neben einer mäßig starken Aniso- und Poikilocytose wurde oft eine beträchtliche Polychromasie und basophile Punktierung der Erythrocyten festgestellt. Auf die 3000 ausdifferenzierten Leukocyten entfallen weiterhin 24 Normoblasten, zum Teil mit polychromatischem Plasma und starker Rhesisform der Kerne. An den Plättchen keine Besonderheiten.

Leber. Die *Glissonschen* Dreiecke sind stark vergrößert und auf zellig infiltrierte Gebiete angewachsen, die in ihrer Ausdehnung der Hälfte eines Leberläppchens entsprechen können. Der Hauptteil der eingelagerten Zellen ist myeloischer Natur, und zwar finden sich sowohl Myeloblasten und reichlich eosino- und basophile Myelocyten als vor allem auch ausgereifte Granulocyten. Zwischen

die myeloischen Elemente eingestreut, und zwar entweder isoliert oder in Gestalt kleiner Häufchen, ist noch eine zweite Art von Zellen, die bereits bei schwacher Vergrößerung durch ihre Größe auffallen. Sie enthalten einen recht großen, ziemlich locker strukturierten Kern mit 1 oder 2 Kernkörperchen. Die Begrenzung der Kerne ist rund oder oval, häufig sind sie auch eingebuchtet oder gelappt. Das wechselnd stark basophile Plasma ist bei einem Teil der Zellen reichlich entwickelt, bei anderen auf einen schmalen Saum beschränkt. Diese Zellen entsprechen in jeder Hinsicht den Riesenformen des strömenden Blutes und dürfen wohl einwandfrei als Reticulumzellen angesprochen werden. Sehr reichlich, und zwar viel mehr als im



Abb. 1.

peripheren Blut zeigen sich dieselben auch in den Pfortaderästen (Abb. 1), untermischt mit myeloischen Elementen und mittelgroßen und kleinen monocytoiden Formen. Die Oxydasereaktion fällt bei einem Teil von ihnen positiv aus. Die Sinusoide enthalten neben Erythrocyten myeloische Zellen, aber niemals in der Menge wie bei einer „lehrbuchmäßigen“ myelischen Leukämie und auch weniger unausgereifte Elemente als vor allem Metamyelocyten, Stab- und Segmentkernige. Zwischen ihnen eingelagert sind allerorts reticuläre Riesenformen und kleinere monocytoid Elemente, zum Teil mit Hämoglobin- und Eisenpigmentspeicherung. Die Sternzellen sind, soweit erkennbar, allgemein etwas geschwollen und verfettet. Im Leberparenchym feintropfige zentroacinar Fettablagerung und mäßig starke Siderose in der Läppchenperipherie.

Milz. Die rote Pulpa ist außerordentlich zellreich, die Trabekel sind weit auseinander gedrängt. Follikel sind bei schwacher Vergrößerung nirgends mehr erkennbar, nur hier und da finden sich ganz schmale Lymphocytentümme um hyalinisierte Zentralarterienäste. In der Hauptsache wird die rote Pulpa von myeloischen Zellen eingenommen, und zwar genau wie in der Leber sowohl von unausgereiften als vor allem von Metamyelocyten und Segmentierten, unter denen zahlreiche basophil und eosinophil gekörnelte auffallen. Gleichzeitig finden

sich aber auch die eben beschriebenen Reticulumzellen, die vorwiegend den Riesenformen des strömenden Blutes entsprechen und dabei entweder locker zwischen die myeloischen Elemente eingelagert sind oder aber auch ziemlich scharf begrenzte, umschriebene Herde bilden (Abb. 2). Recht reichlich werden die Riesenformen, aber auch mittelgroße und kleine Formen in den Sinus- und Trabekelgefäßen getroffen. Ein Teil von ihnen hat rote Blutkörperchen und Eisen gespeichert. Der Erythrocytengehalt der Pulpa wechselt, besonders in der Nachbarschaft der Bälkchen finden sich größere und kleinere Blutseen. Bei der Silberimprägnation kommt in den herdförmigen Reticulumzellwucherungen ein neugebildetes, relativ zartes Fasernetz zur Darstellung.

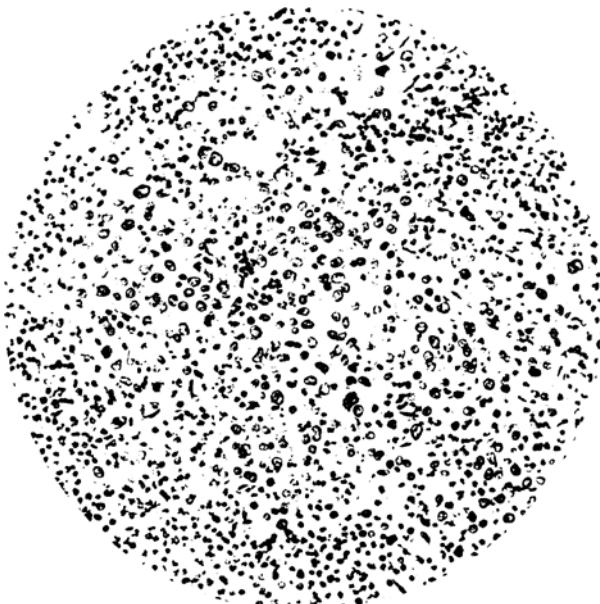


Abb. 2.

Knochenmark. Sehr zellreich. Der überwiegende Teil der Elemente gehört der myeloischen Reihe an. Wesentlich zahlreicher als in Leber und Milz sind Myeloblasten vorhanden. Hier und da sind Reticulumzellen eingestreut, die nicht den üblichen Knochenmarksreticulumzellen („lymphoide“ Reticulumzellen der Kliniker), sondern den Riesenformen des strömenden Blutes entsprechen. Einige wenige enthalten Eisenpigment. Gesteigert ist auch die Erythropoese, und zwar sieht man umschriebene Anhäufungen von Proerythroblasten und zahlreiche Normoblasten, zum Teil mit bizarrem Rhexisform der Kerne. Myeloblasten sind reichlich vorhanden und morphologisch unverändert.

Nieren. Die Knoten in der rechten Niere zeigen einen wechselnden Bau. Ein Teil von ihnen besteht rein aus gewucherten Reticulumzellen (Abb. 3). Zwischen ihnen ist ein deutliches Fasernetz ausdifferenziert, das sich durch seine Zartheit und Anordnung ohne weiteres von den imprägnierten Fibrillen der unveränderten Rindenbezirke abhebt. In diesen Herden sind einige Glomeruli und atrophische Harnkanälchen erhalten geblieben. Myeloische Zellen sind in ihnen ausschließlich auf die Gefäßlumina beschränkt. Bei einem zweiten Teil der Knoten sind beide

Zellarten vertreten, und zwar oft derartig angeordnet, daß ihr Zentrum überwiegend aus Reticulumzellen gebildet wird, während gegen die Peripherie hin zwischen myeloische Elemente teils reichlicher, teils weniger reichlich Reticulumzellen eingestreut sind. An der Grenze zum erhaltenen Nierenparenchym hin dominieren rein die myeloischen Elemente. Im Mark beider Nieren außerdem zahlreiche, bei der Betrachtung mit bloßem Auge nicht erkennbare streifige Infiltrate, die sich ausschließlich aus myeloischen Zellen zusammensetzen und vor allem durch den großen Gehalt an eosinophilen Myelocyten auffallen. Monocytoide Formen sind im Mark nur in den Gefäßlumina nachweisbar.

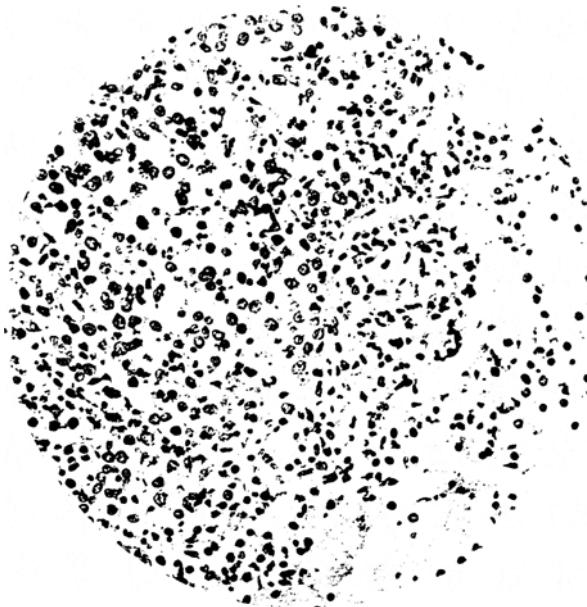


Abb. 3.

Lymphknoten. In der Hauptsache bestehen die hier gefundenen Zellwucherungen aus unausgereiften und reifen myeloischen Elementen, in die einmal reicher, einmal weniger reichlich die mehrfach erwähnten Reticulumzellen eingelagert sind (Abb. 4a). Es überwiegen unter ihnen wieder die Riesenformen des strömenden Blutes, während die kleineren monocytoiden Elemente spärlicher sind. Bei der Silberimprägnation kommt in diesen Lymphknoten ein ganz zartes, sehr lockeres Fasernetz zur Darstellung, wie es in derselben Form wohl in normalen Drüsen gefunden wird (Abb. 4b). Einige Lymphknoten, und zwar vor allem die portalen und paratrachealen, bestehen rein aus gewucherten Reticulumzellen mit Ausbildung eines ziemlich zarten und relativ weitmaschigen Fasernetzes. Eine rein myeloische Umwandlung wurde nirgends getroffen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen diejenigen retroperitonealen Lymphknoten, die bereits makroskopisch durch die milchglasartige Beschaffenheit des Gewebes und durch ihren Gehalt an schwefelgelben Nekrosen auffielen. Sie zeigen ein von den bisherigen Befunden völlig abweichendes Bild. Bereits bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung und der *van Gieson*-Methode ist in ihnen ein Fibrillennetz erkennbar, das bei der Silberimprägnation durch seine Plumpheit auffällt (Abb. 5). Aufgerichtet an die Fibrillen, großenteils

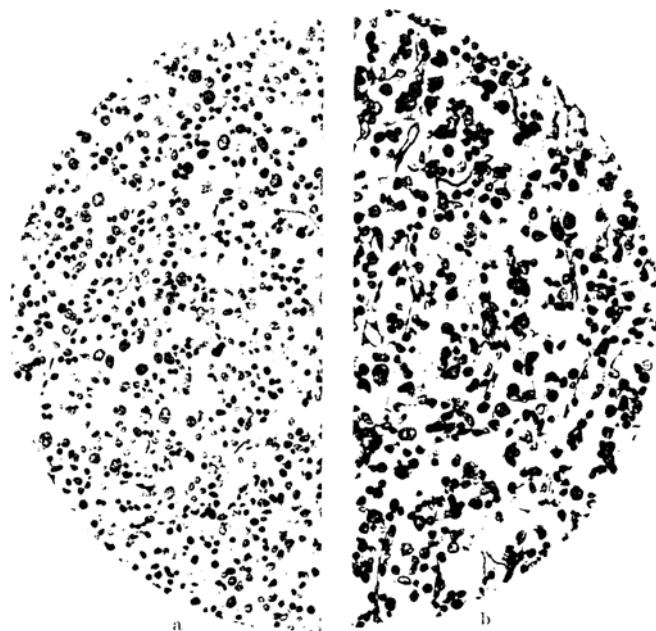


Abb. 4 a und b.



Abb. 5.

aber auch frei in den Maschen des Netzwerkes, liegen sehr verschiedenartig geformte Zellen, deren Plasma teils acidophil, teils basophil und verschieden reichlich entwickelt ist. Sehr polymorph erscheinen die Kerne, die teils rundlich, teils oval oder unregelmäßig zackig begrenzt sind, oft auch tief eingebuchtet erscheinen. Häufig finden sich ein- oder auch mehrkernige Riesenzellen (keine Megakaryozyten!) (Abb. 6). Intraplasmatische Fibrillenbildung kommt vor, ist aber nicht sehr reichlich. Ziemlich groß ist der Gehalt an Mitosen, unter denen sich auch hyper- und hypochromatische sowie einige Triaster und Chromosomenversprengungen finden. Kennzeichnend ist besonders in denjenigen Zellen, bei denen die Kern-Plasmarelation

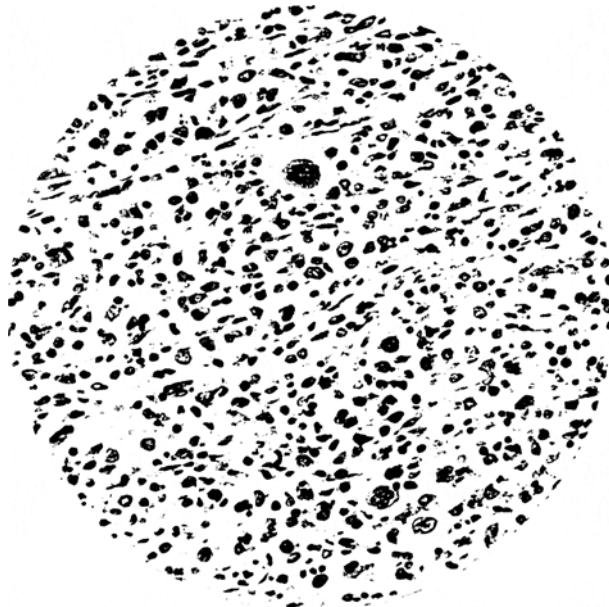


Abb. 6.

zugunsten der Kerne verschoben ist, der Gehalt an auffallend großen, leuchtend mit Eosin sich anfärbbaren Nukleolen. Stärker als an anderen Orten ist eine Phagozytose von roten Blutkörperchen, Kerentrümmern und vor allem Fettropfen. Allerorts durchsetzen die wuchernden Zellen die bindegewebige Kapsel und brechen in das anliegende retroperitoneale Fett-Bindegewebe ein. In den Nekrosen zeigen sich randständig Kernzerfall und im Zentrum eine diffuse Anfärbung mit Scharlachrot. Nach all dem liegt hier das Bild eines Sarkoms vor. — Ganz allgemein wäre noch zu sagen, daß in allen untersuchten Lymphknoten das lymphatische Gewebe nahezu völlig verschwunden ist. Hier und da liegen einzelne Lymphocyten zwischen den gewucherten Zellen. Schmale Lymphocytensäume sieht man auch um Gefäße, und zwar handelt es sich hier wohl sicher nicht um neugebildete Zellen, sondern um erhaltengebliebene. Gelegentlich stößt man auf kleine Blutungen, aber Nekrosen wurden nur in den zuletzt beschriebenen retroperitonealen Lymphknoten getroffen.

Besprechung.

Sehon bei der Sektion sprachen einige Punkte gegen die klinische Annahme einer gewöhnlichen myeloischen Leukämie. In erster Linie

sei auf das Verhalten der Lymphknoten hingewiesen, die bei der üblichen Myelose im allgemeinen doch nur in geringem Umfange vergrößert sind. Bei unserer Beobachtung aber sind sämtliche Lymphknotengruppen des Körpers stark geschwollen und in hühnerei- bis doppelt-mannsfäustgroße Pakete umgewandelt. Sodann ist auch der makroskopische Befund von Leber und Nieren wenigstens für eine „lehrbuchmäßige“ myeloische Leukämie nicht kennzeichnend. Zum mindesten wäre das Auftreten von knotenförmigen Herden in der Niere und die Bildung ausgedehnter, makroskopisch sichtbarer Leberinfiltrate charakteristischer und häufiger bei der Lymphadenose. Daß es von dieser Regel natürlich Abweichungen gibt, ist jedem, der eine größere Zahl vor allem akuter und subakuter Leukosen seziert hat, bekannt. Insbesondere aber wurde bei der Betrachtung der Blutausstriche und Organschnitte ersichtlich, daß der vorliegenden Beobachtung etwas Besonderes zugrunde liegen müsse. Zwar gehören die weißen Zellen des peripheren Blutes vorwiegend der myeloischen Reihe an; allerdings würde man auf Grund des Hämogramms weniger an eine akut bzw. subakut verlaufende als an eine chronische Myelose denken, da die Granulocyten nur zum kleineren Teil unausgereift geblieben sind und unter den reifen Zellen die baso- und eosinophilen stark hervortreten. Wie obenerwähnt, ließ sich aber nun gut ein Viertel der weißen Elemente weder in das myeloische, noch in das lymphatische System eingliedern. Vielmehr handelt es sich bei ihnen auf Grund der Kern- und Plasmastruktur am ehesten um monozytoiden Zellen, die in allen Stadien von ausgereiften, oft etwas atypischen Blutmonocyten herauf bis zu Reticulumzellen vertreten sind. Ähnlich, wie bei der Beobachtung von Apitz (s. o.) überwiegen auch bei uns im strömenden Blut die kleinen monozytoiden Elemente, während größere und insbesondere Riesenformen eher spärlich sind. Recht vielseitig sind sodann die Veränderungen in den Organen des hämatopoetischen Apparates. Der Hauptteil der dort gewucherten Zellen gehört wiederum der myeloischen Reihe an. So finden sich einerseits eine nahezu reine myeloische Umwandlung des Knochenmarkes und auch reine myeloische Infiltrate in der Marksubstanz beider Nieren. Wenn zum anderen auch in der Mehrzahl der übrigen blutbildenden Organe die myeloischen Elemente überwiegen, so ergibt eine genauere Betrachtung jedoch, daß in Leber und Milz, im Hauptteil der Lymphknoten und in einigen Herden der rechten Niere eine zusammengesetzte Zellwucherung vorliegt. Denn inmitten des myeloischen Gewebes ist gleichzeitig eine Neubildung von Zellen erkennbar, die auf Grund ihrer Struktur und wegen ihrer ausgesprochenen Befähigung zur Phagocytose und zur Ausbildung eines Reticulums als reticulumzellartige Gebilde anzusprechen sind. Die Wucherung derselben tritt dabei in zweierlei Form auf. Entweder sind sie relativ locker in Einzel-exemplaren oder in Gestalt kleiner Grüppchen zwischen die myeloischen

Elemente eingestreut, oder aber es haben sich scharf begrenzte, oft geradezu knötchenartige Herde gebildet, die besonders in der Leber und Milz aufgefallen sind. Hinsichtlich ihrer Struktur gleichen diese Reticulumzellen den monocytoiden Formen des peripheren Blutes. Ein Unterschied, auf den auch *Apitz* für seinen Fall hingewiesen hat, besteht allerdings insofern, als im peripheren Blut die kleinen monocytären Zellen überwiegen, im Gewebe aber die großen und Riesenformen. Daß an sich auch die letztgenannten gehäuft in die Blutbahn eintreten, wird durch ihr reichliches Vorhandensein etwa in den Pfortaderästen der Leber ersichtlich. Wenn sie im peripheren Blut demgegenüber so spärlich getroffen werden, liegt dieses wohl daran, daß sie zum großen Teil in den Organkapillaren (Leber, Milz) stecken bleiben. — Drittens wurde in manchen Lymphknoten und in der rechten Niere eine reine Reticulumzellwucherung nachgewiesen und gerade in diesen ist die Befähigung zur Reticulumbildung besonders deutlich. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang noch diejenigen retroperitonealen Lymphknoten, die sich bereits bei der Obduktion durch die milchglasartige Beschaffenheit ihres Gewebes und den Gehalt an schwefelgelben Nekrosen von den übrigen abhoben. Dieses Bild ist bekannt bei einigen Retothelsarkomen. Auch histologisch wich in ihnen die Struktur durch ihren ausgesprochen geschwulstigen Charakter ab und entspricht denjenigen Formen des Retothelsarkoms, die man mit *Oliveira* als die polymorphen bezeichnet.

Über kombinierte Wucherungen des myeloischen Systems und des Reticulumzellapparates finden sich bereits einige Angaben im Schrifttum. Leider sind dieselben aber nicht immer so vollständig, daß sie wirklich einwandfrei beurteilt werden könnten. So beziehen sich die Angaben von *Hoff* (1926, IV) im wesentlichen auf klinische Unterlagen. Ebenso fehlt ein Obduktionsbefund bei der Mitteilung *Roulets* (1930, IX) über einen 36jährigen Mann, der im strömenden Blut die Zeichen der myeloischen Leukämie und gleichzeitig ein Retothelsarkom der axillären Lymphknoten aufwies. *Ljtschitz* (1930) beobachtete bei einer Reticuloendotheliose das Auftreten myeloischer Elemente im Blut und *Bykowa* (1931, II) sah eine Myeloblastenleukämie, bei der es sich pathologisch-anatomisch um eine Reticuloendotheliose, kombiniert mit einer tumorartigen Mikromyeloblastenwucherung im Mediastinum gehandelt haben soll. Bemerkenswert ist eine Beobachtung *Wyschegorodzewas* (1935) insofern, als zu Lebzeiten des Erkrankten das Ergebnis von zwei Sternalpunktionen zur Verfügung gestanden hat. Bei der ersten wurden im Knochenmark 73,2% Monocyten und 2,7% Myeloblasten, bei einer zweiten, kurz vor dem Tode vorgenommenen Punktion jedoch 73,2% Myeloblasten und 0,4% Monocyten nachgewiesen. Hier wohl nicht einzureihen ist ein Fall von *Paviot*, *Levrat* und *Guichart* (1935), die über ein Retothelsarkom des Nierenlagers mit Blutzellbildung

berichten. Die Verfasser selbst deuten ihren Befund als eine Geschwulst mit leukämoider Reaktion. Die durch *Ungar* zitierte Arbeit von *Barantschick* stand uns leider nicht zur Verfügung. Besonders herausgestellt sei endlich eine Beobachtung von *Wainwright* und *Duff* (1936), die eine recht große Ähnlichkeit mit der unsrigen aufweist. Im strömenden Blut bestanden die Veränderungen eine Monocytenleukämie, zu denen sich kurz vor dem Tode die Auschwemmung meyloischer Elemente gesellte. Gerade die monocytoiden Formen gleichen denen in unserer Beobachtung. Pathologisch-anatomisch zeigte sich ein Zusammentreffen von Retikulose und myeloischer Leukämie mit Überwiegen der myeloischen Herde. Über einen gleichzeitigen Übergang der Reticulumwucherungen in Retothelsarkom ist allerdings nichts angegeben.

Über die Kombination von leukämischen Prozessen mit Rethothelsarkom hat sich jüngst *Rössle* eingehend und übersichtlich geäußert.

Kehrt man zur eigenen Beobachtung zurück, die man in Anlehnung an die von *Apitz* für seinen Fall geschaffene Bezeichnung Lymphoretikulose als leukämische Myeloretikulose mit Übergang in Retothelsarkom benennen möchte, zurück, so kann man in ihr eine weitere Stütze für die Annahme einer neoplastischen Genese der Leukosen sehen. Insbesondere nämlich im reticulumzelligen Anteil des Prozesses lassen sich die morphologischen Kriterien der Geschwulstzelle nachweisen. Deutlich ist die gestaltliche Atypie, die Polymorphie von Plasma und Kern und oft eine Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten der Kerne. In einem eigens herausgestellten Teil der retroperitonealen Lymphknoten ist die geschwulstige Natur der Wucherung durch destruktives Wachstum und die besonders hervortretende Atypie bereits bei schwacher Vergrößerung erkennbar. Darüber hinaus finden sich dort bei genauerer Betrachtung pathologische Mitosen und auffallend große eosinophile Nukleolen. Die Frage, ob wenigstens ein Teil der Herde auf metastatischem Wege entstanden ist, wird sich, wie bisher bei den Leukämien überhaupt, nicht mit Sicherheit klären lassen. Gleichwohl möchte man mit *B. Fischer*, *Apitz*, *Rohr* u. a. entgegen der Annahme *Naegelis* die Möglichkeit der metastatischen Genese leukämischer Zellherde zugeben und dieselbe für einen Teil der reinen Reticulumzellwucherungen in der rechten Nierenrinde und vielleicht auch in manchen Lymphknoten in Erwägung ziehen.

Wie in der Einleitung erwähnt, bemüht sich ein großer Teil der Autoren bei der Beurteilung kombinierter Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates, Rückschlüsse auf die Genese der Blutzellen unter normalen und pathologischen Umständen überhaupt zu ziehen. *Apitz* hat in seiner bereits mehrfach zitierten Arbeit eine Zusammenstellung der bisher gewonnenen Vorstellungen gegeben. Die immer wieder aufgeworfene Kardinalfrage lautet, ob es für alle Blutzellen eine gemeinsame „indifferente mesenchymale Stammzelle“ gäbe oder nicht. Daß eine

derartige Zellform im frühfetalen Stadium zunächst einmal vorhanden sein muß, ist kaum zu bezweifeln. Ebenso kann es als gesichert gelten, daß ihre Existenz unter normalen Umständen in der postembryonalen Zeit nicht unbedingt erforderlich ist. Zum mindesten sieht man im extrauterinen Knochenmark hinreichend Mitosen in Promyelocyten und auch noch in Myelocyten. Es spitzt sich demnach die Frage daraufhin zu, ob unter krankhaften Umständen eine Rückkehr zu frühfetalen Verhältnissen möglich ist oder ob geschwulstige Wucherungen des hämatopoetischen Apparates ihren Ausgang von bereits determinierten Formen nehmen. Daß ein gegebenenfalls aufgestellter Unitarismus moderner Art nichts mit dem Unitarismus im Sinne *Maximows* zu tun hätte, braucht nicht besonders betont zu werden.

Ob man diese Frage aus autoptischem Material, zum mindesten aus diesem allein, nur einigermaßen sicher beantworten kann, erscheint unwahrscheinlich. Zunächst einmal wäre zu bedenken, daß man im mikroskopischen Präparat nur einen Zustand sieht, der keineswegs einwandfrei Rückschlüsse auf den Zustand von Zellen und Geweben über längere Zeit hin gestattet. Liest man gelegentlich noch, daß „man in Schnitten direkt sehen kann, wie sich eine Zellform in die andere umwandle“, so ist das nicht etwa der Ausdruck einer optischen Täuschung, sondern eines undisziplinierten Denkens. Liegen also, wie etwa auch bei uns, in Sektions-schnitten zwei verschiedene Zellwucherungen völlig getrennt voneinander, so dürfen wir diese Tatsache zunächst einmal nur als solche buchen.

In manchen Veröffentlichungen wird weiterhin als Beweis gegen die Annahme einer Differenzierung von Reticulumzellen in myeloischer, lymphatischer oder erythropoetischer Richtung der Mangel an „Übergangsformen“ angegeben. Hier dürfte es aber zweifellos recht schwierig sein, derartige Übergangsformen mit Sicherheit zu erkennen. Bekanntlich ist es häufig schon schwer genug, etwa Myeloblasten von monocytoiden Zellen zu trennen. Daß auch hier die Oxydasereaktion nicht in jedem Fall weiterhilft, haben bereits *Wallbach*, *Wyschegorodzewa*, *Ungar*, *Schulten*, *Rohr* u. a. betont. Man weiß ja, daß junge Myeloblasten oxydasefrei sind, während monocytäre Formen eine wechselnd stark positive Reaktion geben können. Im Blutausstrich oder im Knochenmarkspunktat mag es vielleicht eher möglich sein, Übergangsformen aufzufinden. Vielleicht sind also solche in unserer Beobachtung diejenigen Elemente des Ausstriches zu bezeichnen, die mit Sicherheit weder in die monocytäre noch in die myeloische Reihe eingegliedert werden konnten. Im Organschnitt aber, zumal wenn er nicht aus kurz nach dem Tode entnommenen Gewebsstücken stammt, dürfte ihre einwandfreie Erkennung zum mindesten außerordentlich erschwert sein. *Stasney* und *Downey* stützen sich bei ihrem Fall (Lymphadenose + Retikulose) auf den Vergleich einer während des Lebens entnommenen Probeexcision eines Lymphknotens mit dem abweichenden autoptischen

Befund. Der intravital entfernte Lymphknoten zeigte das Vorherrschen einer im syncytialen Verbande liegenden Reticulumzellwucherung, während in den Sektionsschnitten das Bild von freiliegenden lymphatischen Zellen dominierte. Sie plädieren demnach für eine Differenzierung von Reticulumzellen in lymphatischer Richtung. Ein wirklich schlüssiger Beweis dürfte aber damit nicht erbracht sein, wenn man an die außerordentliche Vielgestaltigkeit der Zellwucherungen im Organismus und oft genug innerhalb ein- und desselben Organs denkt. Das gleiche kann auch für den Vergleich von Sternalpunktatergebnissen (*Wyschegorodzewa*, s. o.) mit Knochenmarks-Sektionsschnitten gelten, zumal bei der Markpunktion eine einwandfreie Beurteilung dadurch erschwert wird, daß bei ihr die Zellzusammenhänge nicht gewahrt bleiben.

Ebensowenig werden biologische Methoden allein, etwa die Gewebezüchtung, eine sichere Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellung ermöglichen. Denn, wie auch *Lübbbers* betont, muß mit *A. Fischer* daran gedacht werden, daß die Zellen im Explantat eine neue, in der Natur niemals vorkommende Organisation von Lebewesen bilden. Desgleichen darf nicht vergessen werden, daß das Milieu bei der Gewebezüchtung ein ganz anderes ist als im menschlichen Körper.

In neuester Zeit deutet *Apitz* auf Grund des Schrifttumstudiums und seiner Beobachtung über leukämische Lymphoretikulose die kombinierten Zellwucherungen des blutbildenden Systems als eine Wiederholung des Bauprinzips des Mutterbodens. Er sieht in ihnen also den Ausdruck einer angedeutet organoiden Struktur, die nach *Rössle* ein unbedingtes Kennzeichen echter leukämischer Prozesse darstelle, aber nicht den Ausdruck eines genetischen Zusammenhangs. Daß diese Vorstellung wertvoll ist, liegt auf der Hand. Beizupflichten ist *Apitz* auch in seiner Forderung, daß, wenn die Reticulumzellen wirklich als Mutterformen aller Blutelemente fungierten, man öfters eine gleichzeitige Wucherung aller Blutzellen zu sehen bekommen müßte. Vielleicht hilft hier das Bekanntwerden einer größeren Anzahl von Fällen, wie sie *Lübbbers* als polyblastische Retotheliose beschrieben hat, etwas weiter. Ebenso ist man mit *Apitz* der Meinung, daß diejenigen Reticulumzellen, die ihren relativ hohen Ausreifungsgrad in Erythropathie, Eisenpigmentspeicherung und Reticulumbildung dartun, kaum noch als Bildner für alle Blutzellen in Frage kommen können. Besitzen aber in den bisher bekanntgewordenen kombinierten Prozeß alle Reticulumzellen diesen Ausreifungsgrad? Für uns lautet demnach die Frage nicht, ob die Reticulumzellen nach Art einer indifferenten Stammzelle unter krankhaften Umständen zur Hämatopoese befähigt sind, sondern wann ihr Determinationsgrad erreicht ist, daß sie zu dieser Funktion nicht mehr befähigt sind.

Unser zweiter, einen 12jährigen Jungen betreffender Fall (Nr. 767/38) zeigt eine so weitgehende Übereinstimmung mit dem eben aufgeführten,

daß von einer genaueren Mitteilung Abstand genommen werden soll. Die Kongruenz betrifft sowohl das Blutbild als auch den hämatopoetischen Apparat. Als abweichend wäre nur anzuführen, daß die Nieren frei geblieben sind und eine retothelsarkomatige Wucherung — und zwar eine solche vom fibrocellulären Typus — nicht die retroperitonealen, sondern die ileocöcalen Lymphknoten mit Einbeziehung der Appendix betroffen hatte.

Zusammenfassung.

Am Rostocker Institut gelangten zwei eigenartige Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates zur Obduktion, von denen wegen weitgehender Übereinstimmung der beiden Fälle nur einer ausführlich mitgeteilt wird. Klinisch handelt es sich bei ihnen um akut verlaufende Leukosen, die als myeloische Leukämien angesprochen wurden. Pathologisch-anatomisch liegt eine kombinierte Wucherung des myeloischen Systems und des Reticulumzellapparates vor. Die leukämischen Herde sind sehr vielseitig gestaltet. Es finden sich sowohl reine myeloische wie reine Reticulumwucherungen als vor allem auch eine kombinierte Wucherung beider Zellarten in ein und demselben Herd. In umschriebenen Bezirken ist aus den Reticulumzellherden ein Retothelsarkom vom polymorphen bzw. fibrocellulären Typus hervorgegangen. Beide Zellarten sind gleichzeitig in das periphere Blut übergetreten. Der Prozeß wird als leukämische Myeloretikulose mit Übergang in Rethothelsarkom bezeichnet. Die beiden Beobachtungen stellen eine weitere Stütze für die Annahme der Leukosen als echte Geschwülste dar. Weiterhin wird zur Frage Stellung genommen, ob man aus autoptischen Befunden irgendwelche bindende Rückschlüsse auf die Genese der Blutzellen unter krankhaften Umständen überhaupt ziehen kann und diese Frage eher verneint. Ganz allgemein wird dabei das Hauptgewicht nicht auf die Frage gelegt, ob es eine indifferente Stammzelle als Matrix der Blutzellen gäbe, sondern wann eine solche einen derartigen Determinationsgrad erreicht hat, daß sie zur Blutzellbildung nicht mehr befähigt ist.

Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **299**, 1 (1937); **304**, 65 (1939). — *Bykowa*: Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 475 (1931). — *Hoff*: Virchows Arch. **261**, 142 (1916). — *Litschitz*: Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 35 (1930). — *Libbers*: Virchows Arch. **303**, 21 (1939). — *Oliveira, G. de*: Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — *Paviot, Lervat u. Guichart*: Ann. d'Anat. path. **12** (1935). — *Rohr*: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. — *Rössle*: Virchows Arch. **275**, 310 (1929); Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — *Roulet*: Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — *Schulten*: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Georg Thieme 1939. — *Stasney u. Downey*: Amer. J. Path. **11**, 113 (1935). — *Ungar*: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933). — *Wainwright u. Duff*: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 267 (1936). — *Wallbach*: Erg. Path. **24** (1930). — *Wyscherodzeva*: Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 253 (1935).