

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Zagreb
[Direktor: Prof. Dr. S. Saltykov].)

Über die Bedeutung der Megakaryocytenleukämien.

Von
Dr. Z. Kopač,
Assistent.

Mit 7 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Januar 1943.)

In den letzten Jahren fand im pathologisch-anatomischen Schrifttum über Leukämien ein so reger Gedankenaustausch statt, daß man sich leicht der Hoffnung hingeben konnte, es sei allseitig, wenigstens in den prinzipiellen Fragen über die Leukämien, eine Meinungsübereinstimmung eingetreten. So wäre es gerechtfertigt zu erwarten, daß nach den vielen Bemühungen kein Umstand, der uns der Lösung des Rätsels der Leukämie näher geführt hätte, unbeachtet geblieben sei. Es sind in den letzten 3 Jahren im pathologisch-anatomischen Schrifttum auch zwei Monographien über menschliche Leukämie erschienen (*Apitz* 1940, *Wienbeck* 1942). Was die Beweise anbelangt, daß die Leukämien Neubildung seien, dürfen sie jedenfalls auf Vollständigkeit Anspruch erheben. Doch sind in den erwähnten Arbeiten nicht alle Leukämiearten und bedeutungsvolle Tatsachen besprochen worden, die die ganze Problematik der Leukämie in einem besonderen Licht erscheinen lassen und uns zu einem Standpunkte führen, der meines Erachtens für die Beurteilung des Wesens der Leukämie besonders wichtig ist. So sind Mischleukämien und Megakaryocytenleukämien bzw. Riesenzellenleukämien in der *Apitz*-schen Arbeit unerörtert geblieben. Bei *Wienbeck* findet man einige Absätze über Riesenzellenleukämien, er berichtet sogar über einen weiteren Fall, aber allen Zeichen nach hielt er sie für eine nebensächliche und unwichtige Variante der myeloischen Leukämie, während die Mischleukämien gänzlich unbesprochen geblieben sind.

Mischleukämien und Megakaryocytenleukämien bzw. -aleukämien bieten für eine morphologische Untersuchung wertvolle Anhaltspunkte, die die mannigfaltigsten Erwägungen über antwortbedürftige Fragen der Leukämien, auch aus teleologischem Grunde, erwecken und anspornen.

Über Mischleukämien wurde von mir an anderer Stelle berichtet. Nun möchte ich, im Zusammenhang mit der Besprechung der Megakaryocytenleukämien, auf einige Tatsachen die uns einer Erklärung des Wesens der Leukämie überhaupt etwas näher bringen sollen, die Aufmerksamkeit lenken.

Über Riesenzellenbefunde bei myeloischer Leukämie bzw. -leukämie, die nach Gestalt und färberischem Verhalten den Megakaryocyten nahestehen, oder mit ihnen vollkommen identisch sein sollten, ist schon längst berichtet worden. Doch scheint es, daß Fälle von typischen Megakaryocytenleukämien nur in ganz kleiner Zahl beobachtet worden sind. Die Zahl der im deutschen pathologisch-anatomischen Schrifttum veröffentlichten Fällen schwankt etwa um acht. Nach *Essbach* sind als wirkliche Riesenzellenleukämien annehmbar: der Fall *Barths*, die Fälle *Dubinskajas* (2), *Matthaeus'* (2) und der Fall *Körners*. Den Fall *Barths* lasse ich diesmal außer acht, denn *Barth* hat sich über ihn, als über eine Endotheliose mit einer myeloischen Leukämie vergesellschaftet geäußert. Seiner Meinung nach sollten die von ihm beschriebenen Riesenzellen keine Megakaryocyten sein. Weiter sind als Megakaryocytenleukämien zu erwähnen: der Fall *Essbachs*, *Wienbecks* und der jüngste Fall *J. Matoušek*s und *A. Krondels*.

Was die Abstammung der Riesenzellen anbelangt, sind alle Beobachter darin einig, daß die Riesenzellen autochthon, am Orte wo sie gefunden wurden, aus den Endothelien bzw. Retikulo-Endothelien entstanden waren. Daß die Riesenzellen mit den Megakaryocyten identisch sind, beweisen besonders ausführlich *Dubinskaja* und *Essbach*, während sie *Körner*, *Matthaeus* und *Wienbeck* grundsätzlich als Megakaryocyten betrachten.

Wienbeck bezweifelt als einziger die echte leukämische Natur der Riesenzellenleukämie indem er schreibt: „Der Befund einer Wucherung bzw. einer extra-medullären Bildung aller drei Knm.-Blutbildungssysteme widerspricht dem Begriff der Leukose.“

Im folgenden wird es meine Aufgabe sein zu beweisen, daß die Megakaryocytenleukämien echte Leukosen sind und daß das Auftreten aller drei Knm.-Blutbildungssysteme eher gegen eine tumoröse Auffassung der Leukosen spricht.

Eigener Fall.

Der Krankengeschichte entnehme ich folgendes: K. N. von Beruf Schaffner, geb. 1889. Familiäre Anamnese o. B. 1920 erwarb der Kranke eine Gonorrhöe, 1930 eine syphilitische Infektion. 1936 sucht der Kranke wegen einer „Grippe“ das Krankenhaus auf, wo eine myeloische Leukämie diagnostiziert wurde. 1937 Malariainfektion. Schon 1936 wurde Röntgentherapie durchgeführt, die man im Jahre 1939 wiederholte. 31. 7. 40 Aufnahme in ein anderes Krankenhaus, zum Zwecke der weiteren Röntgentherapie. Der allgemeine Zustand war bis da als günstig zu bezeichnen. Der Kranke befand sich wohl, jetzt klagt er über Schmerzen in der Milzgegend. *Objektiver Befund*. Puls 70, afebril, Wa.R. negativ. Haut: fahl. Lymphdrüsen nicht tastbar. Die Milz ist stark vergrößert, reicht nach innen bis zur Medianlinie, nach unten zwei Querfinger breit unter den Nabel. Leider ist die Krankengeschichte damit erschöpft. An den Temperaturzetteln fand ich folgende Randbemerkungen über die Blutkörperchenzahlen:

31. 7. 40. Erythrocyten 2920000, Leukocyten 11200, Hämoglobin nach *Sahli* 84, F.I. 1,4. 6. 8. E. 2000000, L. 9800, Hb 87, F.I. 2. 15. 8. E. 3280000, L. 12000, Hb 83, F.I. 1,2. 21. 8. E. 3060000, L. 10400, Hb 85, F.I. 1,4. 26. 8. E. 3620000,

L. 9200, Hb 82, F.I. 1,1. 3. 9. E. 3480000, L. 8200, Hb 76, F.I. 1,2. 10. 9. E. 3980000, L. 4400, Hb 83, F.I. 0,9. 18. 9. E. 3840000, L. 3200, Hb 86, F.I. 1,1. 21. 9. E. 4080000, L. 4800, Hb 85, F.I. 1. 2. 10. E. 3700000, L. 4100, Hb 62, F.I. 0,9.

An diesem Tag wurde in die Krankengeschichte folgendes Blutbild eingetragen: Segm. 40%, Stabf. 8%, Baso. 1%, Lympho. 28%, Mono. 2%, Metamyelo. 5%, Myeloc. 7%, Plasmac. 3%, Myelopl. 5%, Promyelopl. 1%.

10. 10. E. 4140000, L. 6800, Hb 80, F.I. 0,9.

Am 12. 10. begann die Strahlentherapie, die 13 Tage dauerte. Am 25. 10. wurde der Kranke angeblich in einem gebesserten Zustande aus dem Krankenhaus entlassen. Am 4. 11. kehrt er in dasselbe Krankenhaus zur Fortsetzung der Röntgentherapie zurück. Von diesem Aufenthalt im Krankenhaus berichteten uns nur die Temperaturzettel.

5. 11. E. 3220000, L. 1400, Hb 50, F.I. 0,7. 8. 11. E. 2680000, L. 1200, Hb 56, F.I. 1,0.

Der allgemeine Zustand des Kranken hat sich offenbar verschlechtert, denn die Pulskurve erhöht sich am 12. 11. 40 auf 120 Schläge in einer Minute am Morgen und bleibt ständig hoch.

14. 11. E. 2760000, L. 1700, Hb 33, F.I. 0,6.

Die Pulskurve steigt noch mehr; am 21. 11. zeigt sie 132 Schläge und am Tag des Todes, 25. 11., 143 Pulsschläge. An demselben Tag wurde noch eine Leukocytenzählung ausgeführt, die 2200 Leukocyten ergab.

Die Sektion fand am nächsten Tag in unserem Institut statt. Die klinische Diagnose am Leichenzettel lautete: *Aleukämie. Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Sektion 625/1940. Secant Dr. Kopač.* Leiche eines 156 cm großen, 54 kg schweren, 51 Jahre alten Mannes. Die Leber reicht 2 Querfinger breit unter den Rippenbogen. Ein großer Teil der Milz ist sichtbar. Sämtliche Lymphknoten unvergrößert. Die Axillarlymphknoten enthalten Fettgewebe. Rachenmandeln unvergrößert, Pfröpfe enthaltend. Milz groß (28,5:17,5 cm), 1400 g schwer, mit glatter Oberfläche, die Kapsel stellenweise verdickt. Am Durchschnitt dunkelrot. Die Follikel sind unsichtbar, während die Trabekel etwas verdickt erscheinen; Konsistenz ziemlich fest. Leber vergrößert (26,5:21:12 cm), 2250 g schwer, mit glatter Oberfläche und großer Zahl erbsengroßer Höhlenbildungen mit klarem gelblichen flüssigen Inhalt am Durchschnitt. Die Läppchenzeichnung erhalten. Keine periportale Infiltration sichtbar. Die Schnittfläche blaßrot; mittlere Konsistenz. Am rechten Zungenrand ein 2 cm im Durchmesser haltender fetziger Zerfall der Schleimhaut. Ebensolcher Zerfall fand sich auch im Mastdarm. Knochenmark des Brustbeines und der Wirbelsäule zeigte keinen absonderlichen Befund. Im rechten Oberschenkelknochen fand sich Fettmark.

Pathologisch-anatomische Diagnose (nach der mikroskopischen Untersuchung): *Myelosis lienis megacaryocytotica.* Tumor lienis permagnus. *Pneumonia nodularis dextra et pleuritis fibrinosa recens dextra.* *Emphysema vesiculare pulmonum.* *Stomatitis et proctitis necroticans circumscripta.* *Residua endocarditidis mitralis.* *Cystae serosae renis utriusque et cystae parvae hepatis.*

Histologische Untersuchung.

Es wurden zahlreiche Schnitte aus der Milz, Knochenmark, Leber, einer Halslymphdrüse und aus der Niere angefertigt. Von den Färbungsmethoden, abgesehen von den üblichen, wurden noch jene nach *Giemsa-Romanowsky*, *May-Grünwald*, panoptische Färbung nach *Pappenheim*, Oxydasereaktion nach *Gräff*, Berlinerblau-Reaktion nach *Perls* und

Retikelfasernimprägnation nach *de Oliveira* angewendet. Die letztere hat sich mir als sehr zuverlässige und elektive Methode erwiesen.

Milz. Es wurden mehrere Stücke untersucht. Bei der ersten Untersuchung der mit Hämalaun-Eosin gefärbten Gefrierschnitte war die eigentliche Milzstruktur nicht erkennbar. Nur stellenweise konnte man um Zentralarterien sehr kleine Anhäufungen von Lymphocyten als Überbleibsel der *Malpighischen* Follikel wahrnehmen. Die Trabekeln lagen voneinander weiter als gewöhnlich entfernt. Die Pulpa war von Zellen aller Größen und von verschiedener Form in solchem Maße überfüllt, daß man ihre Gliederung in das Retikulum und die Sinus überhaupt nicht mehr schen konnte. Man erkannte zwar, daß sich einige Zellarten zu kleinen Anhäufungen gruppierten. So konnte man Anhäufungen von großen, protoplasmareichen Zellen

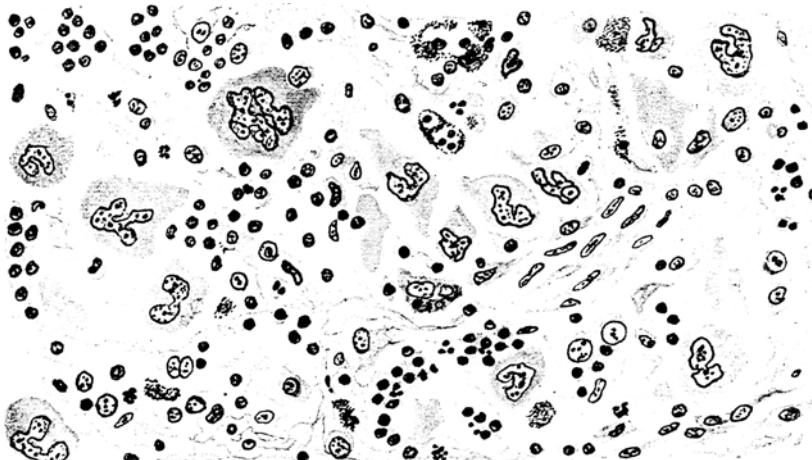


Abb. 1. Stelle mit 16 Megakaryocyten. Dunkle Kerne gehören den Erythroplasten.
Leitz, Ok. 2, Ob. 7, H.-E.

mit großem runden Kern, dann Anhäufungen von kleineren Zellen mit oft pyknotischem, oder bereits in Karyorhexis begriffenem Kern unterscheiden. Besonderes Interesse lenkten aber die vielen Riesenzellen, die in dem Zelldurcheinander herumlagen, stellenweise auch zu Gruppen angeordnet (Abb. 1) auf sich. Die Größe und das Ausschen der Riesenzellen erinnerte im allgemeinen viel an die Megakaryocyten. Außer diesen Zellen konnte man auch spindelförmige Zellen mit hellem Kern sehen. Stellenweise lag zwischen den Zellen ein zartes Geflecht. Die Milzkapsel schien etwas verdickt zu sein. Nirgendwo konnte man, auch nicht im geringsten Maße, ein Eindringen der Zellen aus der Pulpa in die Milzkapsel finden. Ebenso waren die Trabekel immer scharf von dem Zellgehalt der Pulpa getrennt. In ziemlich großer Menge lag feinkörniges aber auch großscholliges, intracelluläres sowie extracelluläres, rostbraunes Pigment. Es gab ausnahmslos die Berlinerblau-Reaktion. Es handelte sich also um Hämosiderin.

Alle untersuchten Stücke boten dasselbe histologische Bild, welches mir bei der ersten Untersuchung wegen der Dichte und Polymorphie der Zelle als ein Retothel-sarkom oder vielleicht als eine Retikuloendotheliose imponierte.

Die Oxydasereaktion brachte etwas Licht in die Beurteilung des Befundes. Die weitans überwiegende Zahl der Zellen gab eine positive Oxydasereaktion (Abb. 2). Als oxydasenativ erwiesen sich die Riesenzellen, die verhältnismäßig

kleinen Zellen mit pyknotischem und karyorhaktischem Kern (Erythroplasten) und die protoplasmareichen verlängerten Zellen mit ovalen chromatinarmen Kern, in dem man deutlich ein Kernkörperchen sah. Es handelte sich bei den letztgenannten offenbar um Zellen, die dem Retikuloendothel angehörten. Die Zahl dieser Zellen trat im Verhältnis zu oxydasepositiven Zellen weit in den Hintergrund.

An dünnen ($5-6 \mu$) Paraffinschnitten ist die Beurteilung des Befundes leichter geworden. Die Imprägnation der Retikelfasern nach *de Oliveira* brachte das vollkommene Erhaltensein der primären Milzstruktur hervor. Die Milzsinus waren überall gut erhalten, aber etwas erweitert und auseinandergedrängt. Zwischen den

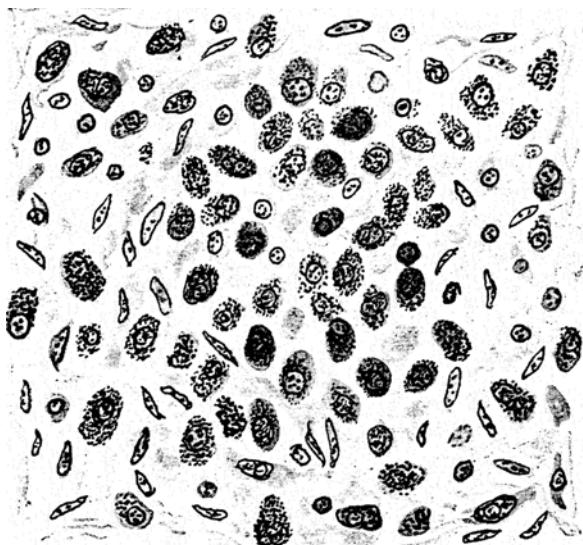


Abb. 2. Die Abbildung zeigt die dichte Lagerung der oxydasepositiven Zellen.
Leitz, Ok. 2, Ob. 7, Oxydasereaktion nach *Gräff*.

Sinus befand sich ein hauptsächlich feinmaschiges Fasernetz (Abb. 7). In den Retikulmaschen lagen dicht nebeneinander große Rundzellen (unreife Blutzellen). Die Riesenzellen befanden sich außerhalb und innerhalb der Sinus. Doch scheint es mir, daß die größte Zahl der Riesenzellen in den Sinus lag.

Die angewandten Blutzellenfärbungen zeigten, was übrigens schon durch die Oxydasereaktion festgestellt worden war, daß es sich um Blutzellen handelte. Man konnte an diesen Präparaten fast für eine jede Zelle ihre Zugehörigkeit bestimmen (Abb. 3). Die Zellinfiltrate im Retikulum und die Zellanhäufungen in den Milzsinus bestanden aus Myeloplasten, Myelocyten, Erythroplasten und deren Vorstufen und aus Riesenzellen. Der Zahl nach, in der die Zellen vertreten waren, sind an erster Stelle die Myeloplasten zu nennen. Sie lagen oft gruppenweise in den Sinus und in dem Retikulum. Das gleiche konnte man bei Myelocyten, besonders aber bei Erythroplasten wahrnehmen. Es wurde schon gesagt, daß man auch Riesenzellen in größerer Anzahl angehäuft sah. Abb. 5 zeigt zwölf Riesenzellen in einem Sinus. Meistens aber sah man alle die erwähnten Zellen in den Sinus sowie in dem Retikulum nebeneinander liegen. Wo im Retikulum die myeloischen Zellen dichtere Anhäufungen bildeten, konnte man an den imprägnierten Präparaten wahrnehmen, daß die Rethikulmaschen weiter geworden waren.

Den Riesenzellen galt meine besondere Aufmerksamkeit, da von ihnen in gutem Teil abhing, ob man diesen Befund als eine Retikuloendotheliose (wie im Falle *Barths*), als ein unreifes Retothelsarkom, oder als eine Leukämie auffassen würde und müßte. Im Falle, daß die Riesenzellen Megakaryocyten sein sollen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Retikulose oder eines Retothelsarkoms beträchtlich vermindert und umgekehrt: wenn es mir nicht gelingen würde die Riesenzellen als Megakaryocyten zu bestimmen, würde ihre Zugehörigkeit zum Retothel höchst wahrscheinlich.

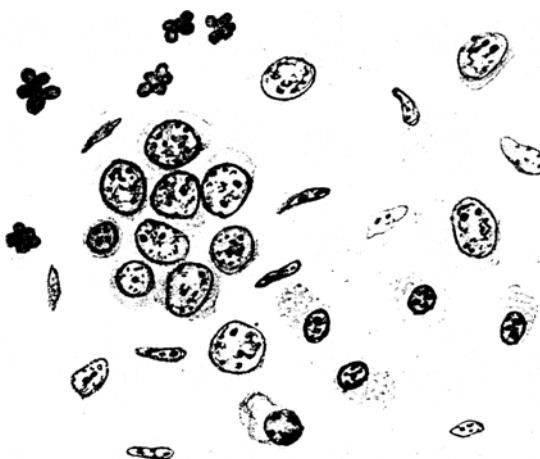


Abb. 3. Gegen die Mitte eine Anhäufung von Myeloplasten, rechts unten Myelocyten, links oben Erythroplasten mit pyknotischen Kernen, unten Mitte eine Plasmazelle. Reichert Ok. 4, Ölimmersion, *Giemsa-Romanowsky*.

Die Anzahl der Riesenzellen war sehr groß. Was die Riesenzellengröße anbelangt, kann man sagen, daß sie ziemlich schwankte, aber die Mehrzahl der Riesenzellen war von der durchschnittlichen Größe eines Megakaryocyt. Es waren nicht selten Exemplare von doppelter Größe oder auch noch größere. Der Kern der Riesenzellen war besonders charakteristisch und ähnelte ganz dem Megakaryocytenkern. Es handelte sich in überwiegender Mehrzahl der Riesenzellenkerne um einen einheitlichen Riesenkonvolut von verschiedener Form, die die Abb. 1 und 4 getreu wiedergeben. Auch die feine Chromatinstruktur des Kernes mit mehreren Kernkörperchen war die gleiche wie bei einem Megakaryocyt. Bei einigen Riesenzellen war der Kern verteilt in mehrere Segmente. Schon bei gewöhnlicher Färbung mit Hämalaun-Eosin und nach *van Gieson* war die Ähnlichkeit der Riesenzellen mit den Megakaryocyten verblüffend. Ganz überzeugend wirkten aber die nach *Giemsa-Romanowsky* gefärbten Schnitte, in denen sich in dem Protoplasma der Riesenzellen, ob zwar nicht immer, eine äußerst feine bläulichviolette Körnelung

zeigte (Abb. 4a). Einschlüsse von Erythroplasten oder Leukocyten im Protoplasma der Riesenzellen waren auch vorhanden (Abb. 4b, c). Wenn auch das Blutpigment in der nächsten Nähe der Riesenzellen lag, verschlungenes Blutpigment konnte ich in ihnen nie finden. Das bekräftigt die Vermutung, die schon *Essbach* vorgebracht hat, daß die im Protoplasma der Riesenzellen eingeschlossenen Blutzellen nicht etwa phagocytiert wurden, sondern in das Protoplasma aktiv eingedrungen waren. Die Gestalt der Riesenzellen war meistens polygonal mit abgerundeten Kanten, aber viele waren auch rund, sogar oval und verlängert, je nachdem, ob die Riesenzellen frei lagen, oder ob sie von benachbarten umzingelt und komprimiert waren. In besonders schmalen Sinus konnte man auch äußerst langgezogene Riesenzellen sehen. Es wurden auch Mitosen der Riesenzellen gefunden (Abb. 4d).

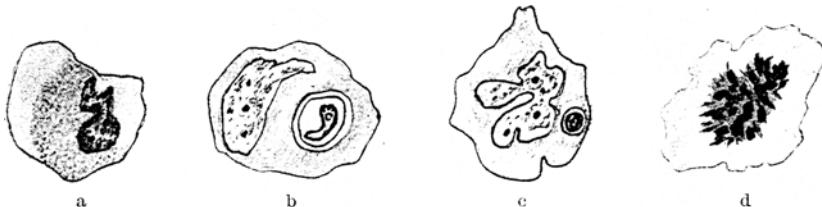


Abb. 4. a Aznrophile Körnchen im Protoplasma eines Megakaryozyten, *Giemsu-Romanowsky*. b In dem Protoplasma eines Megakaryozyten ein eingeschlossener (eingedrungener?) Leukocyt, H.-E. c Im Protoplasma eines Megakaryozyten ein eingeschlossener Erythroblast, H.-E. d Mitose eines Megakaryozyten, Färbung nach *van Gieson*. Reichert, Ok. 4, Ölimmersion.

Über die Beziehung der Riesenzellen zu den Sinusendothelien ist schwer zu urteilen. Erstens bin ich mit *Fischer-Wasels* überzeugt, daß man in den histologischen Präparaten Übergangsbilder zwischen allen Zellarten auffinden kann; zweitens waren die Milzsinus manchmal dermaßen mit Riesenzellen überfüllt (Abb. 5), daß es kein Wunder war, wenn sich die Riesenzellen mit Vorliebe an die Sinuswand anlehnten. Es wird noch später über die Entstehung der Riesenzellen in den Sinus gesprochen. Die bestehenden Übergangsbilder von Myeloplasten (Megakaryoplasten?) zu Megakaryozyten sind aus dem oben angeführten Grunde anfechtbar; jedenfalls waren sie vorhanden.

Außer den geschilderten Riesenzellen und erwähnten myeloischen Blutzellen, fand man einige Plasmazellen, einige typische *Russelsche* Körperchen und etwas häufiger segmentierte und stäbchenförmige Leukocyten. Retikuloendothelzellen konnte man von den myeloischen und anderen Blutzellen ziemlich leicht auseinanderhalten. Dies waren die ovalen, oder etwas verlängerten Zellen, reich an Protoplasma, in welchem man keine Körnelung sah. Das Protoplasma war auch zu Ausläufern ausgezogen. Der Zellkern war chromatinarm und besaß ein Kernkörperchen. Der Bestand an roten kernlosen Blutkörperchen war in allen untersuchten Milzstücken spärlich.

Knochenmark. Histologisch wurde das Wirbel- und Oberschenkelknochenmark untersucht. Leider wurde die feinere Blutzellenfärbung durch das Entkalken

beeinträchtigt. Es gelang nur die eosinophile Körnelung der Myelocyten und Leukozyten darzustellen. Der Zellgehalt des Wirbelknochenmarks war bedeutend gesteigert. Eine Verteilung des Blutbildungsgewebes in eine Reifungszone und Bildungszone im Sinne Wienbecks war vollkommen verschwunden. Auffallend war die *große Zahl der Megakaryocyten*. Außer den myeloischen Zellen sah man viele Erythroplasten, stellenweise zu Nestern angeordnet und verstreute Plasmazellen. Die Mehrzahl der Zellen machten die Myeloplasten aus. An den Knochenbälkchen keine nennenswerte Veränderung. Im *Knochenmark des rechten Oberschenkels* wurde reichliches Fettgewebe mit verstreuten kleinen Blutzellenbildungsherden, die aus einigen myeloischen Zellen und Erythroplasten bestanden, gefunden. *Megakaryocyten wurden nicht gefunden.*



Abb. 5. 12 Megakaryocyten in einem erweiterten Sinus. Leitz, Ok. 2, Ob. 7, May-Grünwald.

Abb. 6. Ein in der Sinuswand eingeklemmter Megakaryocyt. Reichert, Ok. 4, Ölimmersion, May-Grünwald.

Halslymphdrüse enthielt keine oxydasepositiven Zellen. Die Reaktionszentren waren nicht zu finden, sonst war die Struktur vollkommen erhalten. In den Lymphsinus konnte man vereinzelte desquamierte Endothelzellen und Lymphocyten sehen. Im Markretikulum fanden sich ziemlich zahlreiche Plasmazellen. Es waren auch Russelsche Körperchen zu finden. Hier und da sah man auch vereinzelte Fettgewebszellen. Riesenzellen waren nicht vorhanden.

Leber. Der histologische Befund wich von dem normalen nur insofern ab, als man stellenweise in den intralobulären Capillaren dunkel gefärbte, meistens nackte, zusammengepreßte Kernkonvolute sah, die die ganze Lichtung der Capillare ausfüllten. Nur an einzelnen von diesen Riesenkernen ist etwas Protoplasma haften geblieben. Der Befund war vollkommen gleich den *Megakaryocytenembolien* z. B. in den Lungen, wie sie uns seit Aschoffs Untersuchungen besonders gut bekannt sind. In einem etwa 1 qcm großen Leberschnitt konnte ich ungefähr 24 Riesenzenlenembolien zählen. Die Riesenzellen sind vermutlich aus der Milz mit dem Portalblut in die Leber eingeschleppt worden. Zeichen einer Blutbildung in der Leber war nicht

einmal in Spuren vorhanden. In Blutgefäßen fand man, abgesehen von roten Blutkörperchen, nur ganz spärliche Zellen, die einem Myelocyt oder einem Myeloplast ähnlich waren. Periportales Bindegewebe war ganz frei von Zellinfiltraten.

Niere. In sechs gewissenhaft durchmusterten Schnitten war der einzige Befund: ein dunkel gefärbter zusammengeballter Riesenkern in einer Glomeruluscapillare. Sonst keine Blutzelleninfiltrate oder Anzeichen einer Blutbildung.

Zusammenfassung des klinischen und anatomischen Befundes. Ein 51jähr. Mann litt seit 4 Jahren an einer chronischen myeloischen Leukämie wegen welcher er mehrmals bestrahlt wurde. Die ursprünglich gesteigerte Leukocytenzahl sank — offenbar als Folge der Röntgentherapie — allmählich und schwankte in dem letzten Lebensmonat zwischen 1200 und 2200. Klinisch wurde ein beträchtlicher Milztumor festgestellt, während sämtliche zugängliche Lymphknoten unvergrößert waren. Im Blutabstrich konnte man noch einen Monat vor dem Tode eine vergrößerte Zahl unreifer myeloischer Blutzellen feststellen. Bei der Sektion fand sich eine Riesenmilz (1400 g). Sämtliche Lymphknoten waren unvergrößert, man fand in den Achsellymphknoten sogar Fettgewebe. Im rechten Oberschenkelknochen fand man Fettmark, während das Wirbelknochenmark dunkelgraurot, ohne Knotenbildungen war. Die histologische Untersuchung zeigte eine diffuse Durchsetzung der Milz von myeloischen Blutzellen (Myeloplasten, Myelocyten, Erythroblasten), sie besaß auch eine Unmenge an Riesenzellen. Milzfollikel waren nur in kleinen Überresten vorhanden. Keine Infiltration der Milzkapsel oder der Trabekel. Mit der Retikelfasernimprägnation konnte man die vollkommen erhaltene Milzstruktur nachweisen. In den intralobulären Lebercapillaren eingeklemmte vereinzelte Riesenkerne. Solch einer wurde auch in einer Glomeruluscapillare unter sechs untersuchten Nierenschnitten gefunden. Lymphknoten waren auch histologisch ohne besonderen Befund. Myeloisches Gewebe und Riesenzellen waren nicht vorhanden. Im Oberschenkelknochen war Fettmark mit sehr kleinen und spärlichen Blutbildungsherden, ohne Riesenzellen. Im Wirbelknochenmark starke Hyperplasie des myeloischen Gewebes und auffallend vermehrte Zahl von Riesenzellen.

Über die Riesenzellennatur und die Riesenzellenherkunft.

Nach Lubarsch und Naegeli soll eine Erscheinung von vereinzelten Megakaryocyten in der Milz bei myeloischer Metaplasie ein ganz regelmäßiger Befund sein. Naegeli's Mitarbeiter Oelhafen fand Megakaryocyten (vielleicht genauer: Megakaryocytentrümmer) im Blutabstrich bei jeder myeloischen Leukämie. Für die Identität der bei einer extramedullären Blutbildung befindlichen Riesenzellen mit den Megakaryocyten äußerten sich unter anderen besonders Dubinskaja und Essbach. Einen ganz einwandfreien Befund von Megakaryocyten in der Milz bei einer aleukämischen Myelose machten Matousek und Kronfel, da sie die Gelegenheit hatten ein Milzpunktat im Abstrich zu untersuchen. Meine Untersuchung

spricht auch entschieden dafür, daß die besprochenen Riesenzellen der Milz mit den Megakaryocyten identisch sind. Für die Identität sprechen: 1. die Zellgröße, die bei der Mehrzahl der Zellen, derjenigen der Megakaryocyten entsprach. 2. im Protoplasma der Riesenzellen konnte ich einwandfrei eine azurophile äußerst feine Körnelung sehen, wie man sie nur noch bei den Megakaryocyten zu Gesicht bekommt (Abb. 4a). 3. Der Zellkern war in der Mehrzahl der Zellen ein einheitliches Kernkonvolut, der gestaltlich, nach dem Chromatingehalt und Kernkörperchenzahl ganz dem Megakaryocytenkern entsprach. Es stehen überzeugendere Beweise für die Identifizierung einer Zellart dem Morphologen kaum zur Verfügung. Diese Befunde und jene der Autoren erlauben uns, sich über die wahre Natur der Riesenzellen zu äußern und sie als Megakaryocyten zu betrachten.

Diese Tatsache sollte nun künftig hin auch in der Namengebung der Leukämie mit Megakaryocyten gewürdigt sein und es wäre gerechtfertigt von *myeloischer Megakaryocytenleukämie* zu sprechen. Diese Namengebung kommt schon in vorliegender Arbeit in Gebrauch.

Bei dieser Gelegenheit war es sehr verlockend einiges über den Ursprung und über die Abstimmung der Megakaryocyten, die sich hier an atypischer Stelle befanden, zu erfahren. Dabei taucht die alte Streitfrage auf, ob die Blutzellen bzw. Megakaryocyten aus dem Knochenmark in die Milz eingeschwemmt, kolonisiert, oder ob sie in der Milz autochthon entstanden sind? Ein massenhafter Befund von Megakaryocyten bei extramedullärer Blutbildung wirkt auf jeden, der ihn gesehen hat, so eindrucksvoll und überzeugend, daß alle Untersucher ausnahmslos, die über Megakaryocytenleukämien bzw.-aleukämien berichtet haben, die extramedulläre autochthone Entstehung der Megakaryocyten als die einzige mögliche Lösung betrachten. Die Mehrzahl von ihnen meint, daß die Sinusendothelzellen des Lymphknotens oder der Milz die Mutterzellen der Megakaryocyten sind. Die Minderzahl spricht sich, neben der Entstehung vom Sinusendothel auch für eine Entstehung der Megakaryocyten aus den Retikelzellen aus. *Essbach* meint, sie entstünden auch aus den periadventitzialen unreifen Mesenchymzellen.

Keine der Leukämiearten erscheint mir für das Studium der Blutzellenherkunft bei extramedullärer Blutbildung geeigneter, als gerade die Megakaryocytenleukämie. Hier haben wir mit einer Zellart zu tun, die wegen ihrer Größe auf besondere Schwierigkeiten beim Transport durch die Blutwege stößt. Besonders ungünstig sind für eine Ablagerung dieser Riesenzellen die Verhältnisse, die in der Milz herrschen. Die Blutcapillaren der Milz ergießen sich in die Sinus. Von da können die Blutzellen nur durch die engen Spalten der Sinuswand in das den Sinus umgebende Pulpagewebe gelangen. Die Sinuswandspalten sind vermutlich noch enger als die Lichtung einer Blutcapillare, was auch die Abb. 6

zeigt. Wenn schon in den Blutcapillaren die Megakaryocyten steckenbleiben, wie können sie dann die engen Sinuswandspalten passieren? Jenseits der Sinuswandspalte erwarten die Zellen noch die fein geflochtenen Hindernisse des Pulporetikulums (Abb. 7). Durch alle diese Scyllen und Charybden soll eine Riesenzelle — die gewöhnlich etwa $50-80\mu$ im Durchmesser mißt — glücklich und unversehrt in das Pulporetikulum gelangen und dort alle ihre Lebensäußerungen weiter entfalten.

Ich fand, wie ich schon geschildert habe, besonders viele Megakaryocyten auch außerhalb der Milzsinus, in dem Retikulum. An den silberimprägnierten Schnitten, wie das die Abb. 7 zeigt, kann man sehen, wie

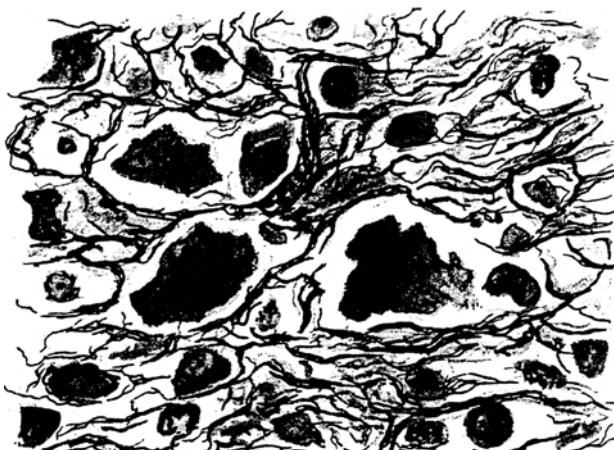


Abb. 7. Megakaryocyten umflochten vom Pulporetikulum. Reichert, Ok. 4, Ölimmersion Silberimprägnation nach *de Oliveira*.

dicht die Riesenzellen von feinen Retikelfibrillen umflochten sind. Dieses Bild spricht gegen die Annahme einer Einschwemmung der Megakaryocyten. Auch der umgekehrte Weg ist aus demselben Grunde unwahrscheinlich. Deshalb muß man annehmen, daß sich die Megakaryocyten auch in den Sinus entwickeln. So kann man nur die Entstehung der Anhäufungen von Megakaryocyten in den Milzsinus (Abb. 5) gelten lassen. Was mit einem Megakaryocyt geschieht, der aus dem Sinus in das umgebende Pulpagewebe auswandert (oder vielleicht gerade umgekehrt), zeigt die Abb. 6. Man sieht dort einen sehr ausgedehnten Megakaryocyt, der sich mit einem Protoplasma- und Kernteil noch im Sinus, und mit anderem kleineren außerhalb des Sinus befindet. Die beiden Teile des Megakaryocyt sind durch ein sehr dünnes und verhältnismäßig sehr langes Protoplasma- und Kernband verbunden. Man gewinnt den Eindruck, der Megakaryocyt sei in einer Sinuswandspalte wie in einer Falle eingeklemmt, aus der er nicht mehr und in keiner Richtung herauschlüpfen kann. Es scheint, es müsse in jedem Augenblick die Zerreißung

der Verbindung eintreten. Ich glaube, daß man kaum eine andere Deutung zu der Abb. 6 geben könnte.

Als weiteren Umstand, der für die lokale Entstehung der Megakaryocyten spricht, ist die Tatsache zu erwähnen, daß man das blutbildende Gewebe, abgesehen vom Knochenmark, nur in der Milz fand, während die übrigen Organe von ihm völlig frei waren. Die gefundenen Megakaryocytenembolien in der Leber und in der Niere beweisen, daß auch andere Zellarten die Möglichkeit hatten in die Blutzirkulation zu geraten und sich irgendwo einzunisten. Der Befund des blutbildenden Gewebes nur in einem Organ, abgesehen vom Knochenmark, neben dem Befund von Megakaryocyten und unreifen Blutzellen in den Capillaren der anderen Organe, beweist, daß aus den bloß in ein Organ eingeschleppten Blutzellen noch lange kein blutbildendes Gewebe zu entstehen braucht. Wenn man die Megakaryocyten von den in die Milz eingeschleppten Knochenmarksmyeloplasten ableiten wollte, blieb es ganz unverständlich, warum sich die Myeloplasten nicht in der Leber und den Lymphknoten angesiedelt haben, wo sie doch in den Lebercapillaren vorhanden waren? Wie sollen die isolierten Leukämien, die nur auf die extramedulläre pathologische Blutbildung zurückzuführen sind, anders gedeutet werden, wenn nicht mit ortständiger Herkunft des blutbildenden Gewebes? Wienbecks Untersuchungen über die reife Myelose, bei der man im Knochenmark nur Myelocyten, Leukocyten und Erythroplasten auffindet, sprechen ebenfalls für die extramedulläre Entstehung der Myeloplasten, denn sie konnten überhaupt nicht aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden, weil sie dort nicht vorhanden waren. Auch die kompensatorische Blutbildung in der Milz bei leukämoiden Erkrankungen wäre ohne der Annahme einer lokalen Entstehung des blutbildenden Gewebes unverständlich, denn im strömenden Blut sind in solchen Fällen keine Myeloplasten zu finden (Naegeli zit. nach Wienbeck). Aus dem oben Gesagten möchte ich folgern: *Die beschriebenen Riesenzellen sind Megakaryocyten und sie konnten nur in der Milz, und zwar im Retikulum und in den Sinus voneinander unabhängig, aus dem Retikuloendothel, entstehen.*

Wenn man aus allen oben angeführten Gründen eine lokale Entstehung der Megakaryocyten zugeben muß, warum soll man von der Herkunft der anderen Blutzellen in der Milz unseres Falles eine andere Vorstellung haben? Die Genetik von allen drei Arten der Knochenmarksblutzellen ist dermaßen gegenseitig verbunden, daß man bei extramedullärer Blutbildung immer wenigstens zwei Arten von Blutzellen findet; meistens die Granulocyten und Erythroplasten. Wie schon gesagt wurde, betonen Lubarsch und Naegeli, daß man bei einer extramedullären Blutbildung auch Megakaryocyten regelmäßig antrifft. In gleicher Weise äußert sich auch Wienbeck. Ich möchte dies auch umgekehrt sagen: wo man eine Megakaryocytenentstehung sieht, da entstehen auch die übrigen myelo-

ischen Elemente. Es genügt die lokale Entstehung einer Blutzellenart zu beweisen, denn das beweist automatisch die gleiche Entstehungsart anderer Blutzellen, vorausgesetzt, daß unsere heutigen Vorstellungen von der engen Verwandtschaft der myeloischen Blutzellen stimmen.

Die Auffassung der Leukämie als Neubildungen und die Megakaryocytenleukämien.

Wenn uns *Wienbeck* auf S. 55 seiner Monographie zu beweisen verspricht, daß die Megakaryocytenleukämie dem Begriff der Leukose widerspricht, so muß ich feststellen, daß er uns den Beweis schuldig geblieben ist. Im Gegenteil, er hat die Existenz der Megakaryocytenleukämien auf S. 58 mit folgendem Satze anerkannt: „Von Myelosen mit Riesenzellen soll aber nur dann gesprochen werden, wenn im Knochenmark und extramedullär zahlreiche Megakaryocyten auftreten. Aber auch bei diesen Fällen einer ‚Myelose mit Riesenzellen‘ ist die dichte ungeordnete Erfüllung der Markräume als Zeichen der leukotischen Wucherung vorhanden und als unterscheidendes Zeichen gegenüber der leukämoiden Hyperplasie der Myelopose mit Riesenzellenvermehrung (vgl. Fall M. 383/39) diagnostisch zu beachten.“

In meinem Falle konnte man die Erkrankung durch 4 Jahre beobachten und ihr wahres Wesen klarlegen. Alle Zeichen einer chronischen Myelose waren vorhanden, was am deutlichsten der Sektionsbefund und die histologische Untersuchung zeigen. Die Vergrößerung der Milz auf 1400 g war nur durch die myeloische Metaplasie bedingt. Eine solche Überkompensation der Blutbildung kann man in keinem Falle als leukämoid nennen. Dabei entsprach das Wirbelsäulenmark völlig den Befunden *Wienbecks* bei Leukosen: die unreifen Blutzellen waren ungeordnet und vermehrt. Die Megakaryocyten waren wie in der Milz, so auch im Knochenmark in Unmengen zu finden. Also Bedenken gegen die Annahme einer echten Leukose liegen in meinem Falle überhaupt nicht vor und es ist berechtigt ihn als eine echte Leukose in Betracht zu ziehen.

Die sorgfältige Analyse der Zellarten der Milz in meinem Falle zeitigte auffallende Ergebnisse, die mir einer eingehenden Besprechung wert zu sein scheinen. Es ist mir nämlich gelungen, bei geeigneten Färbungen für alle Zellen der Milz ihre Zugehörigkeit zu den einzelnen Blutzellarten und den eigentlichen Milzzellen zu bestimmen. Diese Tatsache scheint mir besonders beachtenswert zu sein. Wenn man sie mit Zellanalyse irgend einer mesodermalen bösartigen Neubildung vergleicht, tritt eine bedeutsame Diskrepanz der Ergebnisse hervor. Nach *Fischer-Wasels* ist der Differenzierungsgrad der Tumorzellen für die Einteilung und Systematisierung der Gewächse maßgebend. Eine vollkommene Differenzierung aller Tumorzellen findet aber bei den malignen mesodermalen Gewächsen nie statt. Der Differenzierungsgrad aller Zellen in einem und

demselben Tumor ist keinesfalls derselbe. Morphologisch ist diese ungleiche Differenzierung an der gestaltlichen Mannigfaltigkeit der Tumorzellen ersichtlich, die man als Polymorphie zu benennen pflegt. Wir haben also nicht nur theoretische Grundlagen für eine Voraussetzung, daß nicht alle Tumorzellen eine Differenzierung durchmachen. Ein Teil der Tumorzellen bleibt vermutlich in der ursprünglichen unreifen Ausgangsform, oder anders gesagt: ein Teil der Tumorzellen behält auch morphologisch die Eigenschaften der Mutterzellen (Ausgangszellen). Bei Carcinomen sind solche undifferenzierte Mutterzellen selten zu beobachten. Die meisten Carcinome sind verhältnismäßig hoch differenziert, aber auch unreife Carcinome sind kein seltenes Vorkommen. Manchmal ist die Unreife der Zellen so stark ausgeprägt, daß man im Zweifel ist, ob ein vorliegender Tumor ein Carcinom oder ein Sarkom ist. Ich möchte auch an die *Borstschen Kleinzellen* der Carcinome erinnern, die nach ihrer Beschaffenheit als undifferenzierte oder katalplastische Zellen imponieren. *Borst* gibt ihnen allerdings eine andere Deutung. Bei den Sarkomen bzw. malignen mesodermalen Neubildungen sind wir immer in der Lage, undifferenzierte Tumorzellen massenhaft zu finden. Ich kann mich an kein Sarkom erinnern, bei dem alle Tumorzellen differenziert wären. Ob ein sog. „Rundzellensarkom“ und „spindelzelliges Sarkom“ tatsächlich ein Sarkom ist, oder eine ganz unreife Geschwulst, die auch aus unreifen embryonalen Zellen des Ektoderm oder des Entoderm hervorgehen kann, mag jetzt nicht erörtert werden. An einigen anderen Beispielen würden die oben aufgerollten Gedanken anschaulicher werden.

Dafür greife ich das Osteochondrosarkom heraus. Bei dieser Neubildung finden wir vollkommen differenziertes Knochen- und Knorpelgewebe manchmal in großen Mengen. Aber diese im Tumor gefundenen Gewebsarten sind keinesfalls der Hauptanteil des Tumorgewebes im biologischen Sinne. Die eigentlichen Tumorzellen sind gerade die dicht angeordneten, verhältnismäßig kleinen Rund- oder Spindelzellen, die überhaupt keinem bekannten differenzierten Gewebe bzw. Zellen ähnlich sind. Wenn sich alle Tumorzellen zu Knochen- und Knorpelgewebe differenziert hätten, wäre der Tumor eine gutartige Geschwulst geworden, und zwar ein Osteochondrom. Für die Diagnostik einer malignen mesodermalen Geschwulst sind gerade diese embryonalen undifferenzierten Zellen erforderlich, die in unserem Beispiel zweifellos die Mutterzellen des Knochen- und Knorpelgewebes sind.

Eben so muß es meines Erachtens auch bei den Hämoblastosen sein, bei denen man den bösartigen Geschwulstcharakter beweisen will. Als Bekräftigung dieser Vermutung soll die am wenigsten umstrittene Hämoblastose, das Lymphosarkom gelten. Schon *Kundrat* wies auf die Atypie der Tumorzellen beim Lymphosarkom. *Ghon* und *Roman* schreiben der Atypie der Lymphosarkomzellen (Zwergzellen) besondere Bedeutung

zu und belegen ihre Befunde mit Abbildungen. *Ribbert* betont, daß man das Lymphosarkom vom Rundzellensarkom oft nicht unterscheiden kann; so stark kataplastisch sind manchmal die Lymphosarkome. Derselben Meinung ist auch *Oberdorfer*, der für praktische Zwecke eine Einteilung in Lymphosarkome und Rundzellensarkome verwirft. Auch bei den Retothelsarkomen finden wir analoge Zeichen der Malignität in der Unreife der Tumorzellen. Sie kam in der Einteilung der Retothelsarkome nach dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen zum Ausdruck (*Rössle* und seine Schule). Ob beim Retothelsarkom auch eine Differenzierung der Tumorzellen zu Blutzellen lymphatischer und myeloischer Reihe vorkommt, ist noch nicht allseitig anerkannt und sicher entschieden. Jedenfalls ist über derartige Beobachtungen schon berichtet worden (z. B. *Lübbers*). Der Fall *Brass'* nimmt eine wichtige Stelle in derartiger Kasuistik ein, weil die Zellen dermaßen unreif und atypisch waren, daß sich der Autor nicht entschließen konnte, ob es sich um eine Paramyelose oder um eine Reticuloendotheliose handelte; deshalb bezeichnete er seinen Fall als „polymorphzellige neoplastische Hämoblastose“. Es soll nun nicht unerwähnt bleiben, daß man auch das Lymphogranulom als ein in mehreren Richtungen differenziertes mesodermales Gewächs auffassen kann; gleichzeitig entfaltet sich eine Differenzierung in der Richtung des Bindegewebes, des Retothels und der Blutzellen. Dabei können so komplizierte histologische Bilder entstehen, daß es unmöglich ist, ein unreifes Retothelsarkom von einem Lymphogranulom zu unterscheiden, oder es entstehen auch Kombinationen von beiden. Diese Auffassung des Verfassers stützt sich auf die eigenen und *Hueckschen* Untersuchungen. Daß das Lymphogranulom eine den Hämoblastosen nahestehende Neubildung sei, ist von *Saltykow* seit Jahrzehnten ex cathedra gelehrt.

Wenn wir von diesen eingehenden Auslegungen von der Notwendigkeit und Unumgänglichkeit des Nachweises undifferenzierter Zellen für die Diagnose einer bösartigen mesodermalen Geschwulst zu unserem Falle zurückkehren, gilt unsere Aufmerksamkeit in erster Linie der Zellzusammensetzung in der veränderten Milz. Es wurde oben gesagt, daß bei der ausgeführten Zellenanalyse keine Zellart übriggeblieben ist, die man als eigentliche Tumorzellen auffassen könnte. Die Retikelzellen der Milz waren überhaupt nicht vermehrt, eher waren sie der Zahl nach vermindert. Der oben auseinandergelegte Befund meines Falles spricht meines Erachtens entschieden gegen die Annahme einer Hämoblastose, oder irgendwelcher Neubildung. Alle Zellen die in meinem Falle vermehrt vorkamen, konnte ich als Myeloplasten, Myelocyten, Megakaryocyten und Erythroplasten identifizieren. Eigentliche undifferenzierte Tumorzellen waren nicht vorhanden. Wenn die Leukämien Neubildungen sein sollten, wie könnten sie ausschließlich aus einigermaßen differenzierten Zellen

bestehen, denn der Myeloplast ist ja schon eine einigermaßen differenzierte Zelle? Wie vermag sich nun ein Myeloblast, wenn er sich schon in eine Tumorzelle „umgewandelt“ hat, dermaßen in Myelocyten, Megakaryocyten, sogar auch Erythroplasten zu differenzieren? Dies widerspricht der heutigen Auffassung von Myeloplasten und von Tumorzellen. Bei malignen mesodermalen Gewächsen kann man nicht an die Differenzierungsfähigkeit aller Tumorzellen glauben; dafür haben wir keinen Anhaltspunkt und keine Analogie bei den übrigen mesodermalen malignen Neubildungen.

In meiner Veröffentlichung „Über Mischleukämie“ habe ich auf den Mangel der eigentlichen Tumorzellen auch bei den Mischleukämien hingewiesen. Beide Zellarten, die myeloische und die lymphatische, wenn auch vergesellschaftet, waren in Anhäufungen scharf voneinander getrennt, ohne daß man für die zwei Arten der Leukämiezellen eine gemeinschaftliche Mutterzelle (Tumorzelle) nachweisen konnte. Auf dieses Fehlen von undifferenzierten Tumorzellen, eben wie bei dem jetzt besprochenen Falle der Megakaryocytenleukämie, lenke ich die besondere Aufmerksamkeit.

Ob sich die Leukosezellen bei den vergleichenden morphologischen Untersuchungen gegenüber den leukotischen Blutzellen wirklich als Tumorzellen verhalten, muß noch viel eingehender untersucht werden. Die Zellgröße und die Kern-Protoplasmarelation scheint mir als ein unzuverlässiger und unzulänglicher Beweis zu sein. Derartige Schwankungen sind auch sonst bekannt. Die „Unreife“ der Zellen scheint mir für die Diagnostik der Bösartigkeit viel zuverlässiger zu sein. Sie ist auch kein hypothetischer Begriff, denn sie ist auf komparativen histologischen Bildern begründet. Myeloplasten, Myelocyten, Megakaryocyten und Erythroplasten können wohl dem Tumorgewebe beigemischt sein, aber eine Neubildung kann nicht ausschließlich aus solchen Zellen zusammengesetzt sein. Bei der Feststellung einer Hämoblastose sollen die Tumorzellen bedeutende qualitative und morphologische Unterschiede gegenüber den üblichen Blutzellen zeigen. So habe ich auch die *Apitzsche* Äußerung in seiner Monographie S. 64 verstanden; denn er schreibt: „Nicht eine Vermehrung der vorhandenen weißen Blutzellen macht daher das Wesen der Leukämie aus, sondern das Auftreten neuer, neoplastisch ausgearteter Formen. In diesem Sinne ist die Weißblütigkeit nicht mehr ein rein quantitativer Begriff“ ... Auf Grund dieser Äußerung durfte ich wohl *Apitz* als Anhänger einer qualitativen und morphologischen Unterscheidung der normalen von den leukämischen Zellen betrachten, denn er schreibt von ausgearteten *Formen*. Das ist auch in meiner Arbeit „Über Mischleukämie“ zum Ausdruck gekommen, indem ich schrieb: „Die Anhänger der tumorösen Auffassung der Leukämie betrachten die leukämischen Blutzellen als Tumorzellen, denen die Beschaffenheit der

echten Blutzellen fehlt (*Apitz* u. a.).“ Aus den später erschienenen Veröffentlichungen (z. B. in der Med. Welt) und aus einem Briefwechsel mit Herrn Prof. *Apitz* konnte ich erfahren, daß Herr Prof. *Apitz* den leukämischen Blutzellen nicht alle normale Eigenschaften abspricht, und zwar hauptsächlich was die physiologische und biologische Eigenschaften der Leukämiezellen anbelangt. Meine Ausführungen stützten sich mehr auf die morphologischen Merkmale, aus denen ich die „Beschaffenheit“ der Tumorzelle erkennen wollte.

Es scheint mir notwendig noch einige Worte über den Fall *Essbachs* zu sagen. Am Bauchfell, im Gekröse, in den Nieren und in der Gebärmutter waren Tumorknoten und Infiltrate vorhanden, die nach dem makroskopischen und mikroskopischen Verhalten als wahre Tumormetastasen zu betrachten sind. Eine große Anzahl der Tumorzellen gab eine positive Oxydasereaktion. Es waren auch Megakaryocyten in den Metastasen vorhanden. Diesen Fall könnte man als eine maligne Alteration der Leukämie auffassen. Bei den Leukämien sind die Bildungsvorgänge gesteigert und viel lebhafter als sonst bei der normalen Blutbildung. Man kann diese Vorgänge als andauernde Regeneration bezeichnen, bei der die Möglichkeit einer Entstehung von Tumorzellen nach der *Fischer-Waselsschen* Theorie bestünde. Also die Leukämie sollte man als primäre Erkrankung betrachten, auf Boden welcher eine tumoröse Alteration zustande gekommen sei. Entstandener Tumor ist eine wahre Hämblastose und verhält sich in seinem weiteren Verlauf als zweite Krankheit. Wenn mir der Begriff eines Präblastoms zutreffend scheinen würde, so möchte ich die Leukämie überhaupt als einen präblastomatösen Zustand bezeichnen. Jedenfalls mangelt es den Leukämien an Vorgängen nicht (z. B. andauernde Regeneration), die nach dem heutigen Stand der Lehre von der Tumorentstehung im Vordergrund unseres Interesses stehen.

Zusammenfassung.

Die besondere Zellzusammensetzung der Megakaryocytenleukämien mit mehreren Blutzellarten bietet besondere Anhaltspunkte für eine kritische Betrachtung über die Blutzellengenese bei extramedullärer Blutbildung und über neoplastische Auffassung der Leukämie.

Verfasser kam zu der Überzeugung, daß die Megakaryocyten und auch die anderen Blutzellenarten in seinem Fall am Orte entstanden sind, wo sie gefunden wurden, d. h. in der Milz, und zwar im Retikulum und in den Sinus voneinander unabhängig.

Die Tatsache, daß die Zugehörigkeit aller Zellen bestimmt werden konnte und daß man keine tumorösen indifferenten Mutterzellen feststellen konnte, gibt dem Verfasser Gelegenheit für eine Meinungsäußerung gegen die tumoröse Auffassung der Megakaryocytenleukämie, wie der Leukämien überhaupt.

Die Ausführungen stützen sich auf einen eigenen Fall und auf die Fälle aus dem pathologisch-anatomischen Schrifttum.

Schrifttum.

- Apitz, K.*: Ergeb. Path. **35**, 2 (1940). — Med. Welt 14, 85 (1940), Sonderdruck. — *Barth, H.*: Virchows Arch. **256**, 693 (1925). — *Borst, M.*: Z. Krebsforsch. **44**, 145 (1936). — *Brass, K.*: Frankf. Z. Path. **55**, 132 (1941). — *Dubinskaja, B.*: Virchows Arch. **270**, 192 (1928). — *Essbach, H.*: Virchows Arch. **303**, 706 (1939). — *Fischer-Wasels, B.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von *Bethe-Bergmann*, Bd. XIV/2. — *Ghon u. Roman*: Frankf. Z. Path. **19**, 1 (1916). — *Hueck, W.*: Klin. Wschr. **1936**, 1. — *Körner, K.*: Virchows Arch. **259**, 617 (1926). — *Kopáč, Z.*: Frankf. Z. Path. **56**, 351 (1942). — *Lubarsch, O.*: Milz. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke-Lubarsch-Rössle*, Bd. 1/2. — *Lübbers, P.*: Virchows Arch. **303**, 21 (1939). — *Matoušek u. Krondel*: Beitr. path. Anat. **106**, 332 (1942). — *Matthaeus, H.*: Beitr. path. Anat. **101**, 189 (1938). — *Naegeli, O.*: Die Blutkrankheiten. Berlin: Springer 1931. — *Oberndorfer, S.*: Die Geschwülste des Darms, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke-Lubarsch-Rössle*, Bd. IV/3. — *Oliveira, G. de*: Virchows Arch. **298**, 523 (1937). — *Rössle, R.*: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — *Wienbeck, J.*: Die menschliche Leukämie. Jena: Gustav Fischer 1942.
-