

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Dortmund  
(Direktor: Prof. Dr. Fr. BOEMKE).

## Generalisierte essentielle Reticulohistiocytose.

Von

GÜNTHER SCHÄFER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. August 1952.)

Über die systembezogenen Wucherungen bzw. Hyperplasien des reticuloendothelialen Systems (RES) sind im Schrifttum im Laufe der letzten 30 Jahre eine große Zahl von Veröffentlichungen erschienen, die manche Unklarheit über das Wesen und die Ausbreitung dieser Erkrankungen wie auch die Beziehungen zu den Hämblastosen beseitigen konnten. Verschiedene Autoren (RÖSSLE, ROHR, UEHLINGER, FRESEN, WALTHARD) haben eine Einteilung und Ordnung der oft sehr verschiedenen Krankheitsbilder nach übereinstimmenden Gesichtspunkten vorgenommen. Dabei bietet die Einteilung von UEHLINGER unseres Erachtens gewisse Vorteile, weil darin Pathogenese, Morphogenese und klinische Verlaufsform berücksichtigt werden. UEHLINGER teilt die systemartigen Wucherungen des RES folgendermaßen ein:

1. Speicherungsreticulosen.
2. Infektiös-reaktive Reticulosen.
3. Hyperplastische Reticulosen.
4. Dysplastische Reticulosen.

Zur ersten Gruppe gehören die histochemisch weitgehend untersuchten und in ihrer Ätiologie bekannten Speicherungsreticulosen: Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, Morbus Hand-Schüller-Christian.

In die zweite Gruppe sind alle jene Fälle einzuordnen, bei denen es auf toxischer, allergischer oder infektiöser Grundlage zu einer reaktiven Hyperplasie der reticulohistiocytären Zellelemente gekommen ist. Hierher gehören unter anderem die Fälle von AKIBA, BOCK und WIEDE, EWALD, GUIZETTI, KRAHN und SYMEONIDIS, sowie die sog. ABT-LETTERER-SIWESCHE Erkrankung. Übergänge dieser Gruppe zu den Speicherungsreticulosen wurden in letzter Zeit wahrscheinlich gemacht, seitdem Fälle bekannt wurden, die klinisch unter dem Bild einer infektiösen Reticulose verliefen, bei denen pathologisch-anatomisch aber eindeutig das Vorliegen einer HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Speicherkrankheit festgestellt wurde. GLANZMANN, WALLGREEN u. a. neigen zu der Auffassung, daß die ABT-LETTERER-SIWESCHE Erkrankung (die

„nonlipid reticuloendotheliosis“) und die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN-sche Krankheit nur verschiedene Verlaufsformen einer Erkrankung sind, von denen die erstere akut und meist bei Säuglingen, die zweite dagegen chronisch und vorwiegend bei älteren Kindern und Erwachsenen auftritt. Jedoch wird diese zweite Gruppe ihre Selbständigkeit bewahren, weil zuviele Beispiele vorliegen, in denen es auf Grund von infektiösen, toxischen oder allergischen Einflüssen zu einer reaktiven Hyperplasie des RES gekommen ist.

Seit den grundlegenden Arbeiten von RÖSSLE, ROULET und DE OLIVEIRA über das Retothelsarkom und die anderen bösartigen Wucherungen des RES sind auch die dysplastischen bzw. neoplastischen Reticulosen in ihrer Histo- und Morphogenese fest umrissen.

Schwierigkeiten bietet aber nach wie vor die völlig ungeklärte Pathogenese und die oft so verschiedene klinische Verlaufsform der „hyperplastischen Reticulosen“. Wir glauben, daß solche hyperplastischen Reticulosen vorläufig noch seltene Krankheitsbilder darstellen, von denen jeder auftretende Fall veröffentlicht werden sollte, um so die Histo- und Morphogenese — vielleicht auch die Pathogenese — an Hand eines großen Materials einer Klärung näherzubringen. Wir halten deshalb die Mitteilung einer sehr ungewöhnlichen Einzelbeobachtung, die nach unserer Auffassung in diese Gruppe hineingehört, für berechtigt. Nicht zuletzt wurden wir zu dieser Veröffentlichung auch aus der Erfahrung bewogen, daß die Deutung dieser Krankheitsbilder mit ihren vielfältigen Verlaufsformen klinische und pathologisch-anatomische differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet.

Eine bei ihrem Tode im Jahre 1952 55 Jahre alte Frau, die außer einer supravaginalen Totalexstirpation des Uterus und beider Adnexe im 19. Lebensjahr aus unbekannter Indikation niemals ernstlich krank war, litt lediglich seit vielen Jahren an einer Anämie, die mit Eisen- und Leberpräparaten ohne Erfolg behandelt wurde. Zwei Brüder der Frau leiden ebenfalls seit Jahren an einer „chronischen Blutarmut“. Im Sommer 1949 traten in der Haut des Halses kleine erbsgroße, flache, ziemlich derbe Knötchen auf, die keine Schmerzen verursachten. Im Laufe der Zeit entwickelten sich solche Knötchen auch in der Haut der Brust, des Bauches und des Rückens. Erst als die Patientin knotige Verdickungen in ihrer linken Brust tastete, suchte sie — offenbar aus Angst vor einem Brustkrebs — im Frühjahr 1951 — also fast 2 Jahre nach dem Auftreten der ersten Knötchen am Hals — ihren Hausarzt auf. Bei einer auswärts durchgeführten und untersuchten Probeexcision eines Hautknotens wurde zunächst an eine Neurofibromatose gedacht, später jedoch, als klinisch ein Größerwerden der Hautknoten beobachtet wurde und von dem Knoten in der linken Mamma die Mamille eingezogen war, am gleichen Präparat die Diagnose: „Diffuses Carcinom“ gestellt. Von einer Ablatio mammae wurde wegen der anscheinend vorliegenden multiplen Metastasierung in die Haut und in die Supraclavicular- und Axillarlymphknoten Abstand genommen. In dem folgenden halben Jahr fühlte sich die Frau sehr wohl, hatte keinerlei Schmerzen und wog 180 Pfund. Ein im Dezember 1951 angefertigtes Blutbild ergab folgenden Befund: Hb. 53%, Erythro 2,11 Mill., Fl. 1,26, Leuko 5200, Baso —, Eosin 3, Myeloc —, Jugend —, Stab —, Segm 44,

Lympho 52, Mono 1, Normobl. 1. Dazu Anisocytose und Polychromasie der Erythrocyten.

Wegen der starken Hyperchromasie und der übrigen Veränderungen im roten Blutbild muß man die Anämie als perniciosaähnlich ansprechen, wofür vielleicht auch die fahlgelbe Gesichtsfarbe der Pat. in den letzten Monaten einen Hinweis bieten könnte. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war mit 69/102 mm nach WESTERGREN im Herbst 1951 stark erhöht. Nach längerer Zeit subjektiven und objektiven Wohlbefindens erkrankte die Pat. im Frühjahr 1952 plötzlich, als sie von einer Reise zurückkam, mit hohen Temperaturen und Atembeschwerden. Kurz nach der Krankenhausseinweisung, die eine Woche später wegen einer Pleuritis exsudativa erfolgte, verstarb sie.

Aus dem Obduktionsbericht sollen hier nur die in diesem Zusammenhang wichtigen Befunde wiedergegeben werden (S.-Nr. 175/52).

*Äußere Besichtigung.* Ältere kräftige adipöse Frau. Hautfarbe fahlgrau. In der Haut des Halses und des Rumpfes zahlreiche flache, bis kirschgroße, derbe Knoten. Beim Einschnitt im Bereich solcher Knoten fällt eine umschriebene grau-weißliche Verdickung der tieferen Schichten des Coriums auf. Das subcutane Fettgewebe wird hier vielfach von grau-weißen Strängen durchzogen. SuprACLAVICULAR- und AXILLARYLMPHknoten bohnengroß, derb, gut abgegrenzt und verschieblich. Mamillen beiderseits etwas eingezogen. Im stark entwickelten Fettgewebe der MAMMÆ tastet man beiderseits apfelgroße unregelmäßig begrenzte, ziemlich derbe Knoten. Auf den Schnittflächen sind diese Knotenbildungen von grau-weißer Farbe.

*Brusthöhle.* Im rechten Brustfellraum 4000 cm<sup>3</sup> trüb-gallertige Flüssigkeit (spezifisches Gewicht 1023). Auf der rechtsseitigen Pleura parietalis et visceralis membranartige fetzige grau-weißliche Auflagerungen, nach deren Entfernung im Lungenfell flache, stecknadelkopf- bis linsengroße, derbe, grau-weißliche Knötchen sichtbar werden. Gleichartige Veränderungen in der Pleura der linken Lunge. Wandständige linksseitige Pleura zart, glatt und spiegelnd. Vollständige Kompressionsatelektase der rechten Lunge. Verdrängung der Mediastinalorgane nach links. Mäßige Vergrößerung der Lungenhiluslymphknoten.

*Bauchhöhle.* Bis linsengroße grau-weißliche Knötchen im wandständigen Peritoneum und in der Darmserosa. Die Milz überragt den linken unteren Rippenbogenrand um 2 cm, ist 19/11/8 cm groß, sehr derb, Oberfläche glatt, von grau-blau-roter gefleckter Farbe, schwer schneidbar, Schnittfläche grau-blau-rot gesprenkelt, glänzend, normale Struktur nicht mehr erkennbar. Die Leber überragt den rechten unteren Rippenbogenrand um eine Fingerbreite, außer einer Vergrößerung auf 31/24/14/13 cm makroskopisch keine auffallenden krankhaften Veränderungen. Pankreas fest bis derb. Großes Netz, Mesenterium, Appendices epiploicae, Nierenfettgewebskapseln sowie das retroperitoneale Fettgewebe auffallend derb, auf der Schnittfläche von grau-weißen Strängen durchzogen. Mesenteriallymphknoten mäßig vergrößert, von ziemlich fester Konsistenz. Nieren mit stecknadelkopfgroßen grau-weißen Flecken an der Oberfläche.

*Knochenmark.* Makroskopisch unauffällig.

#### *Histologische Untersuchungen.*

*Herzmuskulatur.* Ausgedehnte strangförmige perivasculäre, bzw. periadventitielle Formationen aus großen polygonalen Zellen mit großen basophilen, rundlichen bis ovalären Kernen (Abb. 1). Vielfach erstrecken sich diese strangförmigen Zellverbände bis tief in das interstitielle Gewebe der Herzmuskulatur. Vereinzelt trifft man solche Zellen wahllos angeordnet zwischen den Herzmuskelfasern an. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man ein lockeres Chromatingerüst,

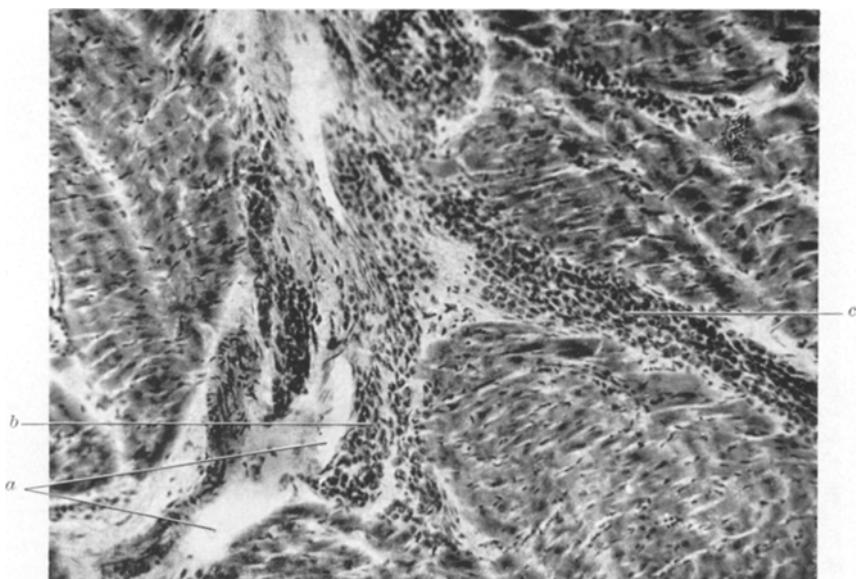


Abb. 1. Herzmuskulatur (S.-Nr. 175/52, 55 Jahre, ♀). *a* Gefäße. *b* Adventitielle reticulohistiozytäre Wucherungen. *c* Strangförmige perivasculäre reticulohistiozytäre Wucherungen. Panphot, Ok. 8, Obj. 10:1, Auszug 32 cm, Färbung: H.-E.

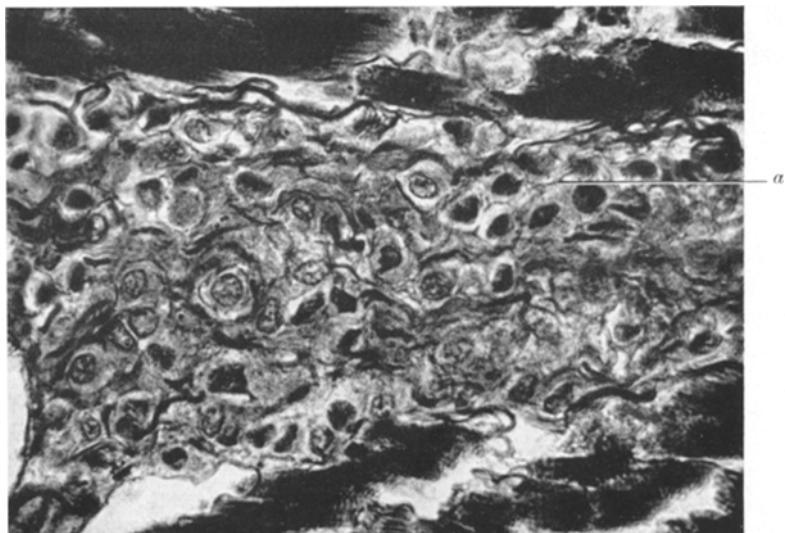


Abb. 2. Herzmuskulatur (S.-Nr. 175/52, 55 Jahre, ♀). *a* Argyrophiles Fasergerüst des reticulären Zellverbandes. Panphot, Ok. 8, Obj. 45:1, Auszug 32 cm. Färbung: Ver-silberung nach BIELSCHOWSKY-MARESCH.

stellenweise Kernwandhyperchromatose und 1 oder 2 Kernkörperchen. Bei van Gieson-Färbung liegen die Zellen zwischen feinen Bindegewebsfibrillen.

Bei Versilberung nach BIELSCHOWSKY-MARESCH (Abb. 2) findet sich zwischen den Zellen ein zartes Netzwerk reticulärer Fasern, deren feinste Verzweigungen deutlich argyrophil sind und mit den Protoplasmaausläufern der Zellen stellenweise in Verbindung stehen. Mit dieser Feststellung sind die Zellverbände nach FRESEN eindeutig als

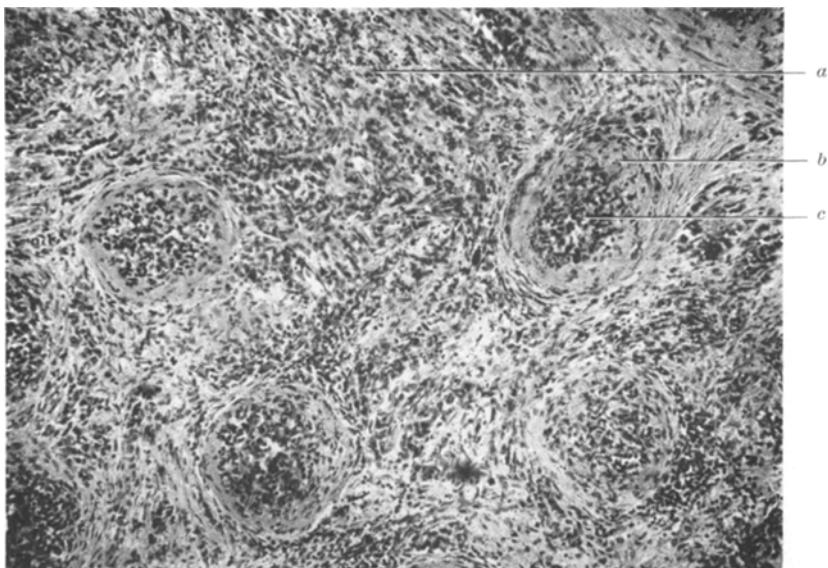


Abb. 3. Milz (S.-Nr. 175/52, 55 Jahre, ♀). *a* Fibrose des Stomas mit reticulohistiozytären Zellansammlungen. *b* Sudanophile Zone bindegewebiger Ringbildungen. *c* Herdförmige Reticulumwucherungen. Panphot, Ok. 8, Obj. 10:1, Auszug 32 cm. Färbung: H.-E.

reticuläre Zellelemente charakterisiert. FRESEN betont, daß der intraplasmatische und paraplasmatische Verlauf dieser Silberfibrillen spezifisch für den reticulären Zellverband ist. Das Vorkommen der Zellverbände im perivasculären Bindegewebe der Herzmuskelkultur sowie die oft diffuse Anordnung zwischen den Herzmuskelfasern spricht für eine weitgehende Beteiligung histiocytärer Zellelemente an diesen Wucherungen, die wir somit als reticulohistiozytäre Wucherungen ansprechen können.

Speicherungsvorgänge konnten durch die Färbungen mit Sudan III, Mallory u. a. nicht nachgewiesen werden. Die Oxydasereaktion war negativ. Mitosen waren nicht vorhanden.

*Milz.* Bild der sog. Fibroadenie (Abb. 3). In dem fibrösen Gewebe reichlich Ansammlungen reticulohistiozytärer Zellelemente, die teils diffus, teils strangförmig zwischen den bei der van Gieson-Färbung hervortretenden bindegewebigen Formationen liegen und durchaus denen in der Herzmuskelkultur entsprechen. Das Bindegewebe umschließt rundliche Herde aus gewucherten Reticulumzellen,

deren Protoplasmaausläufer bei der Versilberung mit einem feinen reticulären Fasergerüst in Verbindung stehen. Die innere Schicht der bindegewebigen Ringbildung ist hyalin verquollen und deutlich sudanophil. Bei der Berliner Blau-Reaktion haben die reticulohistiozytären Zellwucherungen im fibrösen Stroma reichlich eisenhaltiges Pigment gespeichert, wogegen die herdförmigen rundlichen, vom Bindegewebe umschlossenen Reticulumwucherungen eisenfrei sind.

*Lymphknoten.* Schnitt aus einem Mesenteriallymphknoten (Abb. 4). Normale Struktur weitgehend aufgehoben. Lymphfollikel nur sehr spärlich vorhanden. Insgesamt ein der Milz ähnliches Bild mit beginnender Fibrose des Stomas und

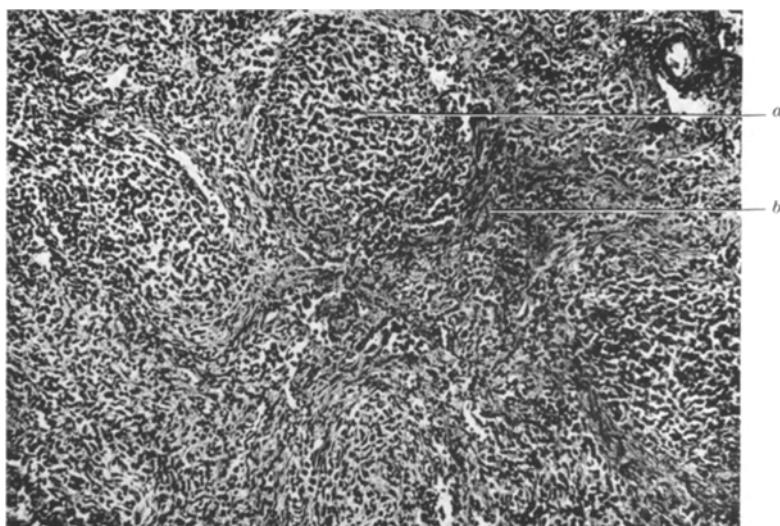


Abb. 4. Lymphknoten (S.-Nr. 175/52, 55 Jahre, ♀). *a* Beginnende Fibrose. *b* Herdförmige Reticulumwucherungen. Panphot, Ok. 8, Obj. 10:1, Auszug 44 cm. Färbung: H.-E.

rundlicher bindegewebiger Begrenzung von herdförmigen großzelligen Reticulumwucherungen. Bei der Versilberung (Abb. 5) tritt der reticuläre Charakter der Zellwucherungen deutlich hervor. In den Maschen des reticulären argyrophilen Fasergerüstes große Reticulumzellen mit rundlichen basophilen Kernen. Die feinsten Verzweigungen des argyrophilen Maschenwerks verlaufen para- und intraplasmatisch.

*Knochenmark.* Ohne Besonderheiten.

*Hautknoten.* Epidermis und Papillarkörper normal entwickelt. Im Stratum reticulare des Coriums zwischen den Bindegewebsbündeln, sowie bis in das subcutane Fettgewebe reichend, reticulohistiozytäre Zellverbände, die vielfach in Strängen angeordnet sind und sich besonders um die Hautanhangsgebilde — Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen — gruppieren. Solche Zellwucherungen liegen nur an umschriebener Stelle jeweils im Bereich der Knoten vor.

*Mammae.* Ein den Hautknoten ähnliches Bild. Diffuse oder strangförmig angeordnete reticulohistiozytäre Zellverbände zwischen kernarmen faserreichen Bindegewebsformationen. Nur ganz vereinzelte Reste enger Drüseneinlagerungen im Bindegewebe.

**Lungen.** In der Pleura kleine Knötchen aus reticulohistiozytären Zellverbänden des oben wiederholt beschriebenen Typs. Auch vereinzelt strangförmige reticulohistiozytäre Wucherungen im perivasculären und peribronchialen Bindegewebe sowie in den bindegewebigen Septen.

**Leber.** Normale Struktur. Vereinzelt in den periportalen Bindegewebsbezirken und den Glisssonschen Scheiden reticulohistiozytäre Zellansammlungen.

**Nieren.** Im Rindenparenchym und im Bereich des Nierenbeckens ebenfalls umschriebene reticulohistiozytäre Wucherungen.

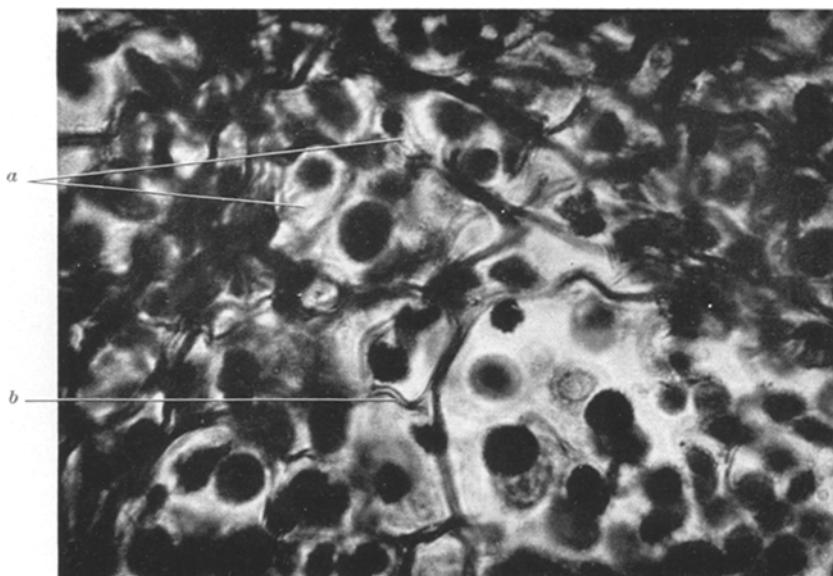


Abb. 5. Lymphknoten (S.-Nr. 175/52, 55 Jahre, ♀). a Intraplasmatischer Verlauf der argyrophilen Fasern. b Paraplasmatischer Verlauf der argyrophilen Fasern. Panphot. Ok. 8, Obj. 100:1, Auszug 32 cm. Färbung: Versilberung nach BIELSCHOWSKY-MARESCH.

**Nebennieren.** Reticulohistiozytäre Wucherungen im umgebenden Fettgewebe.

**Schilddrise.** Strangförmige reticulohistiozytäre Wucherungen in der Umgebung von Gefäßen und in der Bindegewebskapsel.

**Magen, Darm, Harnblase, Mesenterium, retroperitoneales Fettgewebe und Bauchdeckenmuskulatur.** Vorwiegend strangförmige perivasculäre reticulohistiozytäre Zellwucherungen.

Kurz zusammengefaßt ließen sich bei der 55 Jahre alten Frau folgende makroskopische und mikroskopische pathologisch-anatomische Befunde erheben:

Ausgedehnte herdförmige reticulohistiozytäre Wucherungen in der Milz und den gesamten Lymphknoten mit fibröser Umwandlung des Stroma. — Diffuse reticulohistiozytäre Wucherungen in der Haut des Halses und des Rumpfes sowie im fibrös umgewandelten Drüsenkörper beider Mammae. — Knötchenförmige reticulohistiozytäre Wucherungen in den Pleuren beider Lungen, im wandständigen Peritoneum, in der

Serosa der Dünn- und Dickdarmschlingen sowie im Rindenparenchym und im Bereich des Nierenbeckens beider Nieren. — Strangförmige perivasculäre reticulohistiocytäre Wucherungen in der Herzmuskulatur, in den bindegewebigen Septen beider Lungen, in den Glissonschen Feldern der Leber, in der Kapsel und dem Gefäßbindegewebe der Schilddrüse, im Mesenterium und den Wandungen der glattmuskulären Organe. — Rechtsseitige sero-fibrinöse Pleuritis ( $4000 \text{ cm}^3$  Exsudat). — Kompressionsatelektase der rechten Lunge. — Verdrängung der Mediastinalorgane nach links. — Dilatation des Herzens.

Somit liegt eine generalisierte Hyperplasie des RES vor, die wir nach ROHR als generalisierte essentielle Reticulohistiocytose ansehen. Wegen der ausgedehnten Beteiligung adventitieller und perivasculärer histiocytärer Zellelemente neben den eigentlichen Reticulumwucherungen in der Milz und den Lymphknoten glaubten wir die Bezeichnung Reticulohistiocytose hier anwenden zu können. Fraglos liegt diesen histiocytären Wucherungen ein jugendliches Mesenchym zugrunde, das noch vielfältige Differenzierungsmöglichkeiten besitzt. Die besondere Wichtigkeit der Histiocyten mit ihren phagocytierenden Eigenschaften wird von ROHR ausdrücklich betont. „Neben den Reticuloendothelien (als vorwiegend seßhaften Zellen) kommt den Histiocyten (als mehr oder minder mobilen Elementen) morphologisch und funktionell eine sehr bedeutsame Rolle zu.“ Unter Hervorhebung dieser Tatsache schließt sich ROHR damit in Übereinstimmung mit OGATA und CAZAL der von der FERRATASchen Schule vorgeschlagenen Bezeichnung „Reticulohistiocytäres System“ (RHS) an. Ob das „Reticuloendothiale System“ ASCHOFFS heute nach zahlreichen experimentellen Untersuchungen noch wirklich reticulo-,endotheliales“ System genannt werden kann, soll hier im Rahmen der Besprechung der generalisierten Erkrankungen dieses Systems nicht diskutiert werden. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß auch FRESEN zu dem Schluß kommt, daß man nur die speichernden Sinus „endothelien“ dem RES zurechnen kann. Die übrigen Gefäßendothelien verhalten sich bei Speicherungsversuchen absolut passiv. FRESEN sieht darin aber keinen Grund, nun den weit verbreiteten Begriff des RES fallenzulassen.

Die besondere Stellung histiocytärer Zellelemente im Rahmen des gesamten RES konnte durch Speicherungs- und Infektionsversuche veranschaulicht werden. Nach vorheriger Blokade der reticulären Zellen in Milz, Leber und Lymphknoten konnte die sog. „Ersatzfunktion“ der adventitiell-perivasculären histiocytären Zellen im Rahmen des Gesamtsystems beobachtet werden (HESSE). Ebenso liegen durch die grundlegenden Arbeiten SIEGMUNDs Beispiele genug vor, daß es bei den vielfältigsten exogenen und endogenen Reizzuständen des RES — etwa bei einer Infektion, Intoxikation oder Allergie — zu einer „Mes-

enchymaktivierung“ kommen kann. Auch BOCK und WIEDE hoben bei der Besprechung einer akuten Reticuloendotheliose die „Aktivierung adventitieller Zellelemente“ hervor. Diesem adventitiell-histiocytären Zellsystem kommen während des Abwehrkampfes gegen infektiöse, toxische und allergische Prozesse besondere Funktionen zu. Bei akuten Infektionskrankheiten sind diese durch die phagocytierenden Eigenschaften der histiocytären Zellen charakterisiert. Ob auch Veränderungen im Serumweißspiegel eine Rolle spielen, können nur eingehende Untersuchungen klären. In wenigen Fällen wurden beim Vorliegen einer Reticulose Verschiebungen der Plasmaeiweißkörper im Sinne einer Hyperproteinämie mit besonderer Beteiligung der Fibrinogenfraktion festgestellt. In einigen Fällen scheinen sogar Übergänge zum Plasmocytom vorzuliegen. ROHR spricht von histioplasmocytären Reticulosen. Einen Hinweis, daß solche Plasmaeiweißveränderungen bei den reticulohistiocytären Erkrankungen vorhanden sein könnten, gibt auch die stark beschleunigte Blutsenkung in unserem Fall (69/103 mm), die ein halbes Jahr vor dem Tod festgestellt wurde — sowie erhöhte Blutsenkungen bei den meisten anderen mitgeteilten Fällen. Bekanntlich kann eine excessiv hohe Blutsenkung als geradezu pathognomonisch für ein Plasmocytom angesehen werden.

Daß den histiocytären Zellelementen im Abwehrkampf gegen Infektionen eine besondere Rolle zufällt, zeigt auch das häufige Ansteigen der Monocytenwerte im Blut bei akuten infektiösen Prozessen. Dabei ist die Entstehung von Bluthistiozyten oder Histiomonocyten aus dem RES durch sorgfältige histomorphologische und experimentelle Arbeiten seit langem erwiesen. FRESEN faßt die Reticulose als das morphologische Substrat der echten Monocyteneukämie auf. Bei Durchsicht der Arbeiten, in denen monocytaire Reticulosen, Monocyteneukämien usw. beschrieben werden, finden sich immer typische histiocytäre Gewebsreaktionen (RESCHAD und SCHILLING, BÖHNE und HUISMANN, BOCK und WIEDE u. a. m.). Damit ließe sich auch für die „monocytaire Überwindungsphase“ SCHILLINGS im Rahmen der Blutbildveränderungen bei Infektionen ein morphologisches Substrat feststellen.

Ob bei den Reticulosen neben den Monocyten unter gewissen Bedingungen auch andere Zellen in das Blut abgegeben werden können, ist noch nicht eindeutig geklärt. RÖSSLE, ROHR und FRESEN lehnen einen solchen Übergang zu den echten Leukosen ab. In einem solchen Falle müßte man eine omnipotente hämatoblastische Reticulumzelle postulieren — etwa im Sinne des Hämohistioblasten FERRATAS. Wir glauben aber, FRESEN und ROHR zustimmen zu können, daß es sich in solchen Fällen um kombinierte Erkrankungen des reticulohistiocytären und des hämatopoetischen Systems handelt. Inwieweit sich das RHS und das hämatopoetische System gegenseitig bei Erkrankungen

beeinflussen können — etwa im Sinne einer reaktiven reticulohistiocytären Hyperplasie bei einer Myelose oder umgekehrt — kann schwer entschieden werden. Manche Beobachtungen machen eine reaktive Hyperplasie des RHS im Rahmen einer Hämoblastose wahrscheinlich. Ob in unserem Falle kurz vor dem Tode auch solche Beziehungen zu einer Leukose bestanden haben — ob es sich also um ein leukämisches oder aleukämisches Krankheitsbild gehandelt hat — kann wegen der fehlenden Blutuntersuchungen vor dem Tode nicht entschieden werden. Die hohe relative Lymphocytose (53%) läßt die Vermutung zu, daß bei einer ambulant durchgeföhrten Blutuntersuchung im Dezember 1951 vielleicht kleine und große lymphoide „Reticulumzellen“ (ROHR) oder auch monocytoide Formen differentialdiagnostisch nicht erfaßt worden sind, so daß unter Umständen eine monocytäre Reticulose vorgelegen haben könnte. Von großer Wichtigkeit, besonders für die frühe Diagnosestellung sind neben vergrößerten Lymphknoten, einer palpablen Milz und Leber, Hautknotenbildungen oder verhärteten Bezirken in der Mamma, der eventuell stark erhöhten Blutsenkung und einer Monocytose auch Veränderungen im roten Blutbild, die wir eingangs schon hervorhoben. In unserem Fall bestand seit Jahren eine therapieresistente, hyperchrome, perniciosaähnliche Anämie. Auch in anderen Veröffentlichungen meist bei chronisch verlaufenden Fällen (ABRIKOSOFF, BENECKE, BYKOWA, TSCHISTOWITSCH, UEHLINGER, SWIRSCHEWSKAJA, WIHMAN, DERISCHANOFF, SCHABAD und WOLKOFF, v. TÖRNE u. a.) waren diese oft hochgradigen Anämien vorhanden. Dabei wird man sich die Frage vorlegen müssen, inwieweit solche Befunde Ursache oder Folge der Erkrankung sind. Bei ausgedehnten reticulohistiocytären Wucherungen im blutbildenden Knochenmark muß bei mitunter gleichzeitig bestehenden Anämien, Leukopenien und Thrombopenien an eine Verdrängungsgranulomphthise gedacht werden. Die Frage, ob vielleicht auch eine lange Medikation mit Eisen- und Leberpräparaten zu einer Irritation des RHS führen kann, soll hier nur am Rande gestreift werden. Tierexperimentell ist es jedenfalls möglich, durch eine Allergisierung eine Reticulose zu erzeugen (BUENO).

Von außerordentlicher Bedeutung ist ferner die Beantwortung der Frage nach der Dignität reticulohistiocytärer Wucherungen. Wir können dem ROHRSchen Einteilungsschema nicht zustimmen, wenn er generalisierte Reticulohistiocytosen und bösartige Wucherungen des RHS in einer Gruppe zusammenfaßt. Sicherlich gibt es zwischen den Reticulohistiocytosen und dem Retothelsarkom fließende Übergänge, worauf RÖSSLE, ROULET, DE OLIVEIRA, AHLSTRÖM und APITZ hingewiesen haben. In einem Punkt bestehen aber deutliche Unterscheidungsmerkmale, und hierdurch werden die bösartigen Wucherungen des RHS

charakterisiert: destruierendes Wachstum mit Metastasenbildungen. In unserem Falle ist zwar beispielsweise eine Entwicklung reticulohistiocytärer Wucherungen tief im Gewebe der Herzmuskulatur nachweisbar, doch liegt eine eigentliche Destruktion der Gewebe weder in der Herzmuskulatur noch sonst an Orten der Bildung reticulohistiocytärer Formationen vor. Auch fehlen als Kriterium eines bösartigen Wachstums und einer überstürzten Zellneubildung jegliche Mitosen. Wir möchten deshalb unseren Fall als „bedingt gutartig“ bezeichnen. Es könnte der Einwand erhoben werden, daß die Ausbreitung der reticulohistiocytären Zellverbände in unserem Falle im Sinne eines infiltrativen Wachstums gedeutet werden müsse. Die reticulohistiocytären Wucherungen im Interstitium der Organe, in den serösen Häuten, in der Haut, im retroperitonealen Gewebe usw. fassen wir als generalisierte — in diesem Fall allerdings nicht akute Aktivierung des Mesenchyms, d. h. als universell autochthon entstandenes und nicht etwa metastatisches oder fortgeleitetes infiltratives Wachstum der Wucherungen auf. Anzeichen für eine Metastasierung sind nicht gegeben. Auch die knötchenförmigen Prozesse, z. B. in den Pleuren beider Lungen, wie auch in anderen Organen, die CAZAL im ersten Fall als „pneumoréticulose micronodulaire“ bezeichnet, sehen wir als autochthon entstanden an.

Ob die Pleuritis mit in das reticulohistiocytäre Krankheitsgeschehen einzureihen ist, kann nicht entschieden werden. Der akute Beginn, der nur einseitige Prozeß bei reticulohistiocytären Wucherungen in den Pleuren beider Lungen spricht wohl dagegen — allerdings finden sich bei der Durchsicht der Literatur ziemlich zahlreiche Fälle von Reticulosen, die durch eine Pleuritis ad exitum kamen.

Eine Lymphogranulomatose, die differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muß, konnten wir wegen der fehlenden Riesenzellbildungen und der nicht vorhandenen Gewebeosinophilie sowie der übrigen eindeutigen histologischen Befunde mit Sicherheit ausschließen, obwohl vielfach eine beginnende Lymphogranulomatose von reticulohistiocytären Wucherungen begleitet sein kann und EPSTEIN und UEHLINGER die Lymphogranulomatose sogar in die dysplastischen Wucherungen des RHS einordnen wollen.

Abgesehen von den sekundären, reaktiven Reticulosen auf toxischer, allergischer oder infektiöser Grundlage ist die Ätiologie der hyperplastischen Reticulosen noch sehr unklar. Eine hereditäre Belastung muß angenommen werden — sie steht bei den Speicherungsreticulosen außer Frage und muß in unserem Falle wegen der bei 2 Brüdern bestehenden Anämie unklarer Genese zumindest diskutiert werden. Auch eine konstitutionelle Disposition muß erörtert werden, weil oft bei reticulohistiocytären Erkrankungen eine Fettleibigkeit vorliegt. In diesem

Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß es GAMBIGLIANI-ZOCCOLI und ANGELA durch hochdosierte Zufuhr von Pflanzenfetten gelang, eine Reticulose bei Mäusen auf experimentell-diätetischer Grundlage zu erzeugen. Von GUÉRIN unternommene Übertragungsversuche von Reticulosen bei Mäusen sind bisher gescheitert. Damit entfällt ein in letzter Zeit vielfach diskutierter Ätiologiefaktor — die Virusinfektion — etwa ähnlich der übertragbaren Leukämie bei Hühnern. Abschließend muß jedoch gesagt werden, daß — von den reaktiven, sekundären Reticulosen abgesehen — bindende Aussagen über die Ursache und das Wesen der generalisierten reticulohistiocytären Systemhyperplasien nicht gemacht werden können.

#### *Zusammenfassung.*

1. Es wird eine generalisierte essentielle Reticulohistiozytose bei einer 55 Jahre alten Frau beschrieben, die durch eine Pleuritis exsudativa zum Tode führte.

2. Bei der Obduktion fanden sich folgende pathologisch-anatomische Veränderungen: Herdförmige und knötchenförmige reticulohistiocytäre Wucherungen in der Haut, in beiden Mammae, in der Milz, in den Lymphknoten, den serösen Häuten, im Rindenparenchym und im Bereich des Nierenbeckens beider Nieren. Strangförmige perivasculäre reticulohistiocytäre Wucherungen in der Herz- und Skelettmuskulatur, in den bindegewebigen Septen der Lungen und der Leber, im Mesenterium, in den glattmuskulären Organen sowie im retroperitonealen Fettgewebe und in der Schilddrüse.

3. In der Besprechung wird auf die Beteiligung histiocytärer Zell-elemente in unserem Fall hingewiesen und kurz zu dem Begriff des „Reticulohistocytären Systems“ und seinen Funktionen Stellung genommen.

4. Die Beziehungen der Reticulohistiozytosen zu den Leukosen, die Frühsymptome der Erkrankung, die Abgrenzung gegenüber bösartigen reticulohistocytären Prozessen und Fragen zur Ätiologie der Reticulohistiozytosen werden abschließend besprochen.

#### *Literatur.*

- ABRIKOSOFF: Virchows Arch. **275**, 505 (1929). — AHLSTRÖM: Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — Beitr. path. Anat. **108**, 169 (1943). — AKIBA: Virchows Arch. **255**, 633 (1925); **260**, 262 (1926). — ARITZ: Virchows Arch. **289**, 46 (1933); **304**, 65 (1939). — Erg. Path. **35**, 1 (1940). — BENECKE: Virchows Arch. **286**, 693 (1932). BOCK u. WIEDE: Virchows Arch. **276**, 553 (1930). — BÖHNE u. HUISMANN: Virchows Arch. **283**, 575 (1933). — BUENO: Arch. of Path. **44**, 635 (1947). — BYKOWA: Virchows Arch. **273**, 255 (1929). — Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 475 (1931). — CAZAL: Les reticulopathies et le système reticulo-histioctaire. Paris: Vigot frères. 1942. — La reticulose histio-monocytaire. Paris: Masson & Cie. 1946. — DERISCHANOFF: Frankf. Z. Path. **41**, 184 (1930). — EPSTEIN: Med. Klin. **1925**, 1501, 1542. —

Virchows Arch. **274**, 294 (1930). — EWALD: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — EWALD, FREHSE u. HENNING: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 353 (1922). — FERRATA: Fol. haemat. (Lpz.) **1910**, 549. — FRESEN: Zur normalen und pathologischen Histologie des Reticuloendothelialen Systems, Reticulose — Monocytenleukämie. Habil.-Schr. Düsseldorf 1945. — GAMBIGLIANI, ZOCCOLI et ANGELA: Sang **20**, 297 (1949). — GLANZMANN: Einführung in die Kinderheilkunde, Bd. II. Wien 1943. — GUÉRIN: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **36**, 190, 199 (1949). — GUIZETTI: Virchows Arch. **282**, 194 (1931). — HESSE: Beitr. path. Anat. **93**, 36 (1934). — KRAHN: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926). — LASOWSKY: Virchows Arch. **288**, 631 (1932). — LETTERER: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — OGATA: Beitr. path. Anat. **55**, 236 (1913). — OLIVERA, DE: Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — RESCHAD u. SCHILLING: Münch. med. Wschr. **1913**, 1981. — RÖSSLER: Verh. dtsch. Path. Ges. **1923**, 18. — Virchows Arch. **275**, 310 (1929); **311**, 252 (1943). — Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROHR: Monographie. Das menschliche Knochenmark, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — ROULET: Virchows Arch. **277**, 15 (1930); **286**, 702 (1932). — SCHABAD u. WOLKOFF: Beitr. path. Anat. **90**, 285 (1932). — SCHILLING: Z. klin. Med. **88**, 372 (1919). — SIEGMUND: Z. exper. Med. **63**, 223 (1918). — Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 25, 31; **1925**, 260. — SIWE: Z. Kinderheilk. **55**, 212 (1933). — SWIRTSCHEWSKAJA: Virchows Arch. **267**, 456 (1928). — SYMEONIDIS: Virchows Arch. **296**, 497 (1936). — TÖRNE, v.: Beitr. path. Anat. **100**, 364 (1938). — TSCHISTOWITSCH u. BYKOWA: Virchows Arch. **267**, 91 (1928). — UEHLINGER: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930). — WALLGREEN: Zit. bei WEBER, Ref. Ber. allg. u. spez. Path. **4**, 72 (1949). — WALTHARD: Bern. Rad. Clin. **20**, 242 (1951). — WIHMANN: Virchows Arch. **282**, 181 (1931).

Dr. GÜNTHER SCHÄFER, Dortmund,  
Patholog. Institut der Städt. Krankenanstalten.