

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN).

## Die retothelialen Hämoblastosen.

Von

**OTTO FRESEN.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 7. August 1952.)*

### I. Einleitung.

Orthologie und Pathologie der Hämoopoese beschäftigen sowohl den Kliniker als auch den Anatomen. Ihre Bemühungen werden dann zu weiteren Einblicken führen, wenn die Ergebnisse wechselseitig in abhängige Beziehungen gebracht werden können; dabei wird der Blickpunkt, unter dem die Probleme bearbeitet werden, unterschiedlich sein müssen. Während die bioptische Cytomorphologie sich erfolgreich um die Qualitätsdiagnose der verschiedenen Blutzellwucherungen bemüht, führten die anatomischen Untersuchungen zunächst zur Erfassung des Ausmaßes dieser Veränderungen und zur Bestimmung ihrer topographischen Verteilung; so wurde die Berücksichtigung des Ausbreitungsmodus verschiedener Leukosen zu einer wesentlichen Hilfe für die Bestimmung cytologisch unklarer Formen. Bei der gleichbleibenden Art der Absiedelung und ortsfremden Ansiedelung der Leukämiezellen ergab sich aus dem für jede Forschung notwendigen Kausalitätsbedürfnis die Frage nach ihren ortsständigen Beziehungen; sie war aber mit der Aufstellung von Übergangsformen weder cytomorphologisch noch histologisch allgemeingültig zu beantworten. Schon die orthologische Hämocytopoese führt mit der heteroplastischen Teilung zur sprunghaften Differenzierung, die in der leukämischen Kataplasie nicht mehr verfolgbare ist. Daher wird die Ableitung besonders der heterotop wuchernden Blutzellen aus ortsständigen Mutterzellen über subsummierte Zwischenformen oft hypothetisch bleiben und dann kaum zur Klärung einer formalen Genese beitragen können. Die ortsungewöhnliche Lokalisation der Hämoblastosen als irreversible Wucherung unterschiedlicher Blutzellen leukämischen oder aleukämischen Gepräges konnte daher vom allgemeinpathologischen Standpunkt aus vorerst nur als der Ausdruck einer vielleicht durch notwendige Milieuverhältnisse bedingten, gleichbleibenden und zunächst an die Blutbahn sich haltenden Kolonisierung der am physiologischen Ort autochthon gebildeten Zellen verstanden werden. Diese in den Grundzügen konstante Lokalisation ist aber deshalb auffällig, weil sie vor allem in solchen Organen

eintritt, die, wie das jeweilige ortsgewöhnliche Milieu der myeloischen Zellen im Knochenmark und der lymphatischen im lympho-reticulären Gewebe, wesentliche Provinzen des von ASCHOFF (a) inaugurierten reticuloendothelialen Systems (RES) darstellen (Milz, Lymphknoten) oder größere Anteile dieses Systems beherbergen (Leber, gefäßgebundene Indifferenzonen).

Seit der erstmalig von SIMMONDS im Jahre 1913 histogenetisch auf diese Zellorganisation bezogenen, von SCHILLING mit RESCHAD beobachteten Monocytenleukämie wurde daher die Möglichkeit lokaler Beziehungen ortsfremder Leukosezellen nicht nur im hämatologischen Schrifttum wiederholt diskutiert. Für die myeloischen Formen finden sich derartige Überlegungen unter anderem bei EWALD, HOFF, HITTMAIR, BYKOWA, BRASS, GITTINS und HAWSKLEY, für die lymphatische Leukose bei UNGAR, SEMSROTH, DOWNEY und STASNEY, SUNDBERG, während die gleiche Frage für die Monocytenleukämie mehrfach auch von anatomischer Seite untersucht wurde [FRESEN (a)]. In den letzten Jahren ist auch häufiger das Problem einer Ableitung der Plasmazellen (HENNING, SCHULTEN, ROHR) und der Erythroblasten (DI GUGLIELMO, HEILMEYER) von reticulären Stammzellen erörtert worden.

## II. Retotheliales System und Hämoblastosen.

Bei der Problematik der Beweisführung mit Übergangsformen erscheint eine neuerliche Untersuchung lokaler Beziehungen der Hämoblastosen zu einer offenbar heterologen Matrix auch bei Auswertung eigener Beobachtungen nur dann berechtigt zu sein, wenn eindeutige feingewebliche Befunde gesicherte cytologische Beobachtungen zwanglos ergänzen.

### Histomorphologische Bestimmung des retothelialen Systems.

Dieser Versuch, der hier in seinen Ergebnissen erörtert sei, wurde nur möglich durch die Festlegung der feingeweblichen Struktur des retothelialen Systems (RS) und durch ihre Konstanz bei seinen pathologischen Veränderungen. Sein primär fixer Anteil besteht aus Reticulumzellen in einem argyrophilen Fasernetz unter Einbeziehung der endothelartig gelagerten reticulogenen Uferzellen der Sinusoide in Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Leber bei funktionell und histologisch begründetem Ausschluß des gewöhnlichen Blut- und Lymphgefäßendothels; sein fakultativ mobiler Anteil ist in Gestalt der Histocyten an die circumvasculären und subendothelialen Indifferenzonen gebunden, damit praktisch ubiquitär und kann autochthon die gleiche Gewebsstruktur entwickeln wie die Veränderungen bei reaktiven Prozessen, den Speicherungserkrankungen und Reticulosen zeigen [FRESEN (b)]. Das wohl durch Auflockerung eines zunächst syncytialen

Gefüges entstandene plasmafibrilläre Reticulum läßt sich auch im Phasenkontrastbild erkennen; es ist also kein methodisch bedingtes Kunstprodukt und erleichtert somit die Erkennung retothelialer Prozesse, die sich durch ihre histioide Eigenschaft von den gewöhnlichen Leukosen wesentlich unterscheiden. Da dieser reticuläre Bau sowohl bei prosoplastischen Reaktionen als auch bei der Tumorbildung des Systems gewahrt bleibt, darf das RS offensichtlich als der formal undifferenziert gebliebene Rest des fetalen Mesoderms angesehen werden.

In Analogie zur Ontogenese könnten dann unter besonderen Bedingungen pluripotente Funktionen und Differenzierungen vielleicht auch für hämopoetische Vorgänge vermutet werden. Dabei aber ist zu betonen, daß das System mit fortschreitender Ausreifung des Organismus zunehmend vom intermediären Stoffwechsel beansprucht wird, während gleichzeitig die spätfetale Hämpoese sich von ihrer primären mesodermalen Bindung löst. So bleibt die endgültige Hämpoese unter physiologischen Bedingungen vom undifferenzierten Mesoderm emanzipiert; die physiologische Regeneration entspricht also nicht mehr der Erstbildung. Dieser Entwicklungsgang ist aber für die nicht ausschließlich myelogenen Blutzellen, die Monocyten, Lymphocyten und Plasmazellen nicht generell gesichert. Daher sind bei der Untersuchung lokaler genetischer Beziehungen der Hämoblastosen die gesicherten Kenntnisse von der Bildung jeweiliger Stammzellen zu berücksichtigen, zumal das blutzellige Parenchym myeloischen oder lymphatischen Charakters an ein reticuläres Stroma gebunden ist.

Die Konstanz der geweblichen Struktur des RS ermöglicht aus der vergleichenden Betrachtung sich wiederholender Zustandsbilder die Entwicklung und Differenzierung seiner Zellen objektiv zu verfolgen; da das auch für seine geschwulstartigen Wucherungen, die Reticulosen und das Retothelsarkom, zutrifft, werden hier die sonst häufig hypothetisch bleibenden Rückschlüsse auf eine retotheliale Mutterzelle möglich. Diese Tatsache ist die notwendige Voraussetzung für die Erfassung der formalen Histogenese retothelialer Blutzellbildung.

#### *A. Monocytose.*

Die Frage, ob unter physiologischen Verhältnissen überhaupt noch eine reticulogene Hämpoese gleich welcher Differenzierung besteht, trifft zunächst den Monocyten, denn seine uncharakteristische Struktur, die zunächst zu seiner Deutung als Übergangsform der myeloischen zu lymphatischen Zellen führte, stellt ihn schon formal in die Nähe des indifferenten Mesoderms; auch seine funktionellen Äußerungen bringen ihn in Beziehung zum RS. Da SCHILLING noch kürzlich vom hämatologischen Standpunkt aus die Monocytopoese besprochen hat, dürfen wir uns hier auf ergänzende histologische Bemerkungen beschränken.

Phagocytose- und Speicherversuche mit Kolloiden verschiedener Dispersität sowie die der Vitalfärbung ergaben ein deutliches paralleles Verhalten der Blutmonocyten sowohl zum fixen Anteil des RS, besonders zu den Uferzellen, als auch zu den fakultativ mobilen Elementen, den Histiocyten [Literatur bei FRESSEN (a)]. Die vermuteten genetischen Beziehungen des Monocyten zum RS wurden aus der lokalen Aktivierung der gefäßgebundenen Keimschichten und der Uferzellen der Sinusoide (z. B. Splenocyten) mit Mobilisierung zu Histiocyten (HESS, SIEGMUND) bei klinisch auffälligen Mono-Makrophagocytämien im Verlaufe schwerer Allgemeininfektionen (Endocarditis lenta, Variola) gefolgt [SCHILLING (b), KUGELMEIER]. So entspricht ihrem vermehrten Auftreten im peripheren Blut bei der Mononucleose nach eigenen Untersuchungen in Übereinstimmung mit HOVDE und SUNDBERG und CUSTER und SMITH eine erhebliche Mauserung der Sinusoide des lymphoreticulären Gewebes. Auch bei der Tuberkulose werden häufiger monocytäre Blutbildverschiebungen beobachtet (JANBON, CHAPTAL, CAZAL und BERTRAND, ITELSON, WARFVINGE) und in Zusammenhang mit den histologischen Veränderungen gebracht. Bei einer protrahiert verlaufenden Sepsis tuberculosa eines 47 Jahre alten Mannes (Pathologisches Institut Düsseldorf, E.-Nr. 2956/51) wurden im Blut bis zu 36% Monocyten von 4400 Leukocyten gezählt, während im Markpunktat eine deutliche Vermehrung reticulärer Elemente (23%) bestand. Diese monocytären Blutreaktionen lassen sich zwanglos aus der proliferativen Aktivierung des RS erklären, weil das Granulationsgewebe der tuberkulösen Entzündung als eine dem RS unter allergischen Bedingungen eigene, knötchenförmige Reaktion erkannt werden konnte [FRESSEN (c)]. Die reaktive Monocytose wird eingeschränkt oder unterbleibt bei universellen Immunitätsreaktionen (FALKENBERG), die das Gesamt-RS offenbar ganz für die Antikörperbildung beanspruchen.

Der Monocyt ist also eine reticulogene Blutzelle histiocytären Charakters, die, wie Tierversuche (KELLUN und FORKNER), experimentelle (BASERGA, CARDINALI und ALFIERT) sowie spontane agranulocytäre Markschäden (MARKOFF) und weitere Veränderungen des Markes im Gefolge der Panmyelophthise und von Knochenmetastasen ausweisen, auch im Mark unabhängig von dem Verhalten der anderen Blutzellen reagiert. Cyto- und auch histomorphologisch ist die reaktive Zellbildung eindeutiger aus physiologischen oder reversiblen hyperplastischen Veränderungen abzuleiten als aus irreversiblen anaplastischen Wucherungen.

Die reaktiv-hyperplastischen Blutmonocytosen bleiben aber zahlenmäßig hinter anderen Blutzellverschiebungen zurück. Diese Tatsache, die sich bei allen feingeweblichen Veränderungen des RS wiederholt, erklärt sich aus seinem spezifisch geweblichen Charakter. Mit zunehmendem syncytialem Gefüge der wuchernden Zellen erfolgt keine am Blutbild mehr verfolgbare Eliminierung von Zellen, die ja auch dann dem Hämatologen auffallen müßte, wenn die hyperplastischen oder geschwulstartigen Äußerungen des RS nicht blutzellig differenziert wären. Das entspricht wohl auch der in hämopoetischer Beziehung sonst indifferenten Mauserung des RS; der Anteil der Monocyten am peripheren Blutbild ist schon normaliter so gering, daß — ähnlich wie bei der Plasmazelle — ihr Charakter als obligate Blutzelle bezweifelt

werden könnte. Nur vereinzelt wurden relative Monocytozen bis 13% neben dysplastischen Reticulumzellen im Blute bei generalisierten Retothelsarkomen [CRACIUN und URSU, SAINI, AHLSTRÖM (a)] und assoziierten Reticulosen [BENECKE (a) 27,4%] angetroffen. Um so auffälliger ist ihr vermehrtes Auftreten.

Bei dieser Sachlage war zu verstehen, wenn der generalisierten und systembezogenen Reticulose, als der cyto- und histomorphologisch vorerst benignen aber irreversiblen autochthonen Wucherung des RS, zunächst jede hämatologische Äußerung abgesprochen wurde. Neben dem häufigeren, in jeder Hinsicht aleukämischen Verlauf der Reticulose (57,9% von 114 autopsisch gesicherten Reticulosen) haben wir aber aus dem Schrifttum eine größere Zahl (31) eindeutig monocytär-leukämischer Reticulosen sammeln können und an Hand einer eigenen Beobachtung (S.-Nr. 764/42, 45 Jahre, männlich) noch kürzlich eingehend besprochen [FRESSEN (a)]. Die vergleichende Betrachtung der Blutzellen und der feingeweblichen Befunde der leukämisch verlaufenden generalisierten Reticulose zeigt grundsätzlich lokale genetische Beziehungen zwischen den retothelialen Veränderungen und den Blutmonocyten, auf die schon SIMMONDS aufmerksam gemacht hatte. Die Reticulose ist daher für solche Beobachtungen die anatomische Grundlage einer oxydase-negativen Monocytenleukämie, bei denen die Darstellung reticulärer Gewebsstrukturen eine monocytäre Differenzierung mobilisierter Retothelien abzulesen gestattet [BOCK und WIEDE, BÖHNE und HUISMANS, BYKOWA (b), F. 2, FRESSEN (a), HERBUTT und MILLER u. a.]. Die reticuläre Monocytose zeigt also sehr im Gegensatz zu dem mikroskopischen Bilde der gewöhnlichen myeloischen und lymphatischen Leukämie ein eindeutig gewebliches und spezifisches Substrat, das einschließlich der differenzierten Aktivierung der gefäßgebundenen Indifferenzonen einer autochthonen generalisierenden Wucherung des RS entspricht. Bei der fakultativen Mobilisierung der Zellen kann nur ein relativ leukämisches Blutbild resultieren [FRESSEN (a), 20,8% von 10900 Leukocyten, BYKOWA (b), F. 2 84% von 4600 Leukocyten]. Die Identität der aus dem Verband eliminierten, monocytär umgewandelten Uferzellen und Histiocyten mit dem Blutmonocyten ergibt sich auch aus der lockeren Kernstruktur mit deutlicher Kernmembran, dem unterschiedlich vacuolisierten Plasma und noch zusätzlich aus dem Ausfall der früher häufiger geübten Vital- und Supravitalfärbung. Die Reticulose kann somit zum anatomischen Substrat der leukämischen Variante der reticulogenen Monocytopoese werden.

### *B. Myelose.*

Die präjudizierte Anerkennung der weder monoblastisch noch überhaupt hämopoetisch differenzierten Reticulose als aleukämische

Form der Monocytose wäre dann berechtigt, wenn keine weiteren Beziehungen des RS zur Blutzellbildung bestünden; damit wäre eine theoretisch denkbare Parallele zu anderen Leukämiearten gegeben, deren aleukämischen Verlauf wir bei gleichen heterotopen Absiedelungen wie beim entsprechend leukämischen Bild histologisch zwar bestätigen, aber nicht zu erklären vermögen. Nach der Festlegung der Monocytenleukämie als eine mehr ihrem Wesen als ihrem Erscheinungsbilde nach leukämische Variante der musterhaften retothelialen Monocytopoese und bei Berücksichtigung der sonst selbständigen regeneratorschen Blutzellbildung, können weitere reticulumzellige Differenzierungen nur im pathologischen Bereich erwartet werden. Als im eigentlichen Sinne hämoblastische Vorgänge würden sie das pathologische Spiegelbild der primären geweblichen Blutzellentstehung sein.

Aus der physiologischen Regeneration kennen wir keine reticuläre Stammzelle der myeloischen granulierten Blutzellen; sie geht vielmehr vom spätfetal determinierten markständigen Myeloblasten aus, während die verschiedenen Myelosen sich aus oder beim malignen Charakter wohl eher kataplastisch auf die jüngeren Stadien der myeloischen Reihe hin entwickeln. Ortsständige genetische Beziehungen lassen sich auch nach eigener Erfahrung für die myeloischen Zellen in heterotopen Herden nicht erkennen. Es erübrigt sich daher wohl, die ältere Literatur zu zitieren, weil die die vermuteten Übergangsformen allein beweisende Darstellung reticulärer Gewebsformationen nicht angewandt wurde und damit leider hämatologisch sonst wertvolle Befunde für unsere Betrachtung nicht eindeutig sein können. So bleibt z. B. die Mitteilung einer Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates von GOLDSCHMID und ISAAC ungeklärt.

Der Ausschluß der chronischen und der sog. akuten, besser als undifferenziert bezeichneten Myelose von retothelialen Prozessen gilt auch für die phänotypisch abartigen Leukämien (ROHR: Paraleukoblastosen); sowohl im Knochenmark als auch in den extramedullären Herden fehlen Beziehungen zum ortsständigen Rethotel, wie die Untersuchung einer aleukämischen Paraleukoblastose (S.-Nr. 722/50, 57 Jahre, männlich) und von sarkomatösen Paramyeloblastosen (S.-Nr. 60/51, 41 Jahre, männlich; S.-Nr. 90/51, 41 Jahre, männlich) mit tumorartigen, ulcerierten, multiplen Infiltraten in Schleimhaut und Wand des Magens und des Duodenums ergaben.

Auf Grund einer eigenen Beobachtung [FRESEN (a)] konnten wir unter Berücksichtigung weiterer anatomisch untersuchter Mitteilungen (FLEISCHMANN, KRUMMEL und STODTMEISTER, STRANGMANN, PIECHL) darauf hinweisen, daß auch die oxydasepositiven monocytoiden Paramyeloblastosen (Typus NAEGELI) zu einem anatomischen Bilde führen, wie es qualitativ und quantitativ allgemein nur der myeloischen Leukämieform zukommt; ihre anaplastischen Zellen geben bei fehlender histioider Struktur der anatomischen Veränderungen weder einen histomorphologisch oder cytomorphologisch zu sichernden Hinweis auf eine homologe Ableitung aus bekannten myeloischen Stammzellen, wie

BAKALOS in bezug auf die Monocytopoese glaubt, noch auf eine lokale Entstehung aus dem RS. Für cytomorphologische Betrachtungen wird hier bemerkenswert deutlich, daß Isomorphie nicht grundsätzlich auf eine Isogenie schließen läßt.

### 1. *Myeloreticulose.*

HITTMAIR (a), LEVINE u. a. haben mehrfach die Frage nach lokalen Beziehungen der Myelosen erörtert und darauf hingewiesen, daß bei einzelnen, teilweise monocytoiden Myelosen mit einem lammfell-ähnlichen Kern der Zellen histologisch retotheliale Veränderungen besonders in den Sinusoiden anzutreffen waren. Nach weiteren autopsisch gesicherten Beobachtungen (DUSTIN, RIMBAUD, WAINWRIGHT und DUFF, MASSOBRIO und GIACCHERO) kann es bei Myelosen zu — vielleicht reaktiv-reversiblen — Proliferationen des RS kommen, die schon WIENBECK gesehen hatte. Nach SCHULTEN können sie auch zu dem Bilde einer Reticulose führen, und ROULET (a) berichtete sogar von der Kombination eines Retothelsarkoms mit einer Myelose. In unserem auf diese Verhältnisse durchuntersuchten Leukämiematerial (66 Beobachtungen) trafen wir nur bei einer Paramyeloblastose (S.-Nr. 651/51, 63 Jahre, männlich) auf geringfügige umschriebene Vermehrungen der Sternzellen in der Leber; sie lassen cytologisch keine Übergänge und histologisch keine Verbindungen zu den in den Sinusoiden diffus verteilten Leukoblasten erkennen und würden auch quantitativ für die Bildung dieser atypischen Zellen nicht ausgereicht haben. Bei einem derartigen Zusammentreffen handelte es sich um vorwiegend lokale Wucherungen des Reticulums, die von OBERLING und GUERIN als assoziierte Reticulosen bezeichnet wurden. Umfangreiche Begleitwucherungen des RS konnte BENECKE (a) nachweisen. Nach ihm wird diese nur lokalisatorisch zu wertende gleichzeitige Wucherung des myeloischen Anteiles des Blutparenchyms und seines Stromas als Myeloreticulose bezeichnet, in deren Verlauf auch hämatologisch undifferenzierte retotheliale Zellen im peripheren Blut erscheinen können. Aus diesen retothelialen Begleitwucherungen glauben wir heute gewisse monocytäre Zellformen bei sonst typischen Myelosen erklären zu können (FORKNER, F. 4; KLUMP und EVANS, F. 1, 3, 5; MERKLEN und WOLF, JACOBSEN, F. 1).

Im Rahmen dieser Begleitreaktion des RS, wie sie sich überwiegend an den Uferzellen der leukämisch infiltrierten Sinusoide äußert, müssen noch ergänzend die *mit Riesenzellen einhergehenden Myelosen* erwähnt werden.

Riesenzellen im peripheren Blut kommen außer bei Myelosen vor allem bei der Osteomyelosklerose, bei der megakariocytären Leukose im Sinne der Thrombocythämie und bei der sog. aleukämischen myeloiden Splenomegalie vor. Es eröffnet

sich hier ein weites Feld für die Klärung der Frage, ob alle diese Riesenzellen nuns megakariocytenartigen Charakters seien. Nach dem reichlich zwiespältigen Eindruck, den ein Blick in die umfangreiche einschlägige Literatur hinterlassen muß, wäre eine Abklärung wenigstens für die Myelosen erwünscht.

Bei den Osteomyelosklerosen erklärt sich das Auftreten von Megakariocyten aus der für das vernarbende Markgewebe vikariierend eintretenden extramedullären Hämoopoese qualitativ und quantitativ unterschiedlichen Ausmaßes. Die Blutzellbildung erfolgt hier wie auch bei der kongenitalen Osteosklerose überwiegend in den Sinusoiden der Milz und der Leber und führt — ganz im Gegensatz zu den aleukämischen Leukosen gleicher Ausbreitung! — zu einem Auftreten unterschiedlich ausdifferenzierter Elemente der einzelnen Blutzellreihen im peripheren Blut. Hierzu gehören zweifellos einige der sog. „megakariocytenartigen“ Myelosen, die nach unserer Ansicht offenbar fehlgedeutete Osteomyelosklerosen waren (DOWNEY, PALMER und POWEL, SCHUBACK, LINDEBOOM und PLAYLOR und SMITH); das wird besonders dann zutreffen, wenn auch der histologische Befund keinen Anhalt für leukämische Veränderungen gibt, wie DOWNEY und NORDLAND für ihre Mitteilung selber betonen. In diesen extramedullären vikariierenden Blutbildungsherden können die Blutzellreihen sich aber nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ verschieden entwickeln, so daß das Blutbild oft leukämieähnlich wird oder häufiger bei unzureichender Erythropoese anämisch bleibt (Anaemia leukoerythroblastica Typ VAUGHAN). Das zuweilen leukämisch gedeutete Erscheinungsbild ist hier also nicht Ursache, sondern Folge einer intravasalen Hämoopoese und wurde von HITTMAN (b) wohl richtig als ein Blutbild embryonalen Charakters bezeichnet. Seine differentialdiagnostische Klärung kann allerdings nur durch die biopsische Untersuchung des Milz- und Leberpunktates bei leerem, sklerotisiertem Mark oder durch die Obduktion erfolgen, weil ähnliche Blutbefunde, aber mit entsprechenden Markwucherungen, bei leukämischen Panmyelosen angetroffen wurden [OLIVEIRA (a), KOPASSY und KELEMEN, DI GUGLIELMO (b)]. — Bei der Thrombocythämie ist eine starke Vermehrung der Megakariocyten sowohl im Mark (EPSTEIN und GOEDEL, PETRESCU, OLARU und VERIANU) als auch in der Milz (AKAZAKI und HAMAGUCHI) verständlich; diese wohl leukämische Vermehrung der häufig nicht granuliert ausdifferenzierten Megakariocyten würde einer echten Megakariocytenleukose entsprechen. — Die Mitteilungen über die sog. aleukämische myeloide Splenomegalie sind zwar nicht an Zahl, aber an histologischen Unterlagen so unzureichend und nosologisch auch unklar (Literatur bei MATOUSEK und KROND), daß wir hier auch mangels eigener Beobachtungen von einer Besprechung der in der Milz neben myeloischen Herden auftretenden Riesenzellen absehen. Wir beschränken uns daher auf die Erörterung der riesenzelligen Myelosen im Sinne des Themas.

Voraussetzung für die Anerkennung einer riesenzelligen Myelose ist das der myeloischen Leukämieform entsprechende cyto- und vor allem histomorphologische Bild. Diese Bedingungen treffen für die einschlägigen Mitteilungen von GORONCI, BARTH, KÖRNER, PETRI, FONTANA, MATTHAEUS, ESSBACH, GÜTTNER und KOPAC zu und sind auch bei den von BOROS und KORENYI und DOWALD und HAMRICK als Megakariocytenleukämie beschriebenen atypischen Myelosen gegeben. Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. CH. VELTEN (Ludwigshafen) konnten wir uns über entsprechende feingewebliche Veränderungen orientieren.



69 Jahre alter Mann, der 6 Monate vor dem Tode mit zunehmender körperlicher Schwäche unter dem Bilde einer Anämie erkrankte. Milz und Leber sowie die äußeren Lymphknoten waren deutlich vergrößert.

Blutbild	bei der Aufnahme	am Todestage
Erythro.	1,75	
Hb	25%	
Leuko.	5000	38 000
Paramyeloblasten	15	129
Promyelocyten		14
Myelocyten		12
Jugend.	3	10
Stab.	17	19
Segm.	41	38
Eosin.	1	
Baso.		1
Lympho.	35	5
Mono.	3	2
Plasmazellen	1	1
Reticulumzellen		2
Erythroblasten		2
Thrombocyten	382 000	38 000

Die Paramyeloblasten, Plasmazellen, Reticulumzellen und Erythroblasten beziehen sich zusätzlich auf 100 Leukocyten. Einige der als Paramyeloblasten gezählte Zellen hatten 2—3 Kerne und wurden in Übereinstimmung mit dem zellreichen Sternalpunktat ungefähr 5 Monate vor dem Tode als megakariocyten-ähnliche Formen angesehen. Da ein 2. Sternalpunktat 2 Monate vor dem Tode weniger Material ergab, die Erkrankung erst terminal zu einem leukämischen Blutbilde führte und zunächst als Anämie imponiert hatte, war auch an eine Osteomyelose gedacht worden; diese konnte aber weder röntgenologisch noch autopsisch (Mannheim, S.-Nr. 130/50) bestätigt werden, weil Rippen, Brustbein, Wirbelkörper und Oberschenkelknochen keine Sklerose aufwiesen und die Lendenwirbel porotisch waren. Knochenmark, Milz (720 g) und Leber (2300 g) sowie die Lymphknoten boten das Bild einer Myelose gewöhnlicher Ausbreitung, bei der nun plasmareiche Riesenzellen mit mehreren polymorphen Kernen in Knochenmark, Milz und Lymphknoten auffielen (Abb. 1a); Riesenzellen wurden auch in den Sinusoiden der Leber und spärlich, mehr herdförmig, im interstitiellen Bindegewebe des Nierenparenchyms sowie in einzelnen Exemplaren im Capillarbereich der Lungen und Nieren angetroffen.

Aus dieser Beobachtung ergeben sich 2 grundsätzliche Fragen, zunächst die mehrfach erörterte nach der Herkunft dieser atypischen Blutzellen und dann jene nach der Zuordnung dieser Riesenzellen zur leukämischen Wucherung.

Entsprechend der kolonisatorischen Ausbreitung der gewöhnlichen Leukämien innerhalb des potentiellen Lebensraumes der Blutzellen wäre die Verbreitung dieser Riesenzellen durch eine embolische Verschleppung aus dem primär myeloblastösen Knochenmark zu erklären. Die unterschiedlich dichte Häufung der Riesenzellen in Knochenmark, Milz und Lymphknoten im Gegensatz zu ihrem mehr sporadischen

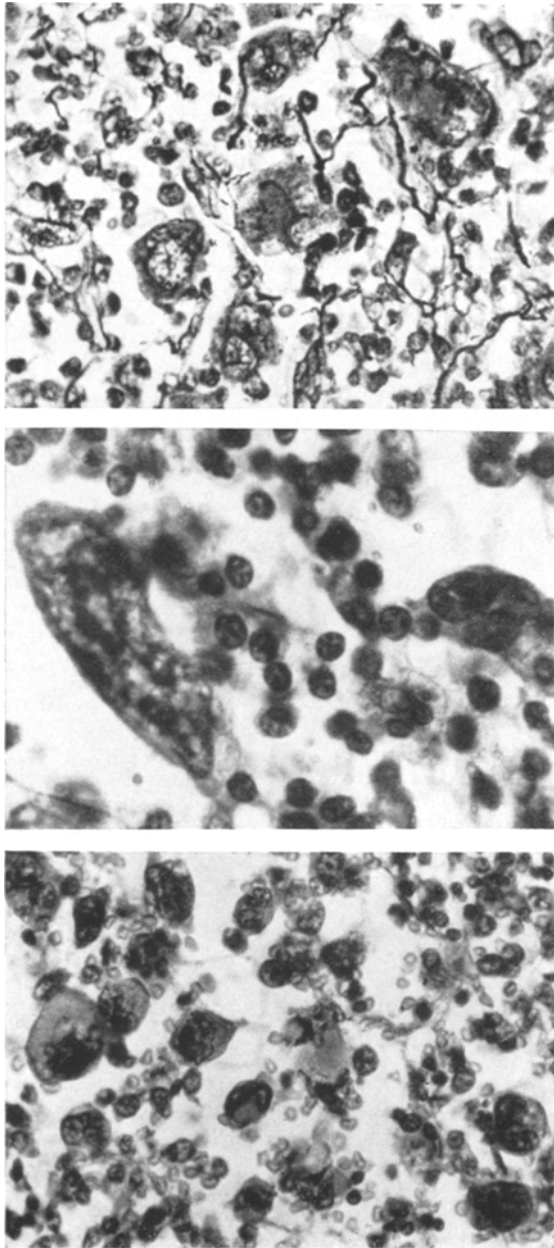


Abb. 1a—c. Riesenzellige retotheliale Begleitwucherung bei Paramyelocblastose (Myeloreticulose), S.-Nr. 130/50, 69 Jahre, männlich, Lymphknoten. a Hämatoxylin-Eosin, 450mal. Polymorphe Riesenzellen im myeloblastisch infiltrierten Reticulum. b Hämatoxylin-Eosin, 1000mal. Riesenzellige Wucherung der Uferzellen. c Versilberung, 450mal. Mobilisierung der Riesenzellen aus dem Reticulum als Ausdruck der nicht genetisch gekoppelten Myeloreticulose.

Auftreten in den Sinusoiden der Leber sowie in den Capillaren der Lungen und Niere macht aber eine hämatogene Verbreitung aus der myeloischen Markwucherung ebenso unwahrscheinlich wie in der Beobachtung von BARTH, der Riesenzellen nur in Lymphknoten, Milz und Leber bei negativem Markbefund antraf. Schon ASCHOFF (b) hatte darauf hingewiesen, daß größere Zellen in den Lungencapillaren steckenbleiben, hier ihren Plasmaleib verlieren und nur plasmafreie Kerne in den arteriellen Schenkel des Kreislaufes übertreten; auch OGATA hatte experimentell durch intravenöse Injektion von Knochenmarkgewebe nachweisen können, daß die Kerne der Megakariocyten nur 3 Tage im Capillarsystem der Lunge erhalten bleiben; myeloisches Gewebe war innerhalb von 7 Tagen abgestorben, bindegewebig eingeschlossen oder verkalkt. Aus diesen Untersuchungen ist im Zusammenhang mit der ungleichmäßigen Verteilung der Riesenzellen in den Organen und bei dem Auftreten histologisch intakter Zellen in den den Lungencapillaren nachgeschalteten Blutgefäßen sowie in den extravasculären Herden z. B. der Niere ihre leukämische Absiedelung aus medullären oder extramedullären Herden über die Blutbahn nicht zu beweisen. Wenn nun Riesenzellen, gleich welchen Charakters, nur mit ihren Kernen die Lungencapillaren zu passieren vermögen und hier auch absterben, dann gewinnt die Vermutung ihrer zwar heterotopen, aber lokalen Entstehung an Wahrscheinlichkeit (BARTH, KÖRNER, MATTHAEUS und GÜTTNER); besonders KOPAC trat für eine autochthone Zellbildung in der Milzpulpa ein, weil die Riesenzellen die Spalten der Sinus und Capillaren nicht lebensfähig passieren könnten. Aus den histologischen Veränderungen unserer Beobachtung, besonders in Lymphknoten und Milz, glauben wir nun die Riesenzellen auf entsprechende Proliferationen des jeweils ortsständigen Reticulums beziehen zu können (Abb. 2b). Reticulogene Riesenzellen sind in Form der LANGHANSschen und STERNBERGschen Riesenzellen, von den Reticulosen und dem Retothelsarkom her bekannt; auch CUSTER vertrat nach Experimenten an Kaninchen mit Sapotoxin und Farbstoff eine Riesenzellbildung aus den Uferzellen bzw. den Reticulumzellen der Milz, Lymphknoten und Leber. Die Silberimprägnation bestätigte unsere Annahme; die bei den gewöhnlichen Schnittfärbungen scheinbar ungeordnet liegenden Riesenzellen erweisen sich als organisch in das ortseigene reticuläre Fasergerüst eingezogen; ihre Mobilisierung und Eliminierung aus dem Uferzellverband sind am Auf- und Abbruch des Gitterfasergerüsts abzulesen. Histomorphologisch ergab sich also eine formale Genese der Riesenzellen aus dem lokalen Retothel (Abb. 2c). Wenn nun ESSBACH und KOPAC in den Riesenzellen ihrer Beobachtungen Phagocytoseerscheinungen antrafen, dann dürfen mit großer Wahrscheinlichkeit auch diese Riesenzellen bei einer Myelose mehr durch ihre funktionelle

Identität mit Reticulumzellen und Histioeyten als retotheliale Elemente angesehen werden.

Die Tatsache, daß diese reticuläre Wucherung zu megakariocyten-ähnlichen Zellformen führen kann, erlaubt noch nicht diese als heterotop, autochthon entstandene typische Megakariocyten zu bezeichnen und eine riesenzellige Myelose als eine Megakariocytenleukämie aufzufassen. Wegen ihrer Zell- und Kernpolymorphien vermögen wir sie nicht als Knochenmarksriesenzellen anzusehen, zumal auch die Riesenzellen im Sternalpunktat keine acidophilen Granula aufwiesen; außerdem hatte sich klinisch eine zunehmende Thrombopenie entwickelt.

Für die Frage der Zuordnung der Riesenzellen zum myeloblastisch-leukämischen Prozeß ist aber zu berücksichtigen, daß von den Varianten der Myeloblastose zahlreiche Zelltypen bekannt geworden sind. Bei der leukämisch-neoplastischen Entdifferenzierung kann somit nicht ohne hinreichenden Grund die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß es sich bei den mehrfach beobachteten Riesenzellen auch um eine leukämie-eigene Entartung myeloblastischer Zellen handeln könnte. ASKANAZY erklärte solche Formen aus einer primären Mißbildung der leukämischen Blutzellen, eine Ansicht, die durchaus für die Paraleukoblastosen zutrifft; noch kürzlich hatte A. H. MÜLLER mehrkernige Jugendliche und segmentierte Riesengranulocyten im Blut auch bei überstürzter myeloischer Regeneration beobachten können. Eine retotheliale Bildung der Riesenzellen kann also nicht ohne histologischen Nachweis für alle Paramyeloblastosen verallgemeinert werden, weil atypische Leukosezellen weit häufiger auftreten als retotheliale Begleitreaktionen bei Leukämien nachweisbar werden. Da in unserer Beobachtung aber keine lokalen genetischen Beziehungen der Myeloblasten bestanden, dürfen die retothelialen Veränderungen mit Bildung von Riesenzellen nicht als dysplastische Variante der leukämischen Myeloblasten gewertet, sondern können nur im Sinne einer dieser Leukose assoziierten Proliferation des Retothels verstanden werden. Es handelt sich also um eine Myeloreticulose, deren retotheliale Komponente sich mit Riesenzellen auch im peripheren Blut äußerte.

## 2. Reticuläre Myelose.

Nun finden sich aber im hämatologischen und auch im anatomischen Schrifttum Angaben, die neben einer lokalisatorischen Kombination auch einen engeren Zusammenhang zwischen retothelialen Veränderungen und einem myeloisch-leukämischen Blutbild wahrscheinlich machen. Es kann sich dabei nur um pathologische Vorgänge handeln, wie sie weder bei der gewöhnlichen Myelopoese noch bisher bei ihrer leukämischen Entartung beobachtet worden sind. Der auch von uns sonst

grundsätzlich vertretene Ausschluß der Myelose von retothelialen Prozessen wird eine zwangsläufige Einschränkung dann erfahren, wenn die histomorphologische Erfassung retothelialer Veränderungen solche Beziehungen auch für den kritischen Betrachter mehr als nur koordiniert erscheinen läßt. Es müssen dann histomorphologische Befunde bestehen, wie sie für eine leukämisch verlaufende Reticulose oben besprochen worden sind. Da uns bisher in dieser Hinsicht eigene Beobachtungen fehlen, dürfen wir hier auf einige aus dem Schrifttum herausgezogene Veröffentlichungen verweisen, die wir wahrscheinlich nicht vollzählig erfaßt haben werden. Doch sei hier betont, daß es sich vorerst immer nur um Einzelbefunde handelt, die sich grundsätzlich nicht auf die Myelosen verallgemeinern lassen, auch wenn es sich dabei um undifferenzierte sog. Stammzellenleukämien handelt, bei denen oft eine ortsständige Entstehung der extramedullären Herde erwogen wurde (HOFF, EWALD, FREHSE und HENNIG).

Die erste derartige Mitteilung fanden wir bei O. EWALD, der bei einer akuten leukämischen Erkrankung eines 60 Jahre alten Mannes die von 15000 Leukocyten zu 94,75% im Blute als Stammzellen gezählten Elemente histomorphologisch auf eine generalisierte Wucherung des RS beziehen konnte. Die Zellen hingen durch Fortsätze sowohl mit den Sternzellen der Leber als auch mit dem Gitterfasernetz der Milz zusammen, gaben ebenso wie die Sternzellen und die Zellen der heterotopen Herde in Herz, Niere, Nebenniere und Hoden sowie im Knochenmark eine positive Oxydasereaktion, besaßen einen großen, selten runden, meist gelappten Kern mit mehreren Nucleolen und waren im Plasma azurophil granuliert. An ihrer Einordnung in die Gruppe der atypischen Myeloblasten besteht von hämatologischer Seite kein Zweifel (SCHILLING). Im Rahmen unserer Betrachtung ist nun der histologische Hinweis von O. EWALD auf eine Entwicklung und Ableitung dieser paramyeloblastischen Leukosezellen aus ortsständigen, eindeutig zum RS gehörenden Zellen aufschlußreich für die Wertung weiterer derartiger Beobachtungen.

So berichtete BYKOWA von 2 cyto- und histologisch gleichartigen Beobachtungen (a, F. 1: 14 Jahre, männlich, Leukocyten 35000, 85,5% atypische, oxydasepositive Zellen; F. 2: 18 Jahre, männlich, Leukocyten 17264, 85,5% monocytoide, oxydasepositive Zellen mit staubförmiger azurophiler Körnelung). In Knochenmark, Milz, Leber, lymphoreticulärem Gewebe bestand ein dichtes, feinmaschiges Netz, dessen Fasern jede Zelle umspannen, so daß das RS offensichtlich zur Quelle der Entwicklung myeloischer Zellen geworden war. Eine weitere Mitteilung von BYKOWA (b, F. 1) betraf einen 24 Jahre alten Mann (Leukocyten 5600, 78% teilweise oxydasepositive Monocytoide und 4,5% Hämocytoblasten); ein dichtes argrophiles Fasernetz umspann in allen extramedullären Absiedelungen dieser akuten Paramyeloblastose, in den adventitiellen Gefäßherden und auch im Knochenmark, in der Milz, in dem lymphoreticulären Gewebe und in den Lebersinusoiden jede einzelne Zelle; zuweilen lagen die auch mehrkernigen Elemente um Gruppen von

Reticulumzellen, zu denen Übergangsformen mit Ablösung dieser Zellen aus dem reticulären Faserverband bei der Silberimprägnation nachweisbar waren. GITTINS und HAWSKLEY beschrieben ausführlich die örtlichen Beziehungen der von ihnen als Mono-Myeloblasten gedeuteten, schwach oxydasepositiven Zellen zu dem syncytial-fibrillär gewucherten Reticulum des Knochenmarkes, der Milz und der Lymphknoten und zu den mobilisierten Sternzellen, die mit basophilem Plasma und leicht gelapptem Kern diesen Blutzellen gleichen (1 Jahr, weiblich, Leukocyten 24500, Monocyten 20%); auch in den Herden in Lunge, Pankreas, Nieren, Harnblase und Colon wurden gleiche feingewebliche Befunde erhoben. Wir glauben auch die neoplastische Hämoblastose von BRASS hier einreihen zu können, da den paramyeloblastenähnlichen Infiltratzellen eine reticulär-histiocytäre Abstammung nicht abzusprechen war und auch ARTZ diese Formen als atypische Reticulumzellen beurteilte.

Im Gegensatz zu der nur koordinierten und als Myeloreticulose benannten Kombination sollte die gesicherte genetische Beziehung myeloisch-leukämischer Zellen zum Retothel als reticuläre Myelose bezeichnet werden; hierbei kann die myeloisch differenzierte reticulär-histiocytäre Wucherung dem anatomischen Bilde einer Reticulose entsprechen. Bei dem leukämischen Bilde der reticulären Monocytose konnte die im Gegensatz zu anderen Leukämien geringe Zahl der eliminierten Zellen aus dem geweblichen Verband des anatomischen Substrates erklärt werden. Auch bei der myeloisch orientierten Reticulose lassen sich gleichfalls nur geringe Zellzahlen im peripheren Blut feststellen. Diese relativ subleukämische Äußerung formal wenig differenzierter Zellen kann in gleichem Sinne gedeutet werden, da eine Mobilisierung retothelialer Zellen mit dem zunehmend syncytial-afibrillären Charakter der retothelialen Wucherung sich weiterhin verringert und schließlich im Retothelsarkom bis auf seltene Ausnahmen überhaupt unterbleibt.

### *C. Lymphatische Leukose.*

Im Anschluß an die kritische Betrachtung der nur assoziierten oder auch zuweilen genetischen Kombination der myeloischen Leukose mit einer retothelialen Wucherung soll auch die lymphatische Leukämie auf diese Beziehungen hin untersucht werden. Lymphocyten und Reticulumzellen bilden schon normalerweise die funktionell noch umstrittene organische Gemeinschaft des lymphoreticulären Gewebes; sein Stroma wuchert bei der lymphatischen Leukose nicht nur innerhalb dieser ortsgewöhnlichen symbiotischen Gemeinschaft mit, sondern kennzeichnet sehr häufig auch mehr oder weniger deutlich das anatomische Substrat ihrer heterotopen Infiltrate.

#### *1. Lymphoreticulose.*

RICHTER war zweifellos in der Deutung des gleichzeitigen Auftretens von Lymphadenose und Retothelsarkom vorsichtig, wenn er bei fehlenden Übergängen

zwischen beiden Zellarten das Sarkom nur als eine der lymphatischen Leukämie beigeordnete Wucherung gewertet hat. Auch RÖSSLE lehnte für ein gleiches Zusammentreffen einen genetischen Zusammenhang ab, wie es noch kürzlich von REIMER und THURNHER beschrieben wurde.

Es bestehen also bei der Wucherung des lymphoreticulären Gewebes leukämischen oder aleukämischen Charakters, wie sie allgemein bei der lymphatischen Leukose aufzutreten pflegt, zunächst grundsätzlich keine erkennbaren genetischen Beziehungen zwischen diesen beiden Gewebskomponenten, zumal das Ausmaß der retothelialen Wucherung stark wechselt und im Lymphosarkom praktisch fehlen kann. Auch aus diesem Grunde halten wir den von APITZ (a) vertretenen fließenden Übergang vom Lymphosarkom zur lymphatischen Leukose für grundsätzlich nicht bewiesen. Die Zellen der Lymphadenose müßten dann ausschließlich maligner, also sarkomatöser Natur sein, die bei dem allgemein chronischen Verlauf der lymphatischen Leukämie im Vergleich zur sonst raschen und doch phänotypisch völlig aleukämisch erfolgenden hämatogenen Metastasierung der Sarkome nicht unterschiedslos vorliegen kann. Gegen den subsummierten allgemein bösartigen Charakter der lymphatischen Leukose spricht auch ihr anatomisches Gesamtbild, das viel häufiger bei den atypischen Myelosen (z. B. Chloroleukämie) und den Paraleukoblastosen auch histologisch einer sarkomatösen Wucherung entspricht.

Der Ausschluß einer genetischen Beziehung wurde auch von LOESCH und APITZ (b) betont und gilt ebenso für die eigene Beobachtung einer besonders in der Leber auffälligen knötchenförmigen retothelialen Wucherung bei einer subleukämischen Lymphadenose (S.-Nr. 127/46, 32 Jahre, männlich; 52% Lymphocyten, 2% Lymphoblastosen von 2400 Leukocyten). Bei diesen Lymphoreticulosen besteht also eine histomorphologische Selbständigkeit der bis zum Bilde einer Reticulose gehenden Wucherung in Abwandlung des organoiden Charakters des lymphoreticulären Gewebes. Dabei können sowohl die Lymphadenose als auch der retotheliale Prozeß für sich leukämisch verlaufen, so daß letzterer zu einer mäßigen Eliminierung vorwiegend undifferenzierter Zellen führt, wie wir sie bis zu 12% als nach physiologischem Vorbild monocytär konfiguriert im Blutbild antrafen. Gleiche, nur lokalisatorisch zu wertende retotheliale Proliferationen bei einer lymphatischen Leukose fanden wir auch in den Mitteilungen von RAYBAUD und JOUVE, DUVOIR, JOVICOLI, HODLER (F. 1) und CIONI (F. 1), der allerdings auf Grund seiner beiden Beobachtungen — offenbar von lymphoreticulärem Charakter — eine scharfe Trennung zwischen der Leukämie, als der Wucherung des Parenchyms, und der Reticulose, als der Proliferation des Stromas, ablehnt.

## 2. Reticuläre Lymphadenose.

Außer diesen in sich beziehungslosen Lymphoreticulosen finden sich im Schrifttum Mitteilungen, bei denen die kritische Beurteilung der mit spezifischen Methoden erhobenen feingeweblichen Befunde Übergänge des wuchernden RS zu einem lymphatisch-leukämischen Bilde ergaben. In Analogie zur reticulären Myelose schlagen wir vor, die histomorphologisch gesicherte genetische Beziehung lymphatisch-leukotischer Zellen zu retothelialen Wucherungen als reticuläre Lymphadenose zu bezeichnen.

ROULET (b, F. 8) war beim Retothelsarkom für einen Zusammenhang der in den Tumormaschen liegenden Lymphocyten mit den gewucherten Reticulumzellen eingetreten; auch VARADI glaubte mit einiger Zurückhaltung eine relative Lymphocytose von 60 % bei 15 550 Leukocyten auf eine unterschiedlich lokalisierte sarkomatöse Wucherung reticulären Gewebes zurückführen zu können, und AHLSTRÖM (b) will in der Kombination von Retothelsarkom und Lymphadenose auf Grund cytologischer Übergangsformen den Ausdruck einer Steigerung hämopoetischer Potenzen des RS sehen. OLIVEIRA (b) vertrat diese Ansicht auch für das Zusammentreffen von Retothel- und Lymphosarkom. Wir glauben, genetische Beziehungen lymphatisch-leukotischer Zellen zum Retothel aber dann ablehnen zu können, wenn es sich bei der retothelialen Wucherung um ein primär selbständig entwickeltes, also nur zufällig koordiniertes Retothelsarkom handelt, weil das maligne Geschwulstwachstum, in Analogie zur kataplastischen Entdifferenzierung anderer Sarkome, auch im Bereich des RS keine Differenzierungspotenzen in hämopoetischer Hinsicht mehr zuläßt; derartige Tendenzen müßten dann bei dem doch nicht seltenen Retothelsarkom häufiger nachweisbar werden. Eine multi-zentrische sarkomatöse Entartung des markständigen Reticulums bei einer lymphatischen Leukämie (z. B. bei REIMER und THURNHER) ließe sich im Rahmen einer schon ablaufenden Neoplasie auch aus der Begleitreticulose ableiten.

Nachdem offenbar zuerst FINEMANN (1922) bei einer lymphatischen Leukämie durch bioptische Untersuchungen die Entwicklung unreifer Lymphocyten aus dem Reticulum des Lymphknotens ablesen konnte, bekannte sich auch ROBB-SMITH zur reticulogenen Lymphocytopoese, die dadurch weiter an Wahrscheinlichkeit gewann, daß in jüngster Zeit SUNDBERG in exstirpierten lymphatisch-leukämischen, aber auch in gesunden Lymphknoten bei vergleichender Auswertung der Blut- und Knochenmarksausstriche eine retotheliale Entwicklung der Lymphocyten erkannte. Auch G. MEYER konnte unter physiologischen Bedingungen eine Ablösung der Reticulumzellen mit Übergang in Lymphocyten verfolgen, wobei die von Gitterfasern frei gewordenen Zellen eine kugelige Form annahmen. Die gleiche Auffassung, die auch jetzt wieder nach Studien an Markausstrichen von KABELITZ betont wird, hatte schon früher ZANATY für die leukämische Lymphocytose des Knochenmarkes vertreten. UNGAR glaubte die Ähnlichkeit freier lymphatischer Zellen bei einer subleukämischen lymphocytären Reticulose (48 Jahre, weiblich, Leukocyten 8900, Lymphocyten 66 %) mit den gewucherten



Reticulumzellen in Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Leber und Niere erklären zu können, allerdings, ohne daß das spezielle morphologische Bild einer lymphatischen Leukämie bestand. Auch SEMSROTH wies besonders in seiner 2. Beobachtung (49 Jahre, männlich, Leukozyten 60000, Lymphocyten 80%) den histologischen Zusammenhang lymphatischer Zellen mit dem ortsständigen Reticulum in Knochenmark, Milz und Leber nach; die sich ablösenden Sternzellen waren von den freien, in den Sinusoiden gelegenen lymphatischen Elementen nicht mehr zu unterscheiden gewesen. Eine wesentliche Stütze für diese sehr wahrscheinlich gemachten Beziehungen erbrachten STASNEY und DOWNEY, die in den laufend untersuchten Lymphknoten einer lymphatischen Leukose die reticulär-leukämische Lymphopoese verfolgen und durch den Obduktionsbefund sichern konnten. Aus der älteren Literatur gehört vielleicht die Mitteilung von HAYEM und LION (1900) noch zu den reticulären Lymphadenosen. Bei der Beobachtung von SWIRTSCHIEWSKAJA hatte sich wohl erst später die primär aleukämische Reticulose in lymphatischer Richtung differenziert; die monocytären großen einkernigen Zellen, wie sie jetzt auch als lymphoide Reticulumzellen (ROHR) oder als lymphatische Monocyten (MOESCHLIN) bezeichnet werden, wurden als Lymphoblasten gedeutet. Allerdings möchten wir diese Mitteilung nur mit Vorbehalt als reticuläre Lymphadenose gelten lassen; einmal, weil die fraglichen genetischen Beziehungen nicht durch die damals noch nicht allgemein angewandte Darstellung reticulärer Gewebsstrukturen hinreichend gesichert sind, und weil zum anderen die schon mehrfach betonte erschwerte Eliminierung der im Verband wuchernden Zellen wohl kaum zu einem so eindrucksvollen leukämischen Blutbilde mit 416000 Zellen führen kann. Wir dürfen daher annehmen, daß hier wahrscheinlich nur eine besonders intensive retotheliale Wucherung bei einer sich erst später enthüllenden Lymphadenose bestanden hatte.

Neben der selbständigen und die physiologische Struktur des lymphoreticulären Gewebes nachahmenden Wucherung des Retothels bei einer Lymphadenose im Sinne der Lymphoreticulose kann das RS sich offenbar auch lymphoblastisch differenzieren.

#### *D. Plasmocytose.*

Das morphologische Bild der von uns in 51 Mitteilungen erfaßten Plasmazellenleukämie<sup>1</sup> kann hier nur gestreift werden, weil wir bisher über eine eigene Beobachtung nicht verfügen. Sowohl auf hämatologischer wie auch auf anatomischer Seite bestehen noch Fragen, die außer der Beziehung zwischen plasmocytären Myelomen und der zur

<sup>1</sup> Literatur beim Verfasser.

Leukämie führenden Ausbreitung besonders die Plasmazellgenese betreffen. Da aber die plasmazellige Leukämie zu 31,4% mit Myelomen, zu 18,8% mit multiplen Knochenmarktumoren gekoppelt ist, und die formal ausdifferenziert imponierenden Zellen beider Veränderungen cyto- und histomorphologisch übereinstimmen, könnte die Beantwortung der Frage, welche Beziehungen neoplastisch wuchernde Plasmazellen allgemein oder lokal zum RS haben, auch von der Untersuchung der formalen Genese der Myelomzellen an sich zu klären versucht werden. Das Ergebnis müßte dann auch für cytologisch atypische Myelome zutreffen, wenn diese mit den typisch plasmacellulären, medullären und extramedullären, sowohl knotigen als auch diffusen Wucherungen eine pathogenetische Einheit bilden.

Eine innere Beziehung zwischen den Plasmazellenleukämien und den multiplen Myelomen ergibt sich aus übereinstimmenden funktionellen Äußerungen im Sinne der Paraproteinämie und Paraproteinurie. So fanden LOB, JEQUIER-DOGE und REYMOND bei einer Plasmazellenleukose (65 Jahre, männlich, 19% Plasmazellen von 15400 Leukocyten) eine Erhöhung des Serumeiweißspiegels auf 10,8% mit BENICE-JONESscher Paraproteinurie, die auch PATEK und CASTLE bei einer leukämischen Plasmocytose (60 Jahre, weiblich, 43% Plasmazellen von 50000 Leukocyten) mit diffusen Infiltraten in Leber und Milz bei nur geringer Beteiligung der Lymphknoten und des Knochenmarkes nachwiesen, und die nach unseren Feststellungen bei 23,5% der Plasmazellenleukose besteht. Für die Klärung der Plasmazellgenese ist zunächst die Deutung der leukämischen Plasmocytose als Folge einer hämatogenen Ausbreitung medullärer Myelome — nach Art der Myelose — von untergeordneter Bedeutung, weil die plasmazellige Leukose sich auch außerhalb des Knochenmarkes in unterschiedlich verteilten auch knotigen Wucherungen äußern kann, und auch die Myelome sowohl diffus im Mark als auch primär extramedullär unter gleichen Serumeiweißveränderungen (HECKNER, WEISER) auftreten [BLUMENFIELD, JÄGER, APITZ (c), VOEGT, JEQUIER-DOGE, NICOD und CHAPUIS, RUBINSTEIN u. a.].

### 1. *Plasmocytom.*

Obgleich WRIGHT schon im Jahre 1901 auf die plasmazellige Natur des Myeloms hingewiesen hatte und nach der 1. Mitteilung von FOA (1904) weitere mit Myelomen gekoppelte leukämieartige Plasmocytosen beschrieben worden waren (Literatur bei FLEISCHACKER), mußte das vielgestaltige histomorphologische Bild mit den Atypien der Zellen und den Polymorphien der Kerne die allgemeine Anerkennung der Myelome als Plasmazellgeschwülste [APITZ (c)] sehr erschweren. Der Nachweis der RUSSELLschen Körperchen erscheint uns für einen cytomorphologischen Vergleich mit den gewöhnlichen Plasmazellen zu wechselnd und damit zu unsicher zu sein; wir fanden diese Plasmaeinschlüsse zwar in 11 Fällen von 12 autoptisch verifizierten und bei 4 durch Probeexcisionen gesicherten Myelomen verschiedenster Zellprägung; sie sind aber offenbar mehr ein recht häufiges cytodagnostisches

Merkmal für die Myelomzellen an sich, als daß aus ihrem Vorkommen auf einen grundsätzlich plasmazelligen Charakter auch der atypischen Myelomzellen geschlossen werden könnte. Von histomorphologischer Seite sind die multiplen Myelome auch als Geschwülste besonderer Tumorzellen (WALLGREN) oder myeloblastischer Markzellen [APITZ (c)] gedeutet worden; ihnen sollte eine unterschiedlich ausgeprägte plasmazellige Differenzierung zukommen, so daß ein Übergang von myeloblastischen zu unreifen und reifen plasmocytären Myelomen bestünde. Die cytologische Markuntersuchung wurde für die Abklärung der Histogenese insofern von Bedeutung, weil die Beschreibung histiocytärer Myelome (BAYRD) oder ein „reticuloseähnliches Markbild“ bei Myelom (ROHR) einen Anhalt für die von hämatologischer Seite vindizierte Ableitung der plasmazelligen Myelome aus noch nicht hämopoetisch differenzierten Knochenmarkszellen bieten (HENNING, SCHULTEN, FADEM und BIRNIE).

Wenn APITZ gegen den histologisch zunächst nicht begründeten Versuch der Ableitung der plasmazelligen Myelomzellen aus undifferenzierten Markzellen „schwere Bedenken“ erhob, dann dürfen wir hier auf Grund der bisher besprochenen retothelial-leukämischen Differenzierungen betonen, daß diese berechtigten Einwände bezüglich der Folgerungen aus unphysiologischen Übergangsformen für die Cytogenese dann entfallen müssen, wenn durch neue histomorphologische Befunde Beweise für eine derartige Zellbildung erbracht werden können, wie sie für die reticuläre Monocytose, Myelose und Lymphadenose gezeigt wurde. Ein Rückschluß auf die Pathogenese der plasmazelligen Leukose wäre also dann möglich, wenn der plasmazellige Charakter der Myelomzellen aus ihrer formalen Genese histomorphologisch abgeleitet werden könnte. Über diese Untersuchungen ist kürzlich berichtet worden, so daß wir uns hier auf die Ergebnisse stützen können [FRESSEN (d)].

Da das histologische Bild der Myelome mit der häufig fast syncytial erscheinenden Lage ihrer Zellen weitgehend an den Aufbau retothelialer Wucherungen erinnert (Abb. 2a), haben wir versucht, die Struktur der Myelome durch die Erfassung eines hinter dem uniformen Geschwulstparenchym vermuteten Geschwulststromas zu bestimmen, um daraus vielleicht einen allgemeingültigen Hinweis für die Genese der gestaltlich stark variierenden Myelomzellen zu erhalten. Bei der Anwendung der Silberimprägnationsmethode zur Darstellung reticulärer Strukturen wurde in allen der 16 von uns untersuchten Myelome ein reticuläres Maschenwerk nachweisbar, in das die nach Kern- und Plasmaverhältnissen stark wechselnden Zellen ohne Unterschied organisch einbezogen sind (Abb. 2b). Verlauf und Dichte der Fasern machen dabei eine Unterscheidung dieses Fasergerüsts von dem lockeren und weitmaschigen Bau des gesunden Markes möglich. Dieses reticuläre Faserstroma ist in grundsätzlich gleicher Form und Beziehung zu den neoplastischen Parenchymzellen sowohl in typischen, ausdifferenzierten Plasmocytomen im engeren Sinne als auch in den atypischen Myelomen vorhanden und auch im Phasenkontrastbild der Nativschnitte zu

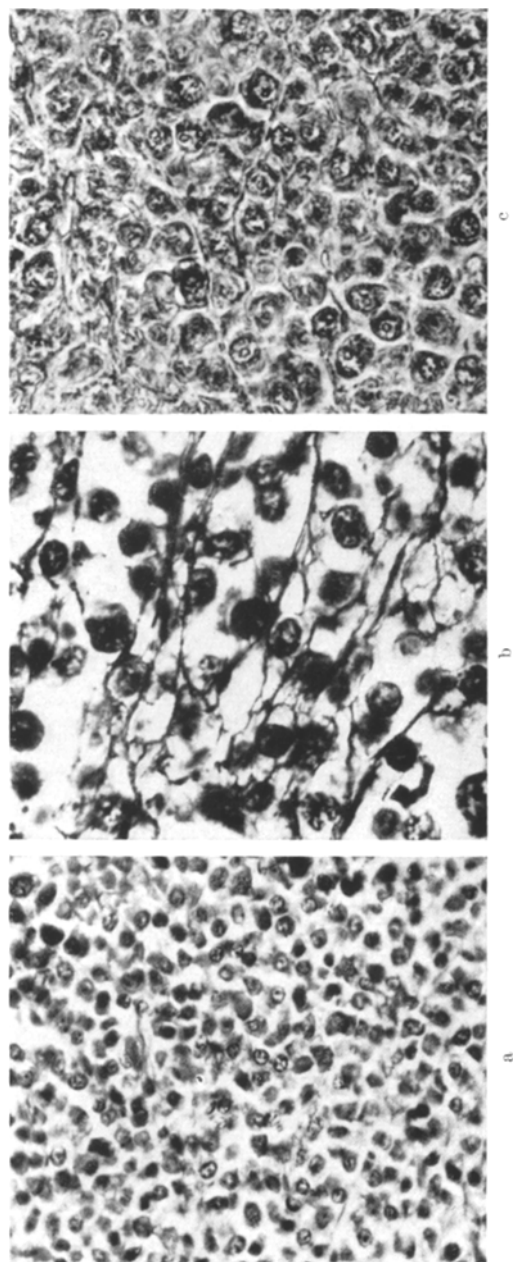


Abb. 2 a—c. Typisches Plasmocytom, S.-Nr. 637/51, 55 Jahre, männlich. a Hamatoxylin-Eosin, 450mal. Ungeordnete Plasmazellwucherung. b Versilberung, 1000mal. Organische Einbeziehung der Geschwulstzellen in das charakteristische reticuläre Stroma. c Ungefärbtes Präparat, 450mal. Nachweis der reticulären Struktur im Plasmenkontrastbild.

erkennen (Abb. 2c). Da es den Aufbau der extramedullären, vielleicht nicht prinzipiell als Metastasen zu wertenden, Myelomknoten in gleicher Weise kennzeichnet, sehen wir in diesem argyrophilen Fasernetz eine zwar stromabedingte, aber charakteristische histomorphologische Struktur des Myeloms, die auch die atypischen „myeloblastösen“ Myelome grundsätzlich als Plasmazellgeschwülste zu bestimmen gestattet. Damit aber ergibt sich für die Histogenese der Myelomzelle eine nicht zu übersehende Parallele zum Baumerkmal des RS. Bei konstanter Struktur seines Stromas, welche die histologische Bestimmung retothelialer Prozesse überhaupt erst ermöglicht, können also, wenn wir alle bisher besprochenen Veränderungen einbeziehen, sehr verschiedene proso- und anaplastische Differenzierungen des retothelialen Parenchyms erfolgen.

Schon LOWENHAUPT war für eine histiocytäre und in den Uferzellen einsetzende Bildung plasmazelliger Myelomzellen in der Milz eingetreten. Auch JAMBON, CHAPTAL und CAZAL beobachteten bei der bioptischen Untersuchung eines Lymphknotens von einer Hepatosplenomegalie (65 Jahre alte Frau mit 24% Plasmazellen im Sternalmark) eine Aktivierung, Mobilisierung und Umformung retothelial-histiocytärer Elemente in Plasmazellen. Wenn nun OLIVEIRA (b) und auch ENGELBRETH-HOLM die Plasmazellen im Fasernetz retothelialer Wucherungen mit einer lokalen Entstehung erklären wollen, dann wird es sich auch dabei wahrscheinlich mehr um retotheliale Plasmocytome als um ein entsprechend differenziertes Retothelsarkom gehandelt haben, weil auch die maligne reticulumzellige Neoplasie wegen der dysplastischen Entartung nicht mehr qualitativ differenziert sein kann; wir haben das oben schon näher begründet.

Mit der Feststellung der grundsätzlich retothelialen Genese myelomartig wuchernder Plasmazellen entfällt die aus ihren Zellvariationen retrograd leicht zu verstehende frühere Auffassung der Plasmocytome als myeloblastische (ROSENTHAL und VOGEL, SLAVENS), lymphocytäre (EWING, DUBOIS-FERRIERE) und megakarioblastische (ERF und HERBUTT, CANALE, GUNN und MAHLE) Tumoren; die sog. erythroblastischen Myelome (RIBBERT, FROBOESE, SMITH und SILBERBERG, SNAPPER, TAYLOR) sind nach der von FROBOESE lebenswürdigerweise gewährten Einblicknahme in seine Originalpräparate mit großer Wahrscheinlichkeit durch ähnliche segmentierte Kernstrukturen der Erythroblasten fehlgedeutete reifzellige Plasmocytome gewesen.

Der histomorphologisch erbrachte Nachweis der engen formal-genetischen Beziehungen der neoplastischen Plasmazellen zum RS ermöglicht auch in gewissem Sinne eine Deutung der bei Plasmazellwucherungen wiederholt beschriebenen hyperglobulinämischen Symptomentrias, die meist als Folge und weniger als Ursache des Plasmocytoms gewertet wird. Einige Beispiele aus der funktionellen Pathologie des RS erweisen aber seine Beteiligung am intermediären Stoffwechsel als Eiweißbildner.

Das postnatal am intermediären Stoffwechsel orientierte RS ist nach BUENO und SIMONIN Angriffspunkt und Ort humoraler immunbiologischer Vorgänge. KOLOUCH, GOOD und CAMPBELL fanden bei fortschreitender Sensibilisierung von Kaninchen gegen Streptokokken neben einer Reticulumhyperplasie auch eine Plasmocytose des Knochenmarkes, auf die sie die Hyperglobulinämie der Tiere

zurückführen. Das Schwartzman-Phänomen unterbleibt bei Speicherungsblockade des RS sensibilisierter Kaninchen (BEESON), und FAGRAEUS beobachtete gleichfalls beim Kaninchen eine erhebliche Reticulumzellvermehrung sowie deren plazmazellige Umwandlung unter Anstieg des Antikörpertiters. APITZ glaubte eine retheliale Bildung der Plasmocytomzellen auch deswegen ausschließen zu dürfen, weil bei den Reticulosen bis dahin keine Bluteiweißveränderungen beschrieben worden waren; aber die von WALDENSTRÖM inaugurierte Makroglobulinämie z. B. ist auch an eine Hyperplasie medullärer Reticulumzellen mit Vacuolisierung in Kern und Plasma gekoppelt und geht mit einer monocytär-plazmazelligen Verschiebung des Blutbildes einher (HORSTER).

Alle diese klinischen und experimentellen, funktionell an das RS gebundenen Beobachtungen können die histomorphologisch belegte retheliale Abstammung wuchernder Plasmazellen nur stützen. Ein gewisser Hinweis für die genetischen Beziehungen wahrscheinlich auch der nur hyperplastisch vermehrten Plasmazellen zum RS im erweiterten Sinne, also im Bereich der Entzündungen, zu den lokalen gefäßgebundenen Indifferenzonen mit bekannt histiocytärer Differenzierung, ergibt sich auch aus dem experimentellen Nachweis der an das RS gebundenen, oft mit Vermehrung der Plasmazellen einhergehenden Antikörperbildung, die an jene Globuline verankert ist, die paraproteinämisch das  $\gamma$ -Plasmocytom charakterisieren.

## 2. Plasmazellenleukämie.

Die für das Plasmocytom allgemein nachgewiesenen Beziehungen zum ortsständigen RS im erweiterten Sinne sind für die extramedulläre Ausbreitung der Plasmazellenleukämie noch zu verifizieren.

Vielleicht als Ausdruck der erschwerten Eliminierung syncytial-fibrillär gewucherter Zellen in die Blutbahn weist auch die Plasmocytose häufig nur ein relativ leukämisches Blutbild auf. Der extramedulläre Ausbreitungsmodus entspricht wohl dem der Myelose, weshalb APITZ (a) auch hierfür ortsbezogene Wucherungen ausschließt; die gleiche Leukämieform sollte sonst auch ohne medulläres Myelom vorkommen. Nun sind tatsächlich Fälle ohne Markbeteiligung (ASKANAZY und DUBOIS-FERRIERE) oder mit nur geringer diffuser Markbeteiligung beschrieben worden (PATEK und CASTLE, REITER und FREEMAN, LOB, JEQUIER-DOGE und REYMOND) sowie primär extramedullär lokalisierte Myelome (JÄGER, RUBINSTEIN u. a.), so daß das multiple medulläre Plasmocytom nicht grundsätzlich Ausgangspunkt einer auf dem Blutwege erfolgenden leukämieartigen Kolonisierung sein muß. Das ergibt sich auch daraus, daß die chronisch verlaufende Plasmocytose vorwiegend formal typische Plasmazellen aufweist, während die Myelome in der Mehrzahl aus solchen Zellen bestehen, deren plazmazellige Natur allein cytologisch nicht zu bestimmen ist. Gerade die atypischen Myelome sind ja cytomorphologischer Ausdruck

einer malignen Entdifferenzierung des Geschwulstgewebes und daher, wie alle typisch geweblichen sarkomatösen Wucherungen, nicht zu einer hämatologisch faßbaren leukämieartigen Metastasierung befähigt, so daß vielleicht nur die reifzelligen Plasmocytome leukämisch absiedeln, wobei ihr knotiger Bau in eine diffuse, nicht histioide Wucherung wechselt, die auch APITZ anerkennt.

Aus der retothelialen Entwicklung neoplastischer Plasmazellen im Myelom ist wegen der unklaren Ätiologie der Tumorbildung an sich noch kein Rückschluß auf eine vielleicht ähnliche physiologische Plasmazellentstehung erlaubt. Es darf hier aber darauf verwiesen werden, daß CURLETT und MAGISTRETTI bei der Polyarthritiden eine Vermehrung der medullären Plasmazellen neben einer reticulo-plasmacellulären Hyperplasie in Milz und Lymphknoten beobachten konnten. PARSONS fand bei bestrahlten Tumormäusen eine Wucherung von Reticulumzellen und eine Vermehrung der mit ihnen in Kontakt befindlichen Plasmazellen. DUBOIS-FERRIERE, der den lymphatischen Charakter auch der gewucherten Plasmazellen vertritt, stellte im Tierexperiment eine Tuschespeicherung auch durch Plasmazellen fest, die unseres Erachtens doch für ihren histiocytären Charakter spricht, der auch aus der Speicherung des fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesenen Stilbamidins in den Zellen entsprechend behandelter Myelome hervorgeht (SNAPPER, SCHNEID und KURNICK).

Diese funktionell histiocytäre Natur der Plasmazelle und die retotheliale Struktur gerade auch der feingestaltlich typischen Plasmocytome machen die Annahme heterotoper retothelial-plasmacellulärer leukotischer Herde viel wahrscheinlicher, als sie analog für die reticuläre Myelose in Einzelbeobachtungen nachweisbar wurde. Es erscheint uns daher nicht so abwegig, wenn HOLLE bei einer plasmacellulären Leukose äußerst enge Beziehungen der Plasmazellen zu den Uferzellen der Sinusoide der Lymphknoten nachweisen und deren Verhaftung am histiocytären Reticulum besonders in der Umgebung kleiner Gefäße belegen konnte. Inwieweit solche genetischen Beziehungen für die extramedulläre Zellbildung bei einer durch plasmazellähnliche Formanomalien gekennzeichneten Leukose (MUNDT und SCHAEDE 17% von 523 000 Leukocyten) bestanden, läßt sich nicht mit Sicherheit beurteilen, weil Knochenmark, Leber und Lymphknoten nur biotisch untersucht werden konnten; die Zellveränderungen wurden als eine vom lymphatischen Reticulum ausgehende Leukämie gedeutet. Die von KLÜCKEN und PREU mitgeteilte Beobachtung einer offenbar zunächst in der Haut beginnenden, dann autoptisch auch in Milz, Lymphknoten und geringer in Leber und Knochen, mark festgestellten Reticulose war eindeutig plasmacellulär orientiert.

Leider liegen bis heute keine weiteren Untersuchungen in dieser Richtung vor, zumal hier auch offenbar nur retotheliale Begleitwucherungen auftreten. Bei der klinisch leukämieartigen Erkrankung einer 36 Jahre alten Frau mit uncharakteristischem aleukämischem Blutbild (1% Plasmazellen von 6225 Leukocyten) fanden RITCHIE und MEYER autoptisch retotheliale Proliferationen in Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Leber neben einer besonders im Knochenmark ausgedehnten plasmazelligen Infiltration; histomorphologisch waren keine Beziehungen zwischen den beiden Zellwucherungen nachzuweisen gewesen, so daß hier nur eine koordinierte Reaktion des Reticulums angenommen werden darf.

*E. Erythrose.*

Bei der Durchsicht der anatomischen Befunde, die bei der akuten Erythroblastose [DI GUGLIELMO (a)] und bei der seltenen chronischen Erythroblastose des Erwachsenen (HEILMEYER und SCHÖNER, DI GUGLIELMO und QUATTRIN) erhoben wurden, findet sich häufiger eine Evolution einzelner Provinzen oder auch des gesamten RS vermerkt (PARADISO und REITANO, QUATTRIN, PITTALUGA, ROMEO). Diese sich wiederholenden Angaben erwecken im Zusammenhang mit der eigenen Beobachtung einer chronischen Erythroblastose [FRESEN (e)] auch deshalb die Aufmerksamkeit des Histomorphologen, weil es sich hierbei um Mitteilungen aus den letzten Jahren handelt, während der sich unsere Kenntnisse vom histomorphologischen Aufbau und den vielfachen funktionellen und morphologischen Äußerungen des RS erweitert und vertieft haben.

Im fetalen Bereich der Hämopoese tritt der kernhaltige Erythroblast als erste Blutzelle ubiquitärer mesodermaler Genese auf. Für die Reifungsstörung der Erythropoese bei der perniziösen Anämie nimmt HAENEL auf Grund intravitaler Knochenmarksuntersuchungen eine Megaloblastenbildung aus undifferenzierten Reticulumzellen an. Diese cytomorphologische Deutung dürfte auch deshalb interessieren, weil MICHELAZZI in Markkulturen der Perniciosa eine Ausreifung der Megaloblasten zu Normoblasten beschrieben hat. HEILMEYER trat für eine mesodermale Erythropoese auch bei der chronischen Erythroblastose des Erwachsenen ein; er konnte sich in dieser Hinsicht aber nur auf das cytomorphologische Bild des Sternal- und Milzpunktates stützen, weil eine histologische Auswertung der mit SCHÖNER gemachten Beobachtung aus äußeren Gründen nicht vollständig sein konnte. BIRKLE fand bei einer atypischen chronischen Erythroblastose auch im Leberpunktat Zellformen, die er als Übergangsbilder der Reticulumzellen zu Zellformen der erythropoetischen Reihe deuten zu können glaubte. Diese vorwiegend auf cytologischen Untersuchungen basierende Ansicht wird nachdrücklich von DI GUGLIELMO (a) vertreten, der sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Erythroblastose erythropoetisch differenzierte Hyperplasien des RS besonders in Knochenmark, Milz und Leber beschrieb; er wies auch darauf hin, daß ganz ähnliche histologische Veränderungen bei der Hühnerleukose vorkommen, die in letzter Zeit besonders von GUERIN (1947) an 304 Passagen auch feingeweblich untersucht worden ist. Diese Arbeit wurde uns aber erst nach Veröffentlichung unserer chronischen Erythroblastose bekannt. Bei der erythroblastischen Hühnerleukose tritt zuweilen auch eine reine oder mit leukämischen Erscheinungen gekoppelte Reticulose auf, wodurch ein weiterer Anlaß für den Versuch der Klärung der Histogenese der Erythroblastose des Menschen gegeben war.

*1. Reticuläre Erythroblastose.*

Als wir dieser Frage auf Grund der beobachteten chronischen Erythroblastose des Erwachsenen (56 Jahre, männlich, S.-Nr. 228/46) nachgingen, war uns nur die erste von HEILMEYER und SCHÖNER mitgeteilte Beobachtung einer chronischen Erythroblastose des Erwachsenen bekannt, da die zweite derartige Veröffentlichung von DI GUGLIELMO und QUATTRIN uns auch im Referat leider nicht vorlag und eine ältere



Mitteilung von BENEDETTI histomorphologisch unsicher war. Das feingewebliche Gesamtbild der Erythroblastose schien sich durch unsere Untersuchungen im Hinblick auf seine vermuteten Beziehungen zum RS, wie wir glauben, zu vervollständigen. Bei den mit der Silberimprägnation vorgenommenen Untersuchungen, besonders auch der nach leukämischem Vorbild vorhandenen extramedullären, vorwiegend knötchenförmigen Erythroblastenherde, wurden überraschend die engen Beziehungen zwischen Reticulumzellen und -fasern und den verschiedenen kernhaltigen Entwicklungsstufen der roten Blutkörperchen nicht nur im Knochenmark als dem wahrscheinlichen Ort primär fehdifferenzierter leukämischer Erythropoese deutlich, sondern sie ließen sich mit gleicher Methodik auch in den Sinusoiden der Leber, im Reticulum der Milz und der befallenen inneren Lymphknoten sowie in den heterotopen Herden des Fettgewebes am Nierenhilus verfolgen. Bei dieser Aktivierung des RS war das Gefäßendothel wiederum im Gegensatz zu den reticulären Uferzellen unbeteiligt geblieben; wir sehen darin einen weiteren Grund für die Ausschließung der gewöhnlichen Endothelzelle auch aus dem erweiterten RS. Die autochthone erythroblastisch differenzierte Zellbildung reticulär-histiocytärer Genese wurde weiterhin deutlich in der Feststellung, daß die gleichen Zellherde besonders perivascular und vereinzelt auch subendothelial in der Gefäßwand auftraten, also an den — im erweiterten Sinne zum RS gehörenden — Orten noch undifferenzierter, nachweislich multipotenter Keimlager, deren differenzierte Entwicklung bei den anderen, schon besprochenen reticulären Hämoblastosen belegt ist. Mit der histologischen Sicherung des systembezogenen Charakters der Erythroblastosen erhalten die zitierten früheren Beobachtungen wohl noch eine gewisse nachträgliche Bedeutung für die Klärung der autochthonen leukämieartigen und dann auch extramedullären Erythroblastenbildung aus einer jeweils ortsständigen bis dahin unbekannten Stammzelle.

Neben die für jede Beobachtung neu zu sichernde reticuläre Myelose und Lymphadenose und die schon im physiologischen Bereich durch Mauserung des RS bedingte reticuläre Monocytopoese tritt somit die reticuläre Erythroblastose als eine den Leukämien im weiteren Sinne parallele neoplastische Blutzellwucherung.

Es ist aber noch unbestimmt, ob auch bei den anderen Formen der Erythroblastose nur koordinierte oder genetische reticulumzellige Veränderungen vorliegen. DI GUGLIELMO (b) glaubte zwar auch für die akute Erythroblastose eine ortsständige, aber ortsfremde Bildung unterschiedlich differenzierter kernhaltiger roter Blutzellen annehmen zu können; aber erst in jüngster Zeit konnte ROMEO ähnliche Vermutungen von STODTMEISTER, BIANCHI, BUFANO u. a. auf Grund der histo-

logischen Auswertung einer akuten Erythroblastose wahrscheinlich machen, wenn auch die Methode zur Darstellung retothelialer Veränderungen, auch von DI GUGLIELMO, leider nicht angewandt worden war. Die im Hinblick auf die Histogenese ortsfremder Leukämieherde mehrfach betonte Aktivierung des RS kann, und das sei hier noch einmal ausdrücklich betont, nicht auf alle leukämischen Prozesse verallgemeinert werden.

Die terminal zunehmende Tendenz eines leukämischen Prozesses in Richtung auf ein histioides Wachstum führt auch bei der Erythroblastose zu einem Rückgang der Mobilisierung der dysplastisch werdenden Zellen; so fanden sich in unserer Beobachtung ante exitum nur noch 1900 kernhaltige Blutzellen, die ausschließlich weitgehend undifferenzierten Erythroblasten entsprachen. Ob ein grundsätzlich aleukämischer Verlauf der chronischen Erythroblastose eintreten kann, die wie andere chronische, wenigstens gestaltlich reifzellige Leukämieformen den physiologischen Ausschwemmungsverhältnissen nähersteht, ist vorerst nicht bekannt; er wird aber durch die Mitteilung einer aleukämischen erythroblastischen chronischen Milzschwellung von RAILLIET und GINSBOURG und nach dem Auftreten nicht allgemein anerkannter Erythroblastome (GRÖGLER, VAN GOOR, ARNHOLDT, ROHR) wahrscheinlich. Durch den kataplastisch bedingten Rückgang der Differenzierungsfähigkeit der reticulären Erythroblastose kann eine diagnostische Einordnung der Zellen unmöglich werden; so war im terminalen Erythroblastenschub unserer Beobachtung die reticuläre, nur noch als Par erythroblast zu bezeichnende Blutzelle auch für HEILMEYER dem Myeloblasten kaum unterscheidbar ähnlich geworden. Aus solchen Fehldeutungen heraus war wahrscheinlich zunächst auch FURTH für eine lymphatische Natur der Hühnerleukose eingetreten.

Die *Polycytämie* gehört im weiteren Sinne auch zur Gruppe der autonomen Erythroosen, die wir von den nur reaktiven Erythrämien abgrenzen [FRESEN (e)]. Es handelt sich hier aber um eine reifzellige Vermehrung, so daß sich von der gestaltlichen Betrachtung her eine Parallele zu der chronischen Myelose, Lymphadenose, Plasmocytose und Monocytose ergibt. Für die zukünftige histologische Abgrenzung erythrotischer Krankheitsbilder muß betont werden, daß auch bei der Polycytämie extramedulläre Erythroblastenherde angetroffen wurden (HUTCHINSON, HAMILTON, HIRSCHFELD, VASATURO); sie werden ebenso wie andere heterotope leukämische Infiltrate als hämatogene Absiedelungen aus dem Knochenmark erklärt.

## 2. *Erythroreticulose.*

Im Rahmen der Betrachtung der postfetal möglichen, auch extramedullären retothelial-leukämischen Hämoopoese darf noch auf eine Mitteilung von PASTEUR und Mitarbeitern hingewiesen werden. Bei einem 56 Jahre alten Manne bestand seit 11 Jahren eine Polycytämie,

die 5 Wochen vor dem Tode in eine Anämie mit absoluter Thrombopenie umschlug; im leukopenischen Blut wurden neben myeloischen Zellen auch Formen vermutlich reticulären Ursprungs sowie zahlreiche Erythroblasten gefunden. Die Sektion ergab eine ausgedehnte Reticulose in Milz, Leber, Lymphknoten und Niere, bei der gleichzeitig in Leber und Milz gemischte erythromyeloische Infiltrate vorhanden waren. Bei kritischer Beurteilung könnte hier von einer lokalisatorisch zu wertenden Kombination im Sinne einer Erythroreticulose gesprochen werden. Diese Deutung ist nicht so unwahrscheinlich, weil auch VAHLQUIST (1 Jahr altes Kind mit 87% Erythroblasten im Ausstrich) bei einer akuten Erythroblastose Reticulumzellwucherungen in Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Leber, Lunge und Haut autopsisch nachgewiesen hat.

#### *F. Polyblastose.*

Im Anschluß an die kritische Besprechung und Deutung der reticulären Hämoblastosen muß hier zur Vervollständigung noch die polyblastische Reticulose erwähnt werden.

Bei einem 21 Jahre alten Mann fand LÜBBERS eine ausgedehnte Wucherung des RS mit Einschluß der gefäßgebundenen Keimschichten; besondere Veränderungen zeigten sich in der Bildung myeloischer, lymphatischer, monocytärer und erythroblastischer Elemente sowohl im unreifen als auch im ausgereiften retothelialen Gewebe mit einer Ausschwemmung der undifferenzierten Formen in die Blutbahn. Die vermuteten genetischen Beziehungen wurden durch die Darstellung der reticulären Struktur des Muttergewebes geklärt. Später haben noch, zunächst von klinischen Gesichtspunkten aus, CHEVALLIER und BERNARD und dann CAZAL auf diese „leucose dysarchique“ aufmerksam gemacht.

Diese nur bei LÜBBERS objektivierten Befunde lassen sich zwanglos nur dahingehend deuten, daß das RS des ausgereiften Organismus zum Ausgangspunkt qualitativ und quantitativ unterschiedlich ausgerichteter neoplastisch-leukämischer Blutzellwucherungen werden kann. Damit ist wohl, formal gesehen, eine aus der Geschwulstpathologie nicht unbekannte Parallele zur frühfetalen Gewebs- und Blutzellentstehung gegeben.

### **III. Abgrenzung der gewöhnlichen Leukosen gegen die retothelialen Hämoblastosen.**

Wenn in den vorhergehenden Abschnitten (II A—F) auf die Kombinationen verschiedener Leukosen mit einer mehr oder weniger ausgedehnten Wucherung des RS vor allem in genetischer Hinsicht hingewiesen wurde, so kann damit *nicht vorbehaltlos eine retotheliale Genese für alle leukämisch wuchernden Blutzellen verallgemeinert werden*. Das ergibt sich schon aus der Tatsache, daß auch bei den einfachen

Leukosen zuweilen mehr umschriebene Reticulumzellwucherungen angetroffen werden, so daß zwar topographische Beziehungen gegeben sind, aber jede Komponente allein sich hämatologisch äußern kann. Es handelt sich dabei um nicht genetisch, aber lokal an die leukämischen Veränderungen gekoppelte, vielleicht auch nur reaktive Proliferationen des Retothels im Sinne der Myelo-, Lympho-, Plasm- und Erythroreticulose. Das zufällige Auftreten einer Leukose bei einem Retothelsarkom oder umgekehrt ist damit nicht gemeint; hier bestehen zwei selbständig auftretende, von einander unabhängig ablaufende Erkrankungen. Andererseits kann die bis zum Bilde einer Reticulose führende Begleitwucherung im Rahmen der leukämischen Grunderkrankung auch sarkomatös entarten. *Formalgenetisch zu wertende retotheliale Leukosen liegen zunächst nur in einzelnen Beobachtungen vor*; sie zeigen aber, wie die histologische Untersuchung des leukämischen Gesamtbildes seine Histogenese klären und cytomorphologische Deutungen sichern kann.

Für die Mehrzahl der gewöhnlichen, cytologisch differenzierten oder auch atypischen Leukosen beruht die zunächst an den Blutweg sich haltende Absiedelung auf einer kolonisatorischen Verbreitung der primär im ortsüblichen Milieu wuchernden Blutzellen. Die scheinbare heterotope Systematisierung ist daher nur Ausdruck der Wiederholung einer für die jeweilige Leukose gleichbleibenden Absiedelung; sie gilt ebenso für den leukämischen Verlauf wie für das aleukämische Bild, das wegen der hämatogenen Verschleppung der Zellen aus den Orten primärer Wucherungen im eigentlichen Sinne niemals völlig aleukämisch sein kann. Wir können deshalb und auf Grund eines Vergleiches der heterotopen Herde bei leukämischem und aleukämischem Verlauf der von uns durchuntersuchten 66 Leukosen mit den zugehörigen Blutbildern mit ROHR nicht völlig dahingehend übereinstimmen, daß allein das Ausmaß der Absiedelungen ausschließliche Ursache einer leukämischen Verlaufsform sei, zumal bei gleichem anatomischem Substrat die Leukose aus unbekannten Bedingungen ebenso aleukämisch verlaufen kann. Das Maß der quantitativen Blutbildverschiebung hängt offensichtlich mehr von der Art der Blutzellwucherung ab, weil gerade dann die Leukämie sich oft nur sub- oder aleukämisch äußert, wenn sie einen mehr histioiden und damit histomorphologisch häufig sarkomartigen Charakter annimmt, der nicht nur die Mobilisierung, sondern auch eine cytologische Differenzierung der Zellen erschwert oder verhindert. Als eindeutiges Beispiel sei auf das grundsätzlich aleukämische Verhalten des Retothelsarkoms im Gegensatz zur fakultativ leukämischen Reticulose, des Lymphosarkoms zur chronischen Lymphadenose und des atypischen Plasmocytoms zur reifzelligen

Plasmocytose verwiesen. Die Lokalisation der Absiedelungen der gewöhnlichen Leukämien, speziell der formal ausdifferenzierten chronischen, kann aber kaum hinreichend nur mit dem Stranden und Versacken der Zellen mit dem langsamen Blutstrom in den Sinusoiden erklärt werden. Wenn APITZ (a) dieses Verhalten mit der doch ungewöhnlichen hämatogenen Metastasierung eines Carcinoms in die Sinusoide vergleicht, dann kann auch in diesem Falle eine Ausnahme nicht zur Regel erklärt werden. Das präjudizierte Primat einer zunächst grundsätzlich knotigen Hämoblastose, wie es beispielhaft von APITZ im plasmazelligen Myelom gesehen wurde, erleichtert zwar die Deutung der gelegentlich wechselnden ortsungewöhnlichen Absiedelung der Leukämiezellen als Metastase. Es muß aber nicht nur für das angezogene Beispiel der Korrelation Myelom-Plasmazellenleukämie hypothetisch bleiben, weil, wie unter Abschnitt II D ausgeführt, die plasmazellige Leukose nur zu weniger als einem Drittel der autoptisch verifizierten Fälle von knotigen Markgeschwülsten begleitet wird, das Lymphosarkom nicht erkennbar hämatogen absiedelt und die anaplastischen Myelosen offensichtlich erst im Ablauf der Ausbreitung zu heterotopen knotigen Wucherungen führen. Auch darf nicht übersehen werden, daß einmal der Morphologe nicht immer das anatomische Vollbild der Leukosen mit seiner systemartigen Generalisierung antrifft, und daß zum anderen gerade die von der Regel abweichenden Ausbreitungen überwiegend bei den nicht nur cytologisch abartigen, sondern auch histomorphologisch malignen und deshalb akut verlaufenden Leukosen angetroffen werden. Die leukämische Kolonisierung homologer Leukosen als hämatogene Erfüllung des potentiellen Lebensraumes der jeweiligen Blutzelle darf nicht in dem Begriff der zweifellos über die Blutbahn hinausgehenden Metastasierung sarkomartiger Leukosen aufgehen, auch nicht bei Berücksichtigung der Tatsache, daß das Blut normaliter ein Wanderewebe ist. Die Annahme besonderer Milieuverhältnisse in den Sinusoiden des RS will uns für die Deutung der Absiedelungsform näherliegend scheinen, weil ja auch im physiologischen Bereich der spätfetalen Hämopoese bis zur Geburt hin an den gleichen Stellen Blutzellbildungsherde bestehen, die bereits als definitive Hämopoese gleichfalls keine Beziehungen mehr zur geweblichen Blutzellentstehung haben.

Anlage und Form der extramedullären Herde können auch die Klassifizierung cytologisch nicht eindeutiger Paraleukoblastosen erleichtern, die wir in einer Beobachtung auf Grund des anatomischen Gesamtbildes als eine Paramyeloblastose bestimmen konnten. Bei fehlenden oder auch übereinstimmenden cytomorphologischen Merkmalen kann z. B. auch die nosologische Abgrenzung zwischen Reticulose und generalisierendem Retothelsarkom [GOLDZIEHER und HORNICK, BENECKE (b),

SCHABAD und WOLKOFF, AHLSTRÖM (c), SACKS, SYMMERS und HUTCHESON, GLOGGENGIESSER, SAINI), den knotigen Wucherungen der Lymphadenose und dem Lymphosarkom und zwischen der Plasmazellenleukämie und dem diffusen Plasmocytom nur bei Beachtung des anatomischen Gesamtbildes mit hinreichender Sicherheit erfolgen. Die qualitative Wertung der myeloisch-leukämischen Veränderung ist dagegen nicht so schwierig, weil offenbar infolge der längeren physiologischen Entwicklungsreihe mehrere und in sich gestaltlich doch ziemlich gleichbleibende Formen auftreten; die Entartung ist hier oft eindeutiger cytomorphologisch zu erkennen, als aus dem histologischen Bilde der ausgesprochen diffusen Wucherung abzulesen. Der Ausbreitungsmodus bleibt bis auf sarkomatöse Variationen im allgemeinen gewahrt. Auf Grund der Auswertung unseres Leukämiematerials [FRESEN (f)] sind wir der Ansicht, daß die homologen Leukosen sich als eine auf Zwischenstufen verbleibende oder auch gestaltlich ausdifferenzierte Variante der physiologischen Blutzellreifung entwickeln, während die heterologen Formen kataplastisch auf die spätfetal determinierten Stammzellen zurückgreifen. Die Paraleukoblastosen machen davon keine Ausnahme; auch ihr anatomisches Substrat ist zunächst nur Ausdruck einer hämatogenen Ausbreitung der am physiologischen Ort wuchernden Blutzellen.

Mit der auch histologisch zu verfolgenden, häufig erst terminal einsetzenden malignen Entartung der Leukämie ist eine Entdifferenzierung verbunden; die bis dahin in der homologen Wucherung noch vorhandenen Reste einer leukämisch abgewandelten Differenzierungsmöglichkeit werden von einer malignen Neoplasie (Chlorom, Lymphosarkom, atypisches Plasmocytom, Retothelsarkom) nicht mehr verwirklicht. Die Annahme von Übergangsformen kann hier die Klärungsversuche nur komplizieren, weil wir gerade aus der experimentellen Tumor- und Leukoseforschung die sprunghafte, vielleicht auch mutativ bedingte Entstehung neuer Zellen unter sehr unterschiedlichen ätiologischen Bedingungen kennen. So mußte die Propagierung hypothetischer Stammzellen die Deutung nicht nur der abartigen Leukosen, sondern auch der leukämischen Monocytose erschweren.

Die histomorphologischen Untersuchungen monocytär charakterisierter Leukosen führte zu einer Unterscheidung der Monocytose (Typ Schilling) von der monocytoiden Paramyeloblastose (Typ Naegeli). Das anatomische Substrat der eigentlichen Monocytenleukämie liegt in der Reticulose, die bei entsprechender Differenzierung als leukämische, primär histohomologe Äußerung der durch Mauserung des RS erfolgenden physiologischen Monocytopoese anzusehen ist. Damit war erwiesen, daß das RS sowohl unter physiologischen als auch pathologischen

Bedingungen hämopoetische Funktionen besitzt bzw. noch verwirklichen kann, die ihm als dem schon spätfetal funktionell umgestellten, morphologisch eindeutig zu bestimmenden Rest des blutzellbildenden Mesoderms in beschränktem Ausmaß geblieben sind. Die Konstanz seines geweblichen Bauprinzips in Gestalt der argyrophilen Faserstruktur ermöglichte erst die Erkennung retothelialer Veränderungen und wurde die Grundbedingung für den Versuch der Erfassung einer retothelialen Blutzellbildung im ausgereiften Organismus zunächst unter pathologischen Verhältnissen. Die Schwierigkeit einer Begründung dieser vielfach vermuteten, aber bisher doch nur für einzelne Leukämiearten und Einzelbeobachtungen histologisch bewiesenen genetischen Beziehungen zum RS ergibt sich aus der Tatsache, daß die hämopoetisch ausgerichtete retotheliale Wucherung eine reifzellige Differenzierung nach Art der chronischen Leukosen oft vermissen läßt, und die Reticulose sich nicht obligat hämopoetisch, auch nicht im Sinne der leukämischen Monocytose, äußern muß. Für die gesunde Blutzellregeneration ist eine reticulumzellige Ableitung der ausreifenden Formen nicht bewiesen; sie wäre nach unseren Kenntnissen von dem Ablauf der spätfetalen definitiven Hämpoese auch kaum darzustellen, weil die Zellbildung nach dem Muster der heteroplastischen Entwicklung die Erfassung von Übergangsformen zumindest erschwert. Die autochthone leukämische Wucherung auch im Bereich der heterotopen Herde trifft auch für jene Leukosen zu, die mit einer retothelialen Wucherung assoziiert sind. Diese assoziierte Reticulose charakterisiert vor allem die lymphatische Leukämie als eine mehr organoide Wucherung der verbreiteten lymphoreticulären Matrix. Schon RÖSSLE vermutete hinter dieser Kombination von Parenchym- und Stromawucherung mehr als nur die passive Wiederholung des orthologischen Baumerkmales. Mit der Darstellung der spezifischen Gitterfaserstruktur ihres retothelialen Substrates, durch cytologisch und histologisch verfolgbare Übergangsformen und durch die organische Einbeziehung ihrer Zellen in dieses cytogene Stroma konnten die retothelial-leukämische Monocytose, Myelose, Lymphocytose, Plasmocytose und Erythroblastose, sogar eine Polyblastose gesichert, die atypischen sog. myeloblastischen Myelome als plasmazellig differenzierte retotheliale Neoplasien erkannt und die riesenzellige Komponente der Myeloblastosen wenigstens für eine derartige Beobachtung als hämatologischer Ausdruck einer retothelialen Begleitwucherung nachgewiesen werden.

Wenn anaplastische Zellveränderungen sich mit gebotener Vorsicht auf ein ontogenetisches Vorbild zurückführen lassen, dann wäre dieses für das retothelial-leukämische Geschehen in der frühembryonalen mesodermalen Blutzellentstehung zu suchen. Damit wird verständlich,

daß die retothelialen Hämoblastosen häufig wenig differenzierte, vielfach auch nicht mehr zu klassifizierende Zellformen entwickeln, die dann als monocytäre Stammzellen, monocytoide Paramyeloblasten oder als lymphoide Monocyten angesprochen werden; ihre Nomenklatur spiegelt die Einstellung der Autoren zur Ableitung neoplastisch wuchernder Blutzellen wider, die histomorphologisch jeweils als dysplastische Tochterzellen einer retothelialen Mutterzelle zu sichern wären. Diese unter sich ähnlichen, noch dem multipotenten Gewebe nahestehenden Zellformen sind rein deskriptiv auch als Histiocytomatosen benannt worden (MAGRASSI, VILLANI, MERLI und BRUSCA u. a.). Ihre Bezeichnung als *Hämohistioblastosen* würde ihrer nosologischen Stellung gerechter werden; sie muß leider aber unglücklich bleiben, weil FERRATA seinem Hämohistioblasten eine Oxydasereaktion zuschrieb, die als deutliche funktionelle Differenzierung einer primitiven Stammzelle nicht zukommen kann. Gleiche anatomische Veränderungen und Blutzellformen sind z. B. auch bei der Rinderleukose beobachtet worden (LÜBKE); ihre Einordnung in eine der bekannten Blutzellreihen gelingt nicht mehr, weil die gewebliche Neoplasie durch solche Leukosezellen bestimmt war, die nach Größe, Form und negativem Ausfall der Oxydasereaktion sowie auf Grund ihres häufigen syncytialen Auftretens als neoplastische Reticulumzellen angesprochen werden müssen.

Aus diesen pathologischen geweblichen Veränderungen ließe sich auch der Begriff einer Leukosarkomatose im weiteren Sinne begründen. Nach den dargelegten Untersuchungen vermögen wir aber doch nicht alle wenig oder nicht differenzierte Leukämiezellen als lymphoide Elemente retothelialer Abstammung (TISCHENDORF) anzusprechen. Diese auf cytomorphologischer Ähnlichkeit beruhende Annahme ist zwar für den einzelnen Fall einer retothelialen Hämoblastose feingeweblich gesichert, aber doch für die Mehrzahl gerade auch der atypischen Leukosen vorerst noch nicht belegt worden. Was also für die reticulogenen Leukämien ein neoplastischer Rückschlag in die Ontogenese ist, bleibt für die physiologische Monocytopoese eine Teilfunktion des aus dem Mesoderm spezialisierten RS aus der frühembryonalen Blutzellentstehung.

Es kann somit festgehalten werden, daß postfetal neben der retothelialen Monocytopoese unter den Bedingungen einer leukämischen Blutzellwucherung auch retotheliale Hämoblastosen auftreten, die infolge der offenbar noch fakultativ verifizierbaren Multipotenz des RS sich auch polyblastisch äußern können oder hämatologisch undifferenziert verlaufen. Der teratologische Determinationspunkt der als Rückschlag von der Parenchym- zur Stromawucherung zu wertenden retothelial-leukämischen Hämopoese liegt weit vor dem der gewöhnlichen



Leukosen; diese gehen auch in ihren dysplastischen Formen von spätfetal entwickelten Stammzellen aus. Wir dürfen daher in den retothelialen Hämoblastosen das neoplastisch bedingte pathologische Spiegelbild der orthologischen mesodermalen Blutzellentstehung sehen, deren grundsätzliche Abwegigkeit für den ausgereiften Organismus weniger in der mangelhaft bleibenden Differenzierung als in dem geweblichen Substrat im Sinne einer eigengesetzlichen Neoplasie besteht. Postembryonal besitzt das RS eben vorwiegend dem Stoffwechsel dienende Funktionen und ist damit von seiner fetalen Aufgabe der im Mesoderm verankerten initialen Blutzellentstehung weitgehend abgerückt; diese bleibt rudimentär nur in der physiologischen reticulär-histioocyten Bildung des Blutmonocyten und vielleicht auch der Plasmazelle bestehen. Damit glauben wir das allmähliche Sistieren der spätfetalen, extramedullär nur noch an die Sinusoide des RS gebundenen Blutbildungsherde erklären zu können, weil das bis dahin hämopoetisch pluripotente Mesoderm einen Funktionswandel erleidet.

Das an anderer Stelle [FRESEN (f)] vorläufig erwähnte Schema soll als Abschluß der dargelegten Untersuchungen und kritischen Besprechungen bei methodisch bedingter Vereinfachung und konstruktiv notwendiger Verallgemeinerung die Stellung des RS im Rahmen der orthologischen und pathologischen Hämopoese kennzeichnen (Abb. 3). Es ist nicht Ausdruck eines unbegründeten, nivellierenden Unitarismus. Vielmehr führen die retothelialen Hämoblastosen zu der Aufstellung eines durch das polyblastische RS überbrückten Unitarismus; er betont die Selbständigkeit der nach dem Muster der spätfetalen Hämopoese ablaufenden physiologischen definitiven Blutzellbildung aus isolierten Stammzellen und schließt aus gleichem Grund einen Polyphyletismus aus. Die gestrichelten Verbindungen deuten die nicht ohne weiteres faßbare heteroplastische Entwicklung an, wie sie die fetale Hämopoese beherrscht. Während die nach links gerichteten Pfeile die benignen Wucherungen — bzw. Hyperplasien — der homologen Leukosen anzeigen, sind die nach rechts gerichteten als maligne Neoplasien zu verstehen; sie finden sich daher bei den heterologen und atypischen Hämoblastosen als Ausdruck einer neoplastisch bedingten Kataplasie wuchernder Blutzellen. Aleukämische Reticulose und Retothelsarkom bleiben hämopoetisch indifferent, weil sie als funktionell undifferenzierte homologe und heterologe, lokalisierte oder generalisierende Wucherungen dem primitiven Mesoderm verhaften bleiben.

Während die musterhafte markständige Blutzellbildung aus spät-embryonal determinierten Stammzellen erfolgt, ist die Histogenese der nicht leukämischen extramedullären Hämopoese noch zu klären. LANG,

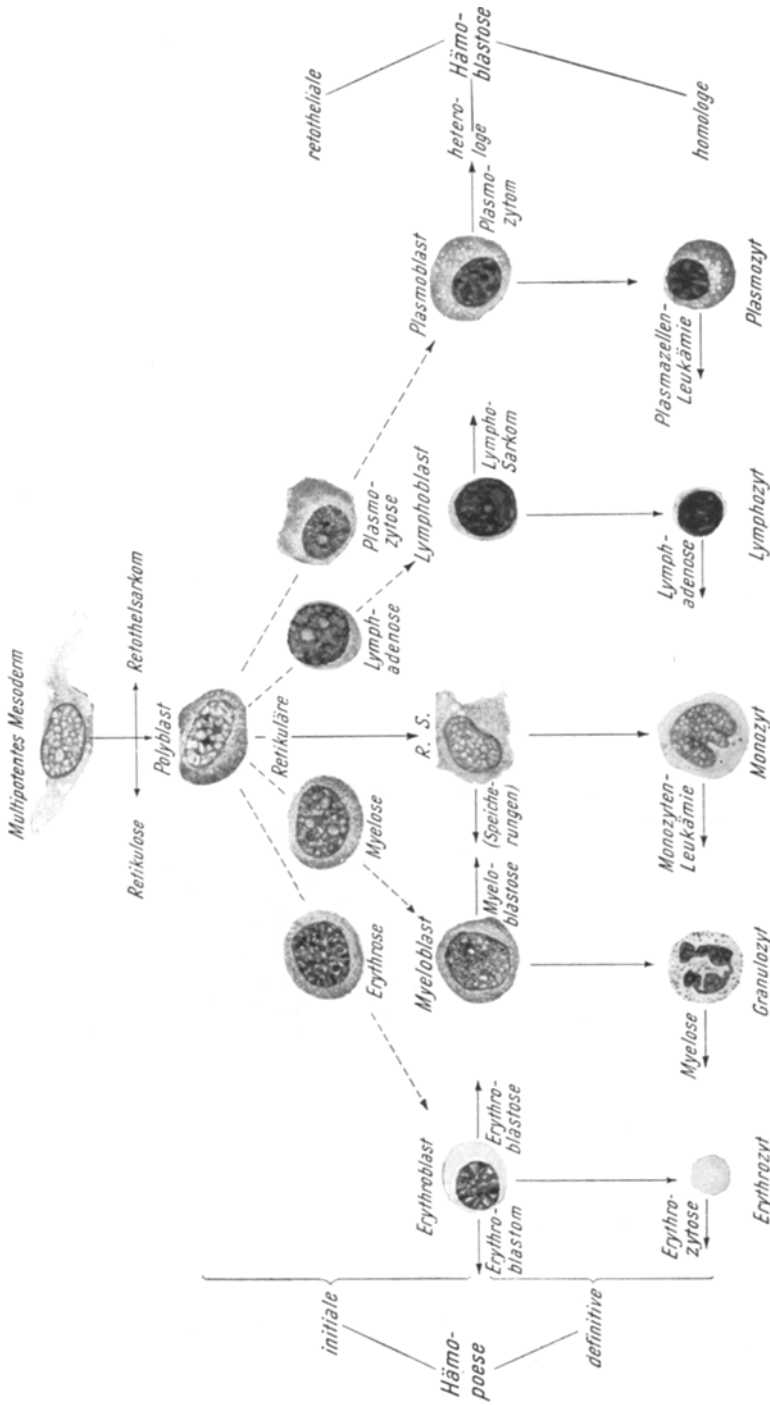


Abb. 3. Orthologie und Pathologie der Hämo-poe-se.

SIEGMUND, PENTIMALLI u. a. haben im Tierexperiment eine ortsständige heterotope Blutzellbildung verfolgen können; sie sei an dieser Stelle nur als Ausblick angedeutet. Da die fetale mesodermale Blutzellentstehung gesichert, eine postfetale retothelial-leukämische Hämo-poese möglich und erwiesen ist, und dem postnatal funktionell abgewandelten RS als dem differenzierten Rest des embryonal multipotenten Mesoderms eine hämopoetische Teilfunktion in der Bildung von Monocyten und wahrscheinlich auch von Plasmazellen bleibt, darf auf Grund der vorerst in 2 Beobachtungen feingeweblich erkannten retothelialen Hämo-poese in spontanen extramedullären Blutbildungs-herden eine Blutzellentstehung aus den Zellen des RS auch im erweiterten Sinne angenommen werden; sie wäre für jede derartige Beobachtung aber erst feingeweblich zu erschließen. Die unterschiedlichen Ansichten in diesem Grenzgebiet zwischen klinisch-cytologischer und anatomisch-histologischer Hämatologie sollten daher nur mit gegenseitig vorsichtiger Kritik zu klären versucht werden.

#### *Zusammenfassung.*

Die allgemein gleichbleibende heterotope Ausbreitung der Leukosen betrifft vorwiegend jene Organe, in denen die fetal-mesodermale Hämo-poese abläuft, und welche wesentliche Abschnitte des retothelialen System beherbergen. Sein Aufbau ist bei funktionell und histologisch begründetem Ausschluß des gewöhnlichen Gefäßendothels und unter Einbeziehung der gefäßgebundenen adventitiellen und subendothelialen Keimschichten charakterisiert durch das Fasernetz der Reticulumzellen. Diese Struktur bleibt sowohl in prosoplastischen als auch anaplastischen Veränderungen konstant; sie wird damit zur Voraussetzung für den Versuch zunächst unter pathologischen Verhältnissen eine retotheliale Blutzellbildung zu erkennen.

1. Da die gewöhnlichen Leukosen auch in ihren heterotopen Herden keine histomorphologisch erkennbaren genetischen Beziehungen zum Retothel aufweisen, kann ihre systematisiert erscheinende Ausbreitung zunächst nur als Ausdruck einer für die jeweilige Leukose typischen Absiedelung gedeutet werden. Die homologen Leukosen entwickeln sich als eine auf Zwischenstufen verbleibende oder auch formal differenzierte Variante der physiologischen Blutzellreifung, während die heterologen Formen kataplastisch auf die spätfetal determinierten Stammzellen zurückgehen. Die Kolonisierung der homologen Leukosen als Erfüllung des potentiellen Lebensraumes der jeweiligen Blutzellart muß daher von dem Begriff der Metastasierung sarkomartiger Leukoblastosen unterschieden werden.

2. Diese autochthone Wucherung gilt auch für jene Leukosen, die mit einer retothelialen Wucherung lokal koordiniert sind. Beide quantitativ wechselnde Proliferationen können sich selbständig leukämisch äußern.

3. Die Reticulose kann zur leukotischen Variante der physiologischen Monocytopoese werden. Damit ist gezeigt, daß das retotheliale System unter physiologischen und pathologischen Bedingungen hämopoetische Potenzen verwirklicht, die ihm als dem Rest des fetal blutzellbildenden Mesoderms verblieben sind. Mit der Darstellung des retothelialen Substrates sowie durch hämatologisch und histologisch verfolgbare Übergangsformen gelang auch der Nachweis einer reticulären Erythroblastose. Weiterhin werden vorerst noch einzelne myeloische und lymphatische Leukosen durch ihre spezifische histologische Struktur genetisch auf ortsständige Anteile des retothelialen Systems zurückgeführt. Nachdem die Myelome als plasmazellig differenzierte retotheliale Neoplasien charakterisiert waren, wurde auch eine plasmocytäre Reticulose beobachtet. Diese retothelialen Hämoblastosen können sich ferner polyblastisch äußern oder undifferenziert verlaufen.

4. Der Determinationspunkt der retothelial-leukotischen Hämopoese liegt vor dem der gewöhnlichen Leukosen. Wir dürfen daher in den retothelialen Hämoblastosen das pathologische Spiegelbild der mesodermalen Blutzellentstehung sehen.

5. Die Sicherung der retothelialen Hämopoese in spontanen ortsgewöhnlichen Blutbildungsherden markähnlichen Gepräges bleibt Aufgabe weiterer histomorphologisch-hämatologischer Untersuchungen.

### Literatur.

- AHLSTRÖM: (a) Beitr. path. Anat. **108**, 169 (1943). — (b) Virchows Arch. **301**, 49 (1938). — (c) Acta path. scand. (Københ.) **10**, 241 (1933). — AKAZAKI u. HAMAGUCHI: Beitr. path. Anat. **103**, 95 (1939). — APITZ: (a) Erg. Path. **35**, 1 (1940). — (b) Virchows Arch. **304**, 65 (1939). — (c) Virchows Arch. **300**, 113 (1937). — ARNHOLDT: Frankf. Z. Path. **57**, 1 (1943). — ASCHOFF: (a) Erg. inn. Med. **26**, 1 (1924). — (b) Virchows Arch. **134**, 11 (1893). — ASKANAZY: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I. — ASKANAZY u. DUBOIS-FERRIÈRE: Helvet. med. Acta **3**, 427 (1942). — BAKALOS: Acta med. scand. (Stockh.) **135**, 99 (1949). — BARTH: Virchows Arch. **256**, 693 (1925). — BASERGA: Haematologica (Palermo) **13**, 481 (1932). — BAYRD: Blood **3**, 987 (1948). — BEESON: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **64**, 146 (1947). — BENECKE: (a) Virchows Arch. **306**, 491 (1940). — (b) Virchows Arch. **286**, 693 (1932). — BENEDETTI: Haematologica (Palermo) **19**, 229 (1938). — BIANCI: Haematologica **20**, 213 (1939). — BIRKLE: Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 428 (1950). — BLUMENFELD: Ann. of Otol. **45**, 436 (1936). — BOCK u. WIEDE: Virchows Arch. **276**, 553 (1930). — BÖHNE u. HUISMANS: Virchows Arch. **283**, 575 (1933). — BOROS u. KORENYI: Z. klin. Med. **118**, 697 (1931). — BRASS: Frankf. Z. Path. **55**, 132 (1941). — BUENO: Arch. of Path. **44**, 635 (1947). — BUFANO:

- Minnesota Med. **39**, 44 (1948). — BYKOWA: (a) *Fol. haemat.* (Lpz.) **43**, 475 (1931). — (b) *Fol. haemat.* (Lpz.) **51**, 96 (1934). — CANALE: *Riv. Clin. med.* **34**, 847 (1933). — CARDINALI e ALFIERI: *Haematologica* (Palermo) **34**, 505 (1950). — CAZAL: *Sang* **17**, 147 (1946). — CHEVALLIER et BERNARD: *Soc. franç. Hémat.* **1943**. — CIONI: *Arch. Pat. e Clin. med.* **18**, 189 (1938). — CRACIUN et URSU: *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **22** (1933). — CURELETTI e MAGISTRETTI: *Haematologica* (Palermo) **33**, 529 (1948). — CUSTER: *Virchows Arch.* **288**, 212 (1933). — CUSTER and SMITH: *Blood* **3**, 830 (1948). — DOWNEY u. NORDLAND: *Fol. haemat.* (Lpz.) **62**, 1 (1939). — DOWNEY, PALMER u. POWELL: *Fol. haemat.* (Lpz.) **41**, 55 (1930). — DUBOIS-FERRIÈRE: *Sang* **19**, 574 (1948). — DUSTIN: *Bull. Acad. roy. Med. Belg.* **3**, 510 (1938). — DUVOIR, POUMEAU et WOLFROM: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **57**, 787 (1941). — ENGELBRETH-HOLM: *Acta path. scand.* (Københ.) *Suppl.* **54**, 49 (1944). — EPSTEIN u. GOEDEL: *Virchows Arch.* **292**, 233 (1934). — ERF and HERBUT: *Amer. J. Clin. Path.* **16**, 1 (1946). — ESSBACH: *Virchows Arch.* **303**, 706 (1939). — EWALD: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 222 (1923). — EWALD, FREHSE u. HENNIG: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 353 (1922). — EWING: *Bull. Amer. Coll. Surg.* **24**, 290 (1939). — FADEM and BIRNIE: *Blood* **5**, 191 (1950). — FAGRAEUS: *Acta haematol.* (Basel) **3**, 127 (1950). — FALKENBERG: *Acta path. scand.* (Københ.) **24**, 1 (1947). — FINE-MANN: *Arch. Int. Med.* **29**, 168 (1922). — FLEISCHACKER: *Erg. inn. Med.* **60**, 508 (1941). — FLEISCHMANN: *Fol. haemat.* (Lpz.) **20**, 17 (1916). — FOA: *Fol. haemat.* (Lpz.) **1**, 166 (1904). — FONTANA: *Haematologica* (Palermo) **10**, 151 (1929). — FOORD, PARSONS and BUTT: *J. Amer. Med. Assoc.* **101**, 1859 (1933). — FORKNER: *Arch. Int. Med.* **53**, 1 (1934). — FRESSEN: (a) *Acta haematol.* (Basel) **6**, 290 (1951). — (b) *Klin. Wschr.* **1946**, 100. — (c) *Virchows Arch.* **317**, 491 (1950). — (d) *Verh. dtsch. Ges. Path.* **1951**, 135. — (e) *Virchows Arch.* **315**, 672 (1948). — (f) *Acta haematol.* (Basel) **7**, 172 (1952). — FROBOESE: *Virchows Arch.* **222**, 291 (1916). — FURTH: *Arch. of Path.* **12**, 1 (1931). — GITTINS and HAWSKLEY: *J. of Path.* **36**, 115 (1933). — GLOGGENGIESSER: *Virchows Arch.* **306**, 506 (1940). — GOLDSCHMID u. ISAAC: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 291 (1922). — GOLDZIEHER and HORNICK: *Arch. of Path.* **12**, 773 (1931). — GOOR, VAN: *Z. klin. Med.* **134**, 393 (1938). — GORONCY: *Virchows Arch.* **249**, 357 (1924). — GRÖGLER: *Frankf. Z. Path.* **43**, 96 (1932). — GUÉRIN: *Rev. d'Hématol.* **2**, 13 (1947). — GÜTTNER: *Frankf. Z. Path.* **55**, 498 (1941). — GUGLIELMO, DI: (a) *Sci. med. ital.* **1**, 24 (1950). — (b) *Acta haematol.* (Basel) **3**, 125 (1950). — GUGLIELMO, DI, e QUATTRIN: *Haematologica* (Palermo) **24** (1942). — GUNN and MAHLE: *Arch. of Path.* **26**, 377 (1938). — HAENEL: *Klin. Wschr.* **1948**, 8. — HAMILTON and MORSE: *Boston Med. J.* **1912**, 963. — HAYEM u. LION: *Zit. nach MERKLEN u. WOLF*. — HECKNER: *Acta haematol.* (Basel) **5**, 158 (1951). — HEILMEYER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 225 (1941). — HEILMEYER u. SCHÖNER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 225 (1941). — HENNING u. KEILHACK: *Erg. inn. Med.* **56**, 372 (1939). — HERBUT and MILLER: *Amer. J. Path.* **23**, 93 (1947). — HESS: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138** (1922). — HIRSCHFELD: *Krankheiten des Blutes*, Bd. II. Berlin 1925. — HITTMAIR: (a) *Fol. hamat.* (Lpz.) **66**, 1 (1942). — (b) *Klin. Wschr.* **1944**, 71. — HODLER: *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **13**, 297 (1950). — HOFF: *Virchows Arch.* **261**, 159 (1926). — HOLLE: *Frankf. Z. Path.* **58**, 182 (1943). — HORSTER: *Acta haematol.* (Basel) **4**, 201 (1950). — HOVDE and SUNDBERG: *Blood* **5**, 209 (1950). — HUTCHINSON: *Lancet* **1906**. — ITERSON: *Sang* **20**, 475 (1949). — JACOBSEN: *Acta med. scand.* (Stockh.) **111**, 30 (1942). — JÄGER: *Z. Krebsforsch.* **52**, 349 (1942). — JANBON, CHAPTAL et CAZAL: *Sang* **16**, 446 (1944). — JANBON, CHAPTAL, CAZAL et BERTRAND: *Sang* **18**, 535 (1947). — JAVICOLI: *Gi. med. Alto Adige* **12**, 153 (1940). — JÉQUIER-DOGE, NICOD u. CHAPUIS: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 186. — KABELITZ: *Acta haematol.* (Basel) **3**, 347 (1950). — KELLUM u. FORKNER: *Fol. haemat.* (Lpz.) **38**, 198 (1929). —

- KLÜCKEN u. PREU: Beitr. path. Anat. **112**, 470 (1952). — KLUMPP and EVANS: Arch. Int. Med. **58**, 1048 (1936). — KOLOUCH, GOOD and CAMPBELL: J. Labor. a. Clin. Med. **32**, 749 (1947). — KOPAC: Virchows Arch. **310**, 660 (1943). — KOPASSY u. KELEMEN: Acta haematol. (Basel) **2**, 110 (1949). — KRUMMEL u. STODTMEISTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 273 (1937). — KUGELMEIER: Arch. inn. Med. **1**, 78 (1949). — LANG: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **4**, 417 (1926). — LEVINE: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 305 (1934). — LINDEBOOM: Acta med. scand. (Stochk.) **95**, 388 (1938). — LOB, JÉQUIER-DOGE u. REYMOND: Schweiz. med. Wschr. **1947**, 500. — LOESCH: Frankf. Z. Path. **44**, 351 (1933). — LOWENHAUPT: Amer. J. Path. **21**, 171 (1945). — LÜBBERS: Virchows Arch. **303**, 21 (1939). — LÜBKE: Virchows Arch. **312**, 190 (1944). — MAGRASSI: Bull. schweiz. Akad. Wiss. **5**, 85 (1949). — MARKOFF: Erg. inn. Med. **61**, 132 (1942). — MASSOBRIO e GIACCHERO: Scritti onore Ceccone **1936**, 316. — MATOUSEK u. KRONDL: Beitr. path. Anat. **106**, 331 (1942). — MATTHAEUS: Beitr. path. Anat. **101**, 189 (1938). — McDONALD and HANWICK: Arch. Int. Med. **18**, 73 (1948). — MERKLEN et WOLF: Presse méd. **1927**, 145. — MERLI e BRUSCA: Haematologica (Palermo) **34** (1950). — MEYER, G.: Z. Zellforsch. **32**, 435 (1942). — MICHELAZZI: Rass. Fisiopat. **15**, 57 (1943). — MOESCHLIN: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 249 (1949). — MÜLLER, A. H.: Klin. Wschr. **1950**, 358. — MUNDT u. SCHAEDE: Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 74 (1949). — OBERLING et GUÉRIN: Sang **8**, 892 (1934). — OGATA: Beitr. path. Anat. **53**, 120 (1912). — OLIVEIRA: (a) Virchows Arch. **292**, 203 (1934). — (b) Virchows Arch. **298**, 464 (1936). — PARADISO e REITANO: Haematologica (Palermo) **20**, 497 (1939). — PARSONS: J. of Path. **55**, 397 (1943). — PASTEUR, BOUSSER, FATOU et WOLFROM: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **58**, 343 (1942). — PATEK and CASTLE: Amer. J. Med. Sci. **191**, 788 (1936). — PENTIMALLI: Virchows Arch. **275**, 192 (1929). — PETRESCU OLARU u. VERIANU: Bull. Isoc. med. Bucarest **23**, 212 (1941). — PETRI: Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 129 (1928). — PICHL: Fol. haemat. (Lpz.) **67**, 128 (1943). — PITTALUGA: Ann. Méd. **46**, 368 (1940). — PLAYLOR and SMITH: Arch. of Path. **31**, 803 (1941). — QUATTRIN: Atti Soc. med.-chir. Padova ecc. **17**, 243 (1939). — RAILLET et GINSBOURG: Sang **12**, 333 (1938). — RAYBAUD et JOUVE: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1937**, 42. — REIMER u. THURNHER: Wien. Z. inn. Med. **29**, 566 (1948). — REITER and FREEMAN: Amer. J. Med. Sci. **193**, 38 (1937). — RESCHAD u. SCHILLING: Münch. med. Wschr. **1913**, 1981. — RIBBERT: Zbl. Anat. **15**, 337 (1904). — RICHTER: Amer. J. Path. **4**, 285 (1928). — RIMBAUD: Sang **15**, 26 (1942). — RITCHIE and MEYER: Arch. of Path. **22**, 729 (1936). — ROBB-SMITH: J. of Path. **67**, 457 (1938). — RÖSSLE: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROHR: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart 1949. — ROMEO: Haematologica (Palermo) **34** (1950). — ROSENTHAL and VOGEL: J. Mt. Siani Hosp. **4**, 1001 (1938). — ROULET: (a) Virchows Arch. **277**, 15 (1930). — (b) Virchows Arch. **286**, 702 (1932). — RUBINSTEIN: Blood **4**, 1049 (1949). — SACKS: Arch. of Path. **26**, 676 (1938). — SAINT: Clin. pediatri. **24**, 339 (1942). — SCHABAD u. WOLKOFF: Beitr. path. Anat. **90**, 285 (1932/33). — SCHILLING: (a) Forsch. u. Fortschr. **1949**, 303. — (b) Z. klin. Med. **88**, 175 (1919). — SCHUBACK: Zbl. Path. **70**, 358 (1938). — SCHULTEN: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Stuttgart 1948. — SEMSROTH: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 132 (1934). — SIEGMUND: Z. exper. Med. **50**, 73 (1926). — SIMONIN: C. r. Assoc. Anat. **55**, 364 (1949). — SLAVENS: Amer. J. Dis. Childr. **47**, 821 (1934). — SMITH and SILBERBERG: Arch. of Path. **21**, 578 (1936). — SNAPPER: Medical clinics on bone diseases. New York 1943. — SNAPPER, SCHNEID u. KURNICK: Acta haematol. (Basel) **3**, 129 (1950). — STASNEY and DOWNEY: Amer. J. Path. **11**, 113 (1935). — STODTMEISTER: Klin. Wschr. **1941**, 444. — STRANGMENN: Klin. Wschr. **1943**, 12. — SUNDBERG: J. Labor. a. Clin. Med. **32**, 777 (1947). — SWIRTSCHESKAJA: Virchows Arch. **267**, 456 (1928). — SYMMERS and HUTCHESON: Arch. of Path. **27**, 562 (1939).

TAYLOR: Amer. J. Clin. Path. **17**, 222 (1947). — TISCHENDORF: Dtsch. med. Wschr. **1946**, 220. — UNDRITZ: Helvet. med. Acta **5**, 548 (1938). — UNGAR: Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933). — VAHLQUIST: Nord. Med. **1942**, 3479. — VARADI: Sang **13**, 1 (1939). — VASATURO: Fol. med. (Napoli) **16**, 1525 (1930). — VILLANI: Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **13**, 951 (1949). — VOEGT: Virchows Arch. **302**, 497 (1938). — WAINWRIGHT and DUFF: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 267 (1936). — WALDENSTRÖM: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 927. — WALLGREN: Virchows Arch. **232**, 381 (1921). — WARFVINGE: Acta med. scand. (Stockh.) **114**, 259 (1943). — WEISZER: Z. klin. Med. **140**, 30 (1941). — WIENBECK: Die menschliche Leukämie. Jena 1942. — WRIGHT: Trans. Assoc. Amer. Physicians **15**, 137 (1900). — ZANATY: Virchows Arch. **294**, 80 (1935).

Prof. Dr. med. OTTO FRESSEN,  
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

---