

ZUR PATHOLOGIE DER MYELOSKLEROSE

Gy. Gottsegen und B. Radnai

(Eingegangen am 14. November 1953)

Die verworrene Nomenklatur dieser Erkrankung, deren Fälle wir unter 34 verschiedenen Bezeichnungen im Schrifttum vorgefunden haben, ist vornehmlich darauf zurückzuführen, dass zahlreiche Autoren je ein anderes führendes Symptom — die Splenomegalie [58, 7, 36, 75, 19, 62, 43], den fibrotisch-sklerotisierenden Prozess [26, 20, 64, 60, 83, 52, 55, 35], die Störungen der Hämopoese (6, 54, 78, 53, 79), die Megakaryozytenwucherung [81, 16, 33, 21, 80, 18, 42, 22, 45] — oder das vermeintliche pathogenetische Prinzip — myeloide Metaplasie [43, 11, 13, 34, 49], Leukose [30, 68, 46, 9, 31, 61, 40, 32, 39] — zur terminologischen Grundlage wählten. Doch sind all diese Krankheitsformen — charakterisiert durch lange bestehende Splenomegalie, ungleichmässige Zusammensetzung und zumindest partielle Hypoplasie des Knochenmarkes, extramedulläre Blutbildung, unreife Elemente im kreisenden Blute, sowie bei Durchmusterung des ganzen Skeletts fast stets nachweisbare [12] Knochenveränderungen — als zusammengehörig zu betrachten und — selbst bei fehlender Prävalenz sklerotischer Veränderungen — unter der Sammelbezeichnung »Myelosklerose« gemeinsam zu behandeln, wie es in den zusammenfassenden Darstellungen jüngeren Datums [64, 11, 30, 29, 1] — zumindest bezüglich deren Mehrheit — auch geschieht. Im nachfolgenden soll zu einigen der Lösung harrenden Problemen, ihrer kausalen und formalen Genese auf Grund eigener Beobachtungen Stellung genommen werden.

An erster Stelle handelt es sich um die Megakaryozyten, deren intra- und extramedulläre Wucherung bereits vor langer Zeit [5, 69, 62] vermerkt und seither vielfach beschrieben wurde. Neuerdings hat jedoch *Rohr* [64, 65] das megakaryozytäre Wesen dieser Zellart in Frage gestellt; seiner auch von anderen [73] geteilten Annahme gemäss handelt es sich da nicht um plättchenbildende, sondern osteopoetische Riesenzellen. Die Theorie ist äusserst verlockend, da sie eine befriedigende Lösung der sonst so schwer zu beantwortenden Frage der Zusammenhänge zwischen Marksklerotisierung und Riesenzellwucherung verspricht; doch stützt sich die Beweisführung von *Rohr* ausschliesslich auf zytomorphologische Beobachtungen, die ebensowenig überzeugend wirken wie die gegenteiligen Argumente anderer Autoren [80]. Eine Entscheidung

hierüber wird erst durch Registrierung verschiedener funktioneller Stadien dieser Zellen — wie dies in einem unserer Fälle vorgenommen werden konnte — ermöglicht.

Es handelte sich um eine 46jährige Frau, deren Milzvergrößerung 5 Jahre früher gelegentlich einer Appendektomie festgestellt wurde. In den folgenden Jahren nahm das Organ — unter stets heftigeren Bauchschmerzen — an Grösse zu; eine andernorts vorgenommene klinische Untersuchung hat, bei normalem Blutbilde, ein mässig hypoplastisches Knochenmark mit leichter Vermehrung des Retikulums zu Tage gefördert. Ohne sichere Diagnose wurde zur Splenektomie geschritten: die Milz war von 2200 g Gewicht, aufgelockert, histologisch erwies sie sich als äusserst zellreich, mit vielen Erythroblasten, Neutrophilen und Eosinophilen sowie Plasmazellen. Die Leukozytenzahl stieg in der Folgezeit zunächst auf 27 000, dann auf 75 000, mit 2% Metamyelozyten und 10% Stabkernigen im Ausstrich. Das Krankheitsbild wurde hiernach als chronische myeloische Leukose aufgefasst, die Symptome von seiten des Nervensystems — Schwindel, Kopfschmerzen, Pyramidenzeichen — auf eine begleitende Myelopathie zurückgeführt. Die Spitalsaufnahme erfolgte wegen der im Laufe des letzten Jahres aufgetretenen progredienten Herzinsuffizienz.

Im *Aufnahmestatus*: ausgedehntes Ödem kaudal vom Rippenbogen, doch auch über dem Gesicht; beiderseits Hydrothorax; Herz nach links vergrössert, hoher (200/100 mmHg) Blutdruck; Leber um 4 Querfinger vergrössert, im Bauche viel freie Flüssigkeit. Massive Albuminurie mit vereinzelt granulierten Zylindern im Harnsediment. Ekg: low voltage. Hochgradige Hypoproteinämie: Alb. 2,6%, Glob. 2%, γ -Glob. unter 1,9%. Serumbilirubin, Thymol- und Takarareaktionen normal. Blutbild: Rote: 3 500 000. Weisse; 98 000. Thrombozyten: 106 000. Retikulozyten: 2%. Qualitativ: Myelozyten I, Metamyelozyten I, Stab. 8, Sg. 79, Eo. 8, Ba. 1, Lympho. 2%. Die Mehrzahl der roten Blutkörperchen weist Zielscheibenform auf, 1000 Normoblasten/mm³. Die Resistenz gegen hypotonische Lösungen ist leicht herabgesetzt (0,5—0,25%). Im Sternalpunktat spärlich Mark, darin reife Leukozyten sowie Retikulumzellen. Das ganze Präparat erscheint dicht mit Thrombozyten verschiedenster Form und Grösse bestreut, grosse Plättchenhaufen mit Kerntrümmern von Megakaryozyten in der Mitte (Abb. 1). Keine unreifen erythro- oder leukopoetische Elemente zu sehen.

Das hämatologische Bild wurde als mit leukämoider Reaktion einhergehende Myelosklerose gedeutet, die Ödeme teils auf die dekompensierte Hypertonie, teils auf die Hypoproteinämie zurückgeführt. Der Zustand hat sich — trotz intensiver Strophanthinbehandlung und wiederholter Transfusionen — nicht gebessert; Exitus am 20. Tage der Krankenhausbehandlung unter Zeichen von Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: generalisiertes Ödem, Hydrothorax, Aszites, Herz von normaler Grösse, Myokard von spröder Konsistenz und rötlichbrauner Farbe. Lungenödem. Nieren von fester Konsistenz, hellgelblichbrauner Farbe und feingranulierter Oberfläche. Grauweisser Knoten in der Gebärmutterwand, der rechten Tubenecke entsprechend. Pankreas, Magendarmtrakt, Nebennieren: o. B. Schädeldach mässig verdickt. Die Leber wiegt 2300 g, ihre Konsistenz ist erhöht, die Farbe hell-braunrot, mit zahlreichen bohnen-haselnussgrossen Knoten an der unteren Fläche; die Schnittfläche zeigt — bei wohl erhaltener Lappchenzeichnung — hell-gelbbraune, z. T. konfluierende Flecke von der Grösse eines 5—10-Hellerstückes. Einige bohnen-haselnussgrosse, weiche, homogene, paraaortale und mesenteriale Lymphknoten. Hellrotes Mark in der ganzen Länge des Femur.

Histologisch erweist sich das Femurmark als äusserst zellreich; sämtliche Elemente sind in grosser Anzahl anzutreffen, doch ist besonders die Vermehrung der Megakaryozyten augenfällig. Sie sind von wechselnder Grösse und Gestalt, teils abgerundet, teils mit verästelten Ausläufern versehen, gleichsam »kriechend« (84); im Retikulum liegen sie mehr vereinzelt, wenn auch dicht beisammen, eine grosse Anzahl befindet sich jedoch — in kleineren-grösseren Gruppen gelagert — innerhalb des Lumens der Sinus, wo einzelne Riesenzellen monaster-

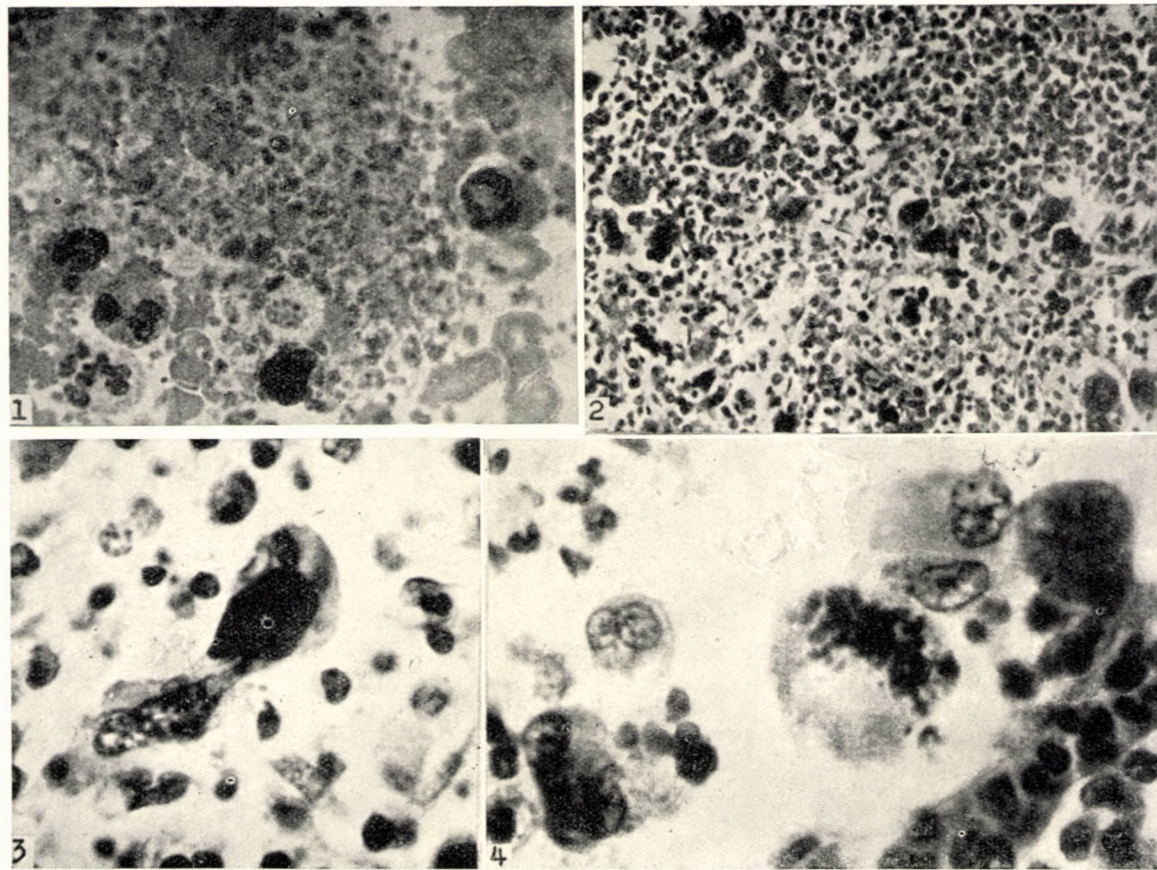


Abb. 1. Fall I. Thrombozytenhaufen mit Megakaryozytenkerntrümmern im Sternalpunktate (Ausstrichpräp., May—Grünwald—Giemsa 900×). Abb. 2. Fall I. Übersichtsbild des Femurmarkes. Viele Megakaryozyten im Retikulum und in dem Sinus (Schnittpräp., Hämatox Eosin, 180×). Abb. 3. Fall I. »Kriechende« Megakaryozyte im Retikulum (Schnittpräp., Hämatox.-Eos. 750×). Abb. 4. Fall I. Megakaryozyten mit wohl erhaltener sowie pyknotischer Kernstruktur im Knochenmarksinus (Schnittpräp., Hämatox.-Eosin, 750×).

ähnliche Kernfiguren zeigen, die sich jedoch — bei näherer Betrachtung und Fehlen sonstiger Kernteilungsformen — als pyknotische Manifestationen erweisen (Abb. 2—5). In der Leber ist — neben verjüngten Zellbalken und hyperämischen Kapillaren — Bindegewebsvermehrung nachweisbar; zwischen den Zellbalken — wenn auch nicht ausgesprochen interlobulär — sind aus grossen myeloiden Elementen bestehende Herde mit zahlreichen unreifen Eosinophilen, im Lumen der Leberkapillaren — neben kernhaltigen Erythrozyten sowie Leukozyten verschiedenster Reifestadien — Megakaryozyten zu sehen.

Path.-anat. Diagnose: Myelosclerosis, Atrophia brunea myocardii, Infiltratio adiposarenum, Fibromyoma uteri.

Die Splenomegalie wurde somit bereits 5 Jahre vor dem Tode beobachtet; in der operativ entfernten Milz waren myeloide Elemente nachweisbar. Nach der Splenektomie nahmen viele Erythrozyten Zielscheibenform an [8, 67,] bei fortschreitendem Anstieg der Leukozytenzahl. Der Fall wurde 2 Jahre lang für myeloische Leukämie gehalten, Bestrahlungen wurden jedoch nicht vorgenommen. Irreversible Herzinsuffizienz führte schliesslich zum Tode; in der Entstehung der mächtigen Flüssigkeitsansammlungen hat auch die schwere Hypoproteinämie eine bedeutende Rolle gespielt. Die klinische Diagnose der Myelosklerose wurde durch den Sektionsbefund bestätigt. Histologisch waren im Knochenmark und in der Leber — neben unreifen erythro- und leukopoetischen Elementen — sehr viele Riesenzellen zu finden, von denen, bloss auf Grund des morphologischen Bildes, nicht mit Bestimmtheit festgestellt werden konnte, ob sie hämo- oder osteopoetischen Elementen entsprechen, besonders da eine grosse Anzahl dieser Zellen abnorme, vielfach gelappte Kernformen sowie Mehrkernigkeit — die keineswegs bloss einen Scheineffekt der histologischen Schnittführung [73] darstellt — aufweist. Die Existenz polykaryozytärer Megakaryozyten ist aber durch mehrere Untersucher [44, 51] sowie eigene unveröffentlichte Befunde sichergestellt, wenn auch im Einzelfalle ihre Unterscheidung vom Osteoklasten — trotz der angegebenen Kriterien [44, 77] — nicht immer leicht ist.

Im eine Woche vor dem Tode gewonnenen Sternumpunktat war jedoch das sonst zellarme Mark gedrängt voll mit Blutplättchen verschiedener Grösse und Gestalt sowie Kerntrümmern von Megakaryozyten. Die Knochenmarkriesenzellen vermochten hiermit explosionsweise in Plättchenhaufen zu zerfallen; sie waren also keine Osteoklasten — wie dies von *Rohr* behauptet wird —, sondern echte Megakaryozyten.

Eine beträchtliche Anzahl dieser Zellen befand sich nicht im Retikulum, sondern innerhalb der Sinus, wie dies bereits aus Abb. 2 und 4 ersichtlich, besonders aber in Abb. 5 — wo die wohlgelungene Darstellung der endothelialen Auskleidung das Präformiertsein des Hohlraumes sicherstellt — zum Ausdruck kommt. Diese gruppenweise liegenden Zellen sind — im Gegensatz zu den isolierten, verästelten Megakaryozyten des Retikulums (Abb. 3) — von streng umschriebenen, abgerundeten Konturen, scheinen jedoch manchmal mit der Kapillarwand in Verbindung zu stehen, wobei nur die dem Lumen zugekehrte Seite scharfe Begrenzung aufweist. Der Befund der intrasinusalen Lagerung von Megakaryo-

zyten — der an Katze und Kaninchen bereits von *Wright* [84] und *Undritz* [76] in Fällen von »osteosklerotischer Anämie« von *Askanazy* [5] sowie *Zadek*, [86] erhoben wurde — ist von prinzipieller Bedeutung. Stehen doch bezüglich des Gefässapparates im Knochenmark und seiner Verbindung mit dem Parenchym zwei Auffassungen einander gegenüber: die von *Bargmann* und *Rohr*, dergemäss die Sinuswandzellen eine ununterbrochene, zytoplasmatische, kernhaltige Membran darstellen, in der keine präformierte Öffnungen, somit keine Kommunikationsmöglichkeiten mit den interzellulären Räumen des Retikulums vorhanden sind, und die von *Hueck* [37] vertretene, nach der die Wand von einem synzytialen Zellbelage gebildet wird, wodurch sowohl Flüssigkeit als auch geformte Elemente frei ein- und austreten können. Aus der ersten Annahme folgt logisch die Unmöglichkeit der Ausschwemmung von Zellen beträchtlicher Statur und fehlender Eigenbeweglichkeit; so sind auch nach *Isaacs* [41] und *Rohr* [64] die im Blute befindlichen unreifen Elemente — darunter Megakaryozyten stets extramedullärer Herkunft. Für unsere Fälle dürfte es jedoch kaum angenommen werden, dass die vielen Riesenzellen von den sekundär blutbildenden Organen — nach unbehinderter Passierung der Lungenkapillaren — in die Marksinus gelangen sollten; auch konnten sie weder in den Kapillaren der übrigen Organe noch im Blute nachgewiesen werden. Die Megakaryozyten der Markkapillare sind daher sicherlich medullärer Herkunft; entweder wandern sie durch präformierte Öffnungen in die Gefässe ein, oder aber sie gehen als retikuloendotheliale Elemente [3] direkt von den undifferenzierten und multipotenten Uferzellen der Sinus hervor. Letztere Annahme würde die sonst schwer zu erklärende Wucherung dieser Zellart besonders verständlich machen. Jedenfalls sind die Rohrschen Thesen — zumindest für den Fall der Myelosklerose mit ihrem reaktivierten und weitgehend umgebauten Röhrenknochenmark — nicht aufrechtzuerhalten.

Trotz der Megakaryozytose und der Überfüllung des Knochenmarkes mit Thrombozyten waren letztere im kreisenden Blute in verminderter Anzahl vorhanden [1, 9, 14, 23, 24, 86]. Die Ursache dieser Erscheinung ist um so weniger klar, als unsere Kenntnisse bereits bezüglich des physiologischen Ausschwemmungsmechanismus der Blutplättchen äusserst lückenhaft sind. Jedenfalls ist die Thrombozytose ein seltenes Vorkommnis [15, 32, 45, 48]; selbst unter diesen wenigen Fällen dürften einige in die Gruppe der echten Leukämien gehören [48].

Von manchen Autoren werden ja alle diese Krankheitsbilder als leukotisch aufgefasst und unter die aleukämischen Myelosen gerechnet; megakaryozythämische Formen sind bloss in geringer Zahl — zuerst von *Dubinskaja* [18], dann von anderen Autoren [16, 27, 33, 34, 36] — beobachtet worden. Wir konnten weder Megakaryozyten noch deren Kerntrümmer in den Blutausstrichen nachweisen, hingegen enthielten die Leberkapillaren eine grosse Anzahl dieser Zellen, sowohl im obigen als auch in einem weiteren Falle:

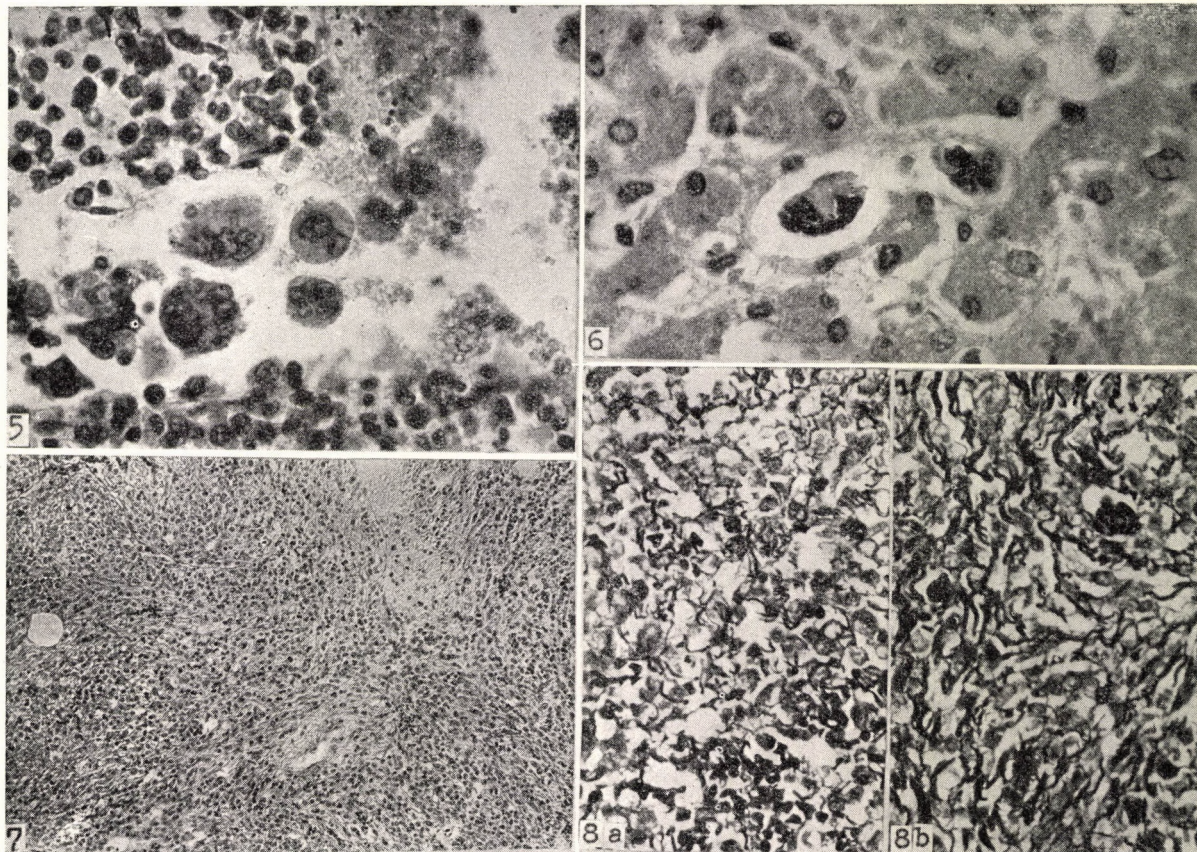


Abb. 5. Fall I. Megakaryozytenhaufen im Knochenmarksinus. Die endotheliale Auskleidung ist gut sichtbar (Schnittpr., Hämatox.-Eosin, 360 \times). Abb. 6. Fall II. Zwei Megakaryozyten in einer Leberkapillare (Schnittpr., Hämatox.-Eos, 360 \times). Abb. 7. Fall III. Sklerotischer Herd im Femurmark (Schnittpr., Hämatox.-Eos, 90 \times). Abb. 8. Fall III. Retikulumfasern *a*) im nicht-sklerotischen, *b*) im sklerotischen Anteile des Femurmarkes. (Retikulumimprägnation nach Gömöri, 360 \times).

Ein ältere Frau wurde im Zustande schwerster Herzinsuffizienz ins Krankenhaus aufgenommen. Die Milz war mächtig vergrössert, die Erythrozytenzahlen haben zwischen 3,1—3,8 Mill., die Leukozyten zwischen 22—32 000 geschwankt; zahlreiche Normoblasten und ausgesprochene Linksverschiebung mit 1% Myelozyten im Ausstrich. Die wiederholte Ergebnislosigkeit der an verschiedenen Stellen vorgenommenen Sternumpunktionen deutete auf Myelosklerose hin.

Autopsisch wurde im Sternum und in den Röhrenknochen gleichmässig graurotes Mark gefunden; die Milz war von 1100 g Gewicht, Muskelkonsistenz, hell-zyanotischer Farbe und grau-gescheckter Schnittfläche. *Histologisch* waren auffallend viele Megakaryozyten bei deutlicher Leukopoese mit verhältnismässig zahlreichen Segmentkernigen und Eosinophilen sowie geringfügiger Erythropoese im Mark nachweisbar. Imprägnationspräparate zeigten starke Vermehrung des Retikulums sowohl im Knochenmark als auch in der Milz. Der Aufbau letzteren Organes war weitgehend verändert: neben diffuser Fibrose waren besonders die Retikulumzellen vermehrt, unter den myeloiden Elementen Segmentkernige und Eosinophile in beträchtlicher, Megakaryozyten in geringer Anzahl vorhanden. Ausgesprochene Erythropoese; zahlreiche kleine, mit hämorrhagisch-leukozytärem Hofe umgebene Nekrosenherde. Das interstitielle Bindegewebe der Leber ist ebenfalls stark vermehrt und leicht infiltriert. Trotz Anwesenheit myeloider Elemente ist das Bild keineswegs leukämieähnlich. Viele kernhaltige Zellen, darunter Megakaryozyten in den Leberkapillaren. Arteriosklerose der Leber und der Nieren. — *Path.-anat. Diagnose*: Myelosclerosis, Atrophia brunea myocardii, Cachexia.

Abb. 6 zeigt ein Gesichtsfeld von der Leber dieses Falles: in einer sinusartig erweiterten Kapillare sind zwei Megakaryozyten zu sehen. Der Befund wurde in zahlreichen Präparaten beider Fälle wiederholt erhoben. Es gelangen also aus den extramedullären Blutbildungsherden viele Megakaryozyten in die Blutbahn: der Grund ihrer ausserordentlich seltenen Nachweisbarkeit liegt offenbar darin, dass die voluminösen Zellen die Lungenkapillaren nur unter ganz besonderen Umständen zu passieren vermögen (diese Feststellung *Aschoffs* [4] wurde durch neuere morphologische [77] und experimentelle [47] Untersuchungen bestätigt). Wir selber haben keine Megakaryozyten in den Lungen finden können, andere Autoren [46, 56] wiesen jedoch Knochenmarkriesenzellen, z.T. mit pyknotischen Kernen, in den Lungenkapillaren je eines Falles von Myelosklerose nach.

Das Krankheitsbild wurde von sämtlichen Autoren, die Megakaryozyten in den Lebersinus gefunden haben [18, 17, 30, 39, 72, 80, 10], mit Ausnahme der beiden letzterwähnten, als Leukose aufgefasst; doch unterscheidet es sich unseres Erachtens in mancher Hinsicht von den Leukämien. Klinisch erscheint es gutartiger, histologisch ist niemals die Wucherung einer einzigen Zellart, sondern stets die des komplexen hämopoetischen Gewebes nachweisbar — wenn auch die eine oder andere Zellart im Vordergrund stehen mag —, es fehlen auch die leukämischen Infiltrationen, namentlich der nicht-hämopoetischen Organe. Das Wachstum ist also nicht autonom-leukotischer Natur; viel eher scheint die Betrachtungsweise, die die Veränderungen sowohl des Stützgewebes wie auch der Hämpoese auf Hyperplasie [13, 45, 85] bzw. Fehldifferenzierung [36, 79] des multipotenziellen primitiven Mesenchyms zurückführt, den klini-

schen und morphologischen Befunden zu entsprechen, obwohl in vereinzelten Fällen [50, 64] terminales Auftreten von akuter Leukämie beobachtet werden konnte.

Bei diesem Stande der Frage müssen die allfälligen ätiologischen Faktoren in Erwägung gezogen werden: gedacht wurde an Mangel bestimmter Nährstoffe [70], aspezifische Entzündungen [59, 71], Stoffwechselstörungen [72, 85], hormonale Einflüsse [20], chronische Infekte [28], Antikörper [57], aromatische Giftstoffe [22, 25, 52, 63] usw. Nach der Synthese der endo- und exotoxischen Theorien trachteten *Wyatt* und *Sommers* [85], die die Erkrankung durch Anhäufung von Phenolabkömmligen im Organismus — die sowohl infolge vermehrter Ingestion wie auch durch verminderten Abbau bei Leberinsuffizienz zustande kommen mag — verursacht haben wollen. Besonders häufig wird im Schrifttum die pathogenetische Rolle der Tuberkulose erörtert [2, 11, 15, 38, 57, 64, 74, 82, 70], obwohl keiner der Autoren sich entschieden dafür einsetzt und *Vaughan* [79] ihre Bedeutung völlig in Abrede stellt. Zur Klärung der Frage möge folgende Beobachtung beitragen:

Eine 74jährige Frau hat seit 15 Jahren vom Bestehen einer grossen, harten Geschwulst in der linken Bauchseite Kenntnis, liess sich jedoch mangels ernsthafter Beschwerden nie behandeln. Vor 10 Monaten traten Hautausschläge, vor drei Wochen Atemnot auf. In schwerem Zustande wurde sie — mit der Diagnose: Erythema exsudativum multiforme?, Stevens—Johnsonsche Erkrankung? — von der dermatologischen auf die innere Abteilung verlegt.

Status praesens: Reaktionslose Bläschen auf Fingern, Handtellern, Fusssohlen und Unterbauch, Desquamationen in der Glutealgegend. Herz nach links vergrössert, Leber von erhöhter Konsistenz, 4 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Milz nach rechts über die Mittellinie, nach unten in das kleine Becken reichend, nicht druckempfindlich. In den Axillen und Leistenbeugen einige feste, bohnen-grosse Lymphknoten. Blutdruck 120/80 mmHg; Urinbefund, Senkung, Blutzucker normal. Im Blutbilde mässige Anämie (Rote 3 000 000, Hgb. 64%) und neutrophile Leukozytose (28600) mit Linksverschiebung nachweisbar; im Sternumpunktat zellarmes Mark, mit vereinzelten Retikulumzellen und Myelozyten, zahlreichen Segmentkernigen und auffallend vielen Kerntrümmern von Megakaryozyten. Die klinische Diagnose lautete auf Myelosklerose und Herzinsuffizienz koronarsklerotischer Grundlage; Exitus anderthalb Tage nach Aufnahme.

Autopsisch wurde ein Herz von normaler Grösse mit mässig verdickter linker Kammer und blassgelblichem Myokard gefunden; geringes Lungenödem, je 1 l Hydrothorax beiderseits. Milz von 2300 g Gewicht, kleinknotig-unebener Oberfläche, dunkel-zyanotischer Schnittfläche mit zahlreichen stecknadelkopf-pfefferkorn-grossen, gelbgrauen festen Knötchen. Leber blassbraun, zerbrechlich, mit zahlreichen stecknadelkopf-grossen, blassen Körnchen, besonders unter der Kapsel. Bunte, feste, vergrösserte Mesenterialdrüsen. Nieren etwas verkleinert, blassgelb, mit vielen stecknadelkopf-grossen Körnchen an der Oberfläche. Das rechte Femur enthält der ganzen Länge nach rötlich-gelatinöses Mark mit einzelnen konsistenteren Herden.

Histologisch erweist sich das Mark als herdweise sklerotisiert: die hochgradige Vermehrung des kollagenen Bindegewebes ist aus Abb. 7 ersichtlich. Auch ist das Netzwerk der Gitterfasern an einzelnen Stellen stark verdichtet, während andere Gebiete ihre normale Retikulumstruktur bewahrt (Abb. 8). Die Zusammensetzung des in das fibröse Stroma eingebetteten Parenchyms weist keine nennenswerte Abweichung von der Norm auf. Die Milz enthält reichlich disseminierte Granulationsherde mit käsig-nekrotischer Mitte und aus epitheloiden sowie Langhansschen Riesenzellen bestehenden Randpartien; ausserdem sind auch dem Aufbau des hämopoetischen Gewebes entsprechende Herde mit sehr zahlreichen megakaryozytenähnlichen Zellen vorhanden. Herde beiderlei Art sind auch in der Leber anzutreffen (Abb. 9), während die Lungen und Mesenterialdrüsen ausschliesslich Tuberkel enthalten.

Path.-anat. Diagnose: Myelosclerosis, Tbc. miliaris generalisata, Degeneratio adiposo-parenchymatosa myocardii, renum et hepatis. Nephrosclerosis arteriolosclerotica, Oedema pulmonum.

Der grosse Milztumor bestand also laut Wissen der Kranken zumindest seit 15 Jahren; dies ermöglichte — neben dem Befunde einer mässigen Anämie und Leukozytose sowie zellarmem, doch megakaryozytärem Knochenmark — trotz kürzester Beobachtungsdauer die klinische Diagnose der Myelosklerose. Die anatomische Untersuchung deckte — nebst hochgradiger Marksklerose und extramedullärer Blutbildung — generalisierte Miliartuberkulose sämtlicher Organe auf. Die verhältnismässig frische Streuung kann unmöglich eine ursäch-

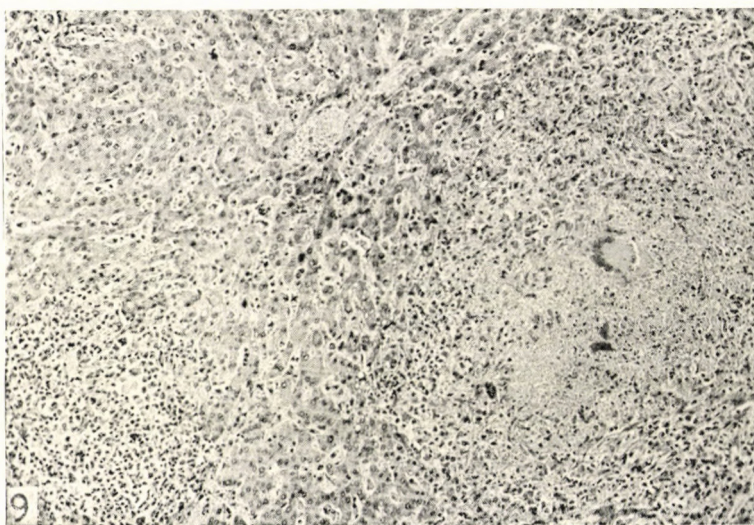


Abb. 9. Fall III. Tuberkel und hämopoetischer Herd in der Leber (Hämat.-Eosin, 90×).

liche Rolle in der Entstehung der langjährigen hämatologischen Erkrankung gespielt haben; zweifellos sind die miliaren Tuberkel weit jüngeren Datums als die Bindegewebsvermehrung im Knochenmark oder der Milztumor; es konnten keine Spuren eines älteren, aktiv-tuberkulösen Prozesses nachgewiesen werden. Der Zusammenhang beider pathologischen Vorgänge ist daher nur in der Form vorstellbar, dass die durch den kachektisierenden Krankheitsprozess bewirkte Resistenzverminderung günstige Vorbedingungen für die Reaktivierung und Generalisation der bisher inaktiven Tuberkulose bildet [1]. Ob diese Feststellung auch für die Zusammenhänge sonstiger hämatologischer Erkrankungen mit Tuberkulose, namentlich der Typhobazillose von Landouzy gültig ist — wie *Heilmeyer* es für die Panmyelopathie und *Siegmund* [66] für die chronische Leukämie bereits angenommen haben —, bedarf weiterer Klärung.

Zusammenfassung

Probleme der formalen und kausalen Genese werden auf Grund drei obduzierter Fälle von Myelosklerose verschiedenartigen Knochenmarkaufbaues geprüft. Bezüglich der Streitfrage über Ursprung und Wesen der in den blutbildenden Organen wuchernden Riesenzellen, konnte in einem Falle, dessen Knochenmark *intra vitam* im Stadium explosionsartiger Thrombopoese untersucht wurde, festgestellt werden, dass sie keine Osteoblasten oder Klasten — wie dies von *Rohr* behauptet wird —, sondern echte Megakaryozyten darstellen. Diese im peripheren Blute nur ausnahmsweise nachweisbaren Elemente sind in den Leber- sowie Knochenmarksinus in grosser Anzahl angetroffen worden. Der intramedulläre Ursprung der in den Markkapillaren befindlichen Megakaryozyten wird durch ihre Abwesenheit von den Kapillaren der Lungen und Nieren sowie den Blutaussstrichen sichergestellt; der Befund ist mit der vielfach erörterten Annahme einer völlig geschlossenen Knochenmarkstrombahn und obligatextramedullärer Herkunft der im Blute nachweisbaren unreifen Elemente unvereinbar. Das Krankheitsbild kann auf Grund seiner klinischen und anatomischen Eigentümlichkeiten nicht unter die Leukosen gerechnet werden: die häufig damit vergesellschaftete Tuberkulose — die in einem Falle nach 15jährigem Bestande der Milzvergrößerung als akute miliäre Aussaat in Erscheinung trat — ist sekundärer Natur und entbehrt jeder ätiologischen Bedeutung.

LITERATUR

1. **Achenbach** : (1953) Idiopathische Myelosklerosen als Typus der Knochenmarksinuffizienz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 200, 323.
2. **Akazaki** und **Hamagucki** : (1938) Ein Fall von Thrombozythämie. *Beitr. path. Anat.* 103, 95.
3. **Arinkin** : (1946) Reticulo-endot. Syst. Moskau. (Russisch).
4. **Aschoff** : (1893) Über capillare Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. *Virchow's Arch.* 134, 11.
5. **Askanazy** : (1904) Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. *Verh. dtsch. path. Ges.* 7, 59.
6. **Assmann** : (1907) Beiträge zur osteosklerotischen Anämie. *Beitr. path. Anat.* 41, 565.
7. **Ballin** und **Morse** : (1927) Myelophthisic splenomegaly. *J. A. M. A.* 89, 167.
8. **Barrett** : (1938) A special form of erythrocyte possessing increased resistance to hypotonic saline. *J. Path. Bact.* 46, 603.
9. **Bérard**, **Rambert**, **Zarachkovits** und **Gajdos** : (1949) L'érythroblastose chronique de l'adulte (panmyélose splénomégaly chronique). *Sem. des Hop.* 25, 18.
10. **Birkner** und **Frey** : (1953) Die Anaemia leuco-erythroblastica mit Myelosclerosis (Typ Vaughan). *Sammlg. seltener klin. Falle, Ser. VI.* Thieme.
11. **Block** und **Jacobson** : (1950) Myeloid metaplasia. *J. A. M. A.* 143, 1310.
12. **Bousser** und **Savoie** : (1951) Fréquence méconnue de l'ostéosclérose au cours de l'érythroblastose chronique de l'adulte. *Sang.* 22, 613.
13. **Carpenter** und **Flory** : (1941) Chronic non-leukemic myeloid. *Arch. int.* 67, 489.
14. **Cook**, **Franklin**, **Hamilton** und **Fowler** : (1953) Syndrome of Myelofibrosis. *Arch. int. Med.* 91, 704.
15. **Crail**, **Alt** und **Nadler** : (1948) Myelofibrosis associated with tuberculosis. *Blood.* 3, 1426.
16. **Downey** und **Nordland** : (1939) Hematologic and histologic study of a case of myeloid megakaryocytic hepato-splenomegaly. *Fol. haemat.* 62, 1.
17. **Downey**, **Palmer** und **Powell** : (1930) The origin of the megakaryocytes in the spleen and liver in a case of atypical myeloid. *Fol. haemat.* 41, 55.
18. **Dubinskaja** : (1928) Über die Riesenzellformen der Myelose. *Virchow' Arch.* 270, 192.
19. **Dubois-Ferriere** und **Della Santa** : (1949) Splénomégaly érythroblastique et myélosclérose. *Schweiz. Med. Wschr.* 79, 830.
20. **Erf** und **Herbut** : (1944) Primary and secondary myelofibrosis. *Ann. int. Med.* 21, 863.
21. **Favre**, **Croizat** und **Guichard** : (1934) La myélose aleucémique mégakaryocytaire. *Ann. de Méd.* 35, 5.
22. **Firket** und **de Souza Campos** : (1922) Generalized magakaryocytic reaction to saponin poisoning. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 33, 271.
23. **Franks** und **Richardson** : (1952) Myelofibrosis. *Proc Roy Soc. Med.* 45, 30.
24. **Frühling**, **Maurer** und **Roger** : (1953) Forme hémorragique aigue thrombopénique de la myélose aleucémique mégakaryocytaire. *Sang.* 24, 62.
25. **Gall** : (1938) Benzene-poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. *Arch. Path.* 25, 315.
26. **Griesshammer** : (1937) Beitrag zur sog. »osteosklerotischen Anämie«. *Zbl. Path.* 68, 381.
27. **Haschen** : (1952) Die Myelosklerose und ihr Formenkreis. *Fol. haemat.* 71, 641.
28. **Haschen** : (1953) Myelosklerose, Pathogenese und Aetiologie. *Zeitschr. f. d. ges. Inn. Med.* 8, 18.
29. **Heilmeyer** und **Begemann** : (1951) Blut und Blutkrankheiten. *Bergmann-Frey: Handb. d. Inn. Med.* Springer. 30.
30. **Heller**, **Lewison** und **Palin** : (1947) Aleukemic myeloid. *Am. J. Path.* 23, 327.
31. **Helly** : (1927) Leukämien. *Henke-Lubarsch, Handb. path. Anat.* I. 1015. Springer.
32. **Hemmeler** : (1948) Leucémie mégakaryocytaire avec thrombocythémie. *Schweiz. Med. Wschr.* 40, 976.
33. **Hewer** : (1937) Megakaryocytic myeloid with osteosclerosis. *J. of Path.* 45, 383.
34. **Hickling** : (1937) Chronic non-leukemic myeloid. *Quart. J. Med.* 6, 253.
35. **Hickling** : (1953) Treatment of patients with myelosclerosis. *Brit. Med. J.* II. 411.
36. **Hittmair** : (1944); Megakaryozytenleukämie und Osteosklerose, ein einheitliches Krankheitsgeschehen. *Klin.*

- Wschr. 23, 71. 37. **Hueck** : (1953) Morphologische Pathologie. Thieme. 38. **Hugonot und Sohier** : (1935) Splénomégalie myéloide mégakaryocytaire amélocythémique et tuberculose. Sang 9, 933. 39. **Hutt, Pinniger und Wetherley-Mein** : (1953) The myeloproliferative disorders with special reference to myelofibrosis. Blood 8, 295. 40. **Hynes** : (1940) Aleukemic-leukemia. Quart. J. Med. 9, 177. 41. **Isaacs** : (1930) The physiologic histology of bone marrow; the mechanism of development of blood cells and their liberation into the peripheral circulation. Fol. haemat. 40, 395. 42. **Israel** : (1953) The reticulosos. Lancet. II 525. 43. **Jackson, Parker und Lemon** : (1940) Agnogenic myeloid metaplasia of the spleen. New Engl. J. Med 222, 985. 44. **Kabelitz** : (1950) Die Polykaryozyten des Knochenmarks und ihre Beziehungen zur Bildung der Blutplättchen. Acta haemat. 4, 168. 45. **Kaganow** : (1951) Ein Fall von chronischer myeloider Megakaryocytose. Therap. Arch. 4, 70. (Russisch). 46. **Kraus und Schiller** : (1932) Zur Frage der Erythroleukämie. Fol. haemat. 46, 411. 47. **Launman, Bierman und Byron** : (1950) Transfusion of leukemic leukocytes in man. Hematologic and physiologic changes. Blood 5, 1099. 48. **Leitner** : (1944) Über Thrombozythämien mit Megakaryozytenvermehrung im Knochenmark. Acta Med. Scand. 101, 331. 49. **Lindenboom** : (1938) Über die sogenannte megakaryozytäre Myelose. Acta Med. Scand. 95, 388. 50. **Long, Simmons und Schenken** : (1953) Myeloid metaplasia with terminal leukemia. J. A. M. A. 152, 1619. 51. **Lübbers** : (1953) Zur Frage der Polykaryozyten des Knochenmarks. Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 283. 52. **Markoff** : (1942) Die myelogene Osteopathie. Erg. Inn. Med. Kinderheilk. Bd. 62. 53. **McMichael und McNeer** : (1936) Leuko-erythroblastosis. Edinburgh Med. J. 43, 303. 54. **Mettier** : (1940) Hematologic aspects of space consuming lesions of the bone marrow (myelophthisic anemia). Ann. Int. Med. 14, 436. 55. **Mettier und Rusk** : (1937) Fibrosis of the bone marrow (myelofibrosis) associated with a leukemoid blood picture. Report of two cases. Am. J. Path. 13, 377. 56. **Monteil** : (1952) Über einen Fall von Osteomyeloreticulose Schweiz. Med. Wschr. 82, 1153. 57. **Nettleship** : (1942) Bone marrow changes produced by specific antibodies Am. J. Path. 18, 689. 58. **Olmer und Casanova** : (1952) Les splénomégalies myeloides. Ref. Exc. Med. Ser. VI. 6, 4755. 59. **Pantlen** : (1952) Zur Pathogenese der Osteosklerose bei Blutkrankheiten. Klin. Wschr. 31, 732. 60. **Pastore** : (1922) Pseudoleucemia e osteosclerosi. Policlinico 19, 595. 61. **Pinkerton** : (1929) Aleukemic leukemia and atypical leukemoid conditions. Arch. of Path. 7, 567. 62. **Rathery** : (1902) Splénomégalie du type myéloide sans myélocythémie. C. r. Soc. Biol. 54, 138. 63. **Rawson, Parker und Jackson** : (1941) Industrial solvents as possible etiologic agents in myeloid metaplasia. Science 93, 541. 64. **Rohr** : (1949) Das menschliche Knochenmark. Thieme. 65. **Rohr** : (1949) Diskussionsbemerkung zur Arbeit v. Dubois Ferrière und Della Santa. Schweiz. Med. Wschr. 79, 832. 66. **Siegmund** : (1939) Areaktive generalisierte Tuberkulose (Landouzy'sche Krankheit, Sepsis tuberculosa gravissima) Beitr. path. Anat. 103, 431. 67. **Singer, Miller und Dameshek** : (1941) Hematologic changes following splenectomy in man. Am. Jour. Med. Sci. 202, 171. 68. **Stephens und Bredeck** : (1933) Aleukemic myelosis with osteosclerosis. Ann. Int. Med. 6, 1087. 69. **Sternberg** : (1904) Diskussionsbemerkung zum Vortrag v. Askanazy. Verh. dtsh. path. Ges. 7, 65. 70. **Stone und Woodman** : (1938) Polycythemia terminating in leukoerythroblastic anemia. J. Path. Bact. 47, 327. 71. **Stodtmeister und Sandkühler** : (1951) Gibt es eine chronisch-aleukämische Myelose? Dtsch. Med. Wschr. 1431. 72. **Taylor und Simpson** : (1950) Bone marrow fibrosis developing in aleukemic myelosis. Blood 5, 348. 73. **Tischendorf und Heckner** : (1950) Der hämatologische Nachweis von Osteoblasten und Osteoklasten und ihre Bedeutung für die normale Knochenbildung und für die Entstehung bösartiger Geschwülste im Skelettsystem. Klin. Wschr. 2, 21. 74. **Tsévrénis, Thuilliez und Panas** : (1951) Anémie érythroblastique avec ostéosclérose chez un tuberculeux pulmonaire. Sang. 22, 78. 75. **Tudhope** : (1937) Splenomegaly with myeloid transformation. J. Path. Bact. 44, 99. 76. **Undritz** : (1946) Die nicht zur Blutkörperbildung gehörenden Zellen intravitale Knochenmarkspunktate. Schweiz. Med. Wschr. 76, 333. 77. **Undritz und Rothlin** : (1946) Zur Frage der Entstehung der deformierten Gerinnungselemente und der Entkernung der Erythroblasten. Helv. Med. Acta 13, 595. 78. **Vaquez und Aubertin** : (1904) Nature de l'anémie splénique myéloide. C. r. Soc. Biol. 56, 792. 79. **Vaughan und Harrison** : (1939) Leuco-erythroblastic anemia and myelosclerosis. J. Path. Bact. 43, 339. 80. **Waltz und Warter** : (1938) Contribution à l'étude des myeloses aleucémiques; splénomégalie myeloide, érythroblastique et mégakaryocytaire: mégakaryocytose et sclérose de la moelle osseuse. Ann. de Méd. 44, 344. 81. **Weil, Chevalier und Sée** : (1933) Splénomégalie myéloide mégakaryocytaire amyélocythémique. Sang. 7, 773. 82. **Weil, Isch-Wall und Perles** : (1936) Myelogrammes dans la splénomégalie myéloide mégakaryocytaire. Sang 10, 733. 83. **Wolf** : (1932) Über einen Fall von osteosklerotischer Pseudoleukämie. Beitrag zur Frage der Osteosklerosen. Beitr. path. Anat. 89, 151. 84. **Wright** : (1906) Die Entstehung der Blutplättchen. Virchow's Arch. 136, 55. 85. **Wyatt und Sommers** : (1950) Chronic marrow failure, myelosclerosis and extramedullary hematopoiesis. Blood 5, 329. 86. **Zadek** : (1928) Osteosklerotische Anämie. Klin. Wschr. 7, 1848.

О ПАТОЛОГИИ МИЭЛОСКЛЕРОЗА

Дь. Готтзеген и Б. Раднаи

Резюме

Авторы исследовали некоторые вопросы формального и каузального генеза миэло склероза в связи со вскрытием трупов трех больных с разным строением костного мозга. До сих пор в литературе не выяснили характера гигантских клеток, размножающихся в кровотворных органах. В одном из случаев, в котором удалось наблюдать костной мозг в стадии максимального тромбопоэза, оказалось несомненным, что эти клетки являются истинными мегакариоцитами, а не элементами остеопоза. Данные клетки встречаются в крови весьма редко, но зато наблюдаются в большом количестве в полостях печени и костного мозга. Последний факт, а также отсутствие этих клеток в капиллярах других органов, указывают на их происхождение из костного мозга. Это противоречит общепринятому взгляду, согласно которому система кровеносных сосудов костного мозга является совершенно закрытой, и поэтому незрелые формы, встречающиеся в крови могут быть исключительно экстрамедулярного происхождения. На основе клинических, и анатомических проявлений картина данной болезни не укладывается в рамки понятия лейкоза. Туберкулез, установленный в связи с данной болезнью в одном из случаев в виде милиарной генерализации (после 15 летнего существования увеличенной селезенки), по мнению авторов, является случайным совпадением, не имеющим этиологического значения.