

(Aus der Universitätskinderklinik zu Lund. — Direktor: Professor
Dr. *Kj.-O. af Klercker.*)

Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.

Von
Sture A. Siwe.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. April 1933.)

Seitdem *Aschoff* und seine Schüler auf Grund von Carminaufspeicherungsversuchen die Lehre von dem reticuloendothelialen System als eine funktionelle Einheit aufstellten, ist dieses System und seine Reaktionen von Seiten der Pathologen Gegenstand intensiven Studiums und Interesses gewesen. Wenn auch *Aschoffs* Recht nur auf Grund von Carminspeicherungsversuchen in der von ihm aufgestellten Lehre so in die Einzelheiten gehende, bestimmte Schlußsätze zu ziehen, wie „eine kontinuierliche Reihe wachsender Speicherungsfähigkeit . . ., welche mit den gewöhnlichen Endothel- und Bindegewebszellen beginnt und über die Reticulumzellen der Lymphstränge und Milzpulpa zu den Endothelzellen der Lymphsinus und der hämatopoetischen Organe und schließlich den Clasmatoeyten (Histiocyten) führt, wobei noch erwähnt werden muß, daß auch die Pulpazellen der Milz sich sehr ähnlich wie die Sinusendothelien verhalten“, in Frage gestellt werden kann, so muß nun allgemein zugegeben werden, daß die Vereinigung dieser in weit getrennten und verschiedenen Organen verteilten Zellen zu einem System ein genialer Zug war, der zur Aufklärung einiger Krankheitsformen beigetragen und sowohl klinische wie experimentelle Bestätigung erhalten hat. *Lubarschs* Erklärung der Phagocytose als eine allgemeine Eigenschaft, als einen Funktionszustand aller Zellen, hindert jedoch nicht, wie auch *Lubarsch* selbst betont, daß gewisse Zellen, in erster Linie die reticuloendothelialen, sie als Hauptfunktion haben.

Aschoffs Arbeiten über das reticuloendotheliale System führten indessen noch zu einem Schlußsatz, der mehrere Jahre hindurch im Vordergrund gestanden und Gegenstand recht erbitterter, noch nicht endgültig entschiedener Streite gewesen ist. Er fand nämlich, daß „neben den Leukocyten und Lymphocyten noch eine besondere dritte Zellart

im Venenblut vorhanden ist, die von den fixen Zellen bzw. Endothelien der blutbereitenden Organe (Milz, Leber, Knochenmark) stammt. Einen wenn auch geringen Bruchteil dieser Zellen liefern die Endothelien des Lymphsinus, die dann durch den Ductus thoracicus dem Venenblut zugeführt werden“. Da diese Zellen — von Monocytencharakter — im arteriellen Blut nur ganz spärlich vorkommen, „so muß man an ein Abgesiebtwerden der carminspeichernden Zellen in den Lungencapillaren denken“. Dieser Schlußsatz *Aschoffs* führte die Diskussion auf die Frage nach der Herstammung der Monocyten überhaupt, eine Frage, die in fast jeder Arbeit, die diese Fälle behandelt, wiederkehrt. Und doch betont *Aschoff* selbst in einer Arbeit des Jahres 1913, daß sie im Blut von Capillaren und Arterien in normalen Fällen fast vollständig fehlen, also daß die Rolle des reticuloendothelialen Systems bei der Bildung der Monocyten nicht als von besonderer Bedeutung aufgefaßt werden kann.

Es fragt sich da, welche Funktion das reticuloendotheliale System *normaliter* besitzt. Seine Bedeutung für die Aufbewahrung und Ausnutzung des Hämoglobins dürfte durch klinische und experimentelle Erfahrungen festgestellt sein (*Eppinger*). Und in gleicher Weise dürfte seine Bedeutung für den Fettstoffwechsel bewiesen sein. Die Lipidauflagerung bei Lipämien überhaupt und bei Diabetes im besonderen, sowie der *Anitschkowsche* Versuch mit Cholesterinfütterung von Tieren, geben klaren Bescheid. Schwieriger scheint es zu sein die Rolle des Systems bei der Immunkörperbildung und bei Infektionen überhaupt einwandfrei zu beweisen. Klar scheint indessen zu sein, daß es bei gewissen Infektionen mehr oder weniger spezifisch reagiert (z. B. bei Typhus, Tbc., Mycosis fungoides), ob auf Grund eines direkten Einflusses des Virus oder seiner Stoffwechselprodukte oder infolge einer durch die Infektion verursachten Störung im Stoffwechsel, erscheint dagegen gar nicht bewiesen.

Indessen reagieren die reticuloendothelialen Zellen im *Aschoffschen* Sinne keineswegs immer generell und allein bei diesen Störungen. Wir besitzen kein Mittel, um eine solche Reaktion experimentell hervorzurufen. Aus diesem Grunde ist es notwendig, im klinischen Material nach Fällen zu suchen, wo dies vielleicht zutrifft. Daß das klinische Bild hierbei in erster Linie von Hepato- und vor allem von Splenomegalie beherrscht werden muß, ist in Übereinstimmung mit dem Bau und der Funktion dieser Organe ganz natürlich. Daß ferner Lymphdrüsen und Knochenmark engagiert werden sollen, ist gleichfalls klar und man erwartet a priori Symptome im Blutbilde. Während der letzten Jahre sind auch von allen Seiten Fälle von Reticulose unter verschiedenen Diagnosen und von verschiedenen Gesichtspunkten beschrieben worden. Besonders zahlreich sind sie jedoch nicht und auch vom ätiologischen

oder pathogenetischen Standpunkt nicht immer leicht zu beurteilen. Die allermeisten weichen in der einen oder anderen Weise von den anderen ab. Da ich vor kurzem Gelegenheit gehabt habe, einen relativ eindeutigen Fall zu beobachten und eingehend zu untersuchen, will ich über denselben berichten und im Anschluß hieran die Differentialdiagnose und Pathologie dieser seltenen Splenohepatomegalien diskutieren.

201/32. R. P., 1 Jahr 4 Monate. Behandelt 2. bis 17. IV. 1932.

Eltern gesund. 10 Geschwister, alle gesund. Keine bekannte Tbc. in der Verwandtschaft oder Umgebung. Entbindung o. A. zur rechten Zeit. Geburtsgewicht 3500 g. Status post partum gut. 4 Monate Brust, dann gekochte Milch in abnehmenden Verdünnungen mit Haferschleim bis zum Alter von 1 Jahr. Darauf gemischte Kost. Konnte im Alter von 6 Monaten sitzen, bekam zur gleichen Zeit die ersten Zähne. Ging im Alter von 9 Monaten.

Im Januar dieses Jahres schwellt das linke Bein des Mädchens gleich oberhalb des Fußgelenkes. Konnte gehen, hatte aber bei Druck auf die Geschwulst Schmerzen. Die Geschwulst wurde mit Spiritusumschlägen behandelt und verschwand nach 1 Monat. Die Temperatur wurde während dieser Zeit nicht gemessen. War nicht fieberheiß. Keine Rötung an der Stelle der Geschwulst.

Im übrigen gesund bis anfangs März, da die Patientin einen „roten Ausschlag“ von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße am ganzen Körper bekam. Dieser „Ausschlag“ ist seither unverändert bestehen geblieben. In der letzten Woche ist jedoch ein neuer auf den Beinen und Fußsohlen hinzugekommen. Ferner hat die Mutter in der letzten Woche geschwollene Drüsen am Hals, in den Leisten und in den Achselhöhlen wahrgenommen. Patientin ist stark abgemagert. Die Temperatur wurde erst am 1. IV. gemessen und betrug da 39,2°.

Status bei der Aufnahme am 2. IV.: Kleines, blasses, äußerst unruhiges Mädchen mit durchscheinender Haut. Am Hals bei den Kieferwinkeln gut walnußgroße Lymphdrüsen, in den Axillen bohnen große ähnliche; gleiche in den Leisten. Der ganze Rumpf, gleichwie Ober- und Unterseiten der Füße, die Oberarme und die Achselhöhlen von oberflächlichen Blutungen, von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße, übersät. Auf den Armen und Beinen im übrigen nur einzelne kleine Pectechien. Die sichtbaren Schleimhäute blaß, ohne Blutungen. Desgleichen sind der Schlund und die Tonsillen ohne Bemerkung.

Keine Zeichen für Rachitis oder Spasmophilie.

Herz und Lungen o. B. Bauch: Etwas groß und gespannt. Der Hepar reicht 2 Querfinger unter den Arcus. In der linken Flanke palpiert man einen langgestreckten Tumor, dessen oberer Teil unter dem Rippenbogen verschwindet und dessen unterer Pol bis zur Spina iliaca herabreicht. Sein medialer Rand ist scharf, mit deutlicher Incisur, und reicht bis etwa 2 cm links von der Mittellinie.

Temperatur um 38°. Gewicht 9860 g. Harn: Spuren Albumin und mäßig weiße Blutkörperchen, im übrigen o. B.

Tuberkulinprüfung bis zu 1 mg Mantoux negativ. Hgb. 40% (korrigierter Sahli). Rote Blutkörperchen 2,4 Millionen, weiße 12500 per Kubikmillimeter. Die Differentialzählung ergibt: Neutrophile Leukocyten 62%, basophile 1%, eosinophile 1%, Lymphocyten 26% und Monocyten und Übergangsformen 10%. Kernhaltige rote Blutkörperchen: 1 auf 100 weiße. Thrombocyten 1468000. Stichprobe und Stauungsbindeprobe negativ.

Röntgen des Skeletes am 7. IV.: Bei der Untersuchung des Skeletes werden mit Ausnahme in der linken Fibula überall normale Verhältnisse angetroffen.

Hier ist gleich *oberhalb* der Mitte der Diaphyse eine zentrale Knochenzerstörung von ungefähr 37 mm Länge vorhanden, die den größeren Teil der Substanz des Knochens einnimmt und ziemlich scharf gegen den umgebenden Knochen abgegrenzt ist. Der Herd ist von einer spindelförmigen Auflagerung umgeben, die sich bis zum Fibulahals hinauf und fast bis zum Malleolus hinab erstreckt sowie

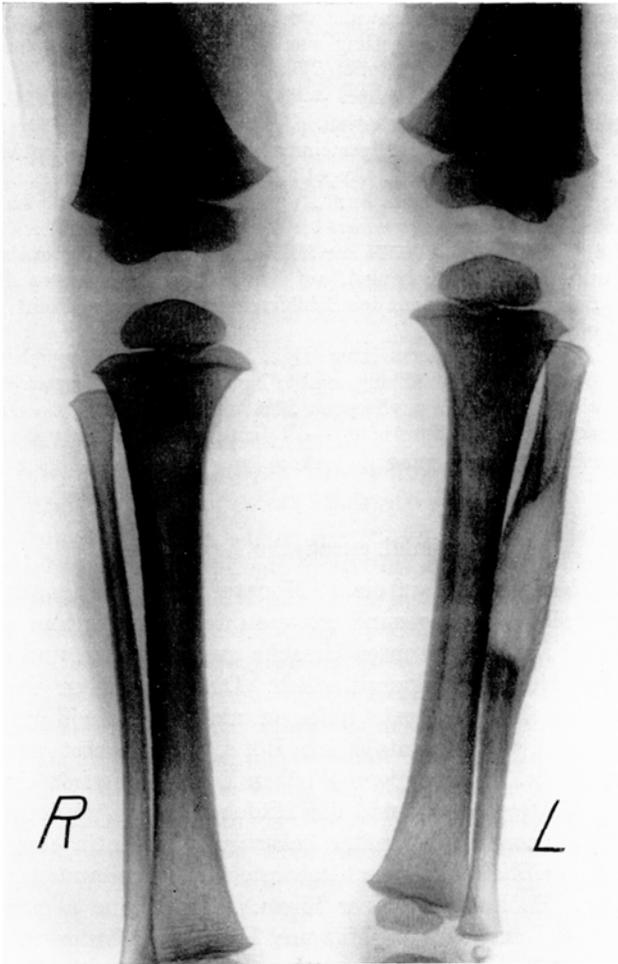


Abb. 1. Röntgenaufnahme der Unterbeine. (L = links; R = rechts.)

den Knochen sekundär umgibt. In der Mitte hat diese Auflagerung nicht die Dicke von 1 mm, weiter gegen die Enden zu erreicht sie einen Durchmesser von 2 und mehreren Millimeter. Im Gebiete des Herdes ist eine Anzahl kleinerer reiskorngroßer verdünnter Flecken vorhanden, die sicherlich Defekten in dieser Auflagerung entsprechen. Das Bild erinnert sehr stark an eine Spina ventosa, wie man sie zuweilen in den langen Röhrenknochen sieht. Es könnte sich um eine zentrale

Osteomyelitis, einen Knochenabsceß handeln, aber die geringe Reaktion des Knochens in der Umgebung spricht dagegen. Die Veränderungen können ebenso gut durch einen benignen Tumor, z. B. ein zentrales Fibrom oder ein Enchondrom verursacht sein (*Edling*).

Am 8. IV. wurde mit dem Gedanken an Gaucher eine Milzpunktion ausgeführt: Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung des Punktates zeigte sich, daß das Milzgewebe eine starke Geschwulst der Reticulumzellen der Stromkammern, mäßigen Blutgehalt und Einlagerung von polynucleären Leukocyten aufweist. Das Bild spricht für eine Septicämie (*Sjövall*).

Weber wiederholte Male negativ. — Eine Blutkultur am 11. IV. auf Agar und in Bouillon ergibt kein Wachstum.

Am 11. IV. wird vermerkt: Allgemeinzustand elend. Die Patientin wird sehr unruhig, sobald sie berührt wird. Appetit schlecht. Die Lippen rissig, blutend. — *Trotz des Röntgenbefundes kann keine Auftreibung an der Stelle der linken Fibula palpirt werden. Die Patientin markiert bei Versuchen dort zu palpieren auch keine besondere Empfindlichkeit.* — Größe der Milz unverändert. — Heute sind kleinere Blutungen am linken Unterschenkel, auf beiden Schenkeln, unter den Füßen, am Rumpf sowie am Hals und auf den Schläfen hinzugekommen. Keine Blutungen im Schlund oder im Mund.

Am 13. IV. neue Blutuntersuchung: Hgb. 40%, rote Blutkörperchen 2,5 Mill., weiße 8900. Die Differentialzählung ergibt: Neutrophile Leukocyten 69%, basophile 1%, eosinophile 1%, Lymphocyten 22% und Monocyten 7%. Kernhaltige rote Blutkörperchen 4 auf 200 weiße — Reticulocyten 73 pro 1000 rote.

Unter weiterer Abmagerung und etwas steigender Temperatur stirbt Patientin am 17. IV.

Differentialdiagnostische Erwägungen.

Der Fall bezieht sich auf ein 16 Monate altes Mädchen, das bis vor 3 Monaten vollkommen gesund gewesen ist. Da begann der linke Unterschenkel aus unbekannter Ursache anzuschwellen und die Stelle des Malleolus wurde druckempfindlich. Die Temperatur wurde nicht gemessen. Das Mädchen war indessen nicht fieberheiß und an der Stelle der Geschwulst konnte keine Rötung beobachtet werden. Sie lag nicht zu Bett. Nach einigen Wochen Behandlung mit Umschlägen verschwand die Geschwulst und das Mädchen schien wiederum gesund zu sein. Gut einen Monat später bekam die Patientin eine Purpura, und das Allgemeinbefinden verschlechterte sich schnell unter erheblicher Abmagerung. Es kommt Fieber hinzu. Ferner eine allgemeine Anschwellung von Lymphdrüsen, Milz und Leber. Die Untersuchung zeigt außer einer mäßigen Anämie von sekundärem Typus ein Blutbild mit etwas Neutrophilie sowie erhöhter Anzahl von Thrombocyten. Unter zunehmender Verschlechterung und hohem Fieber stirbt die Patientin. Das Röntgenbild entschleierte einen knochenzerstörenden Prozeß in der oberen Hälfte der linken Fibula. Ferner gibt eine Milzpunktion Aufschluß über geschwollene Retikelzellen und eine Vermehrung der polynucleären Leukocyten in der Milz. Eine Blutkultur ergibt ein negatives Resultat.

In seiner Gänze erinnert das klinische Bild am meisten an eine Sepsis. Mit einer solchen Diagnose könnte der Knochenherd gut als Primärfokus: eine zentrale Osteomyelitis, vereinigt werden. Andererseits erscheint der Verlauf eigentümlich: Der Herd sitzt im oberen Teil der Fibula, während die Geschwulst gleich oberhalb des Malleolus sitzt; das Mädchen konnte gehen, auch als die Geschwulst am stärksten war. Sie hatte niemals gerötete Hautbedeckungen, und die Geschwulst ging zurück, obwohl der Herd auf alle Fälle nicht kleiner geworden ist. Ein höheres Fieber dürfte vor dem Hinzukommen der Blutungen wohl kaum vorgekommen sein. Auch das Röntgenbild spricht gegen eine Osteomyelitis. Und auch, nachdem diese röntgenologisch festgestellt worden ist, kann man an ihrer Stelle keine Anschwellung des Knochens und auch keine dortige Empfindlichkeit finden. Septische Osteomyeliten — an Tbc. kann ja nach der negativen Mantoux-Reaktion mit 1 mg Tuberkulin nicht gut gedacht werden — pflegen jedoch nicht so latent zu verlaufen, am allermindesten, wenn der Virus bei der Verbreitung mit so gewaltiger Heftigkeit, wie in diesem Falle auftritt.

Andererseits: *Gaucher* und *Niemann-Pick* sind auf Grund des Resultates der Milzpunktion ausgeschlossen. An Leukämie braucht nach der Blutuntersuchung nicht gedacht zu werden. Und wenn Knochenveränderungen bisweilen auch bei Leukämien nachweisbar sind, pflegen sie jedoch nicht solchen Umfang wie im vorliegenden Falle zu haben. Und der Knochenherd spricht bestimmt gegen diese Diagnose. An Zirkulationsstörungen als Ursache der erheblichen Splenomegalie kann man auch nicht denken. Es handelt sich offenbar um eine Allgemeinkrankheit. Und der Knochenherd erscheint da noch schwerer erklärbar.

Unter diesen Erwägungen sind wir doch bei der ersten Möglichkeit von Septicämie mit einem Primärfokus in der Form eines Herdes in der linken Fibula als das einzige uns bekannte Bild stehengeblieben, das alle Symptome erklären konnte, wobei wir uns vollkommen bewußt waren, daß der Knochenherd doch überraschend undeutliche Symptome gab. Die Patientin wurde mit der klinischen Diagnose Septicämie mit Herd in der linken Fibula zur Obduktion gesandt.

Die Sektion, 166/32 (Professor Sjövall) ergab: Reticulosis universalis (septica?) mit Knochenherd in der linken Fibula.

Die Leiche eines gut entwickelten Kindes mit einigermaßen guter Körperfülle. Hautfarbe blaß. Am Rumpf und auf den Extremitäten sind reichlich große und kleine Blutungen vorhanden. Gewöhnliche Leichenphänomene.

Hals- und Brustorgane werden in einem Zusammenhang herausgenommen. Beim Herausnehmen der ersten erstaunt man über die stark geschwollenen *Halslymphdrüsen*, die bis zu Walnußgröße erreichen und dunkelrote Farbe haben; ihre Konsistenz ist fest. Ihre Schnittfläche zeigt eine braungelb-dunkelrote Farbe. Auch im Mediastinum und in den Hilusgebieten sind Drüsen von gleichem Aussehen vorhanden.

Gewicht des *Thymus* 20 g. Seine Konsistenz ist hart und fest, und er ist von einer dicken Bindegewebskapsel umgeben. Die Schnittfläche zeigt fibröse Partien, abwechselnd mit dunkelroten mehr markigen Gebieten. — Schleimhaut im *Schlund* o. B. Die Tonsillen erscheinen vergrößert, sind aber ohne Beläge und haben keine eitrigen Pfropfen. — *Thyreoidae* o. B. — Die *Lungen* zeigen auf ihrer pleuralen Fläche und bei Einschnitten ein unregelmäßig fleckiges Aussehen mit eingesprengten roten Gebieten im hellen Lungenparenchym. Diese roten Partien sind nirgends größer als Hanfsamen, sie zeigen festere Konsistenz als die Umgebung, geben aber auf Druck keinen trüben Saft ab. Die Lungen zeigen im übrigen ein schön bullöses Emphysem. Eine sichere pneumonische Infiltration kann nicht konstatiert werden, auch zeigen die *Bronchien* keinen fremden Inhalt. Das *Herz* zeigt einzelne subperikardiale Blutungen. Im übrigen ist es o. B.

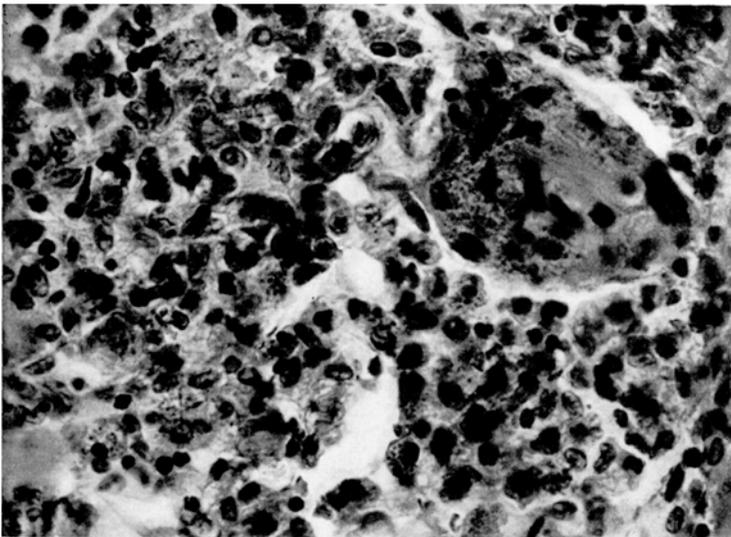


Abb. 2. Detailbild aus Thymus. (550/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Peritoneum o. B. Die *Milz* ist stark vergrößert, sie wiegt 350 g und reicht mit ihrem unteren Pol fast bis zur Symphyse herab. Ihre Farbe ist braungelbdunkelrot, ihre Konsistenz fest. An ein paar Stellen findet man kleinere anämische Infarkte. Der Schnitttrand ist scharf, das Parenchym nicht zerfallend. — Die *Leber* ist mäßig vergrößert, von ziemlich heller Farbe und zeigt auf der Schnittfläche eine verwaschene Zeichnung und eine unregelmäßig weißliche Zeichnung. *Nieren* o. B.

Auch in der Bauchhöhle treten die *retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen* durch ihre Größe und ihre Farbe scharf hervor. Die retroperitonealen erreichen bis zu gut Haselnußgröße, und im Mesenterium sieht man die Lymphdrüsen als eine Aussaat von erbsen- bis zu bohnen großen blutroten Knötchen zutage treten. Die *Därme* werden aufgeschnitten. Hierbei zeigt es sich, daß das lymphatische Gewebe mächtig angeschwollen ist. Im unteren Teil vom Ileum und im Colon, vor allem im Colon ascendens sind sämtliche Lymphknötchen stark vergrößert und haben dunkelrote Farbe. — Das *Gehirn* wurde nicht untersucht. — Bei der Herausnahme und dem Zerschneiden der *linken Fibula* stellt

sich heraus, daß der im Röntgenbild konstatierte Herd aus einem in der Diaphyse gelegenen Hohlraum besteht, der mit trübem Inhalt erfüllt ist und weiche, gallerte-ähnliche Wände hat. Makroskopisch konnte keine Eiterbildung festgestellt werden.

Die *mikroskopische Untersuchung* des Knochenherdes in der linken Fibula ergibt, daß es sich um einen Prozeß von subakuter Natur handelt (mäßig polynucleäre Leukocyten und zahlreiche, meistens große, Fettkörnerzellen und sogar vereinzelte Riesenzellen). Überall in den Organen eine starke reaktive Geschwulst der Reticuloendothelien, so auch in bezug auf das Thymusreticulum. In den Lymphdrüsen findet man eine deutliche Beimengung von polynucleären Leukocyten (*Sjövall*).

Der *Thymus* deutlich in ziemlich kleine Lappen aufgeteilt. Das Bindegewebe zwischen den Lappen ist vermehrt. Hier und da ist die Grenze zwischen ihnen jedoch auf Grund von diffus proliferierenden großen Zellen ziemlich undeutlich. Herde von roten Blutkörperchen und Eisenpigment in mäßiger Menge. — Zwischen Mark und Rinde besteht in den meisten Lobuli kein scharfer Unterschied. In einigen ist die Grenze angedeutet. Die Verschwommenheit wird dadurch hervorgerufen, daß das lymphocytäre Element sehr stark reduziert ist. Hier und da sieht man nekrotische Stellen mit Mengen von Blutpigment. Die Nekrosen sind ziemlich scharf begrenzt und machen an gewissen Stellen den Eindruck, ausgestanzt zu sein. Die *Hassalschen* Körperchen sind mit wenigen Ausnahmen fast verschwunden. Man findet oft auch in großen Schnitten (2×2 cm) keines, oder nur 1—2 solche, die durch Lage, Form und Färbung unterscheidbar sind.

Im großen besteht das ganze Thymusgewebe, wenn man von den Nekrosen und Blutungen absieht, aus ziemlich gleichartigen großen hellen polygonalen Zellen mit oft chromatinarmem, unregelmäßigem Kern. Diese Zellen liegen in Verbänden aneinander gedrückt und zeigen zahlreiche Mitosen. Diffus eingelagert unter diesen Zellen findet man Riesenzellen vom Langhans-Typus, die Zellrümpfer und Blutpigment phagocytiert haben. Sie können eine bedeutende Größe erreichen (Abb. 2).

In Mallory-Färbung tritt keine Veränderung des Bindegewebes zutage; dieses ist weder vermehrt noch vermindert. Desgleichen sind die Gefäße ohne sichere Veränderung. Die großen Zellen, die man in den Gefäßlumina finden kann, können während der Präparierung dahin gelangt sein.

Die *Milz* zeigt nur einen mäßigen Blutgehalt. In Schnitten erscheinen nur spärlich sehr kleine Sekundärknötchen. Die Sinusendothelien sind deutlich geschwollen und füllen oft das ganze Lumen aus. Ab und zu hat der Sinus nur mäßig geschwollene Endothelien. Am stärksten treten große helle Zellen hervor, die im Verband oder in Haufen liegen, und mit diffus zerstreuten Lymphocyten und in mäßiger Menge vorkommenden Leukocyten vermischt sind (siehe Abb. 3). Der Kern ist auch hier chromatinarm. Zahlreiche Mitosen. Häufig sind die Zellengrenzen vollkommen verwachsen und man bekommt den Eindruck eines Syncytiums. Das Bindegewebe ist nirgends, außer vielleicht in der Kapsel vermehrt. Hier und da, jedoch seltener als im Thymus, gewahrt man Riesenzellen vom gleichen Typus wie dort. — An gewissen Stellen liegen die großen hellen Zellen, die nirgends eine Schaumstruktur des Protoplasmas zeigen, in so dichten Verbänden, daß die Zirkulation offenbar unterbrochen worden ist. In Übereinstimmung hiermit findet man zerstreute nekrotische Herde und anämische Infarkten von größerer Ausdehnung.

In Fettfärbung mit Sudan, Scharlachrot und nach *Dietrich* findet man besonders um die nekrotischen Stellen, aber auch anderenorts, das Protoplasma in einem kleineren Teil der großen hellen Zellen mehr oder weniger von Fettkörnern ausgefüllt. In einem ziemlich großen Teil der proliferierenden Zellen wird Eisenpigment angetroffen, das herdweise in bedeutenden Mengen vorkommt.

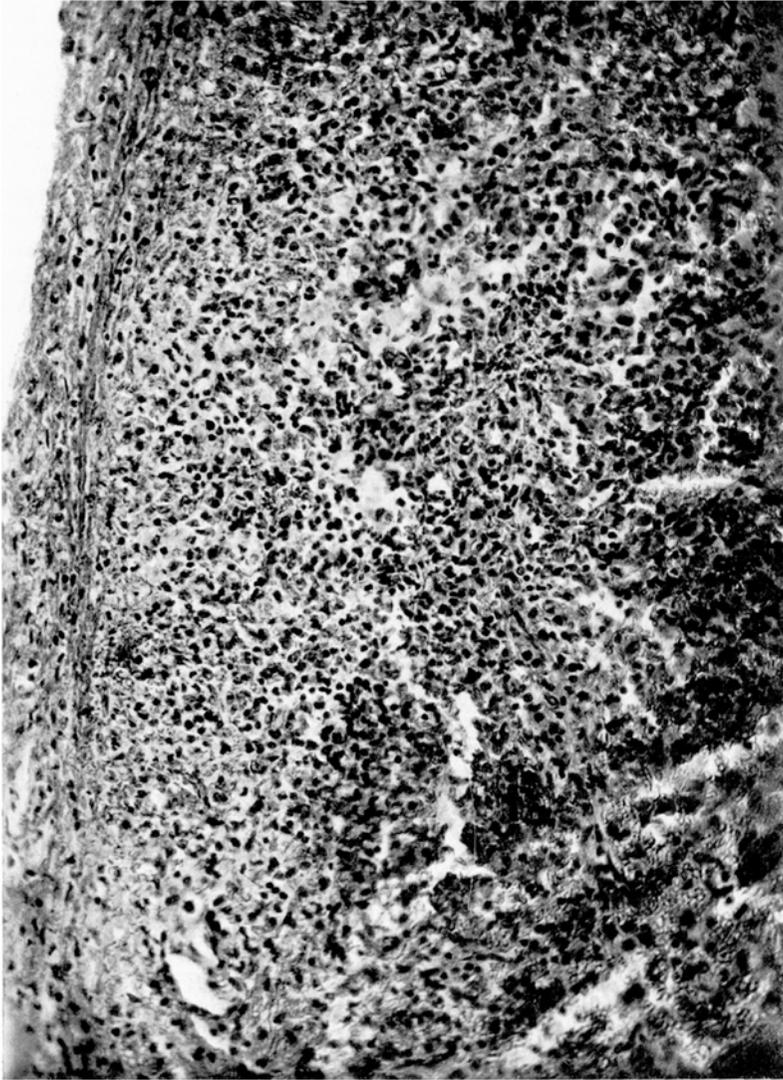


Abb. 3. Milz. (250/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Die *Leber* zeigt in Sudanfärbung eine erhebliche Einlagerung von Fett in den Leberzellen. Im allgemeinen kommt es in größter Menge in den Lobuli-peripherien vor, aber hier und da sieht man das Fett weit gegen das Zentrum vordringen. — Keine Bindegewebsvermehrung oder Zelleinlagerung. Die *Kupfferschen Sternzellen* sind mäßig geschwollen (Abb. 4) und reichen mit ihrem Protoplasma in die Lumina hinein, aber eine sichere Loslösung von ihnen kann nicht konstatiert

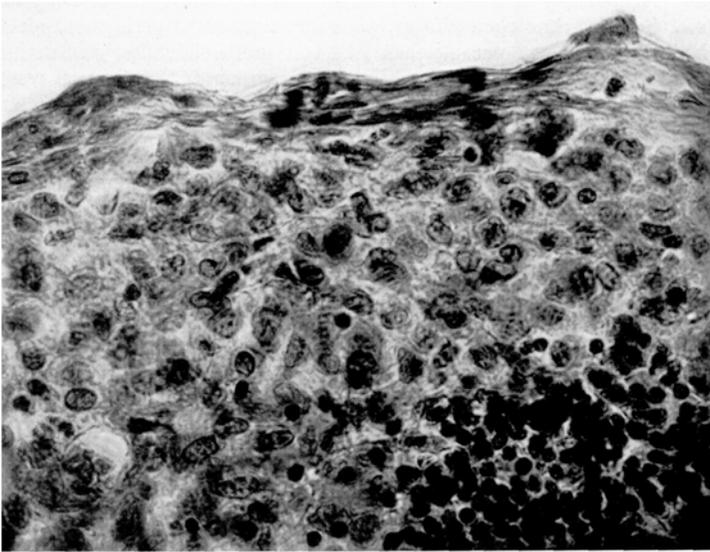


Abb. 5. Mesenteriallymphdrüse, (550 I. v. Gieson-Hämatoxylin.) Sinus von geschwollenen Endothelien ganz ausgefüllt.



Abb. 4. Leber, (550 I. v. Gieson-Hämatoxylin.) Man sieht die geschwollenen Sternzellen in dem Laumen.

werden, wie auch keine stärkere Phagocytose. Keine Nekrosen, keine Riesenzellen. In der Leber kommt nur äußerst wenig Eisenpigment vor.

Die *Lymphdrüsen* zeigen alle, sowohl äußere wie innere, das gleiche Bild. Die gröbere Struktur wie auch die äußeren Grenzen sind vollkommen normal mit normaler Kapsel und davon ausgehenden Balken von Bindegewebe. Hier und da findet man jedoch sogar draußen im Bindegewebe eine mehr oder weniger

bedeutende Ansammlung von roten Blutkörperchen, Lymphocyten und (spärlich) Leukocyten. Sekundärknötchen gibt es, aber ihre Anzahl ist gering und sie sind klein und sie scheinen von der gleichen Art von proliferierenden großen hellen polygonalen Zellen, wie sie früher beschrieben worden sind, bedrängt zu werden. Die Sinusendothelien sind stark vermehrt und geschwollen und füllen an den meisten Stellen den Sinus ganz aus (siehe Abb. 5). An allen Stellen ist es voll von Mitosen. In dem Inneren der Lymphdrüsen zwischen den großen hellen Zellen findet man hier und da auch kleinere Riesenzellen; ferner kommen reichlich rote Blutkörperchen vor, an gewissen Stellen die Drüsen ganz durchsetzend, sowie Blutpigment in Menge. Außerdem werden kleinere zentrale Nekrosen beobachtet.

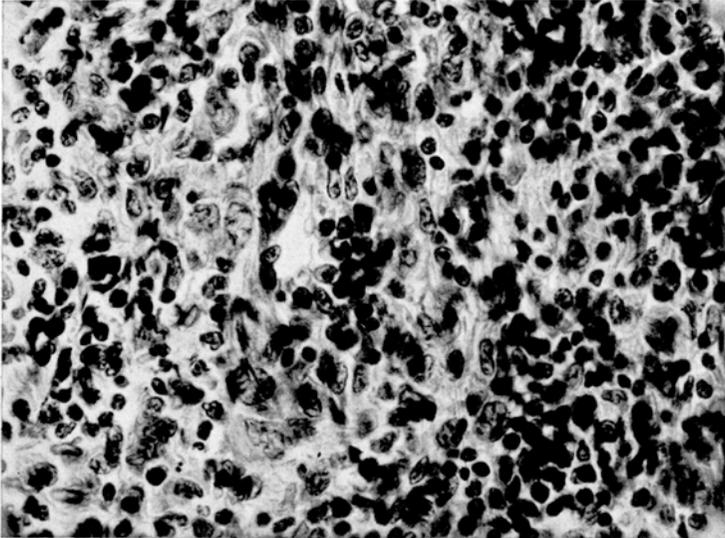


Abb. 6. Tonsille. (550/1, v. Gieson-Hämotoxylin.) Auch hier die großzellige Wucherung, die das lymphatische Gewebe verdrängt.

Eine Vermehrung des Bindegewebes kommt nicht vor.

Bei der Fettfärbung mit Sudan und nach *Dietrich* findet man auch in den Lymphdrüsen spärlich vorkommende fettkörnchenbelastete Zellen, die offenbar zu den proliferierenden großen hellen Reticulumzellen gehören. In den Endothelzellen fehlt dagegen jedes Fett.

Die *Tonsillen*, die untersucht worden sind, zeigen die gleichen Veränderungen wie die Lymphdrüsen in Mediastinum, Mesenterium, Axillen und Inguinalis, die eben beschrieben worden sind (Abb. 6). Und dasselbe gilt für den mächtig angeschwollenen Follikelapparat des Darmes, wo man das gleiche monoton eiförmige Bild mit vielleicht noch stärkerem Einschlag von Blutung und noch schwächerer Ausbildung von Sekundärknötchen wiederfindet.

Die *Lunge* zeigt, wie aus Abb. 7 hervorgeht, eine Struktur, die in hohem Grade überraschend ist. Die Alveolen sind in großen Gebieten ganz zusammengepreßt oder von den gleichen großen hellen einkernigen polygonalen Elementen erfüllt, die hier zunächst den Gedanken auf Alveolarepithelien lenken. In mächtigen strangförmigen Verbänden oder großen Haufen mit eingestreuten roten Blut-

körperchen und teilweise Lymphocyten machen sie in Schnitten den Eindruck eines eigentümlichen Mosaiks. Das Bindegewebe zwischen diesen Zellenhäufen und -strängen ist ziemlich zellenreich. Dagegen ist das faserbildende Bindegewebe nicht vermehrt. Die größeren Gefäße und Bronchien sind ohne Bemerkung. Die großen hellen Zellen sind an vielen Stellen in Fettfärbung mit Sudan mit Fetteinlagerungen versehen und erinnern, besonders wenn sie im Anschluß an Bronchien und Alveolen liegen, ganz an die sogenannten Herzfehlerzellen. Während also ein guter Teil des Lumens der Alveolen verlorengegangen ist, sieht man in anderen

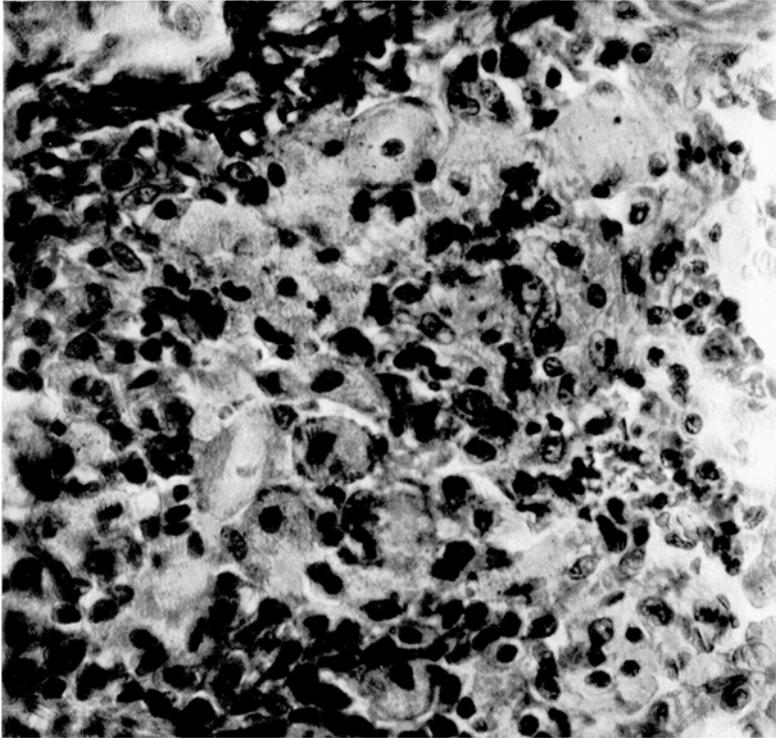


Abb. 7. Detailbild aus der Lunge. (550/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

Gebieten die Alveolen stark ausgespannt, konfluierend. Ein Teil der Alveolen zeigt ein spärliches fibrinöses Exsudat mit unbedeutender Beimengung von Leuko- oder Lymphocyten und ohne große Zellelemente.

Das *Knochensystem*: Mikroskopisch wurde von diesem nur die linke Fibula untersucht, in der die Röntgenuntersuchung und die Obduktion einen cystischen Herd nachgewiesen haben. Unterhalb dieses Herdes zeigt das Knochenmark, auch histologisch, normales Aussehen.

Im Herde ist die normale Struktur ganz verschwunden. Gegen das Zentrum des Herdes besteht die Wand aus einem äußerst zellenreichen Gewebe mit ziemlich geringer Beimengung von Lympho- und Leukocyten, aber um so mehr von den gleichen großen hellen polygonalen und unregelmäßig geformten Zellelementen, wie in den übrigen bisher beschriebenen Organen. Außerdem wurden ziemlich

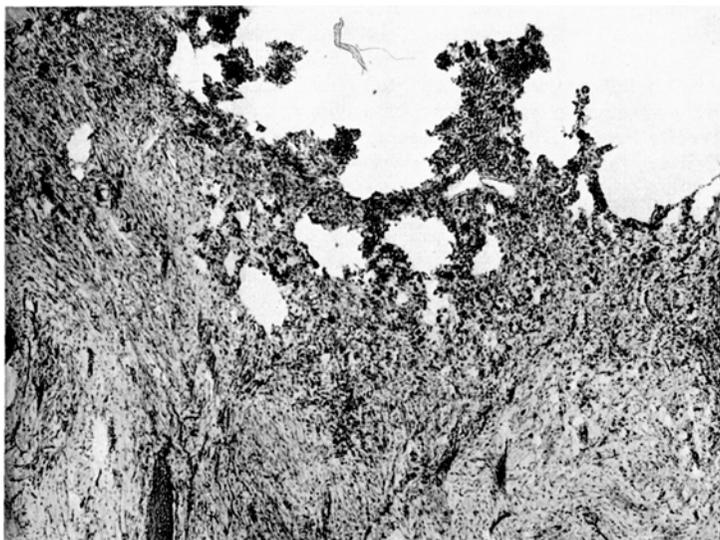


Abb. 8. Knochenherd. (Längsschnitt, 50/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

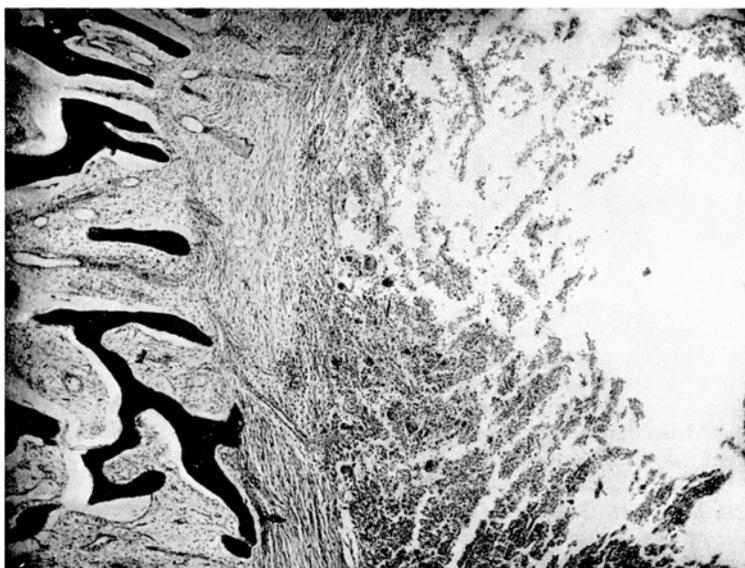


Abb. 9. Knochenherd. (Querschnitt, 50/1, v. Gieson-Hämatoxylin.)

reichlich Riesenzellen mit bis zu 10—12 Kernen angetroffen (siehe Abb. 8). Weiter vom Zentrum entfernt liegen die großen Zellen oft in dichten Haufen. Und noch weiter hinaus gegen die Peripherie wird das Ganze von einem ziemlich breiten Band von jungen spindelförmigen Bindegewebszellen abgegrenzt (siehe Abb. 9). — Die großen hellen Zellen können auch hier die gleiche Fetteinlagerung, die früher beschrieben worden ist, haben. Sie ist jedoch auch hier nicht konstant, oder besonders reichlich. — Noch weiter von der Mitte des Herdes entfernt findet man normales Knochengewebe mit Balken von gewöhnlichem Aussehen.

In keinem Organ sind besonders zahlreiche eosinophile Leukocyten vorhanden.

Nieren: Kein Befund.

Die *Haut* wurde leider nicht mikroskopisch untersucht.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Resultate der mikroskopischen Untersuchung kurz zusammenfassen, ergibt sich folgendes:

In allen untersuchten Organen, mit Ausnahme der Nieren, handelt es sich um eine strang- oder haufenförmige mächtige Proliferation von großen hellen polygonalen Zellelementen mit meistens chromatinarmem, unregelmäßigem Kern. Anordnung und Lage sprechen bestimmt dafür, daß es sich hier um proliferierende Retikel- und Endothelzellen sowie Histiocyten handelt. In der Milz, den Lymphdrüsen, den Tonsillen, aber vor allem im Thymus und in den Lungen — auf den Knochenherd wird später zurückgekommen — ist diese Proliferation so stark, daß die normale Struktur der Organe teilweise oder ganz verändert wird. Wir sehen ferner hier und da eine Ausbildung von Riesenzellen vom Langhans-Typus. Die Proliferation kann an gewissen Stellen so intensiv werden, daß Nekrosen und in der Milz anämische Infarkte (durch Druck) gebildet werden. Aber auch die Sinusendothelien nehmen an der Proliferation teil. Denn auch wenn man annehmen könnte, daß die Zellen im Sinus der Lymphdrüsen nicht vom dortigen Endothel herstammten, geht doch aus der Untersuchung hervor, daß die Capillarendothelzellen der Leber, die *Kupfferschen* Sternzellen, teilnehmen.

Die proliferierenden Zellen reichen allerdings hier und da bis zur Bindegewebskapsel rund um die Lymphdrüsen hinaus und in diese hinein, aber sie überschreiten niemals die Organengrenzen und infiltrieren niemals die Umgebung. Daß die Proliferation einen bedeutenden Einfluß auf die Zirkulation in den verschiedenen Organen hat, ist offenbar. Darauf kann vielleicht die Lebergeschwulst und die Fetteinlagerung in den Leberzellen hindeuten, dafür sprechen wohl auch die fast überall vorkommenden Blutungen älteren und jüngeren Datums, sowie schließlich die Nekrosen und die anämischen Infarkten. Für die Annahme, daß die Zirkulationsstörungen primär sein könnten, liegen keine Gründe vor.

Während dies für die meisten der untersuchten Organe gilt, steht der Knochenherd in einem gewissen Gegensatz hierzu. Wir haben dort ein

neues Element stärker ausgeprägt als an anderen Stellen, nämlich das starke Bindegewebe in der aus jungen Zellen gebildeten kapselartigen Begrenzung. Innerhalb der Kapsel finden wir die gleichen Zellelemente wie in den anderen Organen. Ein sicheres Zeichen für eine eitrige Osteomyelitis oder eine kongenitale Cystenbildung ist nicht vorhanden, und die Cyste muß daher wohl als die Folge einer hier lokal stark ausgesprochenen Proliferation der Retikelzellen mit Anämisierung und nekrotischem Zerfall von Knochenmark und Balken gedeutet werden.

Wenn es sich um den Thymus handelt, entsteht noch eine Frage. Die Veränderungen in diesem Organ sind sehr stark. Es fragt sich nun, von wo die proliferierenden Zellen herkommen. Laut der nunmehr allgemein anerkannten Ansicht von *Hammar*, sind die Retikelzellen hier im großen von epithelialeem Ursprung. Andererseits sind die proliferierenden Zellen im Thymus dem Aussehen nach identisch mit den Zellen im übrigen lymphoiden Apparat, die vom mesodermalen Reticulum herkommen. Es kommt auch im Thymus besonders um die Gefäße ein Bindegewebsreticulum vor, aber dieses ist sehr spärlich. *Guizetti* ist nun der Ansicht, daß die proliferierenden Zellen im Thymus sich nur von diesem herleiten sollen. Es scheint mir indessen, als ob sich hier ein in gewissem Maße unwesentliches Element in die Diskussion eingeschlichen hätte. In Präparaten kann bei so hochgradigen Veränderungen, wie in *Guizettis* und diesem Fall, der Ursprung nicht direkt nachgewiesen werden. Und schließlich handelt es sich wohl um eine Frage der Funktion und nicht des Ursprunges, auf die hier in erster Linie Rücksicht zu nehmen ist. Zellen mit gleichem Ansehen können gleiche Funktion haben, von wo sie auch herkommen mögen. Und sie reagieren in gleicher Weise — im großen — auf den gleichen Reiz, unabhängig, von wo sie herkommen. Dies dürfte wohl auf alle Fälle für so stark spezialdifferenzierte Zellen wie die reticularen Gültigkeit haben. Eine Stütze für die eine oder andere Ansicht in bezug auf die Genese der proliferierenden Zellen im Thymus geben jedenfalls, wie eben angeführt worden ist, die beschriebenen Fälle nicht.

In bezug auf die Lungen entsteht auch die Frage, von wo die in den Capillaren sich befindenden Zellen herkommen. Sind sie via die Blutbahnen von der Milz dahin gelangt — oder sind sie von der Umgebung eingewandert? In unserem Falle dürfte man wohl mit einer gewissen Sicherheit behaupten können, daß sie vom umgebenden Lungengewebe eingewandert sein müssen. Sonst würde man wohl ähnliche Herde in der Leber oder eine dortige starke Anschwellung und Loslösung von *Kupfferschen* Zellen finden. Dies läßt sich nicht beobachten, während es in *Guizettis* Fall eingetroffen ist.

Die Veränderung in ihrer Gänze ist ein diffuser, verallgemeinerter Prozeß ohne Tendenz, in Herden aufzutreten, abgesehen von der Knochen-

veränderung, in bezug auf die man indessen eingedenk sein muß, daß eine ausgedehntere Untersuchung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zum Nachweis von kleineren Proliferationsherden (gleichwie in *Guizettis* Fall) auch im makroskopisch normalen Knochenmark geführt haben würde. Eine infiltrative Tendenz hat der Prozeß nicht; abgesehen von lokalem Verschwinden der Spongiosa des Knochenherdes, was wohl auf eine reine Druckatrophie zurückzuführen ist, fehlt ihm auch jeder destruktive Charakter. Deutlich ausgeprägte primäre regressive, zirkulatorische oder entzündliche Veränderungen sind nicht vorhanden und sind wahrscheinlich auch früher nicht vorgekommen.

Pathologisch-anatomische Differentialdiagnose: Wie aus der Zusammenfassung hervorgeht, zeigt das Bild gewisse Ähnlichkeiten mit gut bekannten krankhaften Veränderungen. Auf Grund der Riesenzellen und Nekrosen könnte vielleicht ein Verdacht auf Tuberkulose bestehen. Aber die proliferierenden Zellen gleichen in keiner Weise den Epitheloidzellen. Und ein Primärkomplex ist ebensowenig wie ältere Veränderungen zu entdecken. Die negative Mantoux-Reaktion mit 1 mg Tuberkulin spricht gleichwie das Bild in seiner Gänze, gegen die Diagnose Tuberkulose. Auch für Lues sind keinerlei Anhaltspunkte vorhanden.

Schwieriger ist eine Lymphogranulomatose auszuschließen. Diese hat ja im großen die gleiche Lokalisation. Aber ein eigentliches entzündliches Granulationsgewebe ist nirgends vorhanden. *Sternbergs* Zellen fehlen ganz und desgleichen die eosinophilen Leukocyten. Von einer Bindegewebsbildung sieht man keine Spur, außer in der Umgebung des Knochenherdes.

Leukämie, Pseudoleukämie und Myelom dürften gleichfalls ausgeschlossen werden können. In unserem Falle sind es weder Stammzellen der weißen Blutkörperchen noch Blutelemente überhaupt, die proliferieren. Im Gegenteil deutet das Bild überall deutlich auf das reticulo-endotheliale System, als den Ursprung der spezifischen Zellen in unserem Falle.

Schon die klinische Untersuchung führte indessen die Gedanken darauf, daß es sich um irgendeine Form der mehr oder weniger bekannten Stoffwechselstörungen handeln könnte, die unter den Namen Morbus Gaucher, Niemann-Pick und Christian-Schüller bekannt sind. Die Untersuchungen der letzten Jahre über diese Syndrome haben in gewissem Maße die Reihe der Symptome erweitert, die bei ihnen vorkommen können. Gegen Morbus Gaucher spricht bestimmt die *universelle starke* Geschwulst von äußeren und inneren Lymphdrüsen auf Grund von spezifischen Proliferationen, ferner das Fehlen von Zeichen für Sklerose in den Venenwänden sowie schließlich und entscheidend das Aussehen der Zellen in unserem Falle, das weder, wenn es sich um die Färbbarkeit der Zellen, noch wenn es sich um Form und Aussehen

der Kerne handelt, an die hyalin-scholligen Gaucher-Zellen erinnert. Bei Morbus Gaucher sind ferner Lungen, Thymus und Darm nicht engagiert. Besser stimmt die Lokalisation der Veränderungen in unserem Falle mit jenen bei Morbus Niemann-Pick überein. Aber man vermißt bereits bei der makroskopischen Untersuchung der Organe in unserem Falle ganz die fettige, glänzende, saftige Schnittfläche. Und bei der histologischen Untersuchung hat man in Übereinstimmung hiermit gar nicht den tropfenartigen, maulbeerenähnlichen Inhalt gefunden, der für die Nieman-Pick-Zellen so charakteristisch ist.

Für Morbus Christian-Schüller fehlen gleichfalls Anhaltspunkte im pathologisch-anatomischen Bild. Die Leber und die Milz sind hochgradig vergrößert. Die proliferierenden Zellen sind nicht einmal im Knochenherd konstant fetterfüllt. Ihre Proliferation geht nirgends von der Umgebung der Venen aus und liegt auch später nicht in der Schicht um die Gefäße. Die Veränderung, die die typischen ältesten Herde bei Christian-Schüllers Krankheit mit erhöhter Bindegewebsbildung und Einlagerung von lymphocytären Elementen erfahren, wird allerdings, besonders im Knochenherd, in unserem Falle wiedergefunden. Aber diese Ähnlichkeit dürfte, da das Aussehen der spezifischen Zellen so ganz von den bei Christian-Schüller sowohl in diesem Herde wie in den übrigen Organveränderungen abweicht, eine Motivierung für die Klassifikation des Falles als Morbus Christian-Schüller unmöglich machen, ganz besonders, da das klinische Bild kaum an diesen erinnert.

Diskussion.

A. Seltene Hepatosplenomegalieformen im Kindesalter.

Leichte Vergrößerungen der Milz und der Leber sind im Kindesalter, und namentlich im Säuglingsalter, eine ziemlich häufige Erscheinung, während die massiven Vergrößerungen bedeutend seltener sind. Was den Kliniker in hohem Grade frappiert, ist, daß Sepsis und Tuberkulose im frühen Kindesalter nur ganz selten bedeutende Milzvergrößerungen zur Folge haben, was dagegen in höheren Altern häufiger der Fall ist. Ebenso verhält es sich mit Typhus. Außer den Leukämien und der Anaemia pseudoleucaemica infantum sind es vor allem kongenitale Lues, Malaria und Lymphogranulomatose, mit denen man bei größeren Milztumoren zu rechnen hat, die nichts mit Zirkulationsstörungen zu tun haben.

Andererseits kommen jedoch namentlich im Kindesalter Krankheitsbilder vor, in denen die Hepatosplenomegalie als das am stärksten hervortretende, mächtig ausgebildete Symptom erscheint. Es handelt sich hierbei laut der gebräuchlichsten Auffassung um gewisse Störungen im Fettstoffwechsel. Am häufigsten unter diesen ist zweifellos Gauchers Krankheit, die auch am besten bekannt ist. Morbus Gaucher ist eine

exquisit chronische Krankheit (Dauer laut *Pick* im Mittel 19,3 Jahre), die meistens gerade auf Grund des Milztumors schon im Kindesalter diagnostiziert wird. Mädchen werden doppelt so oft befallen wie Knaben. Die Krankheit ist familiär in 33% aller Fälle laut *Pick*, in 25% laut *Cushing* and *Stout*. Die Milzvergrößerung ist immer das führende Symptom. Aber allmählich kommt auch eine Vergrößerung der Leber und der Lymphdrüsen hinzu. Die letzteren brauchen jedoch laut *Cushing* and *Stout* nicht engagiert zu sein. Interessant ist, daß das Knochensystem mehr oder weniger diffus angegriffen werden kann und ferner, daß die *Conjunctiva bulbi* und die Haut oft eine typische Färbung aufweisen. Das Blutbild zeigt eine mäßige Anämie mit Hgb. 55 und 3 Millionen Blutkörperchen im Mittel, aber die Anämie kann auch in Ausnahmefällen erheblich höheren Grad erreichen. *Pick* führt Hgb. 12 und rote Blutkörperchen 740000 als untere Grenze an. Die weißen Blutkörperchen kommen regelmäßig in verminderter Anzahl mit im Durchschnitt 4500 und einer unteren Grenze von 500 vor. Es soll eine gewisse Blutungstendenz vorliegen, vielleicht im Anschluß an die sinkende Thrombocytenzahl; jedoch sind Hautblutungen laut *Cushing* and *Stout* selten. Fieber soll nicht zum Bilde gehören. Daß febrile bis subfebrile Temperaturen jedoch ohne andere nachweisbare Ursache vorkommen können, hat *af Klercker* in seinem Fall 1927 nachgewiesen. In *Klerckers* Fall verschwand das Fieber nach Splenektomie. Unter Remissionen verläuft die Krankheit während Jahrzehnten, bis der Tod an einer interkurrenten Krankheit eintritt. Die Diagnose kann mittels Milzpunktion gesetzt, bzw. ausgeschlossen werden.

Ganz anders ist das klinische Bild bei Morbus Niemann-Pick. Mit einem Beginn im ersten Vierteljahr oder jedenfalls im ersten Lebensjahr, führt diese Krankheit binnen einiger Monate an Kachexie zum Tode. Die Krankheit ist angeboren oder jedenfalls familiär, und auch sie befällt meistens Mädchen. Außer Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark werden auch Thymus, Lungen, Pankreas, Nieren, Herz, Muskeln, Drüsen und Gedärme angegriffen, aber die klinisch dort konstatierbaren Zeichen sind keineswegs immer auffällig. Die Lymphdrüsen brauchen nicht einmal geschwollen zu sein, besonders nicht die äußeren. Und die Lebervergrößerung kann unbedeutend sein. Es ist noch nicht gelungen, einen *intra vitam* feststellbaren Knochenherd nachzuweisen, insofern nicht *Herzenbergs* Fall trotz allem dieser Gruppe zuzurechnen ist, was jedoch nicht wahrscheinlich ist. Es kommt auch keine Verfärbung der Haut und keine Blutungstendenz vor. Das Blutbild zeigt eine Leukocytose oder normale Werte für die weißen Blutkörperchen. Die Milzpunktion ist auch in diesem Falle durch den Nachweis einer Lipoid-einlagerung in den Zellen entscheidend. Ferner findet man einen hohen Cholesteringehalt im Blute.

In bezug auf das klinische Bild bei Christian-Schüllers Krankheit siehe weiter unten.

Außer diesen beiden relativ gut definierten Krankheitsbildern, wo die Milzvergrößerung das leitende Symptom ist und die pathologisch-anatomische Diagnose zweifellos gestellt werden kann, gibt es indessen einige Fälle von Splenomegalie von unklarerer Natur, Fälle, wo sogar erfahrene Pathologen, wie *Lubarsch*, *Pick* und *Henschen* zweifeln und sich mit einer so unbestimmten Diagnose begnügen müssen, wie „eine wahrscheinlich in erster Linie das Skelet ergreifende Krankheit, die mit einer eigenartigen Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels verbunden war“ (*Lubarsch*).

Studiert man die Literatur — und hierbei besonders die pathologisch-anatomische, denn in der klinischen sind die Mitteilungen äußerst selten — so gibt es indessen Krankheitsbilder, die in gewissen Hinsichten an unseren eigenen Fall erinnern. Es sind dies vor allem jene Fälle, die von *Letterer*, *Krahn*, *Akiba* und *Guizetti* beschrieben worden sind, sowie möglicherweise einen Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl*. Zum Vergleich werde ich in Kürze die Krankengeschichten und die Resultate der pathologisch-anatomischen Untersuchungen für diese Fälle mitteilen.

Akibas Fall (1926) war ein 10 Monate altes Mädchen, das 1 Woche vor der Aufnahme im Krankenhaus mit Fieber erkrankt ist und 2 Tage vor dem gleichen Zeitpunkt Hautblutungen bekommen hat. Bei der Untersuchung stellte sich heraus, daß sowohl oberflächliche wie tiefe Blutungen in der Haut vorhanden waren; beide Tonsillen waren belegt, die eine hatte eine tiefe Wunde. Ferner fand man eine Bronchitis sowie eine deutlich palpable Milz. Die Temperatur sank an den ersten Tagen, stieg aber 1 Woche nach der Aufnahme auf 39°. Gleichzeitig erschienen neue Blutungen und eine Enteritis. Die Temperatur zeigte im weiteren einen hohen Verlauf, und der allgemeine Zustand verschlechterte sich; es trat eine Pyodermie hinzu, und das Mädchen starb 5 Wochen nach der Aufnahme.

Die *Sektion* zeigte eine ulceröse Angina mit stark entzündlicher Anschwellung der Halslymphdrüsen, akuten Milztumor und follikuläre Colitis. In der Milz und in den Lymphdrüsen kleine Nekrosen. Aus diesem Grunde wurde eine mikroskopische Untersuchung angestellt, die ergab, daß das lymphatische Gewebe in allen untersuchten Teilen des lymphatischen Apparates reduziert und durch ein eigentümlich großzelliges, teils knotenförmiges, teils unregelmäßig herdförmig auftretendes Gewebe mit häufig nekrotischem Zentrum ersetzt war. Die Zellen müssen von den Reticulumzellen herkommen und in den Lymphdrüsen auch von den Sinusendothelien. — Die Leber zeigt ähnliche Herde mit Nekrosen.

Der Verf. glaubt an eine infektiöse Reaktion und hält eine Systemkrankheit für zweifelhaft.

Krahns Fall (1926) bezieht sich auf ein 5 jähriges Mädchen, das seit 6 Monaten müde gewesen ist, schlechten Appetit und ab und zu Fieber gehabt hat. In der letzten Zeit auch Blut im Harn. Bei der Aufnahme in die Klinik 40,8°. Allgemeinbefinden elend. Alle Lymphdrüsen vergrößert, desgleichen die Leber, aber nicht die Milz. Im Harn Albumin, weiße Blutkörperchen und Zylinder. Blutkultur steril. Hochgradige Anämie. Thrombocyten 99000. Weiße Blutkörperchen 3000, bis auf 1600 sinkend, während Hgb. von 13 auf 42% steigt, und die roten Blutkörperchen von 1,06 auf 2,6 Millionen. Auf Adrenalininjektion keine Leukocytenausschwemmung.

Die *Sektion* zeigt eine vergrößerte Leber und eine vergrößerte Milz (Gewicht 85 g), allgemeine Lymphdrüsen geschwulst, rotes Knochenmark, Cystopyelitis, Abscesse in Lungen und Nieren, Anämie, subpleurale und subperikardiale Blutungen.

Histologisch: Nekrosen und Blutungen in Lymphdrüsen, Lungen, Milz und Leber, ferner in den Nieren, in der Blase und im Nierenbecken. Die Geschwulst der lymphatischen Organe beruht auf einer Hyperplasie von Reticulum- und Endothelzellen, welche Hyperplasie auch im Knochenmark und in der Leber angetroffen wird. Das lymphatische Gewebe ist in der Milz und den Lymphdrüsen ganz verdrängt.

Verf. glaubt an eine Reaktion infolge von Allgemeininfektion.

Schultz-Wermber-Puhls Fall (1924) bezieht sich auf ein 2³/₄ jähriges Mädchen, das nach Masern Schmerzen in der Stirn und im Genick und einige Tage später einen blauroten Tumor auf der Stirn bekommt, der incidiert wird, wobei Blut und Eiter entleert wurden. 1 Monat später Pulsationen am Schädel. 3 Monate später Anämie. Bei der Aufnahme in die Klinik 5 Monate nach den Masern keine erhöhte Temperatur, deutliche Pulsationen an der Stelle der Incision, wo ein handflächengroßer Defekt im Stirnbein palpirt wird, der auf die Schläfe und das Scheitelbein übergreift. Röntgen zeigt zwei kleinere Defekte im rechten Parietale. Protrusio des rechten Auges. Schlund o. B. Unbedeutend vergrößerte Drüsen am Hals. Die Milz ist geschwollen und reicht bis 5 cm unter den Arcus. Die Leber reicht 2 cm unter den Arcus. Im Harn Albumin und weiße Blutkörperchen. Anämie mit 1,2 Millionen rote und 6900 weiße Blutkörperchen. Hgb. 26%. Neutrophilie 77%. Wiederholter Pirquet negativ.

3 Wochen später Blutungen und Fieber. Kein Ikterus. Nach einer weiteren Woche neue Blutungen auch vom Darm. Trotz starker Blutneubildung sinkende Werte für Hgb. (14) und rote Blutkörperchen (980000). Weiße 17800. Mors nach 4 Wochen Aufenthalt im Krankenhaus.

Die *Sektion* zeigt außer den schon klinisch nachgewiesenen Defekten in der Stirnregion ausgebreitete solche in den Knochen der Schädelbasis, die in ein grob fibröses, braunpigmentiertes Gewebe umgewandelt worden sind. Die Lungen ungewöhnlich fest mit einem Netzwerk von weißen Strängen. Tracheale und bronchiale Lymphdrüsen geschwollen. Ihre Schnittfläche fleckig dunkelrot. Thymus klein (3 g). Die Milz sehr groß, Gewicht 300 g, mit fester Konsistenz und ganz erloschener Zeichnung. — Die Leber etwas groß, im Parenchym hier und da kleine Knoten. Im Darm ist der lymphatische Apparat erheblich geschwollen. Mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen bedeutend vergrößert, in der Form von Paketen. Im Schnitt sind sie fleckig und zeigen kleine graue Herde. — Im ganzen Knochensystem gelbweiße Einsprengungen in der Spongiosa, an Tumormetastasen erinnernd.

Histologisch: In allen Organen eine starke Proliferation von retikulären Elementen, vielleicht, besonders in der Leber, mit endothelialeem Einschlag. Sie sind in Streifen oder Haufen angeordnet und im Zentrum oft nekrotisch. In der Umgebung der Herde fettkörnerbelastete Zellen von gleichem Aussehen. Bedeutende Blutungen und Eisenpigmentansammlungen kommen vor. Hier und da eine reichliche Beimengung von eosinophilen Leukozyten. So im Herz und im Pankreas. — Überall nur eine geringe Bindegewebswucherung.

Verf. glaubt an eine infektiöse Systemhyperplasie.

Guizettis Fall bezieht sich auf ein 3 Monate altes Kind, das seit 8 Tagen nach der Geburt in einem Säuglingsheim beobachtet worden ist. Im Alter von 2¹/₂ Monaten Husten, Schnupfen und Fieber bis 38°. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, weshalb Patientin ins Krankenhaus gebracht wurde. Bei der Aufnahme:

Elendes Allgemeinbefinden. Punktförmige Blutungen am Rumpf, auf den Beinen, im Mund und auf der Zunge. Schnupfen und Otitis. In der einen Lunge Zeichen für Pneumonie. Die Milz wird mehrere Finger breit unter dem Arcus palpiert, die Leber gleichfalls. Temperatur 38—39°. Mäßige Anämie. Im Harn Spuren von Eiweiß, weiße und rote Blutkörperchen. Röntgen zeigt fleckenförmige Verdichtungen im Lungenfeld. Ferner ist das proximale Diaphysenende des rechten Humerus verdickt und ziemlich gleichförmig aufgeheilt. Die Rinde ist an dieser Stelle deutlich zu schmal. Während dem Aufenthalt im Krankenhaus, der 5 Tage währte, vermehrte Blutungen, die von Zeit zu Zeit auftraten. Ferner stellten sich Cyanose und Dyspnoe, Ödem an den Malleolen und gleich vor dem Tode eine mächtige luftthaltige Anschwellung auf beiden Seiten des Halses ein.

Die *Sektion* zeigte ausgebreitete Bronchopneumonien an beiden Seiten, ein hochgradiges interstitielles Emphysem in den Lungen, im vorderen Mediastinum, im Halsbindegewebe und im Herzsack. Zahlreiche Blutungen und Nekrosen im Thymus. Ein ungewöhnlich großer Milztumor (Gewicht 260 g), mäßige Lebervergrößerung. Eine große Cyste (3 × 2 cm) in der proximalen Humerusdiaphyse auf der rechten Seite. Allgemeine Anämie.

Histologisch findet man im *Thymus*: Eine deutliche Lobierung ohne Bindegewebsvermehrung. Sowohl im Parenchym wie im interlobularen Bindegewebe proliferierende große Zellen. Hier und da rote Blutkörperchen und Eisenpigment. Das lymphatische Gewebe ist zum größten Teil verschwunden. In den Proliferationen ausgebreitete Nekrosen und Blutungen, begrenzt von einer Schicht von platten Zellen, die als zu den *Hassalschen* Körperchen gehörig aufgefaßt werden müssen. Hier und da Riesenzellen von bedeutender Größe. — In der *Milz* eine gleichförmige Proliferation von großen Zellen, die in den Pulpamaschen liegen und als Nachkommen von Retikelzellen aufgefaßt werden müssen. Sie werden auch im Sinus angetroffen; entweder sind sie dahin gewandert, oder sie sind dort durch Proliferation aus dem Endothelium gebildet worden. — Die *Leber* ist verfettet. In den weiten Capillaren freie große Zellen und an ihren Wänden hypertrophische Endothelien, die im Begriffe stehen, sich frei zu machen. Außerdem kleine Herde von großen Zellen in den *Acini*. In den *Lymphdrüsen* wird das lymphatische Gewebe von den gleichen großen Zellen verdrängt, die gleichmäßig verteilt liegen und vom Reticulum herkommen müssen.

In der *Lunge* große Zellen in und um die Capillaren sowie in den Alveolen. Im *Knochenmark* findet man gleiche Zellen in einem feinen Reticulum wieder. In der Cyste eine hochgradige Zerstörung der Knochenbalken und eine Ausbildung eines zellenreichen Granulationsgewebes, das nur hier vorkommt. In allen Knochen eine Proliferation des retikulären Apparates.

Verf. glaubt an eine septisch verursachte reaktive Reticuloendotheliosis.

Der *Fall von Letterer* betrifft einen 6 Monate alten Knaben, Säugling. 10 Wochen vor der Aufnahme im Krankenhaus bekam Patient punktförmige Blutungen auf der Brust, dem Rücken und den Handflächen. Neues Auftreten solcher 4 und 2 Wochen vor dem gleichen Zeitpunkt. 7 Wochen vorher eine Otitis media, 3 Wochen darauf, also gleichzeitig mit dem zweiten Auftreten von Blutungen, Fieber bis zu 40° (Pneumonie?). Bei der Aufnahme stellt sich heraus, daß Patient sich in elendem Zustande befindet und einen pastösen Habitus aufweist. Gewicht 7740 g. Er hat am ganzen Körper bis zu erbsengroße Blutungen, die teilweise infiziert sind und in den Leistengegenden, den Axillen und am Halse sogar Zeichen zu Gangrän aufweisen. Alle äußeren Lymphdrüsen sind geschwollen. In der rechten Lunge Bronchopneumonien. Herz o. B. Temperatur 39°. — Die Leber reicht zwei Finger breit unter den Arcus, die Milz ist bedeutend vergrößert und wie ein harter Tumor zu palpieren. Im Harn nichts Pathologisches. Blutungen in

Schlund und Mundhöhle. Ekzem in den äußeren Gehörgängen. *Blut:* Rote Blutkörperchen 5,6 Millionen, weiße 26000. Sahli 65%. Die Differentialzählung ergibt für das Alter eine mäßige Neutrophilie und 8% Monocyten. Thrombocyten nicht vermehrt.

Unter zunehmender Verschlechterung stirbt der Patient 4 Tage später. Die *Sektion* zeigt Bronchopneumonien, Bronchitis und ein interstitielles Emphysem, sowie eine schwere Purpura. Erhebliche Milzvergrößerung (Gewicht nicht angegeben, Größe $7 \times 3 \times 2,5$ cm). Fettleber, Phlegmone, Otitis und ernste Anämie.

Die *histologische* Untersuchung zeigt, daß die Milz fast ganz ohne Follikel ist. Anstatt dessen besteht das Gewebe aus großen hellen Zellen, die sowohl diffus verteilt wie in Haufen liegen. Ein Teil der Knötchen nekrotisch. Außerdem Blutungen. Die großen hellen Zellen bilden deutlich ein Retikelzellenderivat. — In den *Lymphdrüsen* ist das spezifische Gewebe gleichfalls von proliferierenden Retikelzellen verdrängt. Auch hier Blutungen und Nekrosen. — An der Stelle des *Thymus* Mengen von nekrotischem Gewebe und Blutungen. — Die *Tonsillen* wie die Lymphdrüsen verändert. — Das *Knochenmark* reich an Retikelzellen. Hier und da kleine Herde von hellen Zellen. Im übrigen normal. Nirgends Nekrosen. — *Thyreoiden* ohne Bemerkung. Jedoch große helle Zellen in den Gefäßlumina. — Die *Nieren* zeigen eine trübe Schwellung. — In der *Colonschleimhaut* stark hypertrophierte Follikel mit vermehrter Anzahl interstitieller Zellen, die hier und da die Lymphocyten ganz verdrängen. Hier und da diffuse Blutungen. — In der *Haut* Blutungen mit großzelliger Proliferation rund um die Gefäße und in ihrer Adventitia. Die Blutungen liegen entweder in der Epidermis oder unter derselben und reichen dann bis zu den Papillen ins Corium hinein. In den Gefäßlumina hier und da große helle Zellen. — Die *Leber* zeigt eine Verfettung. Kein vermehrtes Bindegewebe. Die Kupferzellen sind geschwollen. In den Capillaren große helle Zellen.

Sämtliche Fälle beziehen sich auf das frühe Kindesalter. In sämtlichen Fällen ist das Allgemeinbefinden des Patienten ein elendes. In allen Fällen wird eine sehr starke Blutungstendenz angetroffen, am schwächsten im Falle von *Krahn*, am stärksten in den von *Guizetti*, *Letterer* und in meinem eigenen. In *Letterers* Fall sind die Blutungen, die — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei *Gaucher* — auch, ja meistens, die Haut in Purpuraform engagieren, außerdem ziemlich stark infiziert. Die Temperatur ist gewöhnlich hoch. Im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*, der auch in anderen Hinsichten von z. B. *Guizettis* und meinem eigenen abweicht, ist sie indessen normal. Im allgemeinen dürfte das hohe Fieber vom remittierenden Typus als Ausdruck für eine Infektion irgendeiner Art gedeutet worden sein. Einen solchen Gedankengang findet man auch in der Art der verschiedenen Verfasser, die Fälle zu besprechen. Die endgültige Diagnose lautet im allgemeinen ganz natürlich auf septisch bedingte reticuloendotheliale Reaktion. Man muß hierbei indessen bedenken, daß herabgekommene Individuen, besonders im Kindesalter, in hohem Grade akzidentellen Infektionen verschiedener Art ausgesetzt sind, am meisten in der Form von Pyodermie und Rhinopharyngitis, evtl. mit Otitis. Diese Leiden sind besonders in den Altern,

um die es sich hier handelt, so banale Erscheinungen bei Krankheiten der verschiedensten Art, daß man sicherlich mehr als einmal überlegen muß, bevor man ihnen die Rolle eines Primärfokus für einen krankhaften Prozeß von der Ausbreitung und Intensität zuerkennt, um die es sich hier handelt. Geht man die leider meistens ziemlich spärlichen Krankengeschichten in den Einzelheiten durch, findet man im Falle von *Akiba*, der nur eine Anamnese von einer Woche hat, eine Bronchitis sowie eine ulceröse Angina. Hier dürfte wohl die Angina am ehesten ein Ausdruck für den gleichen Prozeß sein, den wir in den übrigen Teilen des lymphatischen Systems wiederfinden. Man vergleiche nur die bedeutenden Veränderungen der Tonsillen sogar in meinem Falle, dem doch andere klinische Zeichen hierfür fehlen. Es besteht um so weniger Grund, eine „entzündliche Anschwellung der Halslymphdrüsen“ besonders zu betonen, da sich bei mikroskopischer Untersuchung herausgestellt hat, daß sie ein sehr reduziertes lymphatisches Gewebe haben und in keiner Weise z. B. vom spezifischen Gewebe in der Milz und in der Leber abweichen. Die Pyodermie kommt in *Akibas* Fall im Krankenhaus hinzu, damit oben Gesagtes illustrierend. *Krahns* Fall ist älter und hat eine längere Krankengeschichte, ab und zu mit Fieber. Die Milzvergrößerung ist hier nicht besonders stark. Wir haben eine klare Harnwegeaffektion — über Bakterien fehlen jedoch Angaben — mit Abscessen in Lungen und Nieren und den bei Sepsis oft vorkommenden subperikardialen und subpleuralen Blutungen. Nur in diesem Falle von *Krahn* erachte ich die Diagnose infektiöse reticuloendotheliale Allgemeinreaktion trotz negativer Blutkultur als am wahrscheinlichsten, namentlich, da der Fall in vielen Hinsichten von den übrigen abweicht. *Schultz-Wermbter-Puhls* Fall zeigt auch, wie eben angedeutet wurde, erhebliche Abweichungen von den übrigen. Vor allem, was das Alter betrifft. Der Verlauf ist, gleichwie in *Krahns* Fall, von längerer Dauer. Seine Initialsymptome erinnern in hohem Grade, wie später hervorgehoben werden soll, an ein anderes seltenes Krankheitsbild, nämlich an Morbus Christian. Die Blutungen kommen sub finem vitae. Fieber ist nicht vorhanden. Der Harn zeigt allerdings Albumin und weiße Blutkörperchen, aber keine Bakterien. Überhaupt muß man fast $\frac{1}{2}$ Jahr in der Anamnese zurückgehen, um eine sichere Infektion zu finden (Morbilli). Aber bei einem Studium der Krankengeschichten von Morbus Christian zeigt sich, daß auch bei diesem eine solche Infektion in der Anamnese oft vorgekommen ist. Und bei Morbus Christian ist man doch mehr und mehr dazu übergegangen, seinen Charakter als Stoffwechselstörung mit vor allem hohem Cholesteringehalt im Blute hervorzuheben, ob mit Recht oder nicht, mag hier dahin gestellt bleiben. Jedenfalls neige ich mehr dazu, im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl* an Morbus Christian zu denken als an eine infektiöse Systemhyperplasie. Er kann jedoch pathologisch-

anatomisch nicht zu Morbus Christian gerechnet werden, auch wenn das klinische Bild und der Verlauf an denselben erinnern.

Während die Fälle von *Krahn* und *Schultz-Wermbter-Puhl* in bezug auf das klinische Bild von meinem Falle abweichen, stimmt *Guizzetti's* mit demselben fast in allen Einzelheiten überein. *Guizzetti's* Fall ist sehr genau beobachtet, da er seit dem Alter von 1 Woche in einem Kinderheim gepflegt worden ist. Im Anschluß an Schnupfen, Nasenbluten und Husten, offenbar auch Otitis, verschlechtert sich das Allgemeinbefinden binnen 14 Tagen so stark, daß Krankenhauspflege notwendig erscheint. Bei der Aufnahme in demselben (im Alter von 3 Monaten) hatte Patientin ein elendes Allgemeinbefinden sowie eine Temperatur von 38—39°, punktförmige Blutungen am ganzen Körper sowie in der Mundhöhle. Im Harn Albumin, rote und weiße Blutkörperchen, aber keine Bakterien. Nach 5tägigem Aufenthalt im Krankenhaus unter wiederholten Hautblutungen Mors mit terminalem Emphysem im Mediastinum und in der Subcutis. Schon intra vitam werden ein cystischer Knochenherd im Humerus und Pneumonien konstatiert. In bezug auf die Lymphdrüsen liegen keine Angaben vor. Dagegen ist die Milz mächtig angeschwollen und auch die Leber ist vergrößert. In diesem Falle den Schnupfen als Primärfokus für die Infektion anzunehmen, die binnen 14 Tagen eine so erhebliche Milz-Lebergeschwulst hervorgerufen hat, kann allerdings berechtigt sein. Aber gerade der Umstand, daß es sich hier um eine so banale Infektion und überdies an einem Säugling handelt, veranlaßt wohl, daß man ein wenig Zweifel bekommt. Wenn man dann den Knochenherd beobachtet, der die bedeutende Größe von 3×2 cm hat, fragt man sich, ob auch dieser binnen den 19 Tagen, da das Kind Schnupfen gehabt hat, ausgebildet worden ist. Eine hämorrhagische Diathese im Anschluß an Schnupfen dürfte gleichfalls zu den Seltenheiten gehören. Und wenn dann die Sektion über die gewaltigen Veränderungen z. B. in den Lungen Aufschluß gibt, fragt man sich wohl, ob es trotz allem nicht wahrscheinlicher ist, daß der Schnupfen und die Otitis eine Infektion darstellen, die ein stark herabgekommenes Individuum befallen hat. Wie ein solcher Verlauf in Wirklichkeit aussieht, wird gut durch *Letterers* Fall illustriert. Es handelt sich, wie oben erwähnt worden ist, um einen 6 Monate alten Säugling, der schon 10 Wochen vor der Aufnahme in der Klinik Hautblutungen am Rumpf und auf den Händen gehabt hat. 3 Wochen später bekam er Otitis media und nach weiteren 3 Wochen hohes Fieber, das im Zusammenhang mit einer Pneumonie gesetzt wurde. Andere Symptome für diese fehlen indessen. Anstatt dessen kam gleichzeitig mit dem Fieber ein neuer Schub von Purpurablutungen, und 2 Wochen später abermals ein neuer Schub mit Hautblutungen. Die Ansicht aller Verfasser, die in diesem Falle die Otitis als die Infektion betrachten, die die Reticuloendotheliose

ausgelöst hat, erachte ich als ganz unbegründet. Der Patient hatte doch schon 3 Wochen vor der Otitis eine klare Purpura. Ob diese mit Fieber verbunden war, wissen wir nicht. Dagegen ist der nächste Schub von Hautblutungen mit einer Temperaturerhöhung bis auf 40° vereinigt. Nur auf Grund dieses Symptomes den Verdacht auf Pneumonie zu hegen, dazu besteht wohl kein Grund. Daß die Temperatur sich während des Aufenthaltes im Krankenhaus hoch hält, kann gut sowohl durch die Pneumonien, wie die Pyodermie mit ihren Phlegmonen, erklärt werden. Aber keines von diesen Leiden dürfte die erhebliche Milzgeschwulst und die Leberhypertrophie erklären können. Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigt auch, daß wir es mit einer ganz anderen Form von Veränderungen zu tun haben, die nicht den bei Sepsis gewöhnlichen gleichen.

Was ich mit dieser Diskussion sagen will, ist folgendes: Unter den 6 Fällen von Hepatosplenomegalie im Kindesalter, die in der Literatur beschrieben worden sind, ohne auf früher bekannte, gut definierte Krankheitsbilder zurückgeführt werden zu können, betrachte ich den Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl* als in einer Gruppe für sich stehend, und in bezug auf Lokalisation (Schädelknochenveränderungen, Exophthalmus), Verlauf und Symptomen an Morbus Christian erinnernd. Er kann jedoch nicht dahin gerechnet werden, da eine Lipoidphagocytose fehlt und ferner eine gewisse Eosinophilie in den Geweben vorhanden ist. *Krahns* Fall zeigt einen klar infektiösen Prozeß im Gang (Cystopyelitis), mit septischen Metastasen in verschiedenen Organen. Der Verlauf ist in diesem Falle von längerer Dauer. Ohne direkt auf eine infektiöse Ätiologie schließen zu wollen, dürfte man in erster Linie darauf angewiesen sein, den septischen Prozeß als die Ursache aller Organveränderungen aufzufassen. In meinem eigenen Falle, gleichwie in *Letterers*, fehlen eine nachweisbare Eintrittspforte und ein Primärherd für die Infektion. In *Guizettis* Fall ist die Eintrittspforte zumindestens unsicher, in *Akibas* Fall dürften die Tonsillenveränderungen ebensogut Teilsymptome wie Primärfoki für die Krankheit in ihrer Gänze sein können.

Wird im folgenden daher von den Fällen von *Schultz-Wermbter-Puhl* und von *Krahn* abgesehen, so verbleiben die anderen 4. Ein näheres Studium des klinischen Bildes und des Verlaufes in diesen Fällen zeigt eine überraschende Gleichförmigkeit. In allen Fällen handelt es sich um Säuglinge. Der Verlauf ist in allen Fällen sehr heftig und führt binnen einigen Monaten zum Tode. Fieber kommt in allen Fällen vor. In einigen kann es als sekundär bedingt aufgefaßt werden, in meinem eigenen Falle kommt indessen die gleiche hohe Temperatur ohne nachweisbare Komplikation vor. Es ist daher wahrscheinlich, daß das Fieber von der Krankheit selbst verursacht werden kann. Außer der bedeutenden

Milz-Lebervergrößerung ist eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese für die in Rede stehende Krankheit typisch. Sie ist — im Gegensatz zu den Verhältnissen bei *Gaucher* — in der Haut am ausgesprochensten; es kommen auch Schleimhautblutungen vor, aber solchenfalls niemals auf die Gingiva lokalisiert, wie bei Morbus Christian. Werden die Lungen von dem spezifischen Prozeß angegriffen, so wird dies häufig als Bronchopneumonie oder Bronchitis aufgefaßt und verursacht auch fehlerhafte Deutungen der Röntgenbilder. Die Dyspnoe, die sicherlich, wenigstens teilweise, von den genannten Lungenveränderungen hervorgerufen wird — teilweise wird sie vielleicht durch die Anämie verursacht — kann eine gewaltige Stärke erreichen und zu interstitiellem Emphysem in den Lungen, im Mediastinum, ja in der Haut am Halse, führen. Die Lymphdrüsen sind mehr oder weniger allgemein geschwollen. *Guizzetti's* Beschreibung sagt nichts darüber, ob die äußeren Drüsen geschwollen sind (im Sektionsbericht werden sie als vergrößert angeführt); in den 3 übrigen Fällen sind sie groß. Von besonderem Interesse ist, daß 2 von den Fällen, die intra vitam auf Knochenveränderungen untersucht worden sind, solche in einer Form zeigten, die von den Knochenveränderungen im Röntgenbilde bei Morbus Gaucher abwichen. Sie erscheinen als gut abgegrenzte große cystische Defekte in der Spongiosa der langen Röhrenknochen, und lassen die Corticalis frei und unbeschädigt. An den Stellen dieser Knochendefekte, die in gewissem Maße an entsprechende Schädeldefekte bei Morbus Christian und im Fall von *Schultz-Wermbter-Puhl* erinnern, kommt keine Geschwulst, Hautrötung oder Empfindlichkeit vor. In den übrigen 2 Fällen wurde, soweit ich finden kann, das Skelet nicht mit Röntgen oder systematisch nach dem Tode untersucht. Aber die im Knochenmark ausgeführten Stichproben zeigten kleinere Veränderungen von gleicher Natur, wie in den übrigen Organen. Sie dürften intra vitam mit Röntgen wohl kaum zu diagnostizieren gewesen sein.

Das Blutbild zeigt in den angeführten 4 Fällen nichts besonders Typisches. Siehe die beigefügte Tabelle über die Blutuntersuchungen.

In allen Fällen liegt ein gewisser Grad von Anämie vor. Er ist in allen Fällen von sekundärer Natur, in *Letterers* sieht man ihn nur in der

Fall	Hgb. %	Rote	Weiße	Neutro- phile %	Lympho- cyten %	Mono- cyten %
<i>Letterer</i>	65	5 600 000	26 000	56	25	8
<i>Akiba</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Guizzetti</i>	10,2	3 000 000	15 300	44	46	9
	Oxy-Hgb.					
Eigener Fall.	40	2 400 000	12 500	62	26	10
desgl. (10 Tage spät.)	40	2 500 000	8 900	69	22	7

Form einer Hämoglobinverminderung. In bezug auf die Ursache der Anämie könnte man an zwei Ursachen denken. Der Prozeß greift das Knochenmark an, weshalb man vermuten könnte, daß die Anämie durch eine mangelhafte Neubildung verursacht wird. Indessen zeigt eine nähere Untersuchung, daß *Guizzetti's* Fall wie mein eigener, bis zu 2 Normoblasten auf 100 weißen Blutkörperchen haben. Und eine Spezialfärbung gibt 73⁰/₀₀; Reticulocyten in meinem Falle, es ist also eine sehr lebhaftes Blutregeneration vorhanden.

Die Annahme von *Ühlinger*, einer verminderten Blutbildung durch Verdrängung des spezifisch blutbildenden Parenchyms im Knochenmark durch Retikélzellenproliferation, trifft demnach in unseren Fällen nicht zu. Und ebensowenig gilt, daß alle Retikulosen eine ernste Anämie haben. Von einer erschwerten Passage durch das Knochenmark ist auch keine Spur zu finden. Da trotzdem in beiden Fällen die Anzahl der roten Blutkörperchen deutlich vermindert ist, müssen ein erhöhter Blutzerfall oder Blutungen die Senkung erklären. Ein Ikterus kommt nicht vor. Aber die Blutungen treten ja schon bei der klinischen Untersuchung der Hautoberfläche und noch mehr bei der Obduktion in, praktisch genommen, allen Organen zutage. Sie müssen als Ursache der Anämie aufgefaßt werden und damit stimmt ja auch ihr mäßiger Grad und sekundärer Charakter überein. Als Ursache und zu den Blutungen beitragend, könnte man an eine Verminderung der Anzahl der Thrombocyten denken. In *Letterers* Fall sind sie nicht vermehrt, in meinem eigenen Fall sind sie dagegen stark vermehrt und zeigen 1500000 pro Kubikmillimeter. Hierbei muß man indessen beachten, daß sie nach der Methode von *Kristenson* gezählt sind, die etwas höhere Normalwerte liefert, als die von *Fonio*. In den anderen 2 Fällen fehlen Angaben über ihr Verhalten.

Die Anzahl der weißen Blutkörperchen ist in *Akibas* Fall nicht untersucht, in *Letterers* ist sie mäßig erhöht (hier war ja auch eine Pyodermie und eine Otitis vorhanden!) sowie in meinem eigenen Falle ungefähr normal oder — bei der späteren Zählung — vielleicht sogar etwas zu niedrig mit Rücksicht auf die betreffende Temperatur. Eigentlich würde man, wenn man das pathologisch-anatomische Bild sieht, erwarten, daß ihre Anzahl in Analogie mit den Verhältnissen bei *Gaucher* und z. B. Lymphogranulomatose, stärker vermindert sein sollte. Auch im qualitativen weißen Blutkörperchenbild sind keine deutlichen Verschiebungen wahrzunehmen. Daß in *Letterers* Fall eine gewisse Neutrophilie vorliegt, wird ohne Schwierigkeit durch die Komplikationen erklärt, die in diesem Falle vorhanden gewesen sind. Besonders sei hervorgehoben, daß in keinem der Fälle eine sichere Vermehrung der monocytären Elemente vorhanden gewesen ist. Dies ist jedoch angesichts des pathologisch-anatomischen Bildes überraschend und be-

merkwürdig. Im Anschluß an *Aschoffs* Lehre könnte man sich dies ja darauf beruhend vorstellen, daß diese Zellen gründlich abgeseiht werden und hierbei vor allem in den Capillaren der Lungen sitzen blieben. Das pathologisch-anatomische Bild der Lungen in unserem Falle würde ein solches Verhalten sehr wohl als möglich erscheinen lassen. Solchenfalls sollte man indessen bei der histologischen Untersuchung vor allem der Leber, solche Zellen auf dem Wege zum Herz und zu den Lungen antreffen. Dies trifft im Falle von *Guizetti* zu, aber nicht in den anderen Fällen. Im strömenden Blut konnten sie in diesen nirgends in vermehrter Anzahl nachgewiesen werden. Und die Leber, wo auch das erste Abseihen der von der Milz kommenden Elemente stattfinden sollte, ist z. B. in unserem Falle ganz frei von solchen metastatischen Herden, wo jedoch die Lungen eine so starke Zellenanhäufung aufweisen. In den Fällen, in denen die Leber herdförmige Proliferationen oder Nekrosen aufweist, gehen diese von den Adventitiazellen des periportalen Bindegewebes aus oder vielleicht von den eigenen Endothelzellen der Leber. Wie diese Erscheinung erklärt werden soll, ist schwer zu sagen. Es ist ja ganz analog mit den Verhältnissen bei den Pseudo-leukämien.

Eine, in einigen Fällen auf Grund des Sepsisverdacht, den das klinische Bild hervorgerufen hat, ausgeführte Blutkultur, ist negativ ausgefallen. Dies besagt jedoch recht wenig. Andererseits muß man sich auch gegenüber den Versuchen in hohem Grade skeptisch verhalten, die Streptokokkenfunde in Organteilen bei der Sektion als einen entscheidenden Beweis für ihre Bedeutung als ätiologischen Faktoren anführen. Es ist doch eine allgemein anerkannte Erfahrung, daß bei Individuen mit herabgesetztem Allgemeinbefinden, besonders *sub finem vitae*, verschiedene Mikroorganismen in die Blutbahnen eindringen und in den verschiedensten Organen angetroffen werden können, ohne irgendwelche Bedeutung als Ursache für die Krankheit als solche oder für ihren Verlauf zu haben.

Die Milzpunktion gibt insofern bessere Aufschlüsse, indem mit derselben Gaucher und Niemann-Pick ausgeschlossen werden können. Sie haben ja jede für sich eine typische Phagocytose in den geschwollenen Reticulumzellen, was in unserer Gruppe nicht nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung.

Es handelt sich also in den 4 Fällen, die ich zu dieser Gruppe von Hepatosplenomegalien im Kindesalter rechne, um ein klinisches Bild, das durch folgende Punkte charakterisiert werden kann.

1. Bedeutende Milzgeschwulst und mäßige bis große Lebergeschwulst.

2. Starke Blutungstendenz, vor allem in der Form von Purpura, aber auch mit Schleimhautblutungen. Auch in den inneren Organen werden Blutungen angetroffen.

3. Das Knochensystem kann in der Form von beträchtlichen cystischen Herden angegriffen werden (in unseren Fällen in den langen Röhrenknochen). Solchenfalls können sie natürlich klinisch beurteilt und mit Röntgen nachgewiesen werden. Durch Palpation können sie dagegen — wenigstens in den bisher bekannten Fällen — nicht konstatiert werden. Indessen können Veränderungen post mortem im Knochenmark auch in den übrigen Fällen nachgewiesen werden; aber sie sind von solcher Art, daß sie klinisch nicht gut festgestellt werden können.

4. Die Lymphdrüsen — auch die äußeren — sind mehr oder weniger universell angeschwollen. Sie können zuweilen bedeutende Größe erreichen. Die verschiedenen Drüsen sind ganz frei voneinander und der Umgebung; sie sind, soweit ich beurteilen kann, ziemlich unempfindlich.

5. Das Blutbild zeigt eine leichte bis mäßige Anämie von sekundärem Typus. Die Anzahl der Thrombocyten ist nicht vermindert. In einem Falle zeigen sie eine deutliche Vermehrung bei wiederholten Hautblutungen. Die weißen Blutkörperchen zeigen normale oder etwas verminderte Anzahl. Es ist keine deutliche Monocytose nachweisbar. Die in einem der Fälle vorkommende mäßige Neutrophilie kann durch gleichzeitig stattfindende komplizierende infektiöse Prozesse erklärt werden.

6. Die Milzpunktion liefert ein Gewebe, in dem die reticuloendothelialen Zellen mehr oder weniger stark angeschwollen, ohne Lipoidphagocytose sind und keinen Inhalt von Gaucher-Natur zeigen.

7. Die Krankheit ist weder familiär noch hereditär und kommt, soweit man bisher weiß, in dieser Form nur im frühesten Kindesalter, insbesondere im Säuglingsalter, vor. Sie setzt akut ohne Vorboten oder im Anschluß an eine banale Infektion ein und führt unter weiterer Verschlechterung des Allgemeinbefindens binnen einiger Wochen oder Monate zum Tode. Im Verlauf tritt konstant Fieber auf.

8. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt eine generelle Hyperplasie der Zellen des reticuloendothelialen Systems, die im lymphoiden Apparat die Lymphocyten mehr oder weniger vollständig verdrängen, im Knochensystem (durch Druckatrophie?) den Untergang der Spongiosa und die Bildung von cystischen Hohlräumen oder in weniger ausgeprägten Fällen eine herdweise vorkommende Proliferation der in Rede stehenden Zellen verursachen. In dem Thymus, der Lunge und der Haut gleichwie im Follikelapparat des Darms, kommen mehr oder weniger mächtige Anhäufungen von gleichen Zellen in starker Proliferation vor. Überall mehr oder weniger ausgebreitete Blutungen. Nirgends

eine konstante Einlagerung von Fett oder lipidartigen Stoffen, auch nicht von Gaucher-Substanz. Das Wachstum der Zellen erfolgt so schnell, daß Nekrosen entstehen, ja, sogar anämische Infarkte, und in den Lungen ein interstitielles Emphysem. Keine Beimengung von eosinophilen Leukocyten in den Geweben. Nur um die Knochenherde eine Bindegewebsreaktion.

B. Reticuloendotheliosen im Kindesalter.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung unseres Falles wie der oben angeführten anderen 5 Fälle ergab, daß es sich um eine mehr oder weniger generelle Wucherung der Zellen des reticuloendothelialen Systems handelt, also um eine sog. Reticuloendotheliose. In bezug auf diese ist, wie früher hervorgehoben wurde, während den letzten Jahren einiges Material an den Tag gekommen, um die nicht besonders zahlreichen Fälle in gewisse Gruppen einteilen zu können. Leider erschwert unsere mangelhafte Kenntnis der verschiedenen Funktionen dieses Systems, eine klare Einteilung. Und in gleichhohem Grade wird eine solche durch unsere vollständige Unkenntnis mit Hinsicht auf die ätiologischen Momente bei Störungen in demselben erschwert.

Am klarsten liegen nach den Untersuchungen von v. a. *Epstein* die Verhältnisse bei Gaucher, Christian-Schüller und Nieman-Pick, wo mehr oder weniger bestimmte Substanzen als Inhalt der Zellen auftreten. Daß es sich hier um Störungen im Stoffwechsel handeln muß, dürfte wohl klar sein, ob nun die Stoffe den Zellen vom Blute aufgezwungen werden, wo sie in gesteigerter Menge vorkommen (z. B. das Cholesterin in wenigstens einem Teil der Fälle von Christian-Schüller und Niemann-Pick) oder so, daß die eigenen Zellen des reticuloendothelialen Systems das Vermögen verlieren, diese Stoffe zu verarbeiten und wieder abzugeben, in Analogie mit den Verhältnissen bei der Hämochromatose laut *Eppinger*.

Schwierig erscheint es jedoch, die Formen von Lipoidphagocytose im reticuloendothelialen System zu erklären, die mehr lokal begrenzt sind, wie in Fällen von Morbus Christian-Schüller. Diese Krankheit, oder richtiger gesagt, dieses Syndrom, umfaßt 3 Symptome: 1. Defekte in den Knochen des Schädels, aber auch in den Röhrenknochen und in den Rippen von mehr oder weniger cystischer Art, 2. Exophthalmus und Diabetes insipidus, 3. Verfärbung der Haut in der Form von Pigmenteinlagerung in den dortigen Retikelzellenherden. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung findet man konstant eine Lipoideinlagerung in den hypertrophierenden Retikelzellen und im Blute einen hohen Cholesteringehalt. Was in diesem Syndrom besonders schwer zu erklären ist, dürfte die Erscheinung sein, daß die Milz und die Lymphdrüsen gleichwie die Leber nicht an der Phagocytose teilnehmen,

wenn diese nun auf eine Hypercholesterinämie zurückzuführen ist. Eine lokale Disposition der reticulären Elemente in den Schädelknochen in Analogie mit den Verhältnissen bei Gicht, wie z. B. *Rowland* annimmt, kann wohl kaum angenommen werden, insbesondere, da in einigen Fällen außer den membranösen Schädelknochen auch die knorpelpräformierten Röhrenknochen engagiert sind. Exophthalmus gleichwie Diabetes insipidus sind vielleicht von der Lokalisation der Veränderungen in der Nähe der Hypophyse abhängig. Und die Pigmentierung läßt sich vielleicht auch als eine allgemeine Reaktion der Retikelnzellen der Haut erklären. Sie kommt ja auch bei *Gaucher* vor. Aber es fragt sich, weshalb es bei dieser Störung, die wenigstens von *Rowland*, der sie monographisch bearbeitet hat, als eine Stoffwechselstörung aufgefaßt wird, nur zu lokalen Reaktionen kommt und wodurch diese solchenfalls bedingt werden. Und wie wird die Störung ausgelöst? Studiert man das Material in *Rowlands* Statistik, so stellt sich heraus, daß die ersten Symptome nach einer Infektion irgendeiner Art zutage treten (*Morbilli*, *Parotitis* oder ähnliche). Aber darauf legt *Rowland* in diesen Fällen kein Gewicht. Andererseits denkt *Henschen* in seinem Falle am meisten an *Morbus Christian*. Und in diesem Falle haben wir nicht nur eine massive Leber und eine Milzgeschwulst, sondern auch eine allgemeine Lymphdrüsenanschwellung. Das pathologisch-anatomische Bild ist auch in seinem Falle in hohem Grade dem bei *Morbus Christian* ähnlich. Verhält es sich so, dann muß mit noch einer dritten Form von Reticuloendotheliose als Systemerkrankung neben *Gaucher* und *Niemann-Pick* gerechnet werden. Und das Syndrom *Christian-Schüller* wird dann ein, mag sein, gewöhnlicher Spezialfall von diesem, wobei die Symptome teilweise mit der Lokalisation in der Schädelbasis zusammenhängen. Die gleiche Lokalisation kann man übrigens ohne Lipoidphagocytose finden. Beispielsweise im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*. Auch hier haben wir einen Exophthalmus, aber keine xanthomatöse Mißfärbung der Haut. Anstatt dessen haben wir Blutungen in der Haut. Etwas, das mehr auf eine infektiöse Ätiologie im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl* deutet, als in gewissen anderen Fällen von *Christian-Schüller*, gibt es, soweit ich finden kann, nicht. In keinem dieser Fälle besteht eine nachweisbare konstitutionelle Disposition im Gegensatz zu bei *Gaucher* und *Niemann-Pick* oft vorkommenden. Es fragt sich daher, ob die Fettstoffwechselstörung das primäre ist oder ob die mehr oder weniger lokalisierte Reticuloendotheliose das Primäre in den Fällen ist, die *Christians* Syndrom aufweisen.

Ein Weg, um hier Klarheit zu schaffen, ist der von *Epstein* und Mitarbeiter betretene, bei dem mit rein chemischen Methoden die in den Phagozyten abgelagerten Substanzen bei verschiedenen Formen von Splenomegalien untersucht werden. Einen anderen Weg zeigen die vor

allem von Amerikanern gemachten Fett- und Lipoiduntersuchungen im Blute *intra vitam*. Diese zwei Methoden dürften in Zukunft vielleicht einander komplettieren. Gegenwärtig scheinen sie nicht ganz eindeutige Resultate zu liefern. Denn während man in mehreren Fällen einen erhöhten Cholesterinspiegel im Blut bei z. B. Niemann-Pick-Fällen gefunden hat, haben *Epstein-Lorenz* gefunden, daß bei dieser lipoid-phagocytischen Hepatosplenomegalie das Lecithin, wenigstens in den Organen, überwiegt (Verhältnis Lecithin : Cholesterin = 9,3 : 1). Andererseits hat man in den meisten Fällen von Morbus Christian-Schüller einen gleichfalls erhöhten Cholesteringehalt im Blute gefunden. Dort finden nun *Epstein-Lorenz*, gleichwie *Kleinmann*, auch in den Organen einen bedeutend erhöhten relativen Cholesteringehalt im Verhältnis zu Lecithin (Verhältnis Cholesterin : Lecithin = 11,3 : 1). Klar nachgewiesen und konstant vorkommend ist nur das für Gaucher eigentümliche Vorkommen von Cerebrosiden in den typischen Gaucher-Zellen und in den Organen. Werden die Untersuchungen von *Epstein-Lorenz-Kleinmann* in mehreren Fällen dieser seltenen Splenohepatomegalien bestätigt, so bekommt man hierdurch wenigstens eine bei der Sektion verwendbare, sichere Methode, um Fälle mit gleichen Einlagerungen zu Gruppen vereinigen zu können, die gut definiert und von den übrigen abgegrenzt sind.

Eine lokal starke Hypertrophie von Zellen des reticuloendothelialen Systems im Knochensystem haben wir außer bei Morbus Christian ferner nicht nur im Falle von *Schultz-Wermbter-Puhl*, sondern auch in dem von *Guizetti* und meinem eigenen. Und in allen 3 Fällen haben wir überdies eine sehr starke „Reaktion“ in den übrigen Teilen des Systems. Nur im Knochen sind gewisse Herde unvergleichlich viel stärker ausgebildet, als die Herde in den anderen Organen. Hat der Prozeß dort begonnen? Und kann eine lokale Retikelzellenhypertrophie an und für sich allmählich zu einer Verallgemeinerung führen? Solchenfalls könnte man sich ja auch vorstellen, daß sie anstatt dessen zuweilen zurückgebildet wird. Diese Erscheinung, eine deutliche Regression der Knochenveränderungen, ist tatsächlich laut *Rowland* in Fällen mit Christians Syndrom beobachtet worden.

Ich habe mich so ausführlich bei diesen Verhältnissen aufgehalten, da es mir schien, als hätten wir Übergänge zwischen den verschiedenen pathologisch-anatomischen Formen von Reticuloendotheliose mit Lipoidphagocytose und ohne solche, wie auch Übergänge zwischen Formen die mehr lokalisiert und mehr generell sind und als ob wir hier also früher oder später in jeder Formgruppe Platz für weitere Krankheitsbilder mit mehreren „Syndromen“ machen müßten.

Es hat auch während den letzten Jahren nicht an Versuchen gefehlt, die Reticuloendotheliosen in verschiedener Weise einzuteilen. Aber mit

unserer gegenwärtig mangelhaften Kenntnis derselben — es sind allzuwenig Fälle genau untersucht — dürfte die einfachste Einteilung, die am wenigsten besagt, vorzuziehen sein.

So teilt *Ühlinger* die Reticuloendotheliosen aus funktionellen Gründen wie folgt ein:

1. Speicherungsreticulosen. Dahin können Gaucher, Niemann-Pick und evtl. Christian-Schüller gerechnet werden.

2. Infektiöse Reaktion. Dahin können solche Fälle, wie *Ugrimows*, ferner evtl. *Krahns* Fall, gerechnet werden. In dieser Gruppe haben wir dann Übergänge zu den einfachen reticulären Reaktionen bei Typhus, Tuberkulose u. a. Krankheiten. Indessen soll man hier wohl eine klare Infektion und eine von derselben direkt ausgehende Hypertrophie des reticuloendothelialen Systems mit stärkeren oder jedenfalls älteren Veränderungen in der Nähe des Infektionsherdes fordern, denn sonst läuft man Gefahr, die allermeisten Reticulosen, darunter auch recht viele Fälle von Speicherungsreticulosen dieser Gruppe zuzurechnen. Siehe oben die Diskussion in bezug auf Syndroma Christian. Und vergleiche z. B. *Wikmans* Diskussion.

3. Hyperplastische. So umfangreich, wie Abteilung 2 in der Literatur gegenwärtig gemacht worden ist, so gibt es nur ganz wenige Fälle, wo eine Infektion mit unbedingter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dahin rechnet *Ühlinger* sowohl seinen eigenen wie den Fall von *Tschistowitsch-Bykowa*. Und doch ist in beiden Fällen eine klar geheilte Tuberkulose vorhanden! Eher dürfte dahin *Letterers*, *Akibas* und mein eigener Fall — evtl. auch *Guizettis*, zu rechnen sein. Aber andererseits kann natürlich niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß auch hier eine Infektion von für uns unbekannter Art die Reaktion hervorgerufen hat.

4. Dysplastische. Hierher rechnet *Ühlinger* die Fälle von *Pentmann*, *Falkowsky* und *Grabowsky* mit Kavernen oder Angiombildungen in verschiedenen Organen.

Aus allem geht klar hervor, daß *Ühlingers* Einteilung, die teilweise mit ätiologischen Faktoren arbeitet, manches zu wünschen übrig läßt, und gleiches gilt für die von ihm kritisierte *Epsteinsche* Einteilung.

Zweckmäßiger scheint mir die Einteilung von *Derischanoff* zu sein. *Bykowa* hat Versuche gemacht, die Reaktion des reticuloendothelialen Systems in Reticulosen und Endotheliosen einzuteilen. Eine solche Einteilung ist laut *Derischanoff* unmöglich. Man kann die beiden Zellenarten nicht voneinander unterscheiden. Man braucht sich nur an den Streit um den Ursprung der Gaucher-Zellen zu erinnern, um darüber ins Klare zu kommen. *Bovair*, *Collier*, *Downy*, *Wilson* u. a. sind der Ansicht, daß sie von den Endothelien herstammen, *Pick*, *Schlagenhauser*, *Rusca*, *Kraus*, *Stout* and *Ladd* sagen von den Retikelzellen, während

Brill and *Mandlebaum*, *Libmann* u. a. sie als von beiden herstammend auffassen. Und die beiden Arten von Zellen haben, soweit uns bekannt ist, ähnliche Funktion. *Derischanoff* faßt daher die Reticuloendotheliosen (gleichwie *Ühlinger*) zusammen und teilt sich folgendermaßen ein:

1. Infektiöse: a) desquamativer Katarrh, b) Typhus, c) Tuberkulose, Lues, Sporotrichose und Mycosis fungoides.

2. Lymphogranulomatose, die vielleicht als eine Reaktion auf spezifischer Infektion unter 1 einzureihen wäre.

3. Stoffwechselstörungen: a) Gaucher, b) Niemann-Pick, c) Lipoidzellenhypertrophie bei Diabetes. Hierher sollte wohl auch Morbus Christian-Schüller, wenigstens nach der Auffassung von *Rowland*, gehören.

4. Blastomatosen (sehr selten).

5. „Selbständige“ Reticuloendotheliosen.

Diese Einteilung hat den Vorteil, daß man die unklaren Fälle unter 5. sammeln kann, bis die Ätiologie oder jedenfalls die Pathogenese klar ist und eine Überführung als Unterabteilung in einer der anderen Gruppen erfolgen kann. Ob hierbei einige Fälle bis zum Ende zurückbleiben oder nicht, dürfte geringere Bedeutung besitzen. In dieser Einteilung ist für die Monocytenleukämien unter den Reticuloendotheliosen aus dem Grunde kein Platz gelassen worden, da *Derischanoff* diese zu den Parenchymhyperplasien rechnet, ob mit Recht oder nicht, braucht hier nicht erörtert zu werden. Diese ganze Frage ist ja noch schwebend.

Zusammenfassung.

Unter den seltenen Hepatosplenomegalien im Kindesalter mit reticuloendothelialer Hyperplasie sind oben einige Fälle zu einer Gruppe vereinigt worden, deren klinische Charakteristica kurz folgende sind:

1. Bedeutende Milzgeschwulst.

2. Mäßige oder große Lebergeschwulst.

3. Mäßige oder starke Geschwulst der inneren aber auch der äußeren Lymphdrüsen.

4. Starke Blutungstendenz hauptsächlich in der Form von Purpura.

5. Mäßige Anämie von sekundärem Typus, keine ausgeprägte Leukocytose oder Leukopenie, keine Monocytose. Thrombocytenzahl normal oder erhöht.

6. Akutes Einsetzen mit Fieber, ohne oder ev. mit einer nachweisbaren Infektion von banalem Typus. Schneller Verlauf unter beständiger Verschlechterung des Allgemeinbefindens bis zum Tode binnen einigen Wochen — einigen Monaten.

7. Negative Blutkulturen.

8. Im Milzpunktat eine starke reticuloendotheliale Hyperplasie, evtl. mit Leukocytenbeimengung, aber ohne Eosinophilie und ohne typische

Einlagerungen in den Zellen, wie dies bei Morbus Gaucher und Niemann-Pick der Fall ist.

9. In bezug auf die Ätiologie kann gegenwärtig nichts mit Bestimmtheit gesagt werden. Am naheliegendsten ist der Gedanke an eine infektiöse Ursache, aber ob diese direkt die betreffende Hyperplasie hervorruft oder ob dies via einer Stoffwechselstörung unbekannter Natur stattfindet, wissen wir nicht. *Es kann auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß eine primäre Störung des Stoffwechsels die in Rede stehenden Veränderungen hervorruft.* Unsere Kenntnis der Funktionen und Reaktionen des reticuloendothelialen Systems sind zu mangelhaft, und gleiches gilt für unsere mikrochemischen Untersuchungsmethoden zur Entscheidung dieser Frage. Und ferner sind allzu wenig Fälle genau beschrieben, um sich eine sichere Auffassung vom pathogenetischen Verlauf bilden zu können. Vielleicht liegt hier die nächste Arbeitsaufgabe für die klinische Forschung in diesen Fällen.

Literaturverzeichnis.

- Akiba, R.*, Über Wucherung der Reticuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. *Virchows Arch.* **260**, 262 (1926). — *Aschoff u. Kiyono*, Zur Frage der großen Mononucleären. *Fol. haemat. (Lpz.)* **15**, 383 (1913). — *Böhne u. Huismans*, Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. *Virchows Arch.* **283**, 575 (1932). — *Borrisowa*, Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. *Virchows Arch.* **172** (1903). — *Bychowa*, Zur Frage der Systemretikulose. *Virchows Arch.* **273** (1929). — *Chester*, Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.* **279**, 561 (1930). — *Chiari*, Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller-Christian. *Erg. Path.* **24**, 396 (1931). — *Cushing and Stout*, Gaucher's disease. *Arch. Surg.* **12**, 539 (1926). — *Derischanoff*, Über die Systemhyperplasien des Reticuloendothelials. *Frankf. Z. Path.* **41**, 184 (1931). — *Epstein u. Lorenz*, Zur Chemie der Gewebsinlagerungen bei einem Falle von Schüller-Christianscher Krankheit. *Hoppe-Seylers Z.* **190**, 44 (1930) — Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit, verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christianschen Krankheit. *Hoppe-Seylers Z.* **192**, 145 (1930). — *Ewald*, Die leukämische Reticuloendotheliose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 222 (1923). — *Goldschmidt u. Isaac*, Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 291 (1922). — *Guizzetti*, Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter. *Virchows Arch.* **282**, 194 (1931). — *Henschen*, Fall av xanthomatos med skelettförändringar och storcellig splenomegali. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **71**, 765 (1929). — *Herzenberg*, Die Skeletform der Niemann-Pickschen Krankheit. *Virchows Arch.* **269**, 614 (1928). — *Kleinmann*, Beitrag zur Lipoidchemie der granulomatösen Xanthomatose. *Virchows Arch.* **282**, 612 (1931). — *af Klercker*, Beiträge zur Kenntnis des Morbus Gaucher usw. *Acta paediatr. (Stockh.)*, **6** 302 (1927). — *Krahn*, Reticuloendotheliale Reaktion oder Reticuloendotheliose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 179 (1926). — *Letterer*, Aleukämische Reticulose. *Frankf. Z. Path.* **30**, 377 (1924). — *Merklen et Wolf*, Monocytes-Monocytoses-Leucémies monocytaires. *Presse méd.* **35**, 145 (1927). — *Pentmann*, Zur Lehre der Splenomegalien. *Frankf. Z. Path.* **18**, 121 (1916). — *Pick*, Der

Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. *Erg. inn. Med.* **29**, 519 (1926). — *Reschad-Schilling*, Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenozytenleukämie) usw. *Münch. med. Wschr.* **1913**, Nr 35. — *Rowland*, Xanthomatosis and the Reticulo-endothelial System etc. *Arch. int. Med.* **42**, 611 (1928). — *Sachs u. Wohlwill*, Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates und Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **264**, 640 (1927). — *Schultz-Wermbter-Puhl*, Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates). *Virchows Arch.* **252**, 509 (1924). — *Swirtschewskaja*, Über leukämische Reticuloendotheliose. *Virchows Arch.* **268**, 456 (1928). — *Tschistowitsch u. Bykowa*, Reticulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. *Virchows Arch.* **267**, 91 (1928). — *Ugrimow*, Ein Fall von akuter Reticuloendotheliose. *Zbl. Path.* **42**, 103 (1928). — *Uhlinger*, Aleukämische Reticulose. *Beitr. path. Anat.* **83**, 719 (1930). — *Wihman*, Fall von Reticuloendotheliose. *Virchows Arch.* **282**, 181 (1931). — *Wollenberg*, Die historische Entwicklung der Monocytenfrage. *Erg. inn. Med.* **28**, 638 (1925).

Lund, Universitätsklinik.
