



191

Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten

Von

Priv.-Doz. Dr. Rudolf Klima

Vorstand der II. Medizinischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals
in Wien

Mit 74 Abbildungen im Text und einer farbigen Tafel

Misc. B.
63. 4



1938

Urban & Schwarzenberg / Berlin und Wien

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin und Wien

"... Das Buch ist aus der Praxis für die Praxis geschrieben und überall durch eigene Erfahrungen der Autoren und durch Beispiele aus eigenen Beobachtungen bereichert ... es verdient Anerkennung in einem großen Leserkreise."
(Therapie der Gegenwart)

GESCHENK DES



DEUTSCHEN REICHES

dar. Viele An-
der klinische
war notwendig
heiten, wie z. B. das Drüsenleber und die achylische Chloranämie, neu
aufgenommen und andere, z. B. die hämorrhagischen Diathesen, eingehender
berücksichtigt werden konnten. Die Zahl der Abbildungen wurde wesentlich
vermehrt. Die morphologischen Eigenheiten der Blutzellen versuchten wir
durch Einschaltung von Mikrophotogrammen, die wir nach eigenen Präparaten
selbst herstellten, zu erläutern.

Wir waren bestrebt, vor allem auf die Bedürfnisse der
Praxis Rücksicht zu nehmen. In diesem Sinne wurden weniger
die einzelnen Theorien erörtert, vielmehr ist das Hauptgewicht
auf die klinische und hämatologische Symptomatologie, Dia-
gnostik und Therapie gelegt.

Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten

Von

Priv.-Doz. Dr. Rudolf Klima

Vorstand der II. Medizinischen Abteilung des Kaiserin Elisabeth-Spitals
in Wien

Mit 74 Abbildungen im Text und einer farbigen Tafel



1938

Urban & Schwarzenberg / Berlin und Wien

Erscheint gleichzeitig auch im 22. Bande der
„Ergebnisse der gesamten Medizin“

Printed in Austria.
Copyright 1938 by Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.
Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

Vorwort.

Durch die einfache Technik der Sternalpunktion nach *Arinkin* konnte die intravitale Knochenmarksuntersuchung innerhalb weniger Jahre zu einem der wichtigsten Behelfe der klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten werden. Der erforderliche Eingriff ist für den Kranken nicht größer als bei anderen allgemein geübten diagnostischen Methoden und kann daher ohne wesentliche Beschränkung bei den dafür in Betracht kommenden Fällen vorgenommen werden. Die Sternalpunktion bot uns neben den Vorteilen der intravitale Markuntersuchung — insbesondere die Möglichkeit zur Darstellung der lebensfrischen Markzellen mit der feinsten hämatologischen Präparationstechnik sei hervorgehoben — eine Handhabe zur Durchführung von Reihenuntersuchungen und ermöglichte damit die Erfassung der einzelnen Krankheitsphasen im Mark in einem bisher unerreichten Ausmaß. Damit gelang es, über die rein diagnostischen Fragestellungen hinaus, die Sternalpunktion für das Studium der Probleme der Histogenese der Blutkrankheiten dienstbar zu machen.

Einem Wunsche meines hochverehrten Lehrers, Professor Dr. *N. v. Jagić*, Rechnung tragend, habe ich unter seiner dankenswerten Förderung meine Erfahrungen mit der Sternalpunktion an dem besonders reichhaltigen hämatologischen Material der II. medizinischen Universitätsklinik (es standen mir über 900 Fälle zur Verfügung) in Form dieser kurzen Monographie zusammengestellt. In erster Linie sollte auf die diagnostische Verwertbarkeit des Knochenmarksbildes und sorgfältige Zelldiagnostik Rücksicht genommen werden. Diesem Zwecke dienen hauptsächlich auch die zahlreichen beigegegebenen Mikrophotogramme, die, mit Ausnahme der Riesenzellen, die verkleinert wiedergegeben wurden, im selben Maßstab gehalten sind. Die farbigen Bilder, die ich Prof. *W. Dietz* verdanke, sollen insbesondere die färberischen Eigenheiten zum Ausdruck bringen. Darüber hinaus ging das Bestreben dahin, außer der Erörterung der rein morphologischen Befunde auch die Zusammenhänge mit den Fragen der Pathologie der Blutbildung zu vermerken. Dem Verlag *Urban & Schwarzenberg* gebührt mein Dank für die Übernahme und sorgfältige Ausführung der zahlreichen Bilder.

Wien, im November 1937.

R. Klima

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung	1
Technik der Sternalpunktion	2
Untersuchung des Sternalpunktates	6
Das normale Knochenmarksbild	7
Die normalen Markzellen	8
Anämien	16
Die Reaktionen der Erythropoese im Knochenmarksbild	16
Blutungsanämien	18
Achyliche Chloranämie	19
Chlorose	19
Aregeneratorische und aplastische Anämie	20
Perniziöse Anämie	22
Familiärer hämolytischer Ikterus	27
Der erworbene hämolytische Ikterus	28
Symptomatische Anämien	28
Polyzythämie und Polyglobulie	30
Leukozytosen und Leukopenien	31
Agranulozytose	39
Leukämien	44
Chronische myeloische Leukämie	44
Die akute Leukämie	47
Lymphatische Leukämie	50
Multiples Myelom und Plasmazellenleukämie	53
Pseudoleukämien und leukämoide Reaktionen	55
Lymphogranulomatose	55
<i>Pfeiffersches</i> Drüsenfieber	58
<i>Gaucher-Schlagenhaufersche</i> Splenomegalie	58
Thrombopenische Purpura	59
Tumoren im Knochenmark	61
Schrifttum	63

Einleitung.

Blutkrankheiten sind in erster Linie Krankheiten der blutbildenden Gewebssysteme, und die Veränderungen des peripheren Blutes sind zumeist nur ihre Auswirkungen. Bei der Auswertung des morphologischen Blutbefundes beschränkt man sich deshalb nicht bloß auf die Feststellung von Anomalien des Blutes, man ist darüber hinaus bemüht, Anhaltspunkte für die Beurteilung der Blutbildung und ihrer Störungen zu gewinnen. Der Blutbefund gilt in vieler Hinsicht als ein Spiegelbild der Vorgänge in den Blutbildungsstätten, die man daraus oft mit weitgehender Genauigkeit erkennen kann. So kennen wir die Anzeichen für eine vermehrte Regeneration der Blutzellen im Mark und schließen ebenso auf eine mangelhafte Reaktion der Blutbildung. In mancher Beziehung versagt jedoch der Blutbefund. Schwere Krankheiten können vorhanden sein, obwohl das Blutbild noch lange Zeit im wesentlichen unverändert bleibt, wie z. B. bei aleukämischer Lymphadenose. Oder es sind die Veränderungen vieldeutig, und die Natur der Krankheit bleibt ungeklärt. Die Ausschwemmung der Blutzellen ist schon unter physiologischen Verhältnissen an gewisse Bedingungen geknüpft. Bei krankhaften Zuständen in den blutbereitenden Organen werden diese Bedingungen, die Schranken für die Ausschwemmung, geändert. Sie werden durchbrochen, wie z. B. bei Leukämien, es erfolgt eine fast hemmungslose Ausschwemmung, oder sie bleiben unüberwindlich. Obwohl in den Organen reichliches Zellmaterial vorhanden sein kann, gelangt davon nichts ins Blut. Im Blutbefund fehlen dann jegliche Anhaltspunkte für die tatsächlichen Vorgänge in der Blutbildung. Selbst wenn im Zusammenhang damit eine fortschreitende Verminderung der Blutzellen erfolgt, sei es unter dem Bilde einer aplastischen Anämie oder Agranulozytose, können noch wesensverschiedene Zustände dahinter verborgen sein.

Man ist daher bestrebt, das blutbildende Gewebe der intravitalen Untersuchung zugänglich zu machen. Das lymphatische Gewebe erreicht man durch Probeexzision oder aber auch durch Punktion eines Lymphknotens (*Fleischhacker* und *Klima*, *Hirschfeld*, *Schilling*). Größere Bedeutung kommt der bioptischen Knochenmarksuntersuchung zu, da ja das Knochenmark bei der großen Mehrzahl der Blutkrankheiten der Hauptsitz der Krankheit ist oder doch zumindest wesentliche Krankheitsveränderungen erkennen läßt. Als erster hat der italienische Autor *Ghedini* durch Trepanation der Tibia eine Methode der intravitalen Knochenmarksuntersuchung geschaffen. Stärkere Verbreitung fand jedoch erst die durch *Seyfarth* eingeführte Trepanation des Sternums. Mit einem Handtrepan wird dabei die Kortikalis des Sternums eröffnet und mit einem Löffelchen daraus eine Markprobe entnommen. Diese immerhin noch mit einem beträcht-

lichen Eingriff verbundene Untersuchungsmethode ermöglichte schon in beschränktem Ausmaß Reihenuntersuchungen und damit wertvolle Untersuchungsergebnisse über das Verhalten des Markes bei Blutkrankheiten (*Schilling, Weiner und Kaznelson, Escudero und Varela, Barta* u. a.). Für die Einführung als allgemein geübte Untersuchungsmethode war jedoch eine wesentliche Vereinfachung erforderlich. Sie wurde erreicht durch den Russen *Arinkin*, der nachweisen konnte, daß durch Punktion des Sternums mit einer Nadel Markgewebe aus dem Markraum entnommen werden kann.

Die überraschende Vereinfachung des Eingriffes, die jede chirurgische Präparation überflüssig macht und dem Kranken kaum größere Beschwerden verursacht als etwa eine Probepunktion der Pleura, erweckte bald allgemeines Interesse. Aus den verschiedensten Ländern liegen bereits Berichte über die vorzüglichen Resultate dieser Methode vor, und in größeren klinischen Betrieben wird sie schon allgemein verwendet.

Technik der Sternalpunktion.

Arinkin punktiert nach vorheriger Anästhesie mit einer *Bierschen* Nadel seitlich am Manubrium sterni. Die Nadel wird in den Spongiosaraum eingestochen und daraus mit einer angesetzten Spritze Markgewebe angesaugt. Wegen der Gefahr der Perforation der Rückwand des Sternums und Verletzung der retrosternalen Gebilde ließ *Arjeff* an den Nadeln verschraubbare Schutzplättchen anbringen, die die wirksame Länge der Nadel begrenzen. Bei Einführung der Sternalpunktion hielten wir uns zunächst an die von *Arinkin* und *Arjeff* angegebene Technik, sahen uns aber mit zunehmender Erfahrung veranlaßt, gewisse Abänderungen derselben, wie wir glauben mit gutem Erfolg, vorzunehmen (*Klima* und *Rosegger*).

Da die Sternalpunktion mitunter bei älteren Männern oder bei gewissen Formen von Leukämie einige Kraftanwendung erfordert, schien es vorteilhaft, eine möglichst kurze und widerstandsfähige Nadel zu verwenden, deren Tiefenwirkung jeweils leicht und genau zu regulieren war. Das von uns angegebene Modell (Fig. 1, 2) besteht aus drei Teilen: der eigentlichen Nadel, einem gut passenden Mandrin und einem Ansatzstück mit Schutzplatte. Die Nadel (Hersteller: R. Heintel, Wien XVII, Hernalser Hauptstraße 95, für das Deutsche Reich Nadelfabrik E. Kratz, Frankfurt a. M.) hat eine lichte Weite von 1·4 mm, ihre Spitze ist abgeschrägt, die Gesamtlänge beträgt 5·5 cm. Im oberen Anteil ist ein starkes Schraubengewinde für das zugehörige Ansatzstück angebracht. Das Ansatzstück mit der daran befindlichen Schutzplatte ist derart verstellbar, daß die wirksame Länge der Nadel zwischen 8 und 25 mm verstellt werden kann. Die Unterschiede in der erforderlichen Nadellänge ergeben sich in der Hauptsache aus der Stärke des Fettpolsters über dem Sternum. Die Nadeln werden trocken sterilisiert und am besten in sterilen Glasröhrchen gebrauchsfertig gehalten.

Wir punktieren abweichend von *Arinkin* am Corpus sterni in der Höhe der 3. bis 4. Rippe streng in der Medianlinie, nachdem wir uns durch Untersuchung an Leichen vergewissert konnten, daß hier der Knochen nur geringen Widerstand

bietet. Bei kleineren Kindern haben wir möglichst hoch oben am Korpus punktiert.

Obwohl der Eingriff keineswegs sehr schmerzhaft ist, machen wir in der Regel doch an der Punktionsstelle die Lokalanästhesie in der üblichen Weise, wobei auch das Periost infiltriert wird. Der Einstich der Nadel erfolgt senkrecht in der Richtung auf den Knochen zu bis ans Periost. Sodann wird durch Einstellung am Schraubengewinde die Schutzplatte auf eine Entfernung von 5 mm von der Hautoberfläche gebracht und dann erst die Nadel unter entsprechender

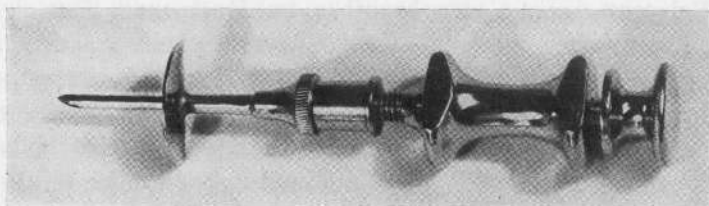


Fig. 1.

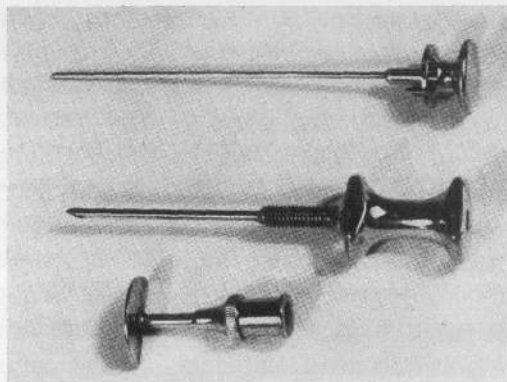


Fig. 2.

Fig. 1 und 2. Sternalpunktionsnadel nach Klima und Rosegger.

Kraftanwendung mit bohrenden Bewegungen in das Sternum eingeführt. Am plötzlichen Nachgeben des Widerstandes kann man in der Regel das Eindringen in den Spongiosaraum erkennen. Der Widerstand des Knochens kann recht verschieden sein. Bei Kindern ist keine besondere Kraftanwendung erforderlich, bei älteren Männern muß man aber oft recht stark andrücken, bis man schließlich in den Spongiosaraum gelangt. Die Verknöcherung des Sternums ist übrigens auch bei den verschiedenen Krankheitszuständen ungleich. Bei perniziöser Anämie z. B. gelingt der Einstich in der Regel auffällig leicht, während bei gewissen Formen von Leukämien der Knochen oft ungemein resistent ist. Bei Einhaltung der gegebenen Vorschriften ist, wie die Erfahrung zeigt, eine Verletzung der retrosternalen Gebilde nicht zu befürchten. Falls die angegebene Nadellänge nicht ausreicht, kann man ohneweiters die Schutzplatte noch etwa 1—2 mm zurückstellen und wird damit dann den Spongiosaraum erreichen. Die Dicke der

vorderen Knochenlamelle ist mit etwa 1 mm, die des Spongiosaraumes mit etwa 5—15 mm anzunehmen (*Arjeff, Segerdahl*).

Nach Einführung der Nadel wird der Mandrin entfernt, eine gut passende trockene Spritze angesetzt und kräftig aspiriert. Der Kranke verspürt dabei einen kurzen stechenden oder ziehenden Schmerz, der uns das Gelingen der Punktion anzeigt, denn schon im nächsten Augenblick sehen wir den ersten Tropfen des Punktates in der Spritze erscheinen, worauf die weitere Aspiration unterbrochen wird. Man muß oft recht kräftig ansaugen und mitunter die Bemühungen zunächst einige Male wiederholen, bis es gelingt, etwas Mark in die Spritze zu bekommen. Bei sehr dichtem Gewebsaufbau im Mark muß man sich oft trotz wiederholter Aspirationen mit nur wenigen Markbröckeln aus dem Lumen der Nadel begnügen. Jedenfalls wird, sobald Mark in der Spritze erscheint, die Punktion sofort beendet, da bei weiterem Ansaugen nur eine unerwünschte Verdünnung des Punktates durch zuströmendes Blut erzielt wird. Nun wird die Spritze abgenommen, die Öffnung der Nadel mit einem Finger verschlossen und diese ebenfalls entfernt. Die Wunde wird mit einem kleinen Pflasterverband versorgt. Nur bei stärkerer Blutungsbereitschaft ist ein Kompressionsverband erforderlich.

Der Inhalt der Nadel und Spritze wird sofort auf einen Objektträger ausgespritzt und noch vor Gerinnung, die hier innerhalb weniger Minuten erfolgt, zur Anfertigung von Objektträger- und Deckgläschenausstrichen in der für Blutausstriche üblichen Weise verwendet. Man soll mindestens 10 Ausstriche anfertigen. Die Deckgläschenausstriche erfordern etwas Übung, doch sind diese Präparate vorzuziehen, da sie meist reichlicher Markzellen enthalten und die Zellverteilung hier günstiger ist. Es ist darauf zu achten, daß zum Ausstreichen immer auch die makroskopisch sichtbaren Markflocken verwendet werden, da sie ja fast ausschließlich aus Markzellen bestehen. Ist die Gerinnung zu rasch eingetreten, so kann man noch aus den lockeren Gerinnseln brauchbare Präparate anfertigen.

Sehr empfehlenswert ist die Anfertigung von *Supravitalpräparaten*. Man hält für diesen Zweck Objektträger bereit, auf denen man in erwärmtem Zustand mit einem Glasstäbchen eine dünne Schichte einer $\frac{1}{2}\%$ igen alkoholischen Nilblausulfatlösung ausgestrichen hat, von der eine zarte trockene Farbschichte am Glas verbleibt. Mit einem Deckgläschen wird ein ganz kleiner Tropfen vom Punktat daraufgelegt, der, zwischen Deckglas und Objektträger zerfließend, sich ohne weitere Maßnahmen innerhalb weniger Minuten färbt.

Ist eine bakteriologische Untersuchung in Aussicht genommen, so wird ein Teil des Punktates aus der Spritze unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen in einem sterilen Gefäß, eventuell in Bouillon o. a., abgesondert. Will man vom Punktat histologische Schnitte anfertigen, so läßt man einen Teil gerinnen, bringt ihn sodann in eine Fixierlösung und behandelt ihn in gleicher Weise wie Gewebeproben.

Die Markausstriche werden in derselben Art wie Blutpräparate weiterbehandelt. Sie werden am besten 12 bis 24 Stunden an der Luft getrocknet und sodann mit *May-Grünwald* oder *Leishman* und *Giemsa* gefärbt, wobei die Färbedauer in der Regel länger ist als bei Blutpräparaten. Besonders Leukämien

erfordern eine sehr lange Färbung, schwere Anämien hingegen eine kurze. Im Bedarfsfalle läßt sich auch die Oxydase- bzw. Peroxydasefärbung durchführen.

Mit dieser Technik haben wir an etwa 1000 Fällen ausgezeichnete Resultate erzielt. Mit *Arinkin* kann hervorgehoben werden, daß man um so mehr Knochenmarkselemente gewinnt, je geringer die angesaugte Punktatmenge bleibt. Bei strenger Einhaltung der angegebenen Vorschriften ist die Sternalpunktion für den Kranken gefahrlos und mit geringen Beschwerden verbunden. Die Blutung aus der Wunde ist unbedeutend, selbst bei einer Reihe von Fällen mit hämorrhagischer Diathese hatten wir keine nennenswerten Blutungen zu verzeichnen. Vorsichtshalber soll man jedoch bei solchen Kranken an der Punktionsstelle einen Kompressionsverband anlegen. Soweit es der Zustand des Kranken erlaubte, wurde die Punktion in vielen Fällen auch ambulatorisch durchgeführt.

Nur in seltenen Fällen blieb die Punktion ergebnislos. Mitunter waren nur in der Nadel Markbröckeln vorhanden, die dann allerdings noch immer die Anfertigung mehrerer guter Präparate ermöglichten. Bei negativem Ergebnis wurde die Nadel in der Regel an anderer Stelle nochmals in das Sternum eingeführt, und es gelang dann öfters noch, zu einem Erfolg zu kommen. Blieb trotz wiederholtem Versuch die Punktion erfolglos, so waren, soweit die Fälle weiter geklärt werden konnten, im Markraum besondere Verhältnisse, wie z. B. Osteosklerose, Markfibrose, Tumoren u. a., vorhanden. Es kommt somit auch der negativen Knochenmarkspunktion eine gewisse diagnostische Bedeutung zu. Einen so auffällig hohen Prozentsatz (10%) an erfolglosen Punktionen, wie ihn *Young* und *Osgood* verzeichnen, kann man nur auf unzureichende Technik zurückführen. *Arinkin* hatte bei seinen 180 Punktionen nur 2 Versager. *Amprino* und *Penatti* heben die absolute Seltenheit eines nicht ausreichenden Erfolges hervor.

Von den verschiedenen Abänderungen der *Arinkins* Methode sind insbesondere auch folgende hervorzuheben: *Amprino* und *Penatti* aspirieren etwa 2—3 cm³ und fertigen vom koagulierten Punktat histologische Schnittpräparate an, oder sie verdünnen das Punktat mit *Tyrode*-Lösung, zentrifugieren und fixieren und schneiden das angereicherte Zentrifugat. *C. Reich* punktiert 10 cm³ bei sonst ähnlicher Technik. Dieser Methode haftet der Nachteil der großen Blutverdünnung des Markes an. Die histologische Schnittuntersuchung hat den Vorteil, daß dabei die Markflocken die Zellen in ihrer ursprünglichen Anordnung enthalten, wobei allerdings auf die Feinheiten der morphologischen Darstellung der Zellen in den Ausstrichen verzichtet wird. *Henning* und *Korth* injizieren durch die Nadel 1 cm³ Heparin-Eigenplasma oder physiologische Kochsalzlösung u. a. in den Markraum und trachten durch diese „Spülung“ des Sternums eine größere Menge an Markzellen zu gewinnen. Sie heben als Vorteile hervor: rasches Arbeiten, Vermeidung der Gerinnung, Gewinnung von reichlichem Zellmaterial und damit einen größeren Prozentsatz an erfolgreichen Punktionen. Nach eigenen Erfahrungen ist dieser Vorgang für den Kranken schmerzhafter als die einfache Punktion und er ist wegen der Einführung von Flüssigkeit in den Markraum als bedeutenderer Eingriff zu werten. Das Punktat ist tatsächlich sehr zellreich, doch leiden die Präparate, besonders die Färbbarkeit der Zellen, durch den Zusatz an Spülflüssigkeit. Die Sternalspülung ist für die Fälle, bei denen die einfache Punktion erfolglos bleibt, jedenfalls zu empfehlen.

Untersuchung des Sternalpunktates.

Gewisse Bedeutung kommt schon den Beobachtungen während der Punktion zu. Darauf wurde schon bei der Besprechung der Punktionstechnik hingewiesen. Ebenso wichtig ist die makroskopische Untersuchung des Punktates. Ein zellreiches Punktat hat eine dickbreiige Konsistenz, graurötliche Farbe und enthält zahlreiche kleinere und gröbere Flocken. Mit zunehmender Blutbeimengung wird das Punktat flüssig und ist schließlich vom reinen Blut nicht zu unterscheiden. Fett ist, je nach seiner Menge, in größeren oder kleineren Tropfen oder auch in gelblichen Flocken an der Oberfläche schwimmend ohneweiters als solches erkennbar. Vorwiegend aus Fett bestehendes Mark hat eine eigenartige, schmierig-pastenartige Beschaffenheit. Die Gerinnungszeit ist bei den verschiedenen Markproben verschieden. Zellreiche Punktate bei leukozytären Hyperplasien gerinnen oft auffällig rasch, fettreiche oft wesentlich langsamer.

Die Untersuchung des Supravitalpräparates ermöglicht eine rasche Orientierung über den Zellgehalt des Präparates. Die Zählung der Zellen in Zählkammern, wie bei der Blutuntersuchung, wie sie von *Segerdahl* durchgeführt wird, ist zu ungenau und, wenn das Mark in dicken Flocken vorhanden ist, oft sogar irreführend, da die Zellen in größeren Verbänden liegen und die Verteilung eine ganz unregelmäßige wird. Die Erythrozytenzahl und der Hämoglobingehalt ist weitgehend von der Blutbeimengung abhängig, so daß auch diese Werte nicht viel besagen. Im Supravitalpräparat sind die Zellkerne gefärbt, so daß man die Menge der Markzellen leicht abschätzen kann. Der Fettgehalt des Markes kann hier nach Zahl und Größe der Fetttropfchen, die metachromatisch schön braunrot gefärbt erscheinen und sich distinkt vom blauen Ton der Umgebung abheben, beurteilt werden. Die Zahl der vitalgranulierten Erythrozyten und Erythroblasten kann ähnlich wie im Blutpräparat bestimmt werden. Sehr gut erkennbar sind im Vitalpräparat die phagozytierenden Retikulumzellen, eventuell vorhandene Zellen mit Fett- oder Pigmentspeicherung. Die Megakaryozyten sind bei Durchsicht dieser Präparate leicht abzuschätzen und ebenso die Thrombozyten, die hier intensiv dunkelblau gefärbt sind. Das Supravitalpräparat ermöglicht uns also eine ganze Reihe von wertvollen Befunden und sollte in allen Fällen bei der Sternalpunktion untersucht werden.

Das eigentliche Zellbild ergibt sich erst aus den gefärbten Markausstrichen. Genau so wie im Blutpräparat können wir hier über die feinsten morphologischen Details der Zellen Aufschluß erhalten. Die Differenzierung der Zellen ist jedenfalls viel sicherer als in einem histologischen Präparat. Zufolge der Anordnung der Zellen in Flocken ist die Zellverteilung oft sehr ungleichmäßig, so daß man sich immer zuerst durch Untersuchung mit kleiner Vergrößerung darüber ein Urteil verschaffen soll. Am sichersten ist es, mehrere Ausstriche durchzusehen, um dann die geeignetsten Stellen, jedenfalls solche mit größerem Zellreichtum, für die Auszählung ausfindig zu machen. Man vermerkt, ob größere Zellverbände vorhanden sind, und achtet überhaupt auf die Menge und Verteilung der kernhaltigen Zellen. Die Beurteilung des Zellreichtums geschieht am besten durch Vergleich mit normalen Präparaten, wobei allerdings schon unter normalen Bedingungen mit beträchtlichen Schwankungen gerechnet

werden muß. Will man einen ungefähren Vergleich mit den Verhältnissen in den Blutpräparaten haben, so kann man angeben, daß der Reichtum an kernhaltigen Zellen im normalen Markausstrich etwa mit 50.000 und darüber einzuschätzen ist, während bei Hyperplasien des Markes die Werte weit darüber liegen. Eine Erniedrigung der Werte kann nur unter Bedachtnahme auf Fettgehalt, Blutbeimengung u. a. erschlossen werden, ist jedenfalls viel unsicherer zu beurteilen. Bei der Durchsicht der Präparate mit der kleinen Trockenvergrößerung ist gleichzeitig auf das Vorhandensein und die Zahl der Megakaryozyten zu achten, die so am besten erfaßt werden können. Anderweitige, durch ihre Größe auffällige Zellen sind sofort mit der Immersion zu untersuchen, da mitunter derartige Gebilde verschiedenster Art nur in spärlichen Exemplaren vorhanden sind.

Bei der Untersuchung mit der Immersion, ähnlich wie bei Auszählung von Blutaussstrichen, werden fortlaufend alle kernhaltigen Zellen registriert und mindestens 500 Zellen ausgezählt. Bei ungleicher Verteilung in den Präparaten ist die Auszählung noch in einem zweiten und eventuell dritten Ausstrich zu wiederholen. Die Häufigkeit der einzelnen Zellformen wird in Prozenten angegeben. Die Präparate werden dann noch weiter auf eventuelle pathologische Merkmale der Zellen untersucht. Insbesondere ist die Aufmerksamkeit auf die selteneren Zellformen, wie Retikulumzellen, Megakaryozyten u. a., zu richten. Alle diese Teilbefunde zusammen ergeben das Knochenmarksbild, das eine weitgehende Beurteilung der Verhältnisse im blutbildenden Mark gestattet.

Das normale Knochenmarksbild.

Beim gesunden Erwachsenen sind die Spongiosaräume der kurzen und platten Knochen mit rotem blutbildendem Mark, die Markräume der langen Röhrenknochen vorwiegend oder auch zur Gänze mit gelbem Fettmark erfüllt. Das makroskopische Aussehen gibt allerdings nur wenig Aufschluß über den tatsächlichen Zellgehalt, denn die histologische Untersuchung des roten Markes in den kurzen Knochen ergibt oft einen sehr bedeutenden Fettgehalt, während im gelben Mark der Röhrenknochen mehr oder weniger reichlich Inseln von blutbildendem Gewebe anzutreffen sind. Stark hyperämisches und dadurch rotes Mark täuscht ebenfalls oft großen Zellreichtum vor. Das normale blutbildende Mark ist zwischen den Knochenbälkchen und einem Netzwerk von Retikulumzellen, die als Stützapparat anzusehen sind, verteilt. Dazu kommen noch die reichlichen Kapillaren und sinusartige venöse Bluträume, die nach *Bizzozero* und *Torre* mehr als die Hälfte des Markvolumens einnehmen, und das Fett. Alle diese Anteile, insbesondere auch die Zirkulation in den Bluträumen, unterliegen je nach der Beanspruchung großen Schwankungen und können sich offenbar in kürzester Zeit, wahrscheinlich schon innerhalb weniger Stunden, grundlegend ändern.

Über die Bewertung des makroskopischen Befundes des Markpunktates wurde bereits im vorigen Abschnitt gesprochen. Im Supravitalpräparat überwiegen bei weitem die Erythrozyten, die etwa zu 3—20% vitalgranuliert sind. Die kernhaltigen Markzellen liegen im Ausmaß einer sehr starken Leukozytose verstreut oder in ganz kleinen Gruppen. Größere Zellverbände sind selten. Mega-

karyozyten und Retikulumzellen sind in einzelnen Exemplaren vorhanden. Überall verstreut liegen größere und kleinere Fetttröpfchen.

Die *Auszählung der Zellen* im gefärbten Ausstrich ergibt in der Hauptsache das Vorherrschen von zwei Zellsystemen: das myeloisch-granulozytäre und das erythroblastische Zellsystem. Der Häufigkeit nach kommen dann die Lymphozyten, die Monozyten, die Plasmazellen, die Retikulumzellen und die Megakaryozyten. Während die reifen Zellen, die ja zum Bestand des normalen Blutes gehören, in ihrer Morphologie hinreichend bekannt sind und ihre Nomenklatur, wenn auch nicht ganz einheitlich, so zumindest im wesentlichen eindeutig gebraucht wird, herrschen in bezug auf die unreifen Zellen des Knochenmarkes vielfach Unklarheiten, so daß es notwendig erscheint, hier eine kurze Besprechung der Knochenmarkszellen einzuschalten.

Die normalen Markzellen.

Der *Myeloblast* (Fig. 47, 52, Taf. I, 2 a), die Stammzelle der granulierten Leukozyten, hat etwa $12-16\ \mu$ im Durchmesser. Wesentlich kleinere Formen, Mikromyeloblasten, und exzessiv große Zellen sind Merkmale pathologischer Blutbildung. Der Zellkern erfüllt den größten Teil der Zelle. Er ist rundlich oder mehr oval und oft schon leicht gebuchtet. Das Chromatingerüst ist zart netzförmig und enthält oft ein oder mehrere Nukleolen. Das Protoplasma ist meist ziemlich schmal, ungranuliert und zufolge seiner Basophilie mäßig intensiv blau gefärbt. Die Oxydasen- und Peroxydasenreaktion ist in den reiferen Zellen positiv. Diese Reaktionen, die bei positivem Ausfall eine sehr gute Differenzierungsmöglichkeit gegenüber anderen, morphologisch sehr ähnlichen Stammzellen, z. B. Lymphoblasten und Proerythroblasten, bieten, versagen oft, da unreife und pathologische Myeloblasten oxydasenegativ sind. Die pathologischen Myeloblastenformen werden bei den Leukämien besprochen.

Mit einsetzender Reifung entwickelt sich aus dem Myeloblasten der *Pro-myelozyt* (Fig. 35, 45, Taf. I, 2 b), gekennzeichnet durch die im Protoplasma erscheinende dunkelrote Azurgranulation. Sie ist im Beginn noch sehr spärlich und oft nur an einer Stelle, gegenüber der Eindellung des Kernes, zu sehen, erfüllt aber später das ganze Plasma in Form von groben unregelmäßigen dichten Körnchen. Die übrigen Merkmale der Zelle, die zunächst noch im wesentlichen mit denen der Myeloblasten übereinstimmen, ändern sich dann allmählich mit der weitergehenden Reifung. Das Verhältnis zwischen Kern und Protoplasma verschiebt sich zugunsten des Plasmas, der Kern wird kleiner, das Plasma breiter. Nicht selten ist die Zelle größer als der Myeloblast. Im Kern sind die Nukleolen noch erkennbar, das Chromatin wird allmählich gröber und tritt schärfer hervor, die Eindellung des Kernes wird deutlicher. Das Plasma verliert an Basophilie, es wird demnach etwas lichter. Die Oxydasen- und Peroxydasenreaktion ist stark positiv.

Der *Myelozyt* (Fig. 33, 34, 44, Taf. I, 2 c, d) entspricht dem weiteren Reifungsstadium. Die Zellgröße nimmt allmählich ab, insbesondere verkleinert sich der Kern, wobei sich das Chromatingerüst weiter vergrößert und verdichtet. Die Nukleolen sind verschwunden. Die Kernschumpfung wirkt sich in der Kernform

aus. Sie wird immer mehr entrundet und meist von einer Seite her eingedellt. Bei fortschreitendem Verlust an Basophilie geht das Plasma über Grauviolett in einen rötlichen Farbton über. Die Azurgranulation hat sich wieder zurückgebildet und ist ganz oder bis auf geringe Reste verschwunden. An ihre Stelle ist eine zarteste Körnelung, die neutrophile Granulation, getreten, die allerdings mitunter auch bei guter Panchromfärbung kaum erkennbar ist. Bei der unter pathologischen Bedingungen toxisch vergrößerten Granulation bleibt der Übergang von der Promyelozytengranulation zur zarten neutrophilen Körnelung aus. Trotz fortschreitender Reifung behalten die Zellen eine grobe Granulation, die sich kaum wesentlich ändert. Die neutrophile Granulation bleibt in allen weiteren Reifungsstadien vom Myelozyten an erhalten. In einem geringen Prozentsatz der Myelozyten, etwa bis 2%, ist jedoch nicht die neutrophile, sondern die grobe, stark lichtbrechende eosinophile und in einigen Zellen eine basophile Granulation entstanden. Die ersten Ansätze zur eosinophilen und basophilen Granulation sind schon im Reifungsstadium des Promyelozyten nachweisbar. Dabei ist die eosinophile Granulation in ihrer ersten Anlage noch basophil. Zumindest enthalten die unreifen eosinophilen Myelozyten neben schon roten ansonsten gleichgestaltete basisch blaue Körner, die mit zunehmender Reifung verschwinden. Die bleibende basophile Granulation, also die dritte Granulationsform, ist in der Regel sehr grob, unregelmäßig geformt und verteilt und ist fast blauschwarz gefärbt. Diese drei bleibenden Granulationen sind die wichtigsten Merkmale für die Differenzierung der granulierten Leukozyten. Sie sind in allen Reifungsstufen vom Myelozyten bis zum reifen Leukozyten jeweils nur in einer Form in der Zelle vorhanden. Die Oxydasenreaktion ist bei allen Formen positiv.

Die Metamyelozyten (Fig. 33, 34, Taf. 1, 2 e) oder Jugendlichen unterscheiden sich vom Myelozyten durch die weitere Verkleinerung der Zelle, insbesondere des Kernes, dessen Chromatin grobkörnig und schon recht dicht ist. Der Form nach ist der Kern stark gebuchtet, plump, kipelförmig.

Die folgenden Reifungsstadien, die Unsegmentierten oder Stabkernigen und die Segmentierten (Fig. 33, Taf. 1, 2 f—i), haben reifes, leicht oxyphiles, also rötliches Protoplasma und eine der drei Granulationsformen. Der Kern ist schlank bandförmig, bei den letzteren haben sich bereits zwei oder mehrere Kernsegmente abgeschnürt. Das Chromatingerüst ist zusammengeschrumpft, kompakt, wodurch der Kern eine tiefdunkle Färbung erhält.

Bei der Beschreibung der Entwicklungsreihe der Granulozyten wird von einem Teil der Autoren die *Ferrata-Zelle* als eine Vorstufe der Leukozyten angegeben. Der Beschreibung nach sind es oft auffällig vergrößerte, unregelmäßig geformte Zellen, deren Protoplasma und Kernbeschaffenheit am ehesten dem Promyelozyten entspricht. Die Zellen sind stark gequollen. Mit *Naegeli* u. a. glauben wir jedoch, daß sie nur Degenerationsformen bzw. Artefakte aus unreifen Myelozyten bzw. Myeloblasten sind.

Die Monozyten, die von uns (*Jagić* und *Klima*) übereinstimmend mit *Naegeli* in ihren normalen Formen vom Myeloblasten abgeleitet werden, sind im normalen Knochenmark nur verhältnismäßig spärlich (etwa 1%) vorhanden. Ihre Vorstufen bis zum Myeloblasten sind im normalen Mark kaum mit Sicherheit zu verfolgen. Derartige Zwischenstufen glaubte ich jedoch unter pathologi-

schen Verhältnissen, z. B. bei Leukämien, nachweisen zu können. In der Mehrzahl dieser Zellen ist die Oxydasen- und Peroxydasenreaktion schwach positiv.

Lymphozyten (Fig. 33, 55, Taf. 1, 3 a, b) sind, wie schon *Decastello* gefunden hat, im normalen Mark regelmäßig vorhanden und in den Knochenmarksausstrichen ohneweiters an ihren charakteristischen Merkmalen erkennbar. Ihre Differenzierung von halbreifen erythroblastischen Zellen ist nicht immer ganz leicht. Im Vergleich dazu sind die Lymphozyten in ihrer Größe meist konstanter (6—9 μ). Die Zellkerne sind unter normalen Bedingungen recht gleichförmig, rundlich bis nierenförmig, mit gleichmäßiger scharfer Konturierung. Das Chromatin ist dicht, mit fast homogenen Zonen und verhältnismäßig schmalen, wolkig unscharf begrenzten helleren Spalten. Unreife Lymphozyten sind im normalen Mark sehr selten, sie werden bei den Leukämien besprochen.

Ebenso gehören die Plasmazellen (Fig. 33, 61, Taf. 1, 7) zum normalen Bestand des Knochenmarkes. In der Hämatologie wird die Bezeichnung Plasmazelle ganz allgemein für solche Zellen gebraucht, die durch einen breiten Saum von basophilem Plasma und einen rundlichen exzentrischen Kern ausgezeichnet sind, ohne strenge Beschränkung auf eine Zellart. Die Plasmazelle des Markes ist eine einheitliche Zellform. Sie ist eine ausgesprochen große Zelle mit Durchschnittswerten von 15 μ , bei allerdings großen Schwankungen, etwa zwischen 12 und 25 μ . Die Größe ist durch den auffällig breiten Protoplasmasaum bedingt, der den Kerndurchmesser zwei- bis fünffach übertrifft. Das zweite wichtige Merkmal ist die auffällige Basophilie des Plasmas, das durch seine intensive Blaufärbung besonders hervorsticht. Die Färbung ist nicht ganz gleichmäßig. In der Regel sieht man um den Kern herum eine Aufhellung. Häufig ist im Plasma eine gröbere schollige Struktur erkennbar. In einzelnen Präparaten kommen Plasmazellen mit azurroten Flächen, die den blauen Farbton an einzelnen Stellen des Plasmas übertönen, vor. Vakuolen sind im Plasma nicht selten. Der Kern ist exzentrisch gelegen, rund und regelmäßig, scharf konturiert. Der Durchmesser ist etwa 6 μ . Sein Chromatingerüst ist sehr grob, oft radspeichenartig angeordnet. Die Kernstruktur ist in den Ausstrichen viel weicher und weniger distinkt als in den Gewebsschnitten. Dadurch nähert sich das Aussehen des Kernes dem eines Lymphozyten. Man sieht jedoch nirgends Zwischenformen oder Übergänge zu den letzteren. Im normalen Mark sind die Plasmazellen ausgereift. Mehrkernige Zellen finden sich zumeist nur in pathologischen Präparaten. Über die Entwicklung der Plasmazellen wird Näheres im Abschnitt über die multiplen Myelome gesagt werden. Die Bezeichnung plasmareicher Myeloblasten bzw. Lymphoblasten und Erythroblasten als Plasmazellen ist irreführend und sollte vermieden werden. *Naegeli, Rohr, Sabrazes* u. a. fassen die Plasmazellen als eine Form der Retikulumzellen auf. Meine Befunde sprechen jedoch sehr dafür, daß die Plasmazellen eine vollkommen selbständige Zellform sind, die auch in ihren pathologischen Reaktionen von den Retikulumzellen unabhängig sind. Die Oxydasenreaktion ist in diesen Zellen negativ.

Die Stammzellen der Erythrozyten sind die Erythroblasten des Knochenmarkes, deren jüngste Form, ähnlich wie beim Leukozyten, noch wenig differenziert ist. Nach *Ferrata* und *Negreiros-Rinaldi* werden diese Zellen Proerythroblasten genannt, nach *Helly* Erythrogenien. *Schilling* reiht die Erythro-

gonien als jüngere Formen vor dem Proerythroblasten. Schließlich wird auch noch die Bezeichnung Pronormoblast gebraucht. Der ausgereifte, normale, vor der Entkernung stehende Erythroblast wird allgemein Normoblast genannt. Am zweckmäßigsten erscheint mir die häufig gebrauchte Einteilung in drei Stadien: Proerythroblasten, Makroblasten (*Naegeli*) und Normoblasten, wobei der Makroblast als Reifungsstufe zwischen dem Proerythroblasten und Normoblasten zu gelten hat. Der Megaloblast ist eine pathologische Entwicklungsform und wird bei der perniziösen Anämie beschrieben werden.

Der Proerythroblast (Fig. 3, 30, Taf. 1, 1 a) ist etwa so groß wie ein Myeloblast. Sein nicht sehr breites Protoplasma färbt sich tief dunkelblau, ist teilweise etwas inhomogen, leicht schollig, aber ungranuliert und noch hämoglobinfrei. Der Kern ist groß, meist kreisrund oder nur ganz wenig entrundet, oft heller als das Protoplasma. Das Chromatin ist sehr zart, feinkörnig, seine Zeichnung hebt sich aber von der Grundsubstanz recht deutlich ab. Oft sind mehrere

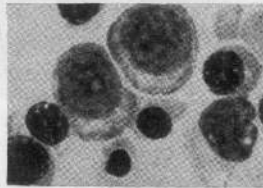


Fig. 3. Reifungsstufen des Erythroblasten: Proerythroblasten (Mitte oben), Makroblasten (rechts und links am Rand) und Normoblasten (Mitte unten).

kleine Nukleolen vorhanden. Die intensive Plasmafärbung, die regelmäßige Kernform und die Zeichnung des Chromatins ermöglichen in der Regel die Unterscheidung vom Myeloblasten ohne Schwierigkeiten. Bei den jüngsten Formen sind allerdings diese Kennzeichen wenig ausgeprägt und die Differenzierung selbst in den besten Präparaten nicht einwandfrei durchführbar. In den Supravitalpräparaten färbt sich das Protoplasma intensiv in dunkelblauen Schollen. Die Struktur entspricht also nicht ganz der Substantia reticulo-filamentosa des reiferen Stromas.

Die Makroblasten (Fig. 3, 17, 30, Taf. 1, 1 b—d) sind schon reifere Erythroblasten. Die Zellen sind noch größer als ein Erythrozyt. Das Chromatin des Kernes hat sich ausgesprochen vergrößert und bildet lockere kantige und eckige Schollen und Balken mit oft deutlicher radiärer Anordnung, zwischen denen die helle Grundsubstanz hervorleuchtet. Das Protoplasma hat allmählich an Basophilie eingebüßt, und der sich entwickelnde graublaue oder stahlblaue Farbton deutet schon auf beginnende Beladung mit Hämoglobin hin. In den Supravitalpräparaten ist in den älteren Zellen die Vitalgranulation bereits erkennbar.

Der Normoblast (Fig. 3, 17, 30, Taf. 1, 1 e, f) ist der ausgereifte Erythroblast. Der Größe nach entspricht er schon dem Erythrozyten. Das Protoplasma hat entweder schon den roten Farbton des Erythrozyten (orthochromatische Nbl.) oder noch eine deutliche Basophilie (polychromatische Nbl.). Der Kern ist geschrumpft und klein. Das Chromatin ist verklumpt, fast homogen, die Kernfarbe

dadurch oft fast schwarz. Bei Supravitalfärbung ist die Vitalgranulierung meist vorhanden.

Durch Kernverlust entwickelt sich aus dem Normoblasten der reife Erythrozyt. Die Entkernung erfolgt, wie man glaubt, entweder durch Kernausstößung (*Schilling*) oder durch Aufsplitterung und Auflösung. In den normalen Ausstrichen findet man wohl nicht selten den Kern über den Zellrand vorgebuchtet, doch muß man *Naegeli* beipflichten, daß hier Artefakte durch das Ausstreichen und nicht eine eigentliche Kernausstößung vorliegt. Die Kernaufsplitterung zu mehr oder minder zahlreichen rundlichen Kernteilen verschiedener Größe bis zum kleinsten *Howell-Jolly*-schen Körperchen ist bei schweren Anämien sehr häufig, im normalen Mark aber kaum zu finden. Der normale Entkernungsvorgang entzieht sich unserer Kenntnis, wahrscheinlich werden die Kerne der reifen Normoblasten rasch aufgelöst, so daß sie spurlos verschwinden. Bei der Entkernung hat das Plasma in der Regel seine volle Reifung bereits erreicht, man

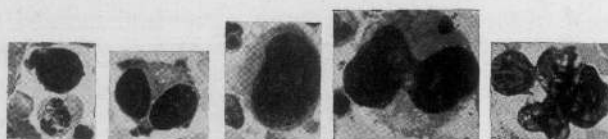


Fig. 4. Fig. 5. Fig. 6. Fig. 7. Fig. 8.

Fig. 4–8. Megakaryozyten. Fig. 4 und 5 unreif (Megakaryoblasten), Fig. 6 halbreif, Fig. 8 nackt kernig (Größe im Vergleich zu den anderen Bildern ca. 0·6).

sieht im normalen Mark nur ganz selten polychromatische Erythrozyten und noch seltener basophil punktierte. Die Zahl der Vitalgranulierten schwankt etwa zwischen 3 und 20‰.

Die Megakaryozyten (Fig. 4–8, 68, 69, Taf. 1, 13, 14) übertreffen alle anderen Zellen bei weitem an Größe. In dünnen Ausstrichen erreichen sie einen Durchmesser bis etwa 40μ und sogar bis 60μ . Das auffallend reichliche Protoplasma hat eine nicht sehr intensive violettblaue Färbung und ist fein azurophil granuliert. Die Granulation fehlt noch in den jungen Zellen, sie ist zuerst gleichmäßig im Plasma verteilt und bildet mit zunehmender Reife kleine Häufchen, wie sie der späteren Anordnung im Thrombozyten entsprechen. Am Rand des Plasmas sieht man mitunter eine Anzahl von freien Plättchen, die in ihrer Beschaffenheit völlig der angrenzenden Protoplasmastruktur der Zelle entsprechen, so daß man hier den Vorgang der Plättchenbildung aus dem Megakaryozytenplasma vor Augen hat (*Wright, Frank* u. a.). Man darf jedoch nicht jede Anlagerung von Thrombozyten, wie z. B. auch bei ganz unreifen Megakaryozyten bzw. Megakaryoblasten, als Zeichen von Thrombopoese werten, wie *Schilling* mit Recht betont, da offenbar eine sekundäre Anlagerung von Plättchen nicht selten vorkommt. In den jüngeren Zellen, die im normalen Mark allerdings verhältnismäßig selten sind, ist das Protoplasma schmäler, ähnlich wie bei anderen Frühformen, es ist stärker basisch blau und ungranuliert. Der Kern ist vielgestaltig, in den reifen Zellen stark gebuchtet und gelappt, oft mit Bildung einer größeren Zahl von rundlichen Kernsegmenten, die, kranzartig angeordnet, durch breitere oder schmalere Brücken zusammenhängen. Das Chromatingerüst ist ziemlich

dicht, doch nicht sehr grob, der Kern demnach dunkel gefärbt. Freie Kerne ebenso wie freie Protoplasmafahnen sind in den Präparaten häufig und als solche in der Regel leicht erkennbar. In den jungen Zellen sind die Kerne viel weniger gegliedert, und in den Stammzellen, den Megakaryoblasten, die meist nur unter pathologischen Bedingungen vorkommen, nähert sich die Zellform und Größe dem Myeloblasten. Der Kern ist hier rund, enthält im zarten Chromatin eventuell Nukleolen. Das Protoplasma ist noch intensiv basisch blau gefärbt. Ab und zu sieht man in den Megakaryozyten Leukozyten und auch Erythrozyten eingeschlossen, doch hat man hier mehr den Eindruck einer Überlagerung, was bei der übermäßigen Größe der Zelle leicht vorkommen kann, als den einer Phagozytose. Die eingeschlossenen Zellen waren in meinen Präparaten immer unver-



Fig. 9.

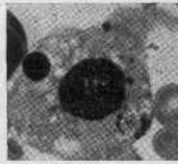


Fig. 10.

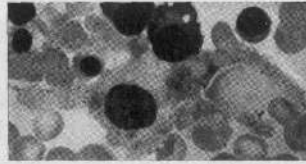


Fig. 11.



Fig. 12.

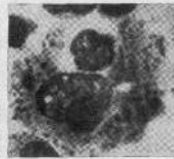


Fig. 13.

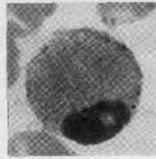


Fig. 14.



Fig. 15.



Fig. 16.

Fig. 9–16. Retikulumzellen. Fig. 9 und 10 jüngere Formen, Fig. 10–13 Zell- und Pigmentphagozytose, Fig. 14–16 Vakuolisierung des Plasmas.

ändert, d. h. ohne Zeichen von Abbau, was man z. B. bei phagozytierenden Retikulumzellen immer wieder beobachten kann. Angaben über Phagozytose durch Megakaryozyten finden sich bei *Reitano*, *Seeliger*, *Frank* u. a.

Die Retikulumzelle (Fig. 9–16, Taf. I, 9, 10) gehört streng genommen nicht zum spezifischen blutbildenden Markgewebe. Sie gehört jedoch zum Bestand des normalen Markbildes und kann durch ihre Häufung, durch starke Phagozytose von Zellen, Pigment und Lipoiden ein wichtiges Merkmal des pathologischen Markbildes sein und muß deshalb hier verzeichnet werden. Die reifen Retikulumzellen sind durch ihr verzweigtes und unregelmäßig gestaltetes Protoplasma auffällig. Es bildet weitläufige pseudopodienförmige Fortsätze, ist unregelmäßig zerrissen oder am Rand unscharf zerfließend. Zellen mit rundlichem, breitem, regelmäßigem Protoplasmasaum sind nur unter pathologischen Bedingungen zu finden. Die Affinität zu Farbstoffen ist gering. Nur die jüngsten Zellen haben intensivere Blaufärbung, während in den reifen Zellen das Plasma fast farblos oder leicht grünlichblau gefärbt ist. Regelmäßig enthält das Plasma Schollen, Vakuolen, Pigment, Zellreste u. a. Im Vitalpräparat sind in manchen Zellen reichlich Fetttröpfchen erkennbar, mitunter auch grobe Fettvakuolen bis

zu ausgesprochenen Fettzellen, die an den großen Vakuolen auch im gefärbten Ausstrich erkennbar sind. Über Lipoidspeicherung s. *Gauchersche Krankheit*. Der Kern ist rundlich, etwa so groß wie ein Myeloblastenkern. Jüngere Kerne haben ein lockeres, körnig-fädiges Chromatin und in seinen weiten Maschen eine helle Grundsubstanz und sehen dadurch oft wie gequollen aus. Ein kleiner Nukleolus kann vorkommen. Ältere Zellen haben oft einen kleineren geschrumpften Kern mit dichterem Chromatin. Nicht selten liegen die Retikulumzellen inmitten einer Gruppe von Markzellen, besonders von Erythroblasten, die sie mit ihren Protoplasmafortsätzen umschlingen. Übergänge von wohldifferenzierten Retikulumzellen zu Blutbildungszellen, besonders zu Monozyten, konnte ich weder in normalen noch in pathologischen Präparaten beobachten. Junge Retikulumzellen mit breitem, rundlichem Protoplasmasaum haben oft eine gewisse Ähnlichkeit mit Plasmazellen, doch konnte ich immer an den beschriebenen Merkmalen die beiden Zellformen eindeutig unterscheiden. Insbesondere ist zu beachten, daß die Retikulumzellen nie auch nur annähernd ein derart intensiv blaues Plasma haben wie die Plasmazellen.

Bei lebhafter Blutneubildung sind als deren Zeichen in den Präparaten oft zahlreiche Teilungsformen (Fig. 25, 26, Taf. 1, 4 g, 5 c) vorhanden. In normalen Präparaten ist ihre Zahl gering. Die Teilung erfolgt durch Mitose. Amitotische Teilungen scheinen nur unter pathologischen Bedingungen vorzukommen, zumindest sieht man Kernaufspaltungen ohne Mitose in der Regel nur bei leukämischen Zuständen u. ä. Die Teilungsformen der einzelnen Zellsysteme haben gewisse morphologische Eigenheiten, die ihre Unterscheidung meist ermöglichen. Die Mitosen der myeloblastisch-myelozytären Zellen haben, wie seit Untersuchungen von *Ellermann* bekannt ist, einen verhältnismäßig weiten Mitosewinkel (68°) und plumpe Kernspindeln. Sie bilden oft sehr schöne Monaster- und Diasterformen. Die einzelnen Reifungsstufen sind durch den Reifungsgrad des Protoplasmas zu unterscheiden, und zwar findet man myeloblastische mit ungranuliertem basischem, promyelozytäre mit azurgranuliertem und myelozytäre mit bereits gereiftem und spezifisch granuliertem Protoplasma, wobei die Granula mitunter eine schöne strahlige Anordnung zeigen. Bei den lymphatischen Zellen wird der Mitosewinkel mit 38—42° angegeben, doch sind lymphatische Mitosen im Knochenmark ungemein selten. Unter pathologischen Bedingungen ist meist nur die amitotische Kernteilung zu sehen. Dasselbe gilt für die Plasmazellen, bei denen man nicht allzuseiten zweikernige Zellen, aber nie eine Mitose zu sehen bekommt. Die Megakaryozytenteilung kann man wegen der geringen Zahl der Zellen wohl nur bei pathologischer Vermehrung derselben beobachten, man sieht dann Mitosen und nach vollendeter Teilung noch zwei- und sogar vierkernige Zellen. Makroblasten und Proerythroblasten erscheinen bei lebhafter Erythropoese häufig in Mitosen und sind an ihren schlanken Kernspindeln und dem spitzen Mitosenwinkel (20°) erkennbar. Im proerythroblastischen Stadium haben sie noch das tiefblaue Plasma, im makroblastischen schon eine deutliche Hämoglobintönung. Die in den reifen Normoblasten anzutreffenden Kernaufsplittings sind nicht als Kernteilung, sondern als Entkernungsvorgang zu werten.

Unter normalen Bedingungen erfolgt die Entwicklung der granulierten Leukozyten aus den Myeloblasten und Myelozyten, wobei die Vermehrung, wie

man aus der perzentuellen Häufigkeit der Zellen und ihrer Mitosen im Markbild erschließen kann, hauptsächlich im Stadium des Myelozyten und Promyelozyten vor sich geht. Die Myeloblasten und ebenso die Stammformen der übrigen Zellsysteme scheinen an der Zellneubildung normalerweise nur geringen Anteil zu nehmen. Dies gilt besonders auch für das erythroblastische System. Die Proerythroblasten und ihre Teilungsformen treten hinter den Formen der Makroblasten stark zurück. Als jüngste Vorstufen der Blutbildungszellen sind im Knochenmark, wie ausgeführt, die Myeloblasten, Proerythroblasten, eventuell Lymphoblasten und Megakaryoblasten anzutreffen, die im normalen Mark morphologisch bereits so weit differenziert sind, daß sie voneinander in der Regel unterschieden werden können. Frühere Vorstufen, als die man die noch undifferenzierte Mesenchymzelle ansieht, kann man im Markbild nicht erkennen. Nur unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei akuten Leukämien, verlieren die Zellen oft ihre Differenzierung und entsprechen vielleicht dieser primitiven Zelle. Während man der undifferenzierten Mesenchymzelle noch die Potenz zur Entwicklung zu verschiedenen Zellarten, also sowohl zu Granulozyten als auch zu Lymphozyten, Erythrozyten u. a. zuschreibt, sind weder im normalen, noch im pathologischen Knochenmarksbild Anhaltspunkte vorhanden, daß diese Entwicklungsfähigkeit auch noch den bereits differenzierten Formen zukommt. Myeloblasten entwickeln sich, soweit sie ihre Reifungsfähigkeit nicht eingebüßt haben, immer zu Granulozyten und eventuell noch zu Monozyten, Proerythroblasten nur zu reiferen Erythroblasten und Erythrozyten usw. Daraus ersicht man, daß sowohl die unitarische als auch die dualistische Lehre von der Abstammung der Blutzellen ihre Berechtigung haben kann, je nachdem, welches Entwicklungsstadium als die Stammzelle angesehen wird. Ob auch die trialistische Lehre, die die Abstammung der Monozyten aus dem retikuloendothelialen System annimmt, ihre Berechtigung hat, kann aus den bisherigen Ergebnissen der intravitalen Knochenmarksuntersuchung nicht entschieden werden. Bezüglich dieser Fragen muß auf die Lehr- und Handbücher der Hämatologie verwiesen werden.

Zur leichteren Übersicht über das normale Knochenmarksbild folgt eine Tabelle mit normalen Prozentwerten, die ich durch Untersuchung von gesunden Männern und Frauen mit normalen Blutwerten erzielen konnte. Trotz der verhältnismäßig großen Schwankungen sind die Werte sehr gut verwendbar, da unter pathologischen Bedingungen die Ausschläge entsprechend größer sind. Zu betonen ist auch hier wieder, daß neben den Prozentzahlen der Zellreichtum der Präparate unbedingt berücksichtigt werden muß. Die große Schwankungsbreite der angegebenen Normalwerte ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß das normale Knochenmark verschiedener Menschen und, wie bereits ausgeführt wurde, in verschiedenen Altersstufen und schließlich bei ein und demselben Menschen an den verschiedenen Stellen beträchtliche Unterschiede aufweist, was insbesondere auch aus histologischen Schnitten erkennbar ist. Zum Teil ist sie dadurch bedingt, daß die Blutbeimengung in den Punktaten ungleich ist. Mit zunehmendem Blutgehalt nimmt natürlich bei der Auszählung die Zahl der reifen Leukozyten immer mehr zu, während der Zellreichtum geringer wird. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf 100 kernhaltige Zellen.

Normaler Markbefund:

	Untere Grenze	Obere Grenze	Mittelwert
	In Prozenten		
Myeloblasten	0·5	2·5	1·0
Promyelozyten	1·0	5·0	3·0
Neutrophile Myelozyten	7·0	22·0	14·0
Eosinophile Myelozyten	0·2	2·0	1·0
Basophile Myelozyten	0·0	0·2	—
Neutrophile Metamyelozyten	5·0	22·0	14·0
Eosinophile Metamyelozyten	0·2	1·5	0·5
Neutrophile Unsegmentierte	9·0	13·0	11·0
Eosinophile Unsegmentierte	0·2	0·5	0·4
Neutrophile Segmentkernige	8·0	34·0	18·0
Eosinophile Segmentkernige	0·2	2·0	0·7
Basophile Segmentkernige	0·0	0·5	—
Monozyten	0·2	3·0	1·0
Lymphozyten	1·0	13·0	7·0
Plasmazellen	0·5	2·0	1·0
Retikulumzellen	0·2	1·5	0·5
Proerythroblasten	0·5	3·0	1·5
Makroblasten	3·0	9·0	7·0
Normoblasten	15·0	27·0	18·0
Kernteilungsformen	0·5	1·0	0·7

Vitalgranulierte Erythrozyten 3–20% (auf Erythrozyten bezogen), Polychromasie gering.
Jolly-Körperchen und basophil Getüpfelte meist fehlend. Kernzerfall gering oder fehlend.
 Megakaryozyten: einige reife Zellen im Ausstrich.

Anämien.

Die Reaktionen der Erythropoese im Knochenmarksbild.

Zum Verständnis der Knochenmarksbilder bei Anämien ist es notwendig, sich über die Vorgänge im Knochenmark unter Einwirkung anämisierender Ursachen ein Bild zu schaffen. Sowohl im Tierexperiment als auch im Verlaufe von Anämien beim Menschen kann man eine Reihe von Reaktionsphasen beobachten, die ich grob schematisch nach ihrer Schwere folgendermaßen abstufen möchte:

1. Zunahme der Normoblasten bei mehr oder weniger deutlicher Mitbeteiligung der Leukopoese und Thrombopoese, damit Vermehrung des Zellmarkes auf Kosten des Fettmarkes, hyperregeneratorisches Mark.
2. Zunahme der nicht ganz ausgereiften Erythrozyten, der Vitalgranulierten, Polychromatischen und eventuell basophil Getüpfelten.
3. Kernzerfall in den Normoblasten, Kernreste in den Erythrozyten, eventuell *Jolly*-Körperchen.
4. Verminderte bzw. verspätete Hämoglobinversorgung.
5. Zunehmende Reifungsstörung.
6. Zellverarmung im erythroblastischen Gewebe, aregeneratorisches Mark, eventuell unter Einbeziehung der leukozytären Elemente und Megakaryozyten. Zunahme des Fettmarkes. Aplastisches Mark.

Die erste Phase ist der Ausdruck der einfachen Steigerung der Erythropoese, zu der sich bei einer gewissen Intensität immer mehr auch die unter 2 zusammengefaßten Veränderungen gesellen. Es sind dies Veränderungen des Erythrozytenstromas, die ersten Anzeichen einer nicht mehr vollständigen Reifung der roten Blutzellen. Dieser Zustand läßt sich am besten mit der regenerativen Linksverschiebung bei Leukozytose vergleichen, bei der ebenfalls die Zellen vor Erreichung ihrer optimalen Reife das Mark verlassen, so daß im Mark die nicht ganz ausgereiften Zellen zu überwiegen beginnen. Die Vermehrung der Vitalgranulierten und Polychromatischen an sich bedeutet ebensowenig eine Leistungssteigerung oder gar Verbesserung der Markfunktion wie etwa die Linksverschiebung in der Leukopoese. Unter gewissen Bedingungen, z. B. bei vollkommen ausreichender Erythropoese, wird die Retikulozytenvermehrung mitunter eher das Zeichen einer Schädigung als Verbesserung der Erythropoese bedeuten. Die Grundlagen für das Zustandekommen von Retikulozytenreaktionen sind offenbar verschieden. Bei vorher geschädigtem Knochenmark zeigen sie den Umschwung zur Norm, bei vorher normaler Markfunktion vielleicht auch das Abgleiten von der Norm an.

Im dritten Absatz sind die Merkmale ausgesprochen pathologischer Kernreifung zusammengefaßt. Bei normaler Erythropoese und auch bei leichteren Störungen derselben (1 und 2) findet man nur höchst spärlich Zellen mit Kernzerfall oder Kernresten. Sie sind Begleiterscheinungen einer schwereren Alteration der Erythropoese, z. B. bei schweren Blutungsanämien. Man beobachtet sie aber auch, insbesondere *Jolly-Körperchen*, nach Milzexstirpation und ist geneigt, dies auf gestörte regulatorische Mechanismen zurückzuführen. Bemerkenswert ist, daß beim familiären hämolytischen Ikterus trotz schwerer Beanspruchung der Erythropoese nach meiner Erfahrung der Kernzerfall sehr gering ist.

Bei andauernder Überbeanspruchung der Erythropoese werden mitunter die Grenzen der Leistungsfähigkeit überschritten. Dabei muß nicht immer primär die Regenerationskraft des Markes selbst versagen. Vielmehr scheint häufiger ein Mangel an Bau- und Wirkungsstoffen der eigentlichen Insuffizienz der Erythropoese vorauszugehen. So macht sich z. B. bei der chronischen Blutungsanämie zunächst ein Mangel an Eisen bemerkbar, demzufolge der Hämoglobingehalt der neugebildeten Erythrozyten abnimmt. Erreicht der Eisenmangel und damit die Hämoglobinverarmung einen gewissen Grad, so wird die regenerationsleistung des Markes rasch vermindert.

Ein Zeichen von fortschreitender Schädigung der Regenerationskraft der Erythropoese ist die Verschlechterung der Erythroblastenreifung. Auf Kosten der reiferen Formen, hauptsächlich der Normoblasten, nehmen die Makroblasten und schließlich die Proerythroblasten immer mehr zu, und es hat eine gewisse Berechtigung, wenn *Tuschinsky* und *Kotlarensko* die Leistungsfähigkeit der Erythropoese nach dem Verhältnis der unreifen zu den reifen Erythroblasten beurteilen. Freilich ist dies nicht das einzige Kriterium. Mit zunehmender Störung nimmt die Zahl der erythroblastischen Zellen im Mark überhaupt ab. Es entwickelt sich das aregeneratorische Mark oder, falls auch die Leukopoese und Thrombopoese mitbeteiligt ist, das aplastische Mark.

Aus der angeführten Einteilung geht hervor, daß bei zunehmender Belastung eine gewisse Reihenfolge durchlaufen wird, wobei allerdings, je nach Art der Noxe, die eine oder die andere Phase stärker hervortritt. Es ist offenbar auch nicht notwendig, daß jeweils alle Phasen absolviert werden, da, soweit man nach dem Knochenmarksbild urteilen kann, die aplastische Anämie z. B. schon vom Beginn an eine Verminderung der Erythroblasten hat. Andererseits kann aber die Insuffizienz der Erythropoese schon im Stadium der Reifungsstörung ihren Höhepunkt erreichen und zur schwersten Anämie führen, wenn im Mark noch eine erythroblastische Hyperplasie vorherrscht, so daß bei der Autopsie in allen Knochen ein rotes Mark gefunden wird. Die genaue Untersuchung ergibt nur unreife Erythroblasten, die Reifung zu Erythrozyten war gestört.

Die erythroblastische Hyperplasie des Markes kann außergewöhnlich hohe Grade erreichen. Neben dem Knochenmark werden auch die Milz und die Leber mitbeteiligt und enthalten reichlich erythroblastisches Gewebe. Dadurch ergeben sich Bilder, die an Leukämien erinnern, insbesondere, wenn auch das leukopoetische Gewebe beteiligt ist. Vielleicht sind die als Erythroleukämien (*Di Guglielmo, Lehdorff* u. a.) beschriebenen Zustände nur eine Auswirkung der Insuffizienz der Erythropoese, wobei bei höhergradiger Reifungsstörung eine mächtige Hyperplasie des erythroblastischen Gewebes erfolgt.

Blutungsanämien.

Die Einheitlichkeit des Markbildes bei den Blutungsanämien leidet darunter, daß die zur Blutung führenden Krankheiten zumeist schon an sich die Ursache von Markveränderungen bilden. Um klare Verhältnisse zu schaffen, habe ich für die Beurteilung des Markbildes 15 möglichst unkomplizierte Fälle von Blutungsanämie ausgewählt.

In allen diesen Fällen war der Zellreichtum in den Ausstrichen beträchtlich oder häufiger stark vermehrt. Insbesondere waren die Normoblasten, daneben aber auch die Granulozyten und Megakaryozyten zahlreicher. Der Wert der erythroblastischen Zellen liegt überall über dem maximalen Normalwert von 30 %, zumeist zwischen 40 und 55 %, in einigen Fällen darüber. Bei den mittelschweren Fällen (Erythrozyten 2—3 Millionen) ist die Zellreifung gut, doch nehmen die Makroblasten oft schon beträchtlich zu und übersteigen in mehreren Fällen 20 %. Die Proerythroblasten erreichen mit etwa 5 % ihren höchsten Wert. Bei langdauernden schweren Blutungen steigen die Werte noch weiter an, z. B. auf Normoblasten 36 %, Makroblasten 30 %, Proerythroblasten 7 %. Die Zahl der Vitalgranulierten ist in der Regel deutlich vermehrt, die Polychromasie ist in den schwereren Fällen ausgesprochen, man findet dann auch basophil Getüpfelte und häufig Zellen mit Kernzerfall. In den Megakaryozyten sieht man oft Plättchenabschnürung im Plasma. Die stärkere Vermehrung der unreifen Erythroblasten spricht für eine starke und anhaltende Beanspruchung der Erythropoese, sie wird aber auch gefunden, wenn komplizierende Prozesse, wie z. B. ein malignes Neoplasma, mit ihrem schädigenden Einfluß hinzukommen. Die schwereren Anämien hatten die stärkeren Knochenmarksreaktionen. Bei

stärkerer Hypochromie blieb die Basophilie im Stroma oft bis zum Reifungsstadium des Normoblasten erhalten.

Achylische Chloranämie. (Fig. 17.)

Für die Überprüfung des Markbefundes standen 29 möglichst eindeutige Fälle zur Verfügung. Es sind dies Frauen meist um die Zeit des Klimakteriums mit den charakteristischen Merkmalen: stark hypochrome Anämie, oft mit Leukopenie, Achylie oder zumindest Hyposekretion des Magens, einige Fälle nach Magenresektion, Zungen- und Nagelveränderungen. Keine manifesten Blutungen.

Die Vermehrung des Zellgehaltes ist zumeist weniger deutlich als bei den Blutungsanämien. In einzelnen Fällen (mit Hämoglobingehalt von ca. 50) war überhaupt keine Zellvermehrung erkennbar. Der Fettgehalt des Markes war oft

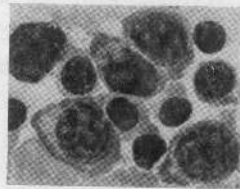


Fig. 17. Zunahme unreifer Erythroblasten bei achylischer Chloranämie.

ziemlich groß. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß das Durchschnittsalter der Kranken höher war als bei den Blutungsanämien, so daß schon deshalb ein weniger aktives Mark zu erwarten war. Öfters waren die Prozente der Erythroblasten unter 30%, etwa in der Hälfte der Fälle waren sie zwischen 30 und 40% und nur einmal über 50%. Die Reifung war trotzdem oft beträchtlich beeinträchtigt. Die Makroblastenwerte waren verhältnismäßig hoch, etwa zwischen 10 und 27%, die Proerythroblasten ebenfalls schon leicht vermehrt, bis über 8%. Die schweren Fälle hatten meist den größeren Zellreichtum, aber auch die höhere Zahl der Unreifen. Die Zahl der Vitalgranulierten war nur in einzelnen Fällen beträchtlich erhöht, die Polychromasie nicht sehr bedeutend, der Kernzerfall nur in schweren Fällen beträchtlich. Im granulocyitären Anteil waren öfters die Promyelozyten, also die unreifen Zellen, vermehrt. Die Megakaryozytenwerte waren normal. Eine höhere Zahl dieser Zellen und übrigens auch eine stärkere Thrombozytose deutet auf eine Blutungsursache hin.

Chlorose.

Von echter Chlorose steht nur eine einzige Beobachtung zur Verfügung, ein junges Mädchen mit allen Anzeichen der Krankheit. Die Erythrozytenzahl war 2.9 Mill., Hämogl. 36, Färbeindex 0.62. In den Markausstrichen war eine mäßige Zellvermehrung mit 38% Normobl., 16% Makrobl. und 3% Proerythrobl., also eine stärkere normoblastische Regeneration nachweisbar, doch

hatten die Normoblasten zumeist noch lockere Kerne, und die Reifung war sicherlich nicht sehr gut, die regeneratorsche Leistung des Markes wahrscheinlich nicht sehr groß. Damit stimmt auch überein, daß die Zahl der Vitalgranulierten nicht erhöht war. Die Megakaryozyten waren zahlreich. Das Zellbild der Leukopoese nicht verändert.

Aregeneratorische und aplastische Anämie.

Schon unter physiologischen Bedingungen ist in den verschiedenen Altersstufen die Aktivität des blutbildenden Markes, wie bereits im ersten Abschnitt ausgeführt wurde, verschieden. Mit zunehmendem Alter wird immer mehr das blutbildende Mark durch inaktives Fettmark ersetzt, und es vermindert sich damit auch die Reaktionsfähigkeit des Markes bei stärkerer Beanspruchung. Ebenso beeinträchtigen schwere und besonders langdauernde Krankheitszustände, wie Allgemeininfektionen, Intoxikationen, z. B. durch Benzol, Röntgenschädigungen u. a., die Regenerationsfähigkeit des Markes, und sie können darüber hinaus einen fortschreitenden Verfall der Blutbildung mit fettiger Atrophie des Markes zur Folge haben. Dem Krankheitsbild nach entsteht die aplastische Anämie oder, wenn zufolge des gleichzeitigen Thrombozytenschwundes die hämorrhagische Diathese und auch die Folgen des Granulozytenmangels im Vordergrund stehen, eine hämorrhagische Aleukie. Die aregeneratorische Anämie ist in diesem Sinne nur als die geringere Störung zu werten. Es liegt hier nicht der fortschreitende Verfall der Blutbildung, sondern meist nur ein Ausbleiben der Reaktion auf stärkere Beanspruchung vor.

Das Knochenmarksbild zeigt demgemäß bei aregeneratorischer Anämie, trotz beträchtlicher Erythrozytenverminderung im Blut, keinerlei Anzeichen vermehrter Erythropoese und bei aplastischer Anämie bei auffälligem Fettreichtum eine fortschreitende Verminderung der blutbildenden Zellen. Bei der aplastischen Anämie bzw. hämorrhagischen Aleukie, die *Frank* als eine selbständige Krankheit abgrenzen möchte, scheint die fortschreitende Aplasie des Markes ein sehr konstanter Befund zu sein, doch war schon mit Rücksicht auf die verschiedenartigen Ursachen der Krankheit zu erwarten, daß auch das Markbild nicht in allen Fällen gleichartig sein wird, um so mehr, als ja auch der Blutbefund beträchtliche Verschiedenheiten aufzeigt. In den eigenen Beobachtungen, die unter dem klinischen Bilde einer aplastischen Anämie verliefen, war das Knochenmarksbild durchaus nicht immer „aplastisch“, in einzelnen Fällen sogar auffällig reich an blutbildenden Zellen (s. auch *Gerlach, Henschen* und *Jezler*). In der Hauptsache kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Fortschreitende Verminderung der Erythroblasten, der Granulozyten und Megakaryozyten, eventuell Zunahme der Lymphozyten, Plasmazellen und Retikulumzellen. Großer Fettreichtum. Bei geringem Blutgehalt Punktion oft erschwert.
2. Starke Verminderung der Erythroblasten, aber reichlich Granulozyten in allen Reifungsstadien, daher vermehrter Zellreichtum.
3. Verminderung aller Zellformen, wie unter 1. mit hochgradiger Reifungsstörung. Es sind fast nur Myeloblasten und unreife Erythroblasten vorhanden.

4. Hochgradig vermehrter Zellreichtum durch Wucherung einer Zellart, z. B. der Myeloblasten oder der Lymphozyten. Geringer bis fehlender Fettgehalt.
5. Hochgradig vermehrter Zellreichtum durch markfremde Zellen, z. B. durch Tumorgewebe unter Verminderung oder Fehlen von Markzellen.
6. Negatives Punctionsergebnis bei wiederholten Punctionsversuchen.

Wie bereits hervorgehoben, ist das unter 1. angeführte Markbild bei der essentiellen aplastischen Anämie häufig (*Naegeli, Rohr*). Die Autopsie ergibt dann auch in den kurzen Knochen nur mehr Fettmark, einen Zustand, der auch als Panmyelophthase bezeichnet wird. Das zweite Markbild konnte ich bei einer Patientin mit dem klinischen Bilde einer schweren fortschreitenden aplastischen Anämie erheben, die erst nach wiederholten Bluttransfusionen nach Monaten zum Stillstand und schließlich zur Rückbildung kam. Es bestand der Verdacht auf eine Arsenschädigung. Solche Befunde werden hauptsächlich bei Infektionen und Intoxikationen neben dem Bild der vollständigen Aplasie des

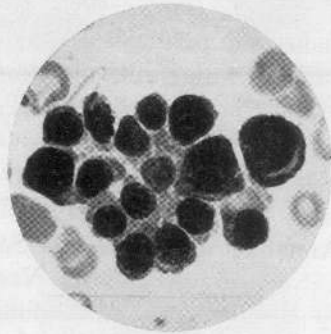


Fig. 18. Erythroblastenmark.

Markes zu erwarten sein. Eine hochgradige Reifungsstörung bei zellarmem Fettmark habe ich in zwei Fällen beobachtet, einmal war die Zahl der Myeloblasten bis auf 75% angestiegen. Postmortal nur Fettmark. Solche Fälle sind schwer von Leukämien abgrenzbar, da z. B. die leukämische Myeloblastose des Markes ähnliche Bilder verursachen kann (s. akute Leukämie). Bei einem Kranken mit fortschreitender normochromer Anämie, Leukopenie und Thrombopenie, der vorher viele Jahre hindurch eine Polyglobulie gehabt hatte, ergab die Sternalpunktion immer nur sehr zellarme Präparate, in denen allerdings unreife Erythroblasten, hauptsächlich Makroblasten, überwogen. Die Zellen waren zu meist in kleinen kompakten Zellinseln vorhanden (Fig. 18). Die Autopsie ergab ein stark hyperplastisches Mark, das in der Hauptsache aus den angegebenen Erythroblasten aufgebaut war. Hier hatte die Reifungsstörung zur Insuffizienz der Erythropoese unter dem Bilde einer aplastischen Anämie geführt. Trotz der großen Zellarmut der Ausstriche sprach der Befund der dichten erythroblastischen Zellinseln gegen ein aplastisches Mark. Die Markbefunde der 4. Gruppe weisen eindeutig auf eine leukämische Hyperplasie hin, die hier bei vollständig fehlender Ausschwemmung ins Blut eine aplastische Anämie vortäuscht (s. Leukämien). Markfremde Zellen in den Ausstrichen in Zusammenhang mit dem

Symptomenbild der aplastischen Anämie kommen bei ausgedehnter Metastasierung bösartiger Geschwülste im Mark vor, und es ist vielleicht hier auch noch der mit ähnlichen Blutveränderungen vorkommende eigenartige Zellbefund der *Gaucher*-schen Krankheit zu verzeichnen.

Bleibt bei einem als aplastische Anämie gedeuteten Falle die Sternalpunktion auch bei wiederholten Versuchen negativ, so kommen hierfür mehrfache Ursachen in Betracht. In erster Linie ist an eine Verdrängung des Markes durch solide Gewebsmassen zu denken, also wieder an Geschwülste, die ja oft auch mit einer höhergradigen Sklerosierung des Markraumes einhergehen. Ebenso wird die Verknöcherung des Markraumes an sich bei Osteosklerose die Punktion erfolglos gestalten, und selbst blutleeres Fettmark kann bereits große Schwierigkeiten bereiten. Freilich sind, wie ich aus eigener Erfahrung anführen kann, mit zunehmender Übung in der Punktionstechnik die völlig negativen Punktionen immer seltener.

Perniziöse Anämie.

Ehrlich, *Naegeli* u. a. haben die perniziöse Anämie als einen Rückschlag in die frühembryonale Erythropoese aufgefaßt, als deren Ausdruck die megaloblastische Blutbildung mit ihrem Endprodukt, dem Megalozyten, angesehen wird. Sie wird morphologisch streng von der normoblastischen Erythropoese unterschieden. *Maximow*, *Schilling* u. a. negieren jedoch diese Sonderstellung der megaloblastischen Blutbildung, und auch die Ergebnisse der bioptischen Markuntersuchung haben diese Annahme nicht gestützt (*Segerdahl*, *Jagić* und *Klima*, *Nordenson*, *Schulten* u. a.). Neuerdings ist auch *Naegeli* von seiner ursprünglichen Auffassung der megaloblastischen Blutbildung bei perniziöser Anämie etwas abgekommen.

Hier interessiert vor allem die Morphologie der Erythropoese, soweit sie für die perniziöse Anämie kennzeichnend ist, ihre Beziehung zum megalozytären Blutbild und ihre Erscheinungsformen im Mark. Zur Klärung der verschiedenen Fragen der Morphologie der megaloblastischen Blutbildung erschien es mir notwendig, zuerst zu einer strengen Begriffsfassung des Megaloblasten zu kommen, und hierfür war es wieder notwendig, wie die Untersuchungen des Knochenmarksbildes an mehr als 60 Fällen von typischer *Biermerscher* perniziöser Anämie ergaben, die Entwicklungsphasen der Krankheit im Mark zu berücksichtigen.

Der Megaloblast macht, ähnlich wie die Zellen der normoblastischen Reihe, einen ganz bestimmten Entwicklungsgang durch, und man darf sich daher bei der Beschreibung seiner Merkmale nicht auf ein bestimmtes Reifungsstadium beschränken. Beginnen wir mit dem reifen Megaloblasten: Die Zelle ist größer als der Normoblast. Maßgebend hierfür ist sein breit ausladendes Protoplasma, denn der Kern ist klein und pyknotisch und unterscheidet sich nicht wesentlich vom Normoblastenkern (Fig. 19, Taf. 1, 4e). Daß der Kern nicht immer seine volle Reife erreicht und in vielen Zellen noch locker und groß ist, ist die Folge einer Entwicklungsstörung, von der noch zu sprechen sein wird. Das Plasma des reifen Megaloblasten ist reichlich mit Hämoglobin beladen und zeigt ebenso wie bei der entkernten Zelle, dem Megalozyten, eine intensive braunrote Färbung. Daneben

kann noch eine leichte Basophilie als Rest der Eigenfarbe der reifenden Stromas erhalten sein. Die Zellen mit größeren lockeren Kernen (Fig. 21, Taf. 1, 4 b, c, d) gehören eigentlich schon zu den unreifen Megaloblasten und entsprechen etwa dem Reifungsstadium des Makroblasten, den sie ebenfalls an Größe übertreffen. Schon in diesem Stadium, also vorzeitig, ist eine ausgiebige Hämoglobinbeladung des auch hier breiten Protoplasmas vorhanden. Die jüngsten Vorstufen des Megaloblasten, die in Analogie zum Proerythroblasten auch als Promegaloblasten bezeichnet werden (Fig. 20, 23, Taf. 1, 4 a), haben ebenfalls bereits ein breiteres Plasma mit intensiv basisch blauer Farbe, in die sich mitunter schon eine leichte

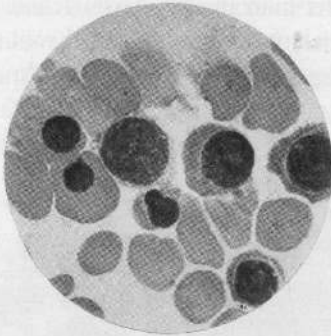


Fig. 19. Perniziosamark, Frühstadium mit reifen Megaloblasten.

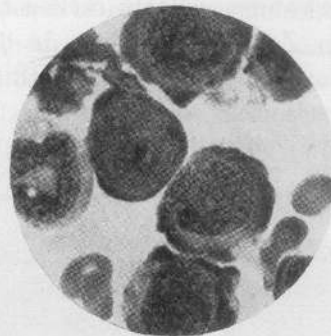


Fig. 20. Perniziosamark, bei schwerer Anämie mit unreifen Megaloblasten (Promegaloblasten).

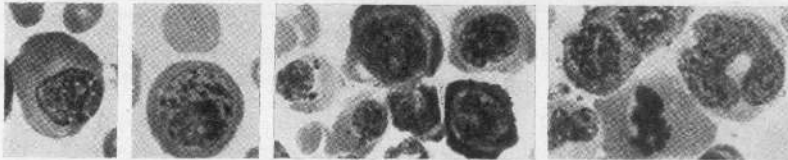


Fig. 21.

Fig. 22.

Fig. 23.

Fig. 24.

Fig. 21–24. Unreife Megaloblasten. Fig. 24. Myelozyt mit Kernlappung.

Hämoglobintönung mischt. Die Kerne haben oft ein auffällig zartes Chromatin, aus dem eventuell mehrere unregelmäßige Nukleolen deutlich hervortreten. Die Feinheit des Chromatins wird von *Naegeli* als Unterscheidungsmerkmal gegen den Proerythroblasten hervorgehoben. Es ist aber nicht sehr verwertbar, da nur in den jüngsten Formen das Chromatin sehr zart ist, sich mit zunehmender Reifung ebenfalls vergrößert, und bei höhergradiger Reifungsstörung auch die Proerythroblastenkerne sehr zart sein können.

Durch die verfrühte Hämoglobinbeladung der Zellen zeigt sich eine gewisse Disharmonie in der Zellreifung, doch muß deshalb die Kernreifung noch keineswegs gestört sein. Eine offenkundige Entwicklungsstörung des Kernes ergibt sich jedoch aus anderen Merkmalen. Während bei der normoblastischen Entwicklung die Kerne bis zum Entkernungsvorgang kreisrund bleiben, beginnt sich bei ausgesprochener megaloblastischer Umbildung der Kern bereits in den unreifen Zellen zu deformieren, er wird unregelmäßig geformt, oft gebuchtet und gelappt.

Annähernd gleichsinnig damit werden auch in der Chromatinstruktur Veränderungen erkennbar. An Stelle der zunehmenden Verdichtung des normal reifenden Chromatins wird es hier auffällig weitmaschig, es entstehen helle Felder von Grundsubstanz, zwischen denen das Chromatin in größeren Haufen zusammengelagert liegt (Fig. 22). Dadurch bekommt der Megaloblastenkern ein eigenartig unregelmäßig geflecktes, scheckiges Aussehen. Diese Kernveränderung scheint mir für die megaloblastische Blutbildung ungemein kennzeichnend. Nirgends bei anderweitigen Störungen der Erythropoese konnte ich sie auch nur annähernd so ausgeprägt finden. Im Schrifttum wurde bisher darauf nur wenig geachtet.

Bei schweren, vollentwickelten Fällen findet man in den Ausstrichen oft noch eigenartige Zellveränderungen. In den zahlreich vorhandenen erythroblastischen Teilungsformen sieht man oft auffällige Unregelmäßigkeiten in der Anordnung der Chromosomen, so daß asymmetrische und mehrpolige Teilungsfiguren entstehen. Man sieht dann nach vollendeter Teilung in den Zellen oft ungleiche

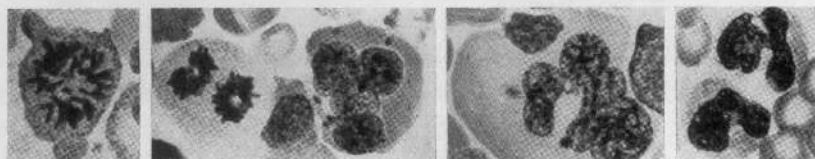


Fig. 25.

Fig. 26.

Fig. 27.

Fig. 28.

Fig. 25–27. Megaloblastische Teilungs- und Riesenformen. Fig. 28. Kernformen der Neutrophilen.

Kerne nebeneinander liegen, und vielleicht sind die in den Zellen mitunter vorhandenen Chromatinhäufchen (Fig. 23) ebenfalls durch gestörte Kernteilung entstanden. Die ab und zu vorkommenden erythroblastischen Riesenzellbildungen (Fig. 26, 27) dürften ebenfalls dadurch entstanden sein. Diese Veränderungen sind am ehesten als Zeichen fortschreitender Zelldegeneration anzusehen. Doch sollen solche Veränderungen, wie ich einer mündlichen Mitteilung von *Storti**, einem Mitarbeiter *Ferratas*, entnehme, auch in der embryonalen Blutbildung vorkommen. Im Protoplasma werden ebenfalls Vorgänge bemerkbar, die am ehesten durch Degeneration erklärt werden können. Hierher gehört die Abschnürung von Protoplasmaclumpen. Wahrscheinlich entstehen daraus die mitunter bei Perniziosa im Blut vorkommenden Mikrozyten. Außerdem zeigen sich Unregelmäßigkeiten in der Protoplasmareifung, wie das Auftreten von hämoglobinhaltigen Zonen in noch ausgesprochen basophiler Umgebung, so daß man fast den Eindruck gewinnt, daß die unreifen Zellen Erythrozyten phagozytiert hätten.

Im Frühstadium der Krankheit (Fig. 19) ist die Erythropoese durchaus noch nicht ausgesprochen megaloblastisch, vor allem sind die Kennzeichen der megaloblastischen Entwicklung noch nicht in allen Reifungsstadien entwickelt. Man findet in den Frühfällen wohl eine große Zahl von unreifen Erythroblasten, die Reifungsstörung ist bereits im Frühstadium auffällig stark, doch sind diese

* Siehe auch Schrifttum (S. 65).

Zellen ihrem morphologischen Verhalten nach nicht auffällig. Sie haben in der großen Mehrzahl noch nicht die Kennzeichen der megaloblastischen Entwicklung. Erst wenn man die reifen Erythroblasten genauer untersucht, findet man darunter eine mehr oder weniger große Zahl von breitleibigen hämoglobinreichen Zellen, ebenso wie auch die entkernten Zellen schon häufig die Kennzeichen des Megalozyten haben. Die megaloblastische Umbildung der Erythroblasten beginnt offenbar in den am weitesten gereiften Zellen. Mit zunehmender Krankheit greift sie dann allmählich immer mehr auf die jüngeren Vorstufen über, wobei die Reifungsstörung immer stärker wird. Im vollentwickelten Stadium (Fig. 20) beherrschen bei gewaltig vermehrtem Zellreichtum die Proerythroblasten bzw. Promegaloblasten (40 % und darüber) das Markbild. In diesem Stadium erst machen sich die beschriebenen degenerativen Veränderungen stärker bemerkbar.

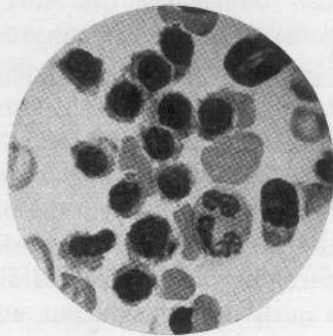


Fig. 29. Perniziosamark während der Leberbehandlung.

In umgekehrter Reihenfolge, nur in einem wesentlich beschleunigten Tempo, lassen sich diese Vorgänge bei der Rückbildung der Krankheit unter Einwirkung der Lebertherapie verfolgen. Schon in den nächsten Tagen nach Beginn der Behandlung verschwinden die bei schwerer Perniziosa zahlreichen Promegaloblasten, man sieht wieder zahlreiche typische Makroblasten und auch schon Normoblasten (Fig. 29). Langsam verschwinden dann auch die halbreifen und schließlich auch die reifen Megaloblasten und Megalozyten. Langsamer und dadurch deutlicher erkennbar werden diese Rückbildungsvorgänge bei Verabreichung von weniger wirksamen Präparaten. Durch die Leberwirkung erfolgt vor allem auch eine Beseitigung der Reifungsstörung, so daß plötzlich in großen Massen die Zellen kernreif werden. Der Entkernungs- und Ausschwemmungsvorgang erfolgt zufolge des großen Mangels im Blut überstürzt. Überall sieht man Kernzerfall und Kernreste in den Zellen. Das Protoplasma, das vorher, bei noch megaloblastischer Reifung, durch die abnorme Beladung mit Hämoglobin zum Teil schon überreif war, kommt bei der überstürzten Reifung jetzt nicht mehr recht mit. In hohem Prozentsatz sind die bereits entkernten Zellen noch vitalgranuliert. Alle diese Formen werden in großen Mengen ins Blut ausgeschwemmt. Es entsteht die Retikulozytenkrise. Erst allmählich, nachdem diese erste Flutwelle abgeklungen ist, kommt die Erythropoese wieder in normale Bahnen.

Das Knochenmark bleibt auch noch nach der Retikulozytenkrise sehr zellreich. Es überwiegen noch die erythroblastischen Zellen, aber schon werden auch im Mark die Zeichen der überstürzten Reifung, besonders die Zellen mit Kernzerfall, die Polychromasie usw., immer weniger. Der Zellreichtum wird immer geringer, und in der Folge nehmen allmählich die leukozytären Formen wieder überhand. Damit wird der Übergang zum normalen Markbild angebahnt. In der vollen Remission hat das Markbild wieder seine normale Beschaffenheit erreicht, nur hier und da vielleicht kann man noch eine größere und hämoglobinreiche Zelle antreffen.

Wird durch längerdauernde Unterbrechung der Behandlung die Störung wieder manifest, so ist im Markbild wieder derselbe Entwicklungsgang zu beobachten wie im Beginn der Krankheit. Bei andauernd unzureichender Behandlung sieht man neben normoblastischen Formen Megaloblasten in allen Entwicklungsstadien.

Zu den kennzeichnenden Merkmalen des Knochenmarksbildes der perniziösen Anämie gehören des weiteren Veränderungen der Leukozyten, insbesondere die eigenartigen Kernbefunde an den neutrophilen Zellen, auf die zuerst *Schilling* und *Tempka* hingewiesen haben. Sieht man die Präparate durch, so fallen überall sehr große unreife neutrophile Zellen mit stark gebuchteten und gelappten Kernen auf (Fig. 20, 24, 28). *Tempka* bezeichnet diese Zellen als Riesenstarkernige. Bei genauerer Zellanalyse ergibt sich folgendes: In den neutrophilen Myelozyten und auch Promyelozyten, die hier oft sehr groß sind, beginnen sich die in ihrer Struktur weiter nicht auffälligen Kerne vorzeitig stark zu buchten und schließlich auch zu segmentieren, so daß sie ihrer Form nach schon einem Unsegmentierten angehören könnten, doch bleiben sie, da das Chromatin in der Reifung nicht so rasch mitkommt, meist noch locker und plump. Immerhin hat man aber den Eindruck, daß die gesamte Kernreifung beschleunigt ist, so daß die Zellen, wenn sie zur Ausschwemmung kommen, eventuell bereits übersegmentierte Kerne haben können. Wie ich glaube, kann man zwanglos annehmen, daß die Übersegmentierung der Neutrophilen bei perniziöser Anämie nicht durch eine Überalterung dieser Zellen im Blut bedingt ist, sondern Folge der angegebenen Eigenheiten der Kernreifung ist. Vakuolen im Kern und Plasma sind dabei nicht selten. Zu erwähnen ist schließlich noch, daß die Plasmazellen mitunter beträchtlich vermehrt sind, ebenso eventuell auch die Retikulumzellen, die eine stärkere Pigmentbeladung zeigen können. Die Megakaryozyten sind im vollentwickelten Krankheitsstadium eher spärlich und meist nicht gut ausgereift.

Die ausgesprochene megaloblastische Umbildung der Erythropoese ist für die perniziöse Anämie pathognomonisch. Die älteren Angaben über myeloblastisches Mark bei perniziöser Anämie (*Naegeli* u. a.) stützen sich auf postmortale Markbefunde und sind nach den Erfahrungen mit der intravitalen Markuntersuchung nicht aufrechtzuerhalten. Doch konnte ich die Erfahrung machen, daß unter gewissen Bedingungen das Markbild vom typischen Befund abweichen kann. So sah ich in zwei Fällen, die außer der typischen perniziösen Anämie eine Lues latens hatten, bei wiederholter Markpunktion einen nur bescheidenen Zellreichtum in den Ausstrichen. Die Lebertherapie bewirkte in diesen Fällen nur

eine verzögerte und wenig ausgiebige Rückbildung. Erst bei gleichzeitiger anti-luetischer Behandlung erfolgte eine ausgiebige Remission der Anämie.

Sind neben der Perniziosa noch anderweitige anämisierende Ursachen vorhanden, wie z. B. Blutungen, Neoplasma, so erfolgt eine beträchtliche Veränderung des Markbildes. Ich sah in solchen Fällen neben unreifen Promegaloblasten reifere Zellformen, die die Charakteristika des Megaloblasten nicht mehr eindeutig erkennen ließen. Bei einer Kranken, die Jahre hindurch das typische Bild einer perniziösen Anämie geboten hatte und auf Leber jeweils in typischer Weise angesprochen hatte, schloß sich eine eindeutige chronische myeloische Leukämie mit guter Reaktion auf Strahlenbehandlung an. Die Sternalpunktion ergab in diesem Zeitpunkt nur mehr das Bild der leukämischen Hyperplasie ohne Anhaltspunkt für perniziöse Anämie. Bei der durch Bothriocephalusinfektion bedingten perniziösen Anämie ist der Markbefund eindeutig megaloblastisch (*Töttermann*) und ebenso auch bei Perniziosa nach Magenresektion (*Fleischhacker* und *Klima*). Bei einer perniziosaartigen Anämie im Anschluß an eine Gravidität fand *Heilbrun* megaloblastisches Mark. Die „perniziosaähnlichen Anämien“ in der Gravidität, die ja auch sonst nicht die eindeutigen Merkmale der Perniziosa aufweisen, haben auch kein megaloblastisches Mark. Nicht ganz eindeutig sind die Befunde bei *Sprue*. *Rhoads* und *Castle* verzeichnen ein megaloblastisches Mark, während *Merve* und *Schulten* diesen Befund nicht bestätigen konnten.

Bei den makrozytären Anämien, bei gewissen Leukämien, bei Leberzirrhosen u. a., die ja in wesentlichen Punkten von der perniziösen Anämie verschieden sind, fehlen im Mark die Kennzeichen der megaloblastischen Neubildung. Man kann wohl hie und da einen reifen Erythroblasten mit breiterem Protoplasmaleib und vielleicht auch etwas intensiverem Hämoglobingehalt erkennen, das ist aber auch schon alles, und selbst bei schwerster Anämie sehen wir keine weitere Entwicklung zur megaloblastischen Umbildung, und die Differentialdiagnose gegen die perniziöse Anämie wird in der Regel keine Schwierigkeiten bereiten, um so weniger, als ja auch die verschiedenen in Betracht kommenden Zustände (Leukämie!) ja meist ebenfalls ihre charakteristischen Markveränderungen haben.

Familiärer hämolytischer Ikterus.

Bei dieser Krankheit zeigt das Markbild eine besonders starke Steigerung der Erythropoese an (Fig. 30). Die Ausstriche haben sehr großen Zellreichtum, der in der Hauptsache durch Vermehrung der Normoblasten bedingt ist. In schwereren Fällen fand ich ebenso wie *Kaznelson* über 60%, in einem Falle sogar über 70% Erythroblasten. Die Zellreifung ist zumeist nicht wesentlich gestört, was insbesondere zum Unterschied von der perniziösen Anämie auffällt, doch kann in einzelnen Fällen die Zahl der Makroblasten beträchtlich ansteigen und die Normoblasten sogar übertreffen. Die Zahl der Proerythroblasten erreichte in einem meiner Fälle mit 8% den Höchstwert. Die schweren und in einer hämolytischen Krise befindlichen Fälle hatten die höheren Werte an unreifen Erythroblasten. In einem der Fälle wurde nach Abklingen der Hämolyse im Stadium der Besserung neuerdings punktiert, wobei auch im Mark eine auffällige Besserung der Reifung zu verzeichnen war.

In den Ausstrichen liegen die Erythroblasten oft in größeren Inseln beisammen und ebenso die Vitalgranulierten, die besonders stark vermehrt sein können (Fig. 31). In einem meiner Fälle wurden 400‰ gezählt. Alle diese Befunde sprechen für eine besonders stark vermehrte und beschleunigte Erythropoese. Bemerkenswert ist, daß verhältnismäßig wenig Zellen Kernzerfall zeigten. Nur in einem der Fälle mit andauernd hochgradiger Anämie war dieses Merkmal ausgesprochen. Erythroblastische Teilungsformen waren in einzelnen Fällen recht zahlreich. Die Retikulumzellen waren mehr oder weniger stark vermehrt und

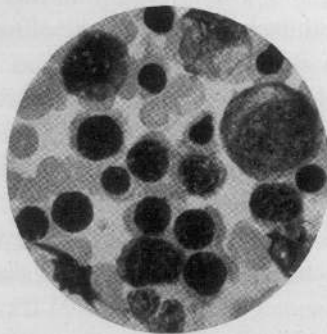


Fig. 30. Normoblastenmark bei familiärem hämolytischem Ikterus.

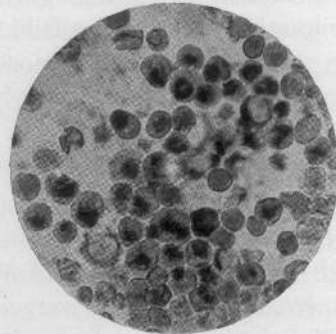


Fig. 31. Retikulozytenhaufen im Mark.

enthielten als Zeichen des starken Blutabbaues oft reichlich Pigment. Die Leukozyten sind perzentuell wohl niedriger, aber zufolge des großen Zellreichtums kaum in ihrer Gesamtmenge vermindert. Ebenso dürfte sich die Zahl der Megakaryozyten in normalen Grenzen bewegen. Die Leukozyten und Megakaryozyten sind morphologisch ohne Besonderheiten.

Der erworbene hämolytische Ikterus.

Hierher werden hämolytische Anämien verschiedener Genese gerechnet. In der Regel kann hierbei, ähnlich wie beim familiären hämolytischen Ikterus, ein überwiegend normoblastisches Mark gefunden werden.

Symptomatische Anämien.

Unter diesen Begriff fallen alle jene Anämien, die als Folge und in Begleitung schwerwiegender Krankheitsprozesse verschiedener Art entstehen. Sie sind hier nur eines der Symptome, das allerdings durch seine Schwere das ganze Bild beherrschen kann. Sie wurden früher zusammen mit den Blutungsanämien u. a. als sekundäre Anämien zusammengefaßt. Aus den verschiedenen in Betracht kommenden Formen können hier nur einzelne wichtige Gruppen herausgehoben werden.

Bei den malignen Neoplasmen sind, wie ja bekannt ist, die Bedingungen für das Zustandekommen einer Anämie verschiedenartig, so daß auch kein einheitliches Markbild zu erwarten ist. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die

Erythropoese durch maligne Tumoren meist vermindert wird, während die Leukopoese, wie an geeigneter Stelle ausgeführt wird, häufig vermehrt ist. Da zumeist ältere Menschen befallen sind, ist der Fettreichtum in den Punktatzen oft sehr groß. Bei stärkeren Blutverlusten sah ich aber doch wiederholt beträchtlich erhöhte Erythroblastenwerte (über 40%), wobei nicht selten zufolge verschlechterter Reifung die Zahlen der Unreifen verhältnismäßig hoch waren. Die Vermehrung der Plasmazellen und Retikulumzellen kann bei der Differentialdiagnose gegenüber der achylischen Chloranämie von Bedeutung sein.

Bei infektiös-toxischen Krankheitsprozessen ist in der Regel eine Verminderung der Erythropoese erkennbar. Schon bei akuten fieberhaften Krankheiten, z. B. bei der Pneumonie, ist die Zahl der Normoblasten oft auffällig gering, doch kommt dieser Zustand wegen der kurzen Krankheitsdauer und der baldigen Erholung des Markes meist nicht zur Auswirkung. Längerdauernde Krankheiten verhalten sich diesbezüglich nicht ganz gleich. Bei einer Endocarditis lenta war bei Vermehrung der Makroblasten die Zahl der Normoblasten und Vitalgranulierten vermindert. Ebenso waren die Normoblastenwerte bei einer Kranken mit Typhus ohne Blutungen niedrig. In einem Falle von Typhus mit schweren Darmblutungen war die Zahl der Normoblasten bei vermindertem Zellgehalt mit 20% normal. Bei einer schweren Pylephlebitis war bei normochromer Anämie (Hb. 60) die Normoblastenzahl niedrig (9%), die Makroblastenzahl 10%. Ähnlich war der Befund bei einer Kranken mit Pyelonephritis und Urämie, doch waren hier die Proerythroblasten vermehrt. An Stelle einer vermehrten Regeneration findet man in solchen Fällen oft eine Reifungsstörung, eine Linksverschiebung im Erythroblastenanteil.

Bei Tuberkulose wird in chronischen Fällen oft ein zellreiches Mark mit erhöhter Erythroblastenzahl und guter Reifung auch dann gefunden, wenn noch keine Anämie vorhanden ist. Bei schweren fortschreitenden Fällen wird jedoch, ebenso wie bei den oben besprochenen Zuständen, die Erythropoese vermindert, eventuell mit gleichzeitiger Linksverschiebung.

Von drei Fällen mit chronischer Bleivergiftung hatten zwei bei beträchtlicher Anämie (E. 3·4, Hb. 65 und E. 2·4, Hb. 39) einen vermehrten Zellreichtum mit normalen bzw. mäßig gesteigerten Prozentzahlen an Erythroblasten. Beim dritten Kranken mit normalen Blutwerten war ebenfalls schon eine eindeutige Erythroblastenvermehrung (37%) vorhanden. Untersuchungen im Tierexperiment ergaben bei Bleianämien eine höhergradige Steigerung der Erythropoese im Beginn mit allmählicher Verschlechterung der Reifung im weiteren Verlaufe und weiterhin allmählicher Zunahme des Fettreichtums (*Klima* und *Seyfried*).

Graviditätsanämien wurden bereits bei der perniziösen Anämie erwähnt, da sie in einzelnen Fällen vollkommen dem Bilde dieser Krankheit entsprechen. Ebenso können sie unter dem Bilde eines familiären hämolytischen Ikterus verlaufen und stimmen dann auch im Markbild damit überein, und es gilt dasselbe auch für die achylische Chloranämie in der Schwangerschaft. Darüber hinaus kann gesagt werden, daß in der Schwangerschaft das Mark meist sehr zellreich ist und daß bei schwereren Anämien, welcher Art immer, oft eine starke Reifungsstörung zu verzeichnen ist (Fig. 32), die besonders hochgradig wird, wenn mehrere Anämieursachen zusammentreffen.

Bei den Leberzirrhosen, besonders auch bei den splenomegalen Formen, sind hyperchrome und makrozytäre Anämien nicht selten (*Fellinger* und *Klima*, *Schulten* und *Malamos* u. a.). Der Zellreichtum ist hier beträchtlich vermehrt, wobei allerdings auch der Fettgehalt bedeutend sein kann. Die Zahl der Erythroblasten ist regelmäßig erhöht, sehr häufig mit deutlicher Linksverschiebung. Besonders die Normoblastenkerne sind oft nicht gut ausgereift und haben noch lockeres Chromatin. In einzelnen Fällen sind breitleibige und stärker mit Hämoglobin beladene Normoblasten zu finden, als Grundlage der Makrozytose. Ein

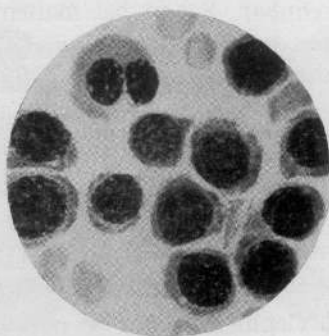


Fig. 32. Makroblastengruppe bei Graviditätsanämie.

weiterer Umbau zu einer megaloblastischen Erythropoese ist jedoch nicht erkennbar. Die Granulozyten sind, außer der nicht seltenen leichten Vermehrung der Promyelozyten und eventuellen Vermehrung der Eosinophilen, was ja auch sonst bei chronischen Leberkrankheiten vorkommt, ohne Besonderheiten. In einzelnen Fällen war die Zahl der Plasmazellen und Retikulumzellen vermehrt, wobei die letzteren als Zeichen vermehrter Hämolyse oft reichlich Pigment enthielten. In einem Falle mit *Bantischem* Syndrom entsprach der Befund dem hier skizzierten Knochenmarksbild.

Polyzythämie und Polyglobulie.

Wie aus den autoptischen Befunden her bekannt ist, hat die Polyzythämie eine Hyperplasie des blutbildenden Markes, wobei hauptsächlich das erythroblastische, daneben jedoch auch das granulozytäre Gewebe und die Megakaryozyten vermehrt sind. Die Reaktion im leukozytären Apparat nimmt dabei in einzelnen Fällen derart überhand, daß sich Übergänge zur myeloischen Leukämie ergeben (*Klima* u. a.). Bezüglich der Mitbeteiligung des leukopoetischen Systems ergeben sich jedoch beträchtliche Verschiedenheiten. Die bisher vorliegenden Berichte (*Damashek*, *Nordenson*, *Markoff*, *Weiner* und *Kaznelson*, *Zadek*) führen übereinstimmend eine starke Vermehrung der erythroblastischen Zellen an. Meine Beobachtungen stimmen damit überein, doch war der Zellreichtum durchaus nicht immer so imposant, wie man nach obigen Angaben erwarten müßte, was vielleicht hauptsächlich dadurch bedingt ist, daß zufolge der dabei oft vorhandenen Markhyperämie bei der Punktion eine starke Blutbeimengung erfolgt. Die Prozentzahlen der erythroblastischen Zellen überstiegen nur

in einem Falle 50%. Eine beträchtliche Vermehrung der unreifen erythroblastischen und leukopoetischen Zellen war unter 10 Fällen nur einmal vorhanden. Eine ausgesprochene Reifungsstörung mit Überhandnehmen der Makroblasten konnte ich in zwei Fällen beobachten, die nach vorausgegangener Polyzythämie allmählich anämisch geworden waren. Die symptomatischen Polyglobulien zeigten im wesentlichen dasselbe Bild wie die echte Polyzythämie.

Leukozytosen und Leukopenien.

Auf der Suche nach den Grundlagen der Leukozytenveränderungen im Blutbild wurde eine Fülle von anatomischen und experimentellen Untersuchungen durchgeführt. Nachdem man zuerst auf die quantitativen Änderungen der Leukopoese geachtet hatte (*Schur und Loewy, Grohe u. a.*), wurde dann durch *Ehrlich, Hirschfeld, Naegeli, Pappenheim u. a.* der morphologische Aufbau des Markes genauer analysiert. Einen gewissen Abschluß fanden die Bestrebungen mit der *Arnethschen* Lehre der Linksverschiebung, die ursprünglich von der Vorstellung ausging, daß die Ausschwemmung der Zellen aus dem Knochenmark und damit die Leukopoese selbst in erster Linie an den Verbrauch der Leukozyten gebunden ist. Heute herrscht diesbezüglich die Ansicht von *Naegeli* und *Schilling* vor, daß das Blutbild nur der Ausdruck der Vorgänge im Knochenmark ist. Nach *Schilling* beruhen die leukozytären Reaktionen einerseits auf einer vermehrten Regeneration und beschleunigten Neubildung, andererseits aber auch auf Degeneration und histologischer Schädigung bzw. auf gemischter Regeneration und Degeneration der blutbildenden Gewebe. In den postmortalen Markbefunden konnte *Naegeli* bereits zwischen myeloblastischen und myelozytären u. a. Markbildern unterscheiden. Auf Grund von Untersuchungen mit *Benzler, Bantz* und *Yamamoto* hat *Schilling* folgende schematische Einteilung der leukozytären Reaktionen im Mark getroffen:

1. Normales zellarmes Mark, hauptsächlich mit Myelozyten, Metamyelozyten (Jugendlichen), Unsegmentierten (Stabkernigen) und Segmentkernigen.
2. Reifes neutrophiles Zellmark mit Vermehrung der reifen neutrophilen Myelozyten und allen Übergängen bis zum reifen Segmentkernigen, oft mit degenerativ-toxischer Schädigung.
3. Unreifes neutrophiles Zellmark mit unreifen neutrophilen Myelozyten; reifere Formen bis zu unreif aussehenden Segmentierten vorhanden.
4. Promyelozytenmark vom reiferen Typus mit zahlreichen (70—80%) monozytoiden und polymorphen Promyelozyten.
5. Unreifes Promyelozytenmark mit basophilen rundkernigen, noch myeloblastenähnlichen Zellen.
6. Myeloblastenmark.

Unter Einwirkung infektiös-toxischer Noxen nimmt die Zahl der leukozytären Zellen im Mark unter immer weitergehender Verminderung des Fettreichtums außerordentlich zu. Dem reifen neutrophilen Mark entspricht im Blut eine neutrophile Leukozytose, eventuell mit Linksverschiebung, dem unreifen neutrophilen Mark eine hochgradige Leukozytose mit starker Kernverschiebung bei schwerer septischer Infektion. Das reife und unreife Promyelozytenmark

wurde bei schwersten Krankheitszuständen, z. B. bei ganz schweren, rasch verlaufenden Pneumonien, besonders bei Kindern, gefunden. Im kindlichen Mark sind die Reaktionen in der Regel intensiver als beim Erwachsenen. Das Auftreten der pathologischen Stammzellen wird als ein Erschöpfungszustand gewertet. Das Myeloblastenmark entspricht dem Markbild einer akuten Leukämie.

Die angeführten Knochenmarkstypen sind in ihren Grundzügen durchaus treffend erfaßt. Einen guten Einblick in die Vorgänge im Mark gewähren die Tierversuche von *Yamamoto*. Bei Infektion von Kaninchen mit hochvirulenten Pneumokokken wurde das Zellmark mit zunehmender Krankheit parallel mit der Linksverschiebung im Leukozytenbild allmählich bis zum promyelozytären Stadium umgebaut, wobei die Zahl der Reifen und Halbreifen, die zunächst noch recht groß war, rasch abnahm. *Barta*, der an einer größeren Reihe von Kranken mit Infektionskrankheiten die Trepanation des Sternums ausführte, kommt zu der Auffassung, daß das Knochenmarksbild dabei der morphologische Ausdruck der Abwehrbereitschaft ist und sich während der verschiedenen Verlaufsphasen der Krankheit ständig ändert. Nach *Barta* gibt es folgende Reaktionstypen im Mark:

1. Mäßige Reaktion mit vielen reifen Zellformen.
2. Mittelstarke Reaktion mit Vermehrung der Metamyelozyten bis Segmentkernigen.
3. Starke Reaktion mit Vermehrung der Myelozyten und Metamyelozyten.
4. Sehr starke Reaktion mit Vermehrung besonders der Promyelozyten.
5. Markhemmung. Zellarmes Mark mit vielen ungranulierten Zellen.

Im Beginn von schweren akuten Infekten, z. B. bei Pneumonie, war das Mark zellarm mit wenigen reifen Zellen, später nahmen dann die Myelozyten und Metamyelozyten zu, so daß das Mark dadurch zellreich wurde. Je schwerer der Prozeß wurde, desto mehr nahmen die Unreifen, besonders die Promyelozyten, zu. Bei leichten Infektionen war das Mark bei normaler Verteilung zellreich. Bei den schwersten Krankheitsprozessen kam es zur Lähmung des Markes mit Leukopenie im Blut. Während der Rückbildung der Krankheit und Entfieberung war dann eine Wucherung der Myelozyten und erst allmählich eine immer weitergehende Zunahme der reiferen Zellen nachweisbar.

Die erste größere Untersuchungsreihe mit der Sternalpunktion führte *Nordenson* aus. Er konnte im wesentlichen die Befunde *Schillings* und seiner Schüler bestätigen, kommt aber doch zur Überzeugung, daß die Reaktionen im Mark nicht immer so regelmäßig sind. Seine Erfahrungen lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Bei einfachen Leukozytosen (ohne Linksverschiebung und Zellschädigung) bleibt das Mark unverändert.
2. Bei Leukozytosen mit Linksverschiebung und Zelldegeneration ist im Mark eine myelozytäre bzw. promyelozytäre Reaktion zu finden.
3. Bei normalem weißem Blutbild ist das Mark normal, doch kommen Reaktionen im Mark auch bei unverändertem Leukozytenbild vor.

Als Normalwert nimmt *Nordenson* 22% Myelozyten und Promyelozyten an. Ist die Summe dieser Zellen zwischen 25—28%, so spricht er von einer leichten, ist sie über 30%, von einer ausgiebigen Reaktion. In schweren Fällen, besonders mit degenerativem Leukozytenbild, überwiegen die Promyelozyten, bei

einfach regenerativem Leukozytenbild die Myelozyten, jedoch ohne strenge Gesetzmäßigkeit.

Das vorliegende große eigene Material ermöglicht es mir, zu diesen Fragen Stellung zu nehmen. Es wurden mehr als 200 Fälle mit verschiedensten leukozytären Reaktionen auf ihre Knochenmarksveränderungen untersucht, und es soll an Hand von Beispielen eine Übersicht über die wichtigsten der dabei vor kommenden Markreaktionen gegeben werden:

1. 24jg. Mann mit schwerem Diab. mell. im präkomaösen Zustand. Leuk. 13.000. Sternalpunktat: Zellreichtum und Differentialbild normal. Keine qualitativen Zellveränderungen.
2. 40jg. Frau mit akuter Leuchtgasvergiftung und Laryngitis. Temp. 38. Leukoz. und Erythro. normal, nur die Basophilen leicht vermehrt. Mark: sehr zellreich. Promyelo. 11%, Myelo. 20%. Sehr starke Vermehrung der Plasmaz. (7%). Erythrobl. deutlich vermehrt, stellenweise in größeren Häufchen liegend. Megakaryozyten deutlich vermehrt. Gesamtreaktion des myel. Markes.
3. 70jg. Mann. Ca. ventric. Okkulte Blutungen. Blut: 14% Monoz. bei normaler Leukozytenzahl. Erythr. 2·9, Hb. 70. Mark: zellreich-fettreich. Retikulumz. (4·6%), Plasmaz. (2·8%) und Eo. Myelo. (3%). Erythrobl. (39%), verm. mit deutl. Linksversch. Verm. der Megak.
4. 27jg. Mann. Psoriasis. Leukoz. 8000 Unsegm. 9% tox. Schäd. der Neutroph. (nach Röntgenbestrahlung). Mark: zellreich-fettreich. Promyelo. 9%, Myelo. 20%. Linksversch. im Erythroblastenbild: Proerythrobl. 1, Makrobl. 13%, Normobl. 7%.
5. 48jg. Mann. Leichte Lymphkn., Leber- und Milzschwellung auf tuberkul. Grundlage. Leukoz. 11.000. Neutrophilie und Morozytose. Mark: zellreich-fettreich. Promyelo. 8%, Myelo. 20%, Eo. Myelo. 3·6%, Plasmaz. 5·0%, Retikz. verm. Linksversch. der Erythrobl. Megak. vermehrt.
6. 32jg. Mann. Chron. Tonsillitis, Milzschwellung. L. 3400. Mark: sehr zellreich. Differentialbild der weißen Markzellen normal. Erythrobl.: Proerythrobl. 4%, Makrobl. 22%, Normobl. 25%. Megak. verm.
7. 56jg. Mann. Cholangit. Zirrhose. Milzschwellung. E. 2·65, Hb. 70, FJ. 1·3, L. 2000. Mark: mäßig zellreich. Vermehrung der Metamyelo. u. Unsegm. Erythrobl. normal.
8. 60jg. Mann. Splenomeg. Zirrhose. Chron. Bronchitis. Die Leber bis in Nabelh., die Milz bis unter den Nabel reichend. Erythro. normal. Leukopenie (3200), Neutr. 70, Eos. 1, Monoz. 5, Lymphoz. 24. Thromboz. vermindert. Mark: vermehrter Zellreichtum, Linksversch. der Granulozyten; Promyelo. 14%, Eo. Myelo. (4%), Plasmaz. (3%), verm. Verm. der Erythrobl. (42%) mit Linksversch.
9. 65jg. Frau. Generalisierte verkäsende Lymphknotenentb., Pleuritis, Osteomyelitis, spez. Milzschwellung. Anazidität des Magens. E. 2·4, Hb. 31, L. 3200. Neutr. 85%, Ly. 9%, Eo. 2%, Mo. 4%. Mark: sehr zellreich. Myelo. 22%. Stark verm. Plasmaz. (8%), teils nicht ganz ausgereift, Zellen mit tropfigem Plasma. Retikz. verm. (2%), teils mit stärkerer Pigmentspeicherung. Starke Erythrobl. Vermehrung mit Linksversch. (Nbl. 25%, Makrobl. 20%, Proerythrobl. 3·5%). Megak. reichlich, teils nicht ausgereift.
10. 30j. Mann. Progred. kavern. Phthise. Larynxb. Fieber. E. 3·8 Hb. 77, L. 8500. Neutrophilie, keine Eo. Mark: vermehrter Zellreichtum. Myelo. 25%, Promyelo. 5%, toxische Schädigung der Granulozyten. Eo. normal. Plasmaz. (3·5%) und Retikz. (2%) verm., letztere mit starker Phagozytose. Erythrobl. niedrig, Makrobl. 1·5%, Normobl. 13%. Megak. zahlreich, teils unreif.
11. 13jg. Mädchen. Otitis med. purulenta. L. 25.000, Unsegm. 21%, Segm. 46%, Eo. 1%, Monz. 26%, Ly. 6. Einzelne Myelo. Tox. Zellschädigung. Mark: sehr zellreich mit Myelozyten 34%, Promyelo. 10%. Tox. Zellschäd. Plasma 6%, Retikz. verm. Erythrobl. niedrig 15%. Megak. verm., teils unreif.
12. 26j. Mann. Tonsillitis acuta, Polyarthritis. Leichte Leukopenie. Mark: etwas zellreicher. Promyelo. 16%. Tox. Zellschädigung. Plasmaz. 2·6%, Retikz. 1·2%. Deutl. Linksversch. der Erythrobl. Megak. eher vermindert.

13. 57jg. Frau. Pleuraempyem, Fieber. Leukoz. 20.000. Neutroph. 80%, Unsegm. 2%, Ly. 13%. Mark: sehr zellreich. Promyelozyt. 7%, Myelozyt. 22%, Metamyelozyt. 19%. Plasmaz. 23%, zum Teil in Häufchen liegend. Erythrobl. niedrig. Proerythrobl. 1·5%, Makrobl. 7%, Normobl. 7%. Megak. nicht verm.
14. 26jg. Frau. Endocarditis lenta, septische Embolien. In der Kultur *Streptococcus viridans*. E. 2·9, Hb. 60, L. 12.600, Neutrophilie, tox. Zellschäd. Mark: sehr zellreich. Promyelozyt. 14%, Myelozyt. 23%. Tox. Schädigung, die Eos. oft vakuolisiert. Proerythrobl. 5%, Makrobl. 14%, Normobl. 6%, Plasmaz. 5%. Retikz. nicht vermehrt. Megak. leicht verm.
15. 18jg. Frau. Septikopyämie, rasch fortschreitender Verlauf. E. 4·4%, Hb. 70, L. 12.000, Myelozyt. 3%, Unsegm. 51%, Segm. 38%, Eo. 1%, starke tox. Zellsch. Mark: zellreich. Promyelozyt. 10%, Myelozyt. 19%, Unsegm. 21%, Plasmaz. 2·5%, Retikz. in größeren Häufchen mit starker Phagozytose. Erythrobl. niedrig, Proerythrobl. 3%, Makrobl. 8%, Normobl. 6%, Megak. normal.
16. 28jg. Mann. Akute Gonokokkensepsis. Leukz. 15.000, 14% Unsegm, 73% Segm., starke Zellschäd. Mark: sehr zellreich, fettarm. Promyelozyt. 15%, Myelozyt. 34%, zahlreiche promyelozyt. und myelozyt. Teilungsformen, starke Zellschäd. Plasmaz. 2·2%, Retikz. 3%. Ebl.werte niedrig mit Linksverschiebung. PEbl. 1%, Makrobl. 8%, Nbl. 9%. Megak. reichlich.
17. 61jg. Mann. Rasch progrediente Perityphlitis und eitrige Pylephlebitis. E. 3·3, Hb. 60, L. 27.000, Unsegm. 23%, Segment. 67%, Eo. 0, starke Zellschäd. Mark: zellreich, ziemlich fettreich. Promyelozyt. 13%, Myelozyt. 13%, Plasmaz. 5%, Retikz. vermehrt. Tox. Zellschäd. Proerythrobl. 1%, Makrobl. 10%, Normobl. 9%. Megak. zieml. reichl.
18. 62jg. Mann. Azinonodöse Tbc. d. Lungen. Tbc. Pleuritis u. Peritonitis. Tbc. der Milz und Nieren. Cholezystitis. L. 17.000, Unsegm. 8%, Segment. 67%, Eo. 12%, Basoph. 4%, Ly. 6%. Mark: mäßig zellreich. Promyelozyt. 26%, Myelozyt. 7%, Eo. Myelozyt. 2·6%, reife Eo. 6%. Tox. Zellschäd. Plasmaz. Retikz. nicht verm. Proerythrobl. 2·5%, Makrobl. 5%, Normobl. 7%.
19. 45jg. Mann. Lobärpneumonie seit 4 Tagen, typ. Verlauf. L. 12.000, Unsegm. 9%, Segment. 68%, Monz. 16%, Ly. 7%, Eo. 0. Tox. Zellschäd. Mark: mäßig zellreich, fettreich. Promyelozyt. 13%, Myelozyt. 30%, Eo. vermindert. Plasmaz. 2·2%, Retikz. 1·2%, Erythroblastenwerte niedrig. Proerythrobl. 1·6%, Makrobl. 6%, Normobl. 6%. Vermehrte promyelozyt. Teilungsformen. Teils Kernlappung der Promyelozyt. Megak. normal.
20. 41jg. Mann. Lobärpneumonie seit 5 Tagen. L. 20.000, Unsegm. 11%, Segment. 72%, tox. Zellschäd. Mark: zellreich, Promyelozyten 24%, Myelozyten 26%. Retikz. vermehrt in Häufchen liegend. Ebl. niedrig. 9%. Starke tox. Zellschäd. Megak. reichlich, meist ausgereift.
21. 58jg. Mann. Aortenaneurysma. Bronchopneumonien, protrahierter Verlauf. L. 21.000. Unsegm. 19%, Segm. 63%, einzelne Myelozyt. Mark: sehr zellreich, fettreich. Promyelozyt. 22%, Plasmaz. 5%. Retikz. verm. in Häufchen. Proerythrobl. 2·6%, Makrobl. 12%, Normobl. 13%. Megak. normal.
22. 29jg. Mann. Lymphogranulomatose mit eitriger Lymphknoteneinschmelzung. Fieber. E. 3·6, Hb. 64, L. 20.000, Unsegm. 8, Segm. 77, Eo 0, Monoz. 5, Ly. 10. Tox. Zellschäd. Mark: sehr zellreich. Promyelozyt. 23%, Myelozyt. 16%, Eos. vermindert. Plasmaz. oft in Inseln, nicht ganz ausgereift. Retikz. mit starker Phagozytose. Proerythrobl. 0·6%, Makrobl. 6·0%, Normobl. 4·0%. Megak. vermehrt. Tox. Zellschäd.
23. 24jg. Frau. Typhus abd. Darmblutung, Pneumonie. Exitus let. am Tag der Punktion. E. 3·1, Hb. 64, L. 2400. Metamyelozyt. 3%, Unsegm. 41%, Segm. 37%, Eo. 0, Monoz. 2%, Ly. 17%, schwere tox. Zellschäd. Mark: zellarm. Mbl. 2·5%, Promyelozyt. 20%, Myelozyt. 10%, Eo. Myelozyt. 0·4%, Metamyelozyt. 9%, Unsegm. 3·5%, Segm. 7%, Ly. 17%, Plasmaz. 2·2%, Retikz. 2%, Proerythrobl. 2%, Makrobl. 6%, Normobl. 20%. Schwere tox. Schädig. d. Zellen, bes. auffällige Lappung der Promyelozyt. u. Myelobl. Megak. fehlend. Normobl. mit Kernaufsplitterung.
24. 34jg. Mann mit Typhus abd., mit schwerem, aber günstigem Verlauf. Punktion auf der Höhe der Krankheit. L. 3900, Eo. 0. Linksverschiebung. Tox. Zellschädigung. Mark: mäßig zellreich. Promyelozyt. 15%, Myelozyt. 21%, Eo. Myelozyt. 0·6%, reife Eo. 1·4%, Plasmaz.

5%, Retikz. verm. Proerythrobl. 1.4%, Makrobl. 4%, Normobl. 7%. Schwere tox. Zellschäd., teils Lappung d. Promyelozyt.

25. 66jg. Frau mit starkem Pruritus. L. 10.000, Neutroph. 56%, Eos. 18%, Mo. 9%, Ly. 17%. Mark: mäßig zellreich. Promyelozyt. 9%, Myelozyt. 9%, Eo. Myelozyt. 6.6%, reife Eo. 8%. Die Eosinophilen oft geschädigt, bes. vakuolisiert. Plasmaz. 3%. Erythrobl. normal. Megak. spärlich.

26. 60jg. Frau mit starkem Pruritus. L. 4300 Eos. 25%. Mark: zellreich-fettreich. Promyelozyt. 7%, Myelozyt. 12%, Eo. Myelozyt. 12%, Metamyel. 16%, Eo. Meta. 5%. Reife Eo. 6%. Neutr. 7%.

Die angeführten Beispiele sollen die häufigeren Befunde erläutern. Aus Raumersparnis wurden in der Regel nur die pathologischen bzw. wichtigen Werte angegeben, die nicht angeführten waren normal. Es ist daraus zu ersehen, daß die Reaktionsfähigkeit des leukozytären Markanteiles sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht häufig stärker ist, als man nach dem Blutbefund erwarten dürfte. Es kommt wohl vor, daß bei einer Leukozytose im Blut das

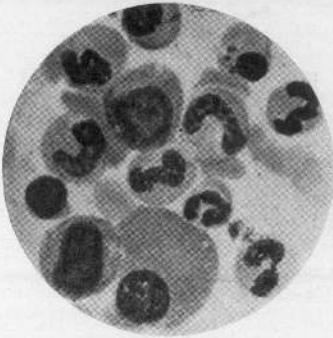


Fig. 33. Zellreiches Granulozytenmark mit guter Reifung (unten Plasmazelle).

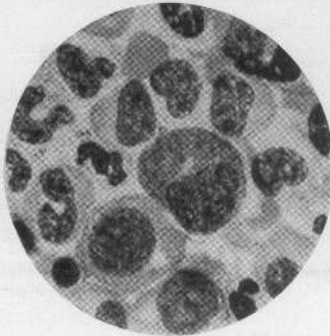


Fig. 34. Metamyelozytär-myelozytäres Mark.

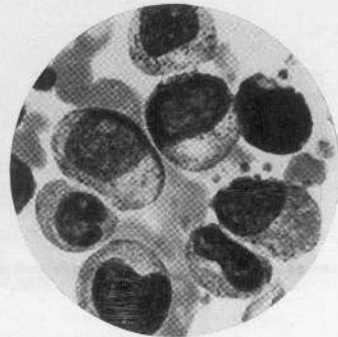


Fig. 35. Promyelozytenmark.

Markbild unverändert gefunden wird (Fall 1), doch sind dies seltenere Fälle, hauptsächlich solche mit kurzer Dauer der Störung, vielleicht nur Verschiebungsleukozytosen. Nicht selten sind demgegenüber ausgesprochene Markreaktionen, besonders vermehrter Zellreichtum (2, 3) bei normaler Leukozytenzahl, besonders bei pathologischem Leukozytenbild. Bei stärkeren neutrophilen Leukozytosen und in der Regel auch bei Leukopenien ist das Granulozytenmark mehr oder weniger stark vermehrt (10, 11, 13—21). Die Fälle mit Leukopenien haben demgemäß häufig ein sehr zellreiches Mark (6—9, Fig. 33). Nur bei schwersten Markschäden, wie bei Typhus (23) oder einzelnen Formen der Agranulozytose (s. dort), wird auch das Mark zellarm.

Die Linksverschiebung im Leukozytenbild ist in der Regel an eine Linksverschiebung im Mark gebunden, d. h., daß auch im Mark der Prozentsatz der unreifen Formen, besonders der Promyelozyten und Myelozyten, zunimmt. Die Ausschläge im Mark sind oft sehr groß. In einzelnen Fällen ist die Verschiebung im Mark bereits ausgesprochen, obwohl das Leukozytenbild diese Reaktion noch nicht erkennen läßt (2, 5, 7, 8, 10, 12—14). In den leichteren Fällen macht sich die Reaktion durch Zunahme in den Reifungsstufen der Metamyelozyten und

Myelozyten (Fig. 34), bei zunehmender Schwere durch Zunahme der Promyelozyten geltend (Fig. 35). In den schwersten Fällen werden diese Zellen zahlreicher als die reiferen Myelozyten (18, 21, 22). Die Myeloblasten nehmen an diesen Reaktionen keinen wesentlichen Anteil. Mit *Nordenson* kann man von einer Reaktion der myelozytären Zellen sprechen, wenn die Summe der Promyelozyten und Myelozyten über 25% angestiegen ist. Bei stärkeren Reaktionen ist diese Zahl weit über 30%. Die Bewertung der Zahlen der reifen Granulozyten im Mark ist wegen der Blutbeimengung erschwert. Bei akuten Krankheiten mit Leukozytose und besonders auch bei Leukopenien sind ihre Prozentzahlen oft auffällig niedrig, wahrscheinlich zufolge der verstärkten Ausschwemmung aus dem Mark.

Die Werte der Eosinophilen im Mark korrespondieren in der Regel mit dem Verhalten dieser Zellen im Blut. Bei den akuten Infektionen ist ihre Zahl im Mark demgemäß niedrig, doch verschwinden die unreifen Vorstufen auch beim schwersten Typhus abdominalis bei vollständiger Aneosinophilie im Blut, wie schon

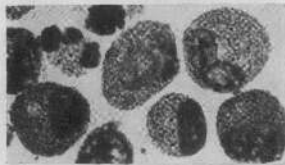


Fig. 36. Eosinophilie im Mark.

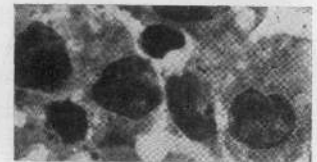
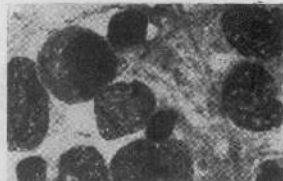


Fig. 37 und 38. Gruppen von Retikulumzellen.

Barta gefunden hat, nie ganz aus dem Mark (23, 24). Mitunter sind bei normalen Blutwerten die Eosinophilen im Mark ausgesprochen vermehrt (3, 5, 8 Agranul. 1). Bei starker Eosinophilie im Blut erreichen sie oft sehr hohe Werte (25, 26). Besonders auffällig hoch war eine eosinophile Myelozytose (Fig. 36) im Mark bei einem toxischen Exanthem in der Rekonvaleszenz nach Agranulozytose.

Die Zahl der Lymphozyten ist bei den granulozytären Reaktionen im Mark meist niedrig. Bei mehr protrahierten Krankheitszuständen, bei Fällen von Agranulozytose und besonders bei Kranken mit Hyperplasie der lymphatischen Organe wird jedoch nicht selten eine beträchtliche Vermehrung dieser Zellen angetroffen.

Größere Beachtung als bisher gebührt den Plasmazellen und Retikulumzellen im Mark, die ich recht häufig an den granulozytären Reaktionen mitbeteiligt fand. Besonders chronisch entzündliche Reaktionen, aber auch maligne Neoplasmen gehen oft mit einer stärkeren Vermehrung dieser Zellen einher (Fig. 37, 38). Bei Prozessen mit stärkerem Gewebsabbau sind hauptsächlich die Retikulumzellen vermehrt. Als Zeichen verstärkter Phagozytose enthalten sie dabei oft zahlreiche Zelltrümmer und Schollen im Protoplasma, seltener sind es ganze Zellen (Fig. 9—16). Daß es nicht zufällige Einschlüsse sind, läßt sich daraus entnehmen, daß die eingeschlossenen Zellen deutliche Strukturveränderungen erlitten haben. Die Plasmazellenvermehrung ist hingegen besonders bei mehr pro-

trahierten Zuständen mit stärkerem Gewebsumbau, z. B. bei chronischen Entzündungen, wie Tuberkulose, Zirrhose, Aktinomykose und auch Lymphogranulomatose u. a., stärker. Bei Tuberkulose, besonders bei ausgedehnter Lymphknotenschwellung, waren in den Plasmazellen oft tröpfchenförmige Einlagerungen im Protoplasma nachweisbar. Bei stärkerer Plasmazellvermehrung und ebenso bei Retikulumzellenvermehrung liegen diese Zellen in Gruppen beisammen und sind oft nicht ganz ausgereift. Diese beiden Zellformen, die ja bekanntlich im Abwehrmechanismus des Körpers eine große Rolle spielen, sind in ihrem Verhalten für das Markbild der leukozytären Reaktionen oft sehr kennzeichnend. Weitere Untersuchungen in dieser Beziehung sind noch erforderlich.

Neben den rein quantitativen Veränderungen der Markzellen sind besonders auch die qualitativen morphologischen Befunde zu beachten. Ebenso wie im Blutbild und meist gleichsinnig damit sieht man im Mark die Anzeichen toxischer

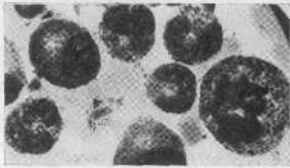


Fig. 39. Granulozyten mit Zellschädigung.



Fig. 40. Schädigung der Granulozyten bei Typhus.

und degenerativer Schädigung. Bei schweren entzündlichen und toxischen Krankheitszuständen, besonders bei vermehrtem Gewebsabbau, wird die Granulation der Neutrophilen auffällig vergrößert und stark basophil (Fig. 39, Taf. 1, 6). Die Kerne sind verklumpt (degenerative Linksverschiebung, *Schilling*), die Zellen dabei oft abnorm klein und geschrumpft, oder es macht sich, wie z. B. bei Typhus, Benzolvergiftung und Lymphogranulomatose, mehr eine abnorme Lappung und verfrühte Segmentierung in den noch unreifen Vorstufen der Granulozyten, oft schon in den Promyelozyten und Myeloblasten, bemerkbar (Fig. 20, 24, 28, 40, 41). Die Zellen sind oft auffällig vergrößert, Gigantozyten. In anderen Zellen wieder findet man als Zeichen von Schädigung eine Fransenbildung am Kern, Vakuolen im Plasma und Kern. Oft wird die Färbbarkeit des Chromatins geschädigt. Die Kerne sehen dann verquollen und glasig aus (Taf. 1, 6), oder es ist ihr Chromatin im Gegensatz dazu auffällig verklumpt und gegen die lichte Grundsubstanz sehr scharf abgesetzt. Die Vergrößerung der Granulation ist schon in den unreifen Myelozyten erkennbar, sie hat hier oft einen deutlich azurfarbenen Ton und zeigt dieselben Eigenheiten wie die Promyelozytengranulation, so daß die Unterschiede zwischen Promyelozytengranulation und der neutrophilen reifen Granulation verschwinden können (Fig. 39, Taf. 1, 6). Man hat den Eindruck der gleichen Granulation vom Promyelozyten bis zum reifen Neutrophilen. In man-

chen Fällen chronisch entzündlicher Natur sieht man im Gegensatz dazu in den Promyelozyten und reiferen Zellen eine auffällige Verarmung an Granulation. Daraus ergeben sich im Stadium des Promyelozyten Schwierigkeiten in der Differenzierung. Da diese Zellen noch ein basophiles Protoplasma mit nur ganz spärlichen azurophilen Körnchen haben, werden sie oft den Myeloblasten zugezählt, woraus sich die oft auffällig hohen Myeloblastenwerte mancher Autoren ergeben. Als Unterscheidungsmerkmale seien angeführt, daß das Protoplasma meist schon wesentlich breiter geworden ist (Fig. 42), und mehr oder weniger deutlich schon eine Abnahme der Basophilie, mitunter auch schon einen deutlichen Violetton zufolge beginnender Azidophilie erkennen läßt. Auch hier ist verfrühte Kernlappung nicht selten, bei Typhus abdominalis können solche Zellen das Markbild beherrschen (Barta). Besonders in Fällen mit stärkerer Blutmonozytose



Fig. 41. Gigantozyten und abnorme Kernformen bei Lymphogranulomatose.



Fig. 42. Plasmareicher, fast ungranulierter unreifer Myelozyt.

findet man im Mark oft zahlreiche plasmareiche granulaarme Promyelozyten, und man kann sich vorstellen, daß diese Zellveränderung die Grundlage einer vermehrten Monozytenbildung ist.

Die Veränderungen des erythroblastischen Markanteiles im Verlaufe der Krankheiten mit leukozytären Reaktionen wurden im Abschnitt über Anämien besprochen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den mit Leukozytose und Leukopenie einhergehenden Krankheitszuständen die Reaktionen im Mark in der Regel konstanter und meist ausgiebiger sind, als man nach dem Blutbild erwarten würde. Gewisse Unstimmigkeiten zwischen Blut und Knochenmarksbild ergeben sich wohl daraus, daß für das Leukozytenbild außer der Markreaktion noch periphere, am Blut selbst angreifende Einflüsse, z. B. ein gesteigerter Verbrauch an Zellen, und schließlich der Mechanismus der Zellausschwemmung aus dem Mark von maßgebender Bedeutung sind. Die Linksverschiebung, die Zunahme der unreifen Zellen äußert sich im Mark durch Vermehrung der Metamyelozyten, Myelozyten und Promyelozyten, aber nicht der Myeloblasten. Ausgiebige myeloblastische Reaktionen, strenge Abgrenzung dieser Zellen von den Promyelozyten vorausgesetzt, gehen über den Rahmen dieser Krankheitszustände hinaus und sind den leukämischen Reaktionen zuzurechnen. Die Bezeichnung Myelozyten- bzw. Promyelozytenmark bei ausgiebiger Vermehrung der betreffenden Zellformen erscheint zweckmäßig, erfaßt aber nur einen Teil der vorhandenen Markreaktionen. Ein starres Schematisieren kann hier ebenso wie im Blutbild nicht empfohlen werden. Die Plasmazellen und Retikulumzellen nehmen an den

Reaktionen des Markes einen offenbar gesetzmäßigen Anteil, und es kommt ihnen in der Bewertung des Markbildes eine wesentliche Bedeutung zu. Die qualitativen Zellveränderungen sind für die Bewertung des Markbildes von großer Bedeutung. Wenn auch bei diesen Zuständen das Markbild allein, ebensowenig wie das Leukozytenbild, eine präzise Diagnosenstellung ermöglicht, so kann man daraus doch weitgehende Schlüsse auf die Natur der Krankheit, deren Schwere und Verlauf ableiten. Die biotische Knochenmarksuntersuchung ermöglicht uns gerade hier einen Einblick in die Tätigkeit eines der wichtigsten der Krankheitsabwehr dienenden Organe.

Eine eigenartige Störung der Kernentwicklung der Neutrophilen und Eosinophilen liegt der familiären *Pelgerschen* Kernanomalie zugrunde. Bei diesem ohne jede Gesundheitsstörung einhergehenden Dauerzustand, bei dem die granulierten Leukozyten im Blut etwa zur Hälfte unsegmentiert sind, zur Hälfte nur zwei plumpe rundliche Segmente haben, werden im Mark die Myelozyten- und eventuell Promyelozytenkerne schon frühzeitig gebuchtet und grobschollig und eventuell pyknotisch (*Stahel, Stodtmeister*, eigene Beobachtung).

Agranulozytose.

Hierher rechnen wir nach *W. Schultz* Krankheitszustände mit meist akutem septischem Krankheitsbild, mit nekrotisierenden geschwürigen Prozessen im Mund und Rachen, verbunden mit einem Schwund der granulierten Leukozyten aus dem Blut. Schon *Türk* hat dabei eine Verkümmernng des Granulozytenapparates angenommen. Ebenso wie im Blut sollen hierbei die Granulozyten auch im Knochenmark abnehmen, während der erythroblastische und thrombopoetische Anteil erhalten bleibt. Von *Jagić* und *Spengler* u. a. wurde dann nachgewiesen, daß in Fällen mit Granulozytenschwund im Blut, im Knochenmark reichlich granulozytäres Gewebe vorhanden sein kann, und es zeigte sich, daß verschiedenartige Ursachen, z. B. Überempfindlichkeit gegen Pyramidon, Infektionen, Strahlenschäden, eine Agranulozytose hervorrufen können. Auf die Verschiedenheiten im Markbefund wurde insbesondere von *Cohen* hingewiesen, der je nach dem Markbefund zwischen plastischer und aplastischer Form unterscheidet.

Die biotische Markuntersuchung hat bereits eine Reihe wichtiger Befunde ergeben. *Rohr* findet bei seinen Fällen ähnlich wie *Plum* u. a. im Mark eine Reifungs- und Entwicklungsstörung der Leukozyten. Er unterscheidet 3 Typen: 1. Leichte kurzdauernde Fälle mit starker Abnahme der reifen segmentierten und unsegmentierten Neutrophilen, Vermehrung der reifen Myelozyten und Metamyelozyten. 2. Mit zunehmender Schwere der Krankheit bei fast völligem Verschwinden der Neutrophilen und Monozytose im Blut Überhandnehmen der Myelozyten und Promyelozyten. 3. Schwerste Fälle mit Abnahme auch der unreifen myeloischen Elemente im Mark unter Zellverminderung und Zunahme der Lymphozyten, Plasmazellen und Retikulumzellen. *Nordenson* kommt in seinen Fällen im wesentlichen zu denselben Erfahrungen. Er hebt insbesondere hervor, daß sich die Myeloblasten an der Reaktion der Myelozyten und Promyelozyten nicht beteiligen. Demgegenüber stehen die Befunde *Darling, Parker* und *Jackson*, die bei rasch verlaufenden tödlichen Fällen eine Hyperplasie der Stammzellen

bei mangelhafter Reifung der Granulozyten, bei protrahierteren eine Hypoplasie des myeloischen Gewebes verzeichnen. *Custer* sah unter 11 Fällen neunmal eine Proliferation der Myeloblasten bei fehlender Reifung. *Tillich* verzeichnet in einem gutartig verlaufenden Falle ein normales Markbild.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse seien an Hand einiger Beispiele angeführt:

1. 47jähriger Mann. Im Verlaufe einer Neosalvarsankur Fieber und ein schmierig belegtes Geschwür am Zahnfleisch. L. 1600, Unsegm. 13%, Segm. 31%, Eos. 8%, Monoz. 21%, Ly. 27%. Rote 3·0, Hb. 60. Thromboz. normal. Sternalpunktat zellreich, normaler Fettgehalt. Vermehrung der Myelozyten und Promyelozyten (45%), der Eosinophilen Myeloz. (4%); die reifen Neutrophilen mit 2·4% stark vermindert, Plasmaz. mit 4% vermehrt. Deutliche Linksverschiebung der Erythroblasten (Zunahme der unreifen Formen). Megakaryozyten reichlich vorhanden. Die Neutrophilen stark toxisch geschädigt. Nach Rückbildung der Symptome bei normaler Zahl der Neutrophilen 9 Tage später im Mark bei großem Zellreichtum Vermehrung der Metamyelozyten und Myelozyten (39%), darunter 14% Eosinophile, und normale Werte der reifen Neutrophilen (16%) und Plasmazellen.
2. 32jährige Frau. Krankheitsbild wie bei 1. aufgetreten im Verlaufe einer antiluetischen Kur. L. 4000, Unsegm. 1%, Segm. 2%, Monoz. 49%, Lymphoz. 47%. Im Mark bei annähernd normalem Zellreichtum promyelozytäre Reaktion (43%, Promyeloz., 15% Myeloz.), ausgereifte Neutrophile fehlend. Eosinophile vermehrt. Plasmazellen vermehrt. Erythroblastenwerte leicht vermindert mit Linksverschiebung. Hochgradige Schädigung der Neutrophilen, 6 Tage später nach Rückgang der Symptome bei normaler Zahl der Neutrophilen im Blut, im Sternalmark erhöhter Zellreichtum durch myelozytär-metamyelozytäre Reaktion (29%, 19%). Reife Zellen normal (16%). Die Zahl der Normoblasten angestiegen.
3. 55jähriger Mann. Seit 5 Tagen hohes Fieber und Nekrose am harten Gaumen. Neutrophile 3% — 180, Lymphoz. 95% — 5700. Rote 3·700·000. Im Markpunktat annähernd normaler Zellreichtum mit Vermehrung der Promyeloz. (18%), reife Neutrophile fehlend. Lymphoz. 57%. Plasmaz. und Retikulunz. je 4%. Erythroblastenwerte niedrig, Megakaryoz. spärlich, Exitus letalis.
4. 60jährige Frau. Akute Agranulozytose. L. 600. Völliges Verschwinden der granulierten Leukozyten. Das Markpunktat sehr zellarm. 9% Promyelozyten, vereinzelte Myelozyten, keine reiferen Granulozyten. 74% Erythroblasten. Verh. zahlreiche Kernreste mit Nukleolen. In der Folge rascher Leukozytenanstieg, 2 Tage später im Mark bereits alle Reifungsformen der Neutrophilen in noch spärlicher Zahl vorhanden, Heilung.
5. 55jährige Frau mit stationärer (cholangitischer?) Zirrhose der Leber. Milzschwellung. L. 900. Neutr. 1%, Monoz. 14%, Ly. 85%. Rote 4·200·000. Im Sternalmark eher verminderter Zellgehalt. Vermehrung der Promyelozyten (31%). Verminderung aller übrigen Granulozyten, insbesondere der Reifen. Plasmazellen und Erythroblasten vermehrt. Rückbildung bis zu einer mäßiggradigen stationären Leukopenie.
6. 48jährige Frau. Seit 6 Jahren allmählich fortschreitende ankylosierende Arthritis, zeitweise septisches Fieber, Milzschwellung. Leukopenie zwischen 1500 und 3000. Im Sternalmark (2 Punktionen in Abständen von etwa 2 Jahren) vermehrter Zellreichtum, Myeloz. 39% Promyel. 8%, reife Neutr. 11%.
7. 60jährige Frau. Stationäre geringe Leberzirrhose, stärkere Milzschwellung. Anhaltende Leukopenie bis etwa 1600. Rote 4·3. Im Sternalmark erhöhter Zellreichtum, sehr niedrige Granulozytenwerte. Sehr reichlich Erythroblasten (67%). Keine Zellschädigung.
8. 33jährige Frau. Krankheitsbild wie im Fall 6. L. 1800, 13% Neutrophile, 30% Monoz., 55% Ly. Sternalmark sehr zellreich, Promyeloz. 14%, Myeloz. 29%, reife Neutroph. unter 1% vermindert. Plasmaz. verm. 4%, Erythroblasten an der oberen Grenze der Norm. Promyelozyten oft mit breitem ungranuliertem Plasma. 1 Monat später im Blut und Mark annähernd dasselbe Bild.
9. 62jährige Frau. Fortschreitendes nekrotisierendes Geschwür am Gaumen, geringe regionale Lymphknotenschwellungen, keine Leber- oder Milzschwellung, L. 2300, 21% Neutr., 61% Monoz. (zum Teil unreife Zellen!), 18% Ly. Rote 2·0, Hb. 45. Thromboz. stark ver-

mindert. Sternalpunktat: sehr zellreiches, fettarmes Mark, fast ausschließlich Myeloblasten und ganz unreife Promyelozyten. Alle anderen Zellformen mit Ausnahme der Plasmazellen hochgradig vermindert (Hiatus laukaemicus). Unaufhaltsamer tödlicher Verlauf. Die Leukozytenzahl stieg allmählich unter Ausschwemmung von gelappten promyelozytären und myeloblastischen Zellen auf 14.000 an. Eine zweite Punktion ergab eine noch stärkere Vermehrung der Myeloblasten.

10. 43jährige Frau. Krankheitsbild und Blutbild wie bei 9. L. 2900. Das Sternalmark sehr zellreich, fettarm. Über 90% Myeloblasten, Paramyeloblasten und Promyelozyten. Unaufhaltsamer Verlauf. Die Autopsie ergab in beiden Fällen mäßige myeloische Metaplasien in Milz und Leber.

Die ersten 4 Fälle entsprechen dem Bilde einer einfachen Agranulozytose. Das Markbild von 1. und 2. nähert sich den Befunden, wie sie bei schweren hochfieberhaften Krankheiten verzeichnet wurden, unterscheidet sich aber davon durch das Fehlen bzw. hochgradige Verminderung der reifen Neutrophilen. Es besteht hauptsächlich eine Linksverschiebung bis zum myelozytären bzw. promyelozytären Mark unter gleichzeitigem Schwund der reiferen Formen, mit schwerer

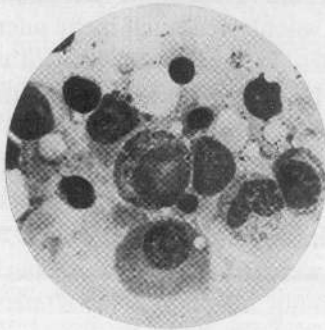


Fig. 43. Schwund der reifen Granulozyten bei Agranulozytose.

Zellschädigung und Vermehrung der Plasmazellen (Fig. 43). In den leichteren Fällen ist eine Zellvermehrung, in den schweren eine Verminderung des Zellgehaltes nachweisbar. Die letzteren haben die stärkere Linksverschiebung bzw. höhergradige Reifungsstörung. Es liegt offenbar ein einheitlicher Reaktionstypus vor. Zunächst schwinden die reifen, dann immer weitergehend die jüngeren Granulozyten, wobei vorerst durch Zunahme der Unreifen eine Zellvermehrung erzielt wird. Die Eosinophilen sind in den leichteren Fällen erhalten oder sogar vermehrt, während sie in den schweren fehlen, was prognostisch verwertbar sein könnte. Plasmazellen und Retikulumzellen werden auch schon in den leichteren Formen vermehrt gefunden. Der erythroblastische Anteil ist bei schwerem Verlauf ebenfalls mehr oder weniger stark beeinträchtigt, und ebenso sind auch die Megakaryozyten vermindert. Knochenmarksbilder dieser Art sind bei den einfachen Agranulozytosen verschiedenster Ursache, wie z. B. bei Überempfindlichkeit gegen Pyramidon, durch toxische oder infektiöse Noxen, anzutreffen. Da in den schweren Fällen mehr oder weniger alle Anteile des Markes geschädigt werden, ist die Grenze gegen die aplastische Anämie nicht immer mit voller Sicherheit zu ziehen. Insbesondere bei längerer Krankheitsdauer werden die Schäden der Erythropoese und eventuell auch der Thrombopoese manifest.

Die Fälle der nächsten Gruppe (5–8), die durchwegs mit einer chronischen Milzschwellung einhergehen und sich auch durch die übrigen Krankheits-symptome unterschieden, haben mit Ausnahme von 5, bei dem sich offenbar eine akute Agranulozytose zur chronischen Schädigung der Leukopoese gesellte, einen vermehrten Zellreichtum mit Zunahme der Erythroblasten. Die Reifungsstörung und auch Verminderung der Granulozyten ist hier weniger ausgesprochen. Man könnte diese Fälle nach *Frank*, *Naegeli* und *Rohr* als hypersplenische Formen auffassen, bei denen man als Ursache eine krankhafte Überfunktion der Milz annimmt. Die Fälle 6 und 8 mit deformierender Arthritis und Milzschwellung wären dem *Fellyschen* Syndrom (*Williams* u. a.) zuzurechnen.

Die beiden letzten Fälle, deren Krankheitsbild der Agranulozytose zuzurechnen ist, unterscheiden sich von den vorhergehenden Fällen im Blutbild durch die Verminderung der Erythrozyten und Thrombozyten. Sie haben im Mark einen auffälligen Zellreichtum durch Wucherung von Myeloblasten und eventuell ganz unreifer Promyelozyten, unter schwerster Verminderung aller anderen Blutbildungszellen mit Ausnahme der Plasmazellen und Retikulumzellen. Da sich unter den Myeloblasten auch mehr oder weniger Paramyeloblasten und Mikromyeloblasten finden, entspricht dieses Bild völlig den Markveränderungen, die wir bei der akuten Leukämie finden. Damit stimmt auch der unbeeinflussbare Verlauf mit Anämie und Thrombopenie überein. Wir müssen diese Fälle als Leukämien auffassen, wenn auch durch den Mangel an Leukämiesymptomen eine einfache Agranulozytose vorgetäuscht wird. Bei kritischer Sichtung des Schrifttums bekommt man den Eindruck, daß solche Fälle nicht allzuselten sind (s. *Schultz*, *Strumia* u. a.). Vereinzelt werden allerdings Beobachtungen mit Myeloblastenmark angeführt, die in Heilung ausgingen (*Stodtmeister*, *Hemming*, *Rohr*). Man muß solche Fälle mit strengster Zurückhaltung beurteilen. Soweit echte Myeloblastosen des Markes vorliegen, kann es sich nach den bisherigen Erfahrungen nur um ganz seltene Ausnahmen oder aber um vorübergehende Remissionen, die ja auch bei typischen akuten Leukämien vorkommen, handeln. Es scheint auch vorzukommen, daß mit ausklingender Agranulozytose im Knochenmark und bei Ausschwemmung auch im Blutbild eine kurzdauernde myeloblastische Reaktion erfolgt (*Naegeli*, *Sabrazes* und *Saric*, *Rohr*). Im allgemeinen sind jedoch, wie ich mit *Nordenson* hervorheben möchte, die Myeloblasten an der Knochenmarksreaktion der einfachen Agranulozytose überhaupt nicht beteiligt.

Ebenso ist die Überwucherung des Knochenmarkes durch Lymphozyten, erkennbar am übergroßen Zellreichtum und Verdrängung der übrigen Markzellen, im Sinne einer lymphatischen Leukämie zu deuten. In einem Falle, in dem ich das Mark erst postmortal untersuchen konnte, ergaben die verschiedenen Markproben eindeutig eine hochgradige, rein lymphozytäre Zellvermehrung, während das klinische Bild einer Agranulozytose entsprochen hatte (s. *Klima* und *Seyfried*). Es war hier nicht bloß ein leichtes Überwiegen der Lymphozyten durch Schwund der Granulozyten, was ja bei einfacher Agranulozytose vorkommt (Fall 3), sondern eine echte lymphatische Hyperplasie nachweisbar.

In den Fällen mit stärkerer Monozytose im Blut (1, 2, 5) konnte ich ebenso wie *Rohr* ein myelozytär-promyelozytäres Mark nachweisen. *Rohr* sieht darin die Vorbedingung für das Entstehen der Monozytose. Er modifiziert damit die An-

sicht *Naegelis*, daß die Monozyten die Abkömmlinge einer eigenen myeloischen Zellform, der Monoblasten, seien und nähert sich unserer Auffassung, daß die Monozyten von Myeloblasten abstammen, die eine eigene, von der myelozytären Reifung abweichende Entwicklung durchmachen (*Jagić* und *Klima*). In diesem Zusammenhang möchte ich anführen, daß sich im Mark dieser Fälle Promyelozyten in größerer Zahl finden, die durch ihren Plasmareichtum und sehr zarte azurophile Körnelung gekennzeichnet sind, also durch Merkmale, wie sie dem Plasma des Monozyten eigen sind. Die Monozytose wird als prognostisch günstiges Zeichen aufgefaßt, was unsere Fälle bekräftigen. Keinesfalls gilt dies für Fälle mit unreifen monozytären Zellen im Blut (9, 10). Diese stehen den Paramyeloblasten nahe und sind der Ausdruck einer leukämischen promyelozytär-myeloblastischen Markhyperplasie, die hier aus dem Markbefund eindeutig erkennbar war.

Durch wiederholte Markpunktion läßt sich das Verhalten des Markes während des Krankheitsverlaufes genau verfolgen. In Fällen mit Pyramidon-überempfindlichkeit konnte *Plum* schon innerhalb weniger Stunden nach Verabreichung dieses Mittels mit dem Leukozytenabfall eine Verminderung der Granulozyten im Mark feststellen. Das Markbild erreicht offenbar sehr rasch seine volle Entwicklung und kann, wie ich mich überzeugen konnte, schon innerhalb von zwei Tagen, nachdem die Granulozyten bis auf wenige Promyelozyten verschwunden waren, unter beträchtlicher Zellvermehrung wieder alle Reifungsstufen aufweisen. Im Regenerationsstadium scheint eine überschießende Granulozytenproduktion zumindest in den akuten Fällen die Regel zu sein. In rascher Aufeinanderfolge nehmen die Myelozyten, Metamyelozyten und schließlich die reifen Granulozyten überhand und auch die anderweitigen Veränderungen verschwinden (*Nordenson, Rohr, Schulten* u. a.). Bei den ausgesprochen chronischen Fällen kann der Markbefund lange Zeit hindurch völlig unverändert bleiben. Ebenso bleibt bei den letal verlaufenden Fällen jede Regeneration aus, wenn nicht der Granulozytenabfall und die Reifungsstörung noch weitere Fortschritte macht.

Der Markbefund der einfachen Agranulozytose ist demnach gekennzeichnet durch Verschwinden der reifen Granulozyten aus dem Mark, unter zunehmender Reifungsstörung. Das Mark wird metamyelozytär-myelozytär bis promyelozytär. Mit zunehmender Schwere kommt es zu ausgesprochener Zellverarmung und Überwiegen der Lymphozyten, Vermehrung der Plasmazellen und Retikulumzellen. Die Myeloblasten nehmen an diesen Reaktionen keinen Anteil. In den schweren Formen ist die Schädigung des erythroblastischen Systems und der Megakaryozyten ausgesprochen. Auch die schweren Fälle mit Promyelozytenmark und hochgradiger Zellverarmung können sich innerhalb kurzer Zeit unter Regeneration des Markes zurückbilden. Sie sind aber als die prognostisch ungünstigeren zu betrachten. Die chronischen Fälle mit Milzschwellung zeigen bei einfacher Verminderung des Granulozytenanteiles eine Vermehrung der Erythroblasten. Myeloblastische und ebenso lymphozytäre hochgradige Zellvermehrung mit Verdrängung der übrigen Mark Elemente deuten auf einen leukämischen Prozeß hin und sind prognostisch ungünstig.

Leukämien.

Das leukämische Blutbild kann als Spiegelbild der Vorgänge in den Blutbildungsstätten aufgefaßt werden. Zufolge der ungehemmten Ausschwemmung der Zellen ins Blut gibt das Blutbild Aufschluß über die im Mark vorhandene leukämische Hyperplasie. Demgegenüber sind die Markausstriche oft unübersichtlich, da zufolge der Beimengung von reichlichen Leukozyten aus dem Blut die Beurteilung des eigentlichen Zellgehaltes im Mark erschwert ist. Um so wichtiger sind aber die Ergebnisse der Markpunktion bei den aleukämischen und subleukämischen Formen, bei denen der Blutbefund einen nur sehr unvollkommenen Einblick in das Geschehen im Mark ermöglicht.

Chronische myeloische Leukämie.

Bei dieser Form der Leukämie ist das Knochenmark, wie ja schon aus den Untersuchungen *Neumanns* bekannt ist, schwerwiegend verändert. Wie *Ehrlich* zeigte, liegt hier eine Hyperplasie des myeloischen Systems vor. Die Sternalpunktion, die wegen der oft starken Sklerosierung des Knochens und der großen Gewebsdichte oft mit Schwierigkeiten verbunden ist, ergibt ungemein zellreiche Präparate bei sehr geringem bis fehlendem Fettgehalt. Der Zellreichtum ist schon in den Frühfällen nachweisbar. Es überwiegen vorerst die Myelozyten und die reiferen Granulozyten. Die Myeloblasten fand ich, ebenso wie *Henning* und *Nordenson*, im Frühstadium mehrmals noch in normalen Zahlen. Erst mit fortschreitender Krankheit beginnen sie sich zu vermehren und geben dann ein wichtiges prognostisches Kriterium. Je höher der Prozentsatz der Myeloblasten, um so raschere Progredienz und schlechtere Prognose. Im Spätstadium der Krankheit überwuchern die Myeloblasten alle übrigen Markzellen, und es resultiert schließlich ein rein myeloblastisches Mark, wie man es sonst nur noch bei akuten Leukämien zu sehen bekommt. Morphologisch sind die Myeloblasten im Frühstadium bei langsamem Verlauf noch unverändert. Bei rascher Progredienz werden pathologische Formen, wie Mikromyeloblasten, Paramyeloblasten u. a., immer häufiger, wie sie ansonsten für die akute Leukämie kennzeichnend sind.

Die Myelozyten sind schon im Anfangsstadium (Fig. 44) mit etwa 40% vorherrschend, später erreichen sie 60% und darüber. Ihre Reifung ist zunächst noch nicht gestört. Es überwiegen die reifen Myelozyten und Metamyelozyten, doch nehmen bald unter Verschlechterung der Reifung die Promyelozyten überhand (Fig. 45). Die Granulation der Neutrophilen ist nicht vergrößert und unterscheidet sich dadurch, wie *Naegeli* für das Blutbild hervorhebt, von den anderweitigen Reaktionen des myeloischen Gewebes, die durch die toxisch vergrößerte Granulation gekennzeichnet sind. Bei rascherer Progredienz werden in den Myelozyten ebenso wie in den Myeloblasten degenerative Veränderungen und Entwicklungsstörungen bemerkbar. In einer Arbeit mit *Seyfried* konnte ich einige öfters beobachtete Befunde beschreiben, so z. B. ungleichmäßige Reifung im Protoplasma (Fig. 46). Gegenüber der Kerneindellung hat das Protoplasma in einer kleinen runden Zone schon die Reife des Myelozyten erlangt, es ist schon ausgesprochen azidophil. Daran schließt ein Wall mit blauem Protoplasma und

grober dunkler Azurgranulation an, die sich in der weiteren Umgebung allmählich verliert, so daß hier das Protoplasma, wie beim Myeloblasten, ungranuliert und noch intensiv basisch ist. Man sieht in solchen Zellen nebeneinander drei Reifungsstufen im Plasma. Bei normaler Entwicklung kann man an der erwähnten Stelle wohl auch den Beginn der Reifung erkennen, doch sind die Unterschiede nie so in die Augen springend. Bei anderen Fällen überwiegen wieder die Kernveränderungen, insbesondere vorzeitige Kernpolymorphie und Kernbilder, wie sie dem Paramyeloblasten entsprechen. Zu erwähnen ist die bei manchen Fällen mit stärkerer Progredienz auffällige Vakuolisierung der Kerne und des Protoplasmas und die oft auffällige Anisozytose, wobei oft die Promyelozyten durch ihre Größe hervorstechen.

Neben den Neutrophilen erreichen mitunter die Eosinophilen hohe Werte. In einem meiner Fälle war im Mark, ebenso wie auch im Blut, die Zahl der Eosinophilen höher als die der Neutrophilen. Die Basophilen sind in der Regel

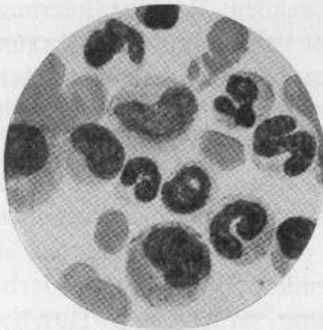


Fig. 44. Myeloische Leukämie, Frühstadium.

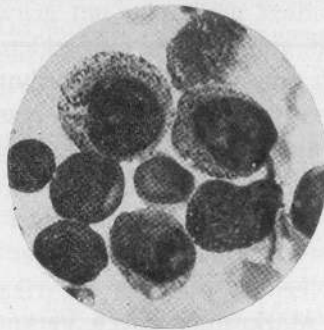


Fig. 45. Myeloische Leukämie bei rascher Progredienz und Spätstadium.

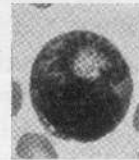


Fig. 46. Ungleichmäßige Plasmareifung.

ebenfalls beträchtlich vermehrt, und auch diese Zellen können übermäßig hohe Werte erreichen. Man hat diese verhältnismäßig seltenen Fälle als eosinophile bzw. basophile Leukämie, als Sonderformen abzugrenzen versucht. Besonders nach Strahlenbehandlung sind die beiden Zellformen oft stark vermehrt. Es ist schwer zu entscheiden, ob sie weniger strahlenempfindlich sind oder durch die Bestrahlung reaktiv vermehrt werden.

Die Teilungsformen waren in meinen Fällen zahlreich und erreichten mit etwa 2% der kernhaltigen Zellen das Maximum. Sie gehörten fast ausschließlich der myeloischen Reihe an. Der Häufigkeit nach waren sie in der Hauptsache Promyelozyten, dann neutrophile Myelozyten und Eosinophile. Myeloblastische Teilungsformen werden erst im Spätstadium häufiger.

Neben dem Reichtum an Granulozyten treten im Mark alle anderen Zellformen zurück. Die Lymphozyten halten sich meist unter 1%. Die Plasmazellen sind nur spärlich. Die Gesamtzahl der Erythroblasten liegt meist unter 10%, in einigen Fällen war sie sogar wesentlich darunter. Frühfälle und erfolgreich Bestrahlte haben höhere Werte. Auf das Vorkommen von Fällen mit hohen Erythroblastenwerten habe ich in einer Arbeit über die Erythropoese bei Leukämien hingewiesen. Die Zahl der Megakaryozyten schwankt ganz beträchtlich.

Eine stärkere Vermehrung dieser Zellen ist nicht ungewöhnlich (s. auch *Dameshek*). Nicht selten überwiegen unreife Formen, und auch Teilungsformen sind öfters zu sehen.

Es ist demnach bei der chronischen myeloischen Leukämie das Knochenmarksbild durch einen auffällig hohen Zellreichtum durch Vermehrung der Granulozyten gekennzeichnet. Im Frühstadium sind es hauptsächlich Myelozyten und reifere Formen (Fig. 44). Später nehmen die Promyelozyten überhand (Fig. 45), und schließlich beginnen die Myeloblasten im Endstadium alles zu überwuchern.

Bei subleukämischer und aleukämischer Myelose stimmt das Knochenmarksbild im wesentlichen mit dem der leukämischen Form überein, doch gibt es hier einige Besonderheiten und differentialdiagnostisch wichtige Krankheitsbilder, die berücksichtigt werden müssen. Es gibt Fälle, die klinisch und hämatologisch das Bild der aleukämischen oder subleukämischen Myelose bieten, bei denen bei wiederholtem Versuch die Sternalpunktion ganz erfolglos bleibt. In solchen Fällen muß man mit schwerwiegenden Markveränderungen rechnen. So kann z. B. eine schwere Osteosklerose mit Verödung des Markraumes vorliegen, was durch eine Röntgenuntersuchung des Skeletts ohneweiters schon in vivo feststellbar sein wird. Die genaue Analyse solcher Fälle ist von großer Bedeutung, da hier die sonst übliche Strahlenbehandlung kontraindiziert ist. In einem Falle meiner Beobachtung, der bestrahlt worden war, kam es danach zur Agranulozytose mit tödlichem Ausgang. Der Milztumor und die Ausschwemmung von unreifen myeloischen Zellen ist hier nicht der Ausdruck eines leukämischen Krankheitsgeschehens, sondern der vikariierenden Blutbildung außerhalb des Skeletts, dessen Markräume durch Verknöcherung verodet sind. Durch die Bestrahlung werden diese letzten Reserven zerstört, so daß es zur Insuffizienz der Blutbildung kommt. Ähnlich war die Situation in einem anderen Falle, der wegen hochgradiger Milzschwellung und Ausschwemmung von Myelozyten (29%) und Myeloblasten (3%) bei normalen Leukozytenwerten als aleukämische Myelose geführt wurde. Die hier sehr vorsichtig dosierte Milzröntgenbestrahlung führte sofort zu einem bedrohlichen Abfall der Leukozytenzahl. Die Sternalpunktion des Markes ergab ein erythroblastisches Mark unter starker Verminderung der Granulozyten. Die Sternalpunktion ergibt, soweit man aus einem bescheidenen Material Schlüsse ziehen darf, daß ein beträchtlicher Teil der Fälle, die unter dem klinischen und hämatologischen Bild der aleukämischen Myelose verlaufen, offenbar gar keine Leukämien sind. Man müßte sich zur Regel machen, nur jene Fälle der Strahlenbehandlung zuzuführen, bei denen durch die Sternalpunktion nachgewiesen wurde, daß tatsächlich eine Hyperplasie des Granulozytengewebes vorliegt.

Die Differentialdiagnose des Markbildes gegenüber anderweitigen nichtleukämischen Zuständen mag in einzelnen Fällen recht schwer sein (*Barta, Schulten*), doch kann man die hauptsächlich in Betracht kommenden Reaktionen des myeloischen Markanteiles bei entzündlich toxischen Prozessen von den Markbildern der Leukämien in der Regel unterscheiden. Die Vermehrung der Granulozyten ist dabei meist nicht so hochgradig als bei Leukämien, der Fettgehalt ist noch beträchtlich. Hat die Zellvermehrung höhere Grade erreicht,

dann fehlen schwerere degenerative Zellveränderungen, besonders toxisch vergrößerte Granulationen der Neutrophilen und Kernschädigungen nie. Neben den Granulozyten sind auch die Plasmazellen und Retikulumzellen vermehrt, während andererseits eine beträchtliche Vermehrung der basophil Granulierten, zum Unterschied von den Leukämien, nicht anzutreffen ist. Im Einzelfall ist für die Entscheidung oft große Erfahrung notwendig.

Ich konnte in der letzten Zeit 3 Fälle mit myeloischer Reaktion untersuchen. Zwei Frauen, etwa 50 Jahre alt, boten ein ähnliches Bild: eine Milzschwellung bis etwa handbreit unter dem Rippenbogen und Leukozytenzahlen von etwa 15.000–20.000, vorwiegend neutrophile Zellen mit starker Linksverschiebung, mehrere Prozente an Myelozyten und Promyelozyten und auch einigen Myeloblasten. Zum Unterschied von der myeloischen Leukämie waren auch hier die Neutrophilen toxisch granuliert und geschädigt. Die Sternalpunktion ergab ein myelozytär-promyelozytäres Markbild (11% Promyelozyt., 31% Myelozyt., 8% Metamyelozyt., 26% reifere Neutroph.), Plasmazellen und Retikulumzellen in niedrigen Normalwerten. Bei der einen Frau, bei der sich der Befund ganz langsam spontan zurückbildete, kam ich zur Annahme einer traumatisch bedingten Milzvenenthrombose. Die zweite blieb ungeklärt, und im dritten Falle, einem jungen Spritzlackierer, deuteten die Beschwerden auf eine Intoxikation hin (benzolähnliche Lösungsmittel?). Die Milz war 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, die Leukozytenzahl 9400, je 1% Myelozyten und Promyelozyten, 2% Basophile. Im Sternalpunktat auffälliger Zellreichtum, überwiegend myeloische Elemente, die Verteilung ähnlich wie bei der ersten Patientin. Die Krankheitserscheinungen gingen allmählich wieder spontan zurück. Einige Monate später ergab die Sternalpunktion wieder einen normalen Zellbefund und einen beträchtlichen Fettreichtum (genauere Befunde s. bei *Klima* und *Seyfried*).

Die akute Leukämie.

Die hierhergehörigen Formen haben nur zum Teil wirklich akuten, rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf. Mitunter bleiben sie längere Zeit ungemein symptomarm, ohne typischen Organbefund, wie Milz- und Leberschwellung, und sie bleiben eventuell auch aleukämisch und können aplastische Anämien, Agranulozytosen u. a. vortäuschen (*Henning*, *Klima* und *Seyfried*, *Sabrazes* und *Saric* u. a.). Beim Erwachsenen ist die Krankheit, wie wir mit *Naegeli* feststellen können, fast ausschließlich eine Myeloblastenleukämie. Im Knochenmark überwuchern die Myeloblasten das normale blutbildende Gewebe. Sie sind noch proliferationsfähig, aber nicht oder kaum mehr reifungsfähig (*Decastello*). In der Mehrzahl besteht der Hiatus leukaemicus (*Naegeli*). Man findet im Mark neben den überaus reichlichen Myeloblasten nur mehr spärliche Überreste der normalen Blutbildung. Die myeloblastische Wucherung ist hier nicht etwa als der Endzustand einer fortschreitenden Verschlechterung der Reifung anzusehen, wie sie bei manchen Reaktionen, z. B. bei Typhus abdominalis, beobachtet wird. Bei der akuten Leukämie setzt die Störung vom Beginn an mit einer maßlosen Wucherung der Myeloblasten ein, die schließlich den ganzen Markraum erfüllt, Metaplasien in den Organen setzt und sogar unter weitgehender Entdifferenzierung und Degeneration der Zellen zu tumorartigen Infiltraten führen kann.

Trotz der anscheinend hemmungslosen Proliferation kann der Prozeß mitunter unterbrochen werden und sogar weitgehende Rückbildung erfahren, so daß die leukämischen Manifestationen im Blut und auch im Mark und den Organen rasch schwinden können. Für das Mark ergeben sich daraus zwei Möglichkeiten. Entweder erholt sich die schwer geschädigte Blutbildung, oder es wird das

schwindende leukämische Gewebe durch Fettmark ersetzt. Dem klinischen Bilde nach kommt es dann zur Remission aller Krankheitszeichen und Regeneration des Blutes oder im zweiten Falle zum Übergang in eine aplastische Anämie bzw. Panmyelophthase mit fortschreitender Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenverminderung. Aus der Remission im ersteren Falle darf man nicht auf eine Heilung schließen, denn früher oder später flackert der leukämische Prozeß neuerlich wieder auf und führt unaufhaltsam zum letalen Ausgang.

Das Knochenmarksbild der akuten Leukämie wird demgemäß nicht immer gleichartig sein. Ganz schematisch lassen sich folgende Typen abgrenzen:

1. Sehr großer Zellreichtum a) mit Vorherrschen von typischen Myeloblasten (bis über 90%) unter Schwund aller übrigen Knochenmarkselemente (Fig. 47). Fehlende Reifung. In einzelnen Fällen Reifung bis zum Promyelozyten. Zahlreiche Mitosen. Oxydasenreaktion mehr oder weniger stark positiv.



Fig. 47. Myeloblastenmark bei akuter Leukämie.

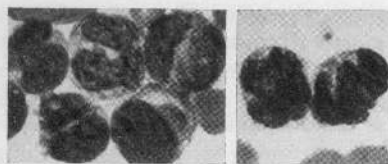


Fig. 48 und 49. Paramyeloblasten.

b) Mit Vorherrschen von Paramyeloblasten (Fig. 48, 49, Taf. I, 5 b—f) mit Reifungsverlust oder eigenartigen pathologischen Reifungsvorgängen. Die Oxydasenreaktion ist nicht immer eindeutig positiv. c) Vorherrschen von noch undifferenzierten Zellen, die nur durch einzelne Übergangsformen zu typischen Myeloblasten und eventuell Promyelozyten als myeloische Zellen erkennbar sind. Die Oxydasenreaktion kann negativ sein.

2. Verminderter Zellgehalt, reichlicher Fettgehalt. Vorherrschen der Myeloblasten wie oben. Die Zellen liegen eventuell in kleinen Häufchen beisammen.

3. Vermehrter Zellreichtum, die normale Blutbildung im wesentlichen erhalten, daneben mehr oder weniger starke Vermehrung der Myeloblasten.

Das Knochenmarksbild der Gruppe 1 ist im Sinne einer hochgradigen Proliferation des myeloblastischen Gewebes zu deuten. Neben zahlreichen Mitosen sieht man mitunter auch in der Mitte gespaltene Kerne als Zeichen amitotischer Kernteilung. Oft bleibt diese unvollendet, die Kerne sind nur mehr oder weniger unregelmäßig gekerbt, *Rieder-Formen*. In den dickeren Stellen der Ausstriche liegen die Myeloblasten oft in kleineren oder größeren Verbänden beisammen. Nicht selten sind degenerative Veränderungen verschiedener Art, wie Vakuolisierung des Plasmas und der Kerne (Fig. 50, 51). Hierher gehören auch die Größenveränderungen der Zellen, besonders das Auftreten von Mikromyelo-

blasten. Die Zellen sind oft kaum größer als Lymphozyten (Fig. 52). Sie haben ganz schmales Protoplasma, können auch nacktkernig sein, das lockere Kerngerüst und die eventuell vorhandenen Nukleolen lassen jedoch die Unreife der Zellen erkennen. Die wenigstens teilweise positive Oxydase-reaktion ist das Zeichen ihrer Herkunft aus dem myeloischen Gewebe. Überwiegen diese Zellen, so ist eine Verwechslung mit lymphatischer Hyperplasie leicht möglich. Neben den Mikromyeloblasten kommen auch abnorm große Zellen, Gigantformen (Fig. 51), vor.

Eine eigenartige Zellform der akuten Leukämie sind die Paramyeloblasten (*Naegeli*), die in vielen Fällen das Bild beherrschen. Sie unterscheiden

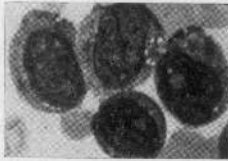


Fig. 50.

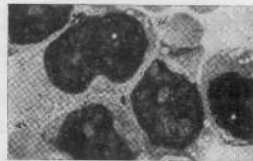


Fig. 51.



Fig. 52.

Fig. 50 - 52. Myeloblastenformen bei Leukämie.

sich von den normalen Myeloblasten durch die Vielgestaltigkeit der Kerne (Fig. 48, 49, Taf. 1, 5 b), die hier mehr oder weniger gebuchtet und gelappt sind und sich in ihrem Aussehen oft den Monozytenkernen nähern. Mitunter sind in diesen Zellen gewisse Reifungsvorgänge unverkennbar (Fig. 53, 54, Taf. 1, 5 b—f).

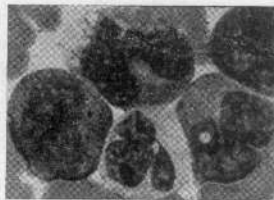


Fig. 53.

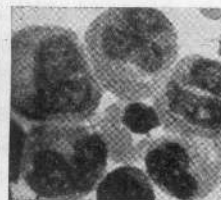


Fig. 54.

Fig. 53 und 54. Reifungsformen der Paramyeloblasten.

Das Protoplasma wird mehr oder weniger azurophil granuliert, verliert an Basophilie, und in einem gewissen Stadium sehen diese Zellen in ihrem ganzen Aufbau den Monozyten sehr ähnlich. Das Protoplasma hat den eigenartigen blaugrauen Ton, und die Kernstruktur ist deutlich verdichtet, knotig-fädig, ähnlich wie im Monozytenkern. Fälle mit reichlicher Ausschwemmung solcher Zellen werden meist als Monozytenleukämien aufgefaßt. Gehen diese abnormen Reifungsvorgänge noch weiter, so resultieren segmentierte Zellen, die sich von den reifen Neutrophilen durch die plumpen, noch verhältnismäßig lockeren Kernsegmente und durch den blaugrauen Ton des Plasmas unterscheiden (Fig. 53, Taf. 1, 5 d—f). In größeren Mengen finden sich die Paramyeloblasten

wohl nur bei Leukämien, doch können gelaapte Myeloblasten in geringerer Zahl auch bei verschiedenartigen anderen Zuständen, z. B. bei Typhus, Lymphogranulomatose u. a., gefunden werden. *Willi* findet diese Zellen normalerweise im kindlichen Knochenmark. Im normalen Mark des Erwachsenen konnte ich Paramyeloblasten nicht nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine hochgradige Vermehrung von Myeloblasten bzw. Paramyeloblasten für eine akute bis subakute Leukämie spricht. Dieser Befund ist aber auch im Endstadium der chronischen myeloischen Leukämie nicht selten. Bei strenger Abgrenzung des Myeloblasten konnte ich bei mehr als 900 Sternalpunktionen nie eine Myeloblastose des Markes bei anderweitigen Zuständen nachweisen. Strenge Begriffsfassung des Myeloblasten ist hierbei Voraussetzung, da bei gewissen Markschädigungen, wie im Abschnitt über die Leukozytosen ausgeführt wurde, granularne Promyelozyten und Myelozyten vorkommen, die bei größerer Häufung eine myeloblastische Hyperplasie vortäuschen können. *Naegeli* und *Rohr*, *Stodtmeister* u. a. berichten über myeloblastische Reaktionen in einzelnen Fällen, die schließlich in Heilung ausgingen. Man wird weitere Erfahrungen in dieser Beziehung sammeln müssen. Es sind dies offenbar nur ganz seltene Ausnahmefälle.

Lymphatische Leukämie.

Bei der lymphatischen Leukämie ist die Zahl der Varianten im klinischen und hämatologischen Bild noch größer als bei den myeloischen Formen. Vollständig aleukämische Fälle, symptomarme Formen, Fälle, die anderweitige Blutkrankheiten vortäuschen, z. B. perniziöse Anämien, Thrombopenien u. a., kommen nicht allzuseiten vor. In einer Arbeit mit *Seyfried* konnte ich vor kurzem eine Reihe derartiger Beobachtungen mitteilen und auf das einschlägige Schrifttum hinweisen. Es ist daher verständlich, daß man bemüht war, mit Hilfe der Sternalpunktion die nicht immer leichte Diagnostik dieser Krankheit zu verbessern. Durch Wucherung der Lymphozyten wird das Knochenmark ebenso wie die lymphatischen Organe in den Krankheitsprozeß einbezogen. Diese Tatsache ist schon seit langer Zeit bekannt, und *Banti* hat bereits mehrere Stadien der Mitbeteiligung des Markes unterschieden, die sich mit den Erfahrungen mit der Sternalpunktion gut in Einklang bringen lassen. *Banti* verzeichnet im Beginn der Krankheit eine Phase mit verstärkter Blutbildung, gekennzeichnet durch Vermehrung der myeloischen und erythroblastischen Zellen und der Megakaryozyten. Daran anschließend macht sich im Mark eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes in Form von lymphozytären Gewebsinseln bemerkbar und erst später kommt es dann zu einer diffusen Überwucherung des Markes durch Lymphozyten.

Die Sternalpunktion ermöglicht einen sehr guten Einblick in diese Vorgänge. In den Frühstadien der Leukämie fand ich in der Regel schon eine Vermehrung der Lymphozyten im Mark (über 15%). Allerdings kann die Lymphozytenzahl noch sehr niedrig sein, sei es, daß die Lymphozytenvermehrung im Mark noch fehlt, sei es, daß bei knotiger Hyperplasie eine solche Stelle nicht getroffen wurde. Eine Vermehrung der anderweitigen Markzellen ist im Frühstadium nicht selten, insbesondere bei gutartigem chronischem Verlauf. In den selteneren, rasch pro-

gradienten Fällen ist im Gegensatz hierzu eher eine Zellverarmung des Markes bei stärkerem Fettreichtum zu erwarten. Mit fortschreitender Krankheit nimmt die Zahl der Lymphozyten unter Vermehrung des Zellreichtums stark zu, das übrige Gewebe wird immer mehr verdrängt, so daß nicht selten über 90% Lymphozyten registriert werden. Bei den leukämischen Formen ist dabei der Anteil an Blutlymphozyten in den Ausstrichen meist schwer abzuschätzen, doch bieten die aleukämischen Fälle, bei denen die Sternalpunktion von besonderem Wert ist, dieselben Verhältnisse. Besonders charakteristisch ist der Befund dann, wenn die Lymphozyten in Flocken und Häufchen dicht gedrängt liegen, so daß man tatsächlich den Eindruck einer massiven Wucherung dieser Zellen im Mark hat.

Bei den ausgesprochen chronischen Verlaufsformen bleiben die Lymphozyten in ihrer morphologischen Beschaffenheit oft lange Zeit unverändert. Wir sehen im Markbild das eintönige Bild der lymphatischen Hyperplasie mit reifen,

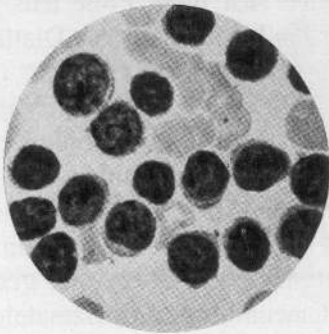


Fig. 55. Lymphozytenmark bei lymphatischer Leukämie.

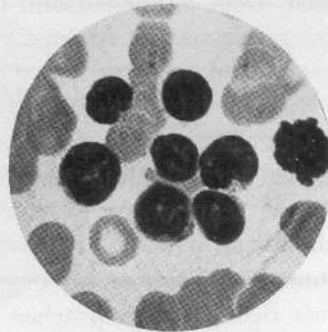


Fig. 56. Lymphozyten mit Kernlappung und Kerbung.

kleinen Lymphozyten, in die nur spärliche größere, durch ihre lockeren Kerne und eventuelle Nukleolen auffällige Lymphoblasten eingestreut sind (Fig. 55). Bei rasch fortschreitendem Verlauf können allerdings diese unreifen Zellen überhandnehmen; so zählte ich in einem meiner Fälle mit subakutem Verlauf 75% Lymphoblasten (s. auch *Holmes* und *Brown*). Mitosen sind, wie ich mit *Nordenson* hervorheben möchte, selten. Hingegen sieht man bei rasch progredienten Fällen bei gleichzeitiger Vermehrung der unreifen Zellen überhaupt oft auffällig viele amitotische Kernteilungen, Kernlappungen und *Rieder*-Formen (Fig. 56, Taf. 1, 3 c, d). Man wird derartige Befunde prognostisch verwerten können. Zu bemerken ist, daß in meinen Fällen mit Neigung zu tumorartigen Infiltraten besonders viele gelappte und in amitotischer Teilung befindliche Zellen vorhanden waren. Ebenso wie *Willi* konnte ich bei lymphatischer Leukämie bei Kindern, die ja an und für sich einen rascheren Krankheitsverlauf haben, ein Überwiegen der Lymphoblasten verzeichnen.

In 13 Fällen meiner Beobachtung mit hohen leukämischen Blutwerten war der Lymphozytenwert in den Markpräparaten an 90% oder darüber. Bei 12 sub- bzw. aleukämischen Fällen hielten sich die Werte zwischen 50 und 90%. Normal-

werte (unter 15%) und mäßig erhöhte Werte bis zu 50%, wurden in 8 Fällen mit aleukämischem Blutbefund erhoben. Darunter war ein Kranker, bei dem nach Röntgenbestrahlung die Lymphozyten im Blut von hohen leukämischen Werten zur Norm abgesunken waren. 3 aleukämische Fälle hatten sogar niedrige Normalwerte von 1—6%. Zwei davon hatten außer Hautinfiltraten, die histologisch als lymphatisch-leukämisch angesprochen wurden, keinerlei anderweitige Manifestationen. *Nordenson, Schulten, Weiner und Kaznelson* berichten ebenfalls über Fälle ohne Lymphozytenvermehrung im Mark.

Bei der lymphatischen Leukämie ist die ausschließliche oder doch weitaus überwiegende Lokalisation in einem Organgebiet öfters zu beobachten; solche Fälle sind, wenn sie aleukämisch bleiben, diagnostisch oft sehr schwer zu beurteilen. Es gibt nun derartige Zustände mit fast ausschließlicher Lokalisation der lymphatischen Hyperplasie im Knochenmark, ohne Lymphknotenschwellung, Milz- oder Lebervergrößerung. Dadurch entstehen fortschreitende Anämien, mitunter mit ausgesprochen vermehrter Hämolyse, oder Thrombopenien bzw. schwere Leukopenien. Dem Krankheitsbild nach näherten sich diese Fälle teils der perniziösen oder aplastischen Anämie, oder es war die hämorrhagische Diathese bzw. Agranulozytose im Vordergrund. Die Sternalpunktion ergab eindeutig das oben skizzierte Bild der lymphatischen Hyperplasie mit Verdrängung des übrigen blutbildenden Gewebes, wobei die Lymphozyten nicht bloß bei Verminderung der anderen Zellen perzentuell überwogen, wie bei einfacher Agranulozytose, sondern hochgradig vermehrt waren (*Klima, Klima und Seyfried*). Der Sternalbefund ist auch deshalb von großer Bedeutung, da bei der Autopsie bei geringfügigem Organbefund die Diagnose oft unsicher bleibt. In einem autoptisch gesicherten Falle meiner Beobachtung sprachen das Symptomenbild und die hämatologischen Merkmale für einen hämolytischen Ikterus. Außer der Milzschwellung waren nur bescheidene Lymphknotenschwellungen, fortschreitende Anämie mit hohen Retikulozytenzahlen, vermehrter Urobilinogenausfuhr im Harn und Stuhl u. a. vorhanden. Die Sternalpunktion ergab vorwiegend Lymphozyten neben einer starken Vermehrung der Normoblasten, wie man sie bei hämolytischen Anämien antrifft. Da mitunter, wie ich mich bei Autopsien überzeugen konnte, bei lymphatischer Leukämie weite Bezirke des Markes in Fettmark umgewandelt sind, könnte es vorkommen, daß bei der intravitalen Knochenmarkspunktion nur Fettmark gewonnen wird.

Überblicken wir nochmals die Ergebnisse der Sternalpunktion bei lymphatischer Leukämie, so können wir feststellen, daß in den Frühstadien, besonders bei ausgesprochen chronischem Verlauf, der Prozentsatz der Lymphozyten noch normal und sogar sehr niedrig sein kann, bei reichlichem Gehalt an myeloischen und erythroblastischen Zellen. In der Mehrzahl der Fälle ist allerdings bereits die Lymphozytenzahl stark erhöht. In den vollentwickelten Stadien der Krankheit ist eine gewaltige Zunahme der Lymphozyten unter Verdrängung des übrigen blutbildenden Gewebes festzustellen. Manche Fälle, die unter dem klinischen Bild einer hämolytischen oder aplastischen Anämie, Agranulozytose oder Thrombopenie verlaufen, können aus dem Markbild eindeutig als lymphatisch-leukämische Hyperplasien geklärt werden.

Multiples Myelom und Plasmazellenleukämie (Fig. 57, Taf. 1, 8).

Trotz des eindrucksvollen Krankheitsbildes ist das multiple Myelom oft schwer diagnostizierbar. Nachdem es *Zadek* und *Lichtenstein* und *Groß* gelungen war, mit der bioptischen Knochenmarksuntersuchung Myelomgewebe nachzuweisen, wurden in den letzten Jahren mehrfach derartige Beobachtungen mitgeteilt (*Henning*, *Naegeli*, *Rohr*, *Schilling*, *Schulten*, zuletzt *Ferrata* und *Storti*), aus denen die große diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion hervorgeht. In einer Arbeit mit *Fleischhacker* konnte ich an einer ganzen Reihe von Beobachtungen das Knochenmarksbild beim multiplen Myelom genau analysieren.

Soweit die Fälle im Frühstadium der Krankheit zur Beobachtung kamen, war die Sternalpunktion schon in einem Zeitpunkt positiv, in dem die röntgenologisch erfaßbaren Skelettveränderungen durchaus noch nicht eindeutig waren. In einem der eigenen Fälle sprach der Befund nur von einer vermehrten Strahlen-



Fig. 57. Unreife Plasmazellen beim Myelom.

durchlässigkeit, die auf Osteomalazie zurückgeführt wurde. Bei einem anderen waren nur zwei solitäre Destruktionsherde im Knochen vorhanden, die als Tumormetastasen gedeutet wurden. Die Sternalpunktion war auch dann positiv, wenn am Sternum selbst keine pathologischen Veränderungen erkennbar waren, wie auch *Schulten* an einem seiner beiden Fälle feststellen konnte.

Nach dem reichlichen älteren Schrifttum sollen die Myelome ihrem Aufbau nach aus verschiedenen Zellformen des blutbildenden Gewebes entstehen. Es wurden myeloblastische, myelozytäre, erythroblastische, lymphozytäre und plasmazelluläre Myelome beschrieben. Demgegenüber ergab die Sternalpunktion in den 8 von mir untersuchten Fällen nur einen einzigen einheitlichen Zelltypus, und, soweit ich die Befunde der anderen Autoren beurteilen kann, haben auch diese immer nur die gleiche Zellart gefunden. Früher hat schon *Wallgren* die Myelomzellen als einen einheitlichen Zelltypus angesehen und vermutet, daß sie von Myeloblasten bzw. Myelozyten abstammen. *Christian* und *Krjukoff* haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Myelomzellen von den Plasmazellen des Knochenmarkes abstammen.

Die Myelomzellen sind, abgesehen von Megakaryozyten, meist größer als die normalen Markzellen. Sie zeichnen sich durch das reichliche, im ge-

färbten Blutaussstrich intensiv basisch gefärbte Protoplasma aus. Ihre Ähnlichkeit mit den Plasmazellen des normalen Markes ist unverkennbar. Die Kerne sind jedoch in der Regel größer und das Kern-Plasma-Verhältnis zugunsten des Kernes verschoben. Das Kerngerüst ist lockerer und enthält oft Nukleolen. Deshalb werden die Myelomzellen zumeist nicht als Plasmazellen angesprochen. Nun findet man aber schon bei den verschiedenartigen Zuständen, die mit einer Vermehrung der Plasmazellen im Mark einhergehen, nicht selten in einzelnen dieser Elemente größere Kerne und auch schon ein weniger dichtes Chromatin — es sind einzelne dieser Zellen nicht ganz ausgereift. Bei der Durchsicht der Myelompräparate läßt sich ohneweiters erkennen, daß die Zellen hier nicht ausgereift sind.

Verfolgt man systematisch die Entwicklung dieser Zellen (Fig. 58—61), so findet man als jüngste Vorstufe eine noch wenig differenzierte Zelle von großer Ähnlichkeit mit anderen Stammzellen des blutbildenden Gewebes. Sie hat etwa die Größe eines Myeloblasten und wie dieser einen großen rundlichen Kern mit

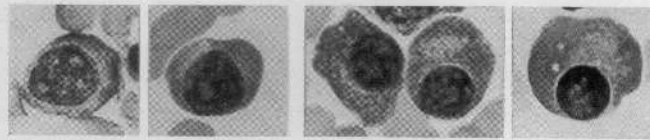


Fig. 58.

Fig. 59.

Fig. 60.

Fig. 61.

Fig. 58—61. Entwicklungsreihe der Plasmazellen.

noch zartem Chromatin, das eventuell mehrere nukleolenartige Aufhellungen enthält. Das Protoplasma ist noch verhältnismäßig schmal, intensiv basisch. Mit zunehmender Reifung verkleinert sich der Kern, das Plasma wird immer breiter, bleibt aber stark basophil und ungranuliert. Das Chromatingerüst wird im reifenden Kern immer kompakter, man erkennt dann in der Regel nur einen großen Nukleolus. Aus diesen halbreifen Formen entsteht dann die reife Plasmazelle mit kleinem exzentrischem Kern und dichter, oft radspeichenförmig angeordneter Chromatinstruktur, wie wir sie in jedem normalen Mark nachweisen können. Wir fassen deshalb die Myelomzelle als eine nicht ausgereifte Form der Plasmazelle auf.

In den von mir untersuchten Markpunktaten von Myelomen waren die Plasmazellen meist halbreif, doch waren die Unterschiede in der Reifung bei den einzelnen Fällen ganz beträchtlich. Neben weitgehend gereiften Zellen können ganz unreife vorkommen. Daraus mag sich die Annahme gemischtzelliger Myelome erklären, wie der Fall von *Klemperer*, der als lymphoblastisch-plasmazelluläres Myelom aufgefaßt wurde. Bei besonders hochgradiger Reifungsstörung ist die Verwechslung mit Myeloblasten naheliegend. Es ist bezeichnend, daß in vielen Fällen des Schrifttums die Autoren bezüglich der Zelldiagnostik unsicher zu sein scheinen.

Für die Beurteilung des Myeloms von Bedeutung scheint mir die Tatsache, daß in den Punktaten die Plasmazellen nicht etwa, wie bei Tumoren, vom Anbeginn an in größeren Verbänden beisammenliegen, sondern daß sie sich

inmitten der übrigen Markzellen zu vermehren beginnen, was wir ja auch an Knochenmarksschnitten nachweisen konnten. Erst mit zunehmender Proliferation überwuchern diese Zellen das übrige Markgewebe und schließen sich zu großen Verbänden zusammen. Da, ähnlich wie bei den Leukämien, in gewissen Stadien das myeloische Gewebe reaktiv vermehrt ist, in das mehr oder weniger Plasmazellen eingestreut sind, kann man auch dadurch zu der fälschlichen Annahme eines gemischtzelligen Myeloms gelangen. Dadurch und durch die von mir mit *Fleischhacker* nachgewiesene Tatsache, daß beim Myelom auch Metaplasien in der Leber u. a. vorkommen und gelegentlich auch diese Zellen ins Blut ausgeschwemmt werden, ergeben sich weitgehende Analogien mit Leukämien, und man kann hier, wie ich glaube, in ähnlichem Sinne von einer Systemerkrankung sprechen.

Ist nun die ausgiebige Vermehrung der Plasmazellen bei gleichzeitiger Störung der Reifung beweisend für das Myelom? Wie bereits ausgeführt wurde, finden wir eine Vermehrung der Plasmazellen bei verschiedenen Zuständen, wie Agranulozytose, chronisch entzündlichen Reaktionen, malignen Neoplasmen u. a. Im Vergleich zum Myelom bleiben jedoch hier die Befunde bescheiden, man findet die Plasmazellen nur im Ausmaß von mehreren Prozenten der Markzellen. In vereinzelt Fällen allerdings kann man bis zu 50% Plasmazellen und darüber finden, doch bleibt hier der Zellgehalt des Markes niedrig, die Plasmazellenmenge ist im Vergleich zum Myelom, wo eine gewaltige Zellvermehrung stattfindet, sehr bescheiden. Wichtig ist, daß bei diesen Zuständen die Zellen in der Regel sehr gut ausgereift und zum Unterschied vom Myelom unreife Plasmazellen nur sehr spärlich sind.

Es gibt Fälle mit diffuser plasmazellulärer Hyperplasie im Mark und ausgiebigen Metaplasien in der Leber und anderen, bei mehr oder weniger starker Ausschwemmung dieser Zellen ins Blut. Solche Fälle werden als Plasmazellenleukämie aufgefaßt. Ich hatte Gelegenheit, zwei zu untersuchen. Es bestand eine Leber- und Milzschwellung, eine unbedeutende Lymphknotenschwellung, fortschreitende Anämie und Thrombopenie. Die wiederholt durchgeführte Sternalpunktion ergab bei zellarmen Präparaten immer ein Überwiegen der Plasmazellen, die hier eine deutlich bessere Reifung zeigten als beim Myelom. In dem einen Falle, der übrigens die schlechtere Zellreifung hatte, waren geringe Knochendestruktionen nachweisbar. Man kann, wie ich glaube, auf Grund dieser Tatsachen annehmen, daß Myelom und Plasmazellenleukämie nur Varianten ein und desselben Krankheitsvorganges sind.

Pseudoleukämien und leukämoide Reaktionen.

Lymphogranulomatose.

Bei Lymphogranulomatose wird bei Autopsien das Knochenmark in einem hohen Prozentsatz der Fälle mitbeteiligt gefunden. Man müßte demnach erwarten, daß die Knochenmarkspunktion öfters lymphogranulomatöses Gewebe zutage fördert. Bisher liegen nur spärliche Mitteilungen über das Knochenmarksbild dieser Krankheit vor. *Damashuk* fand in einem Falle eine Vermehrung von histio-

zytären Zellen, die er als Lymphogranulomzellen auffaßte, in einem anderen Falle eine Vermehrung von Myeloblasten. Bei der Durchsicht dieser Arbeit gewinnt man allerdings den Eindruck, daß *Damashek* nicht Lymphogranulomzellen selbst, sondern pathologische myeloische Zellen, wie sie beim Lymphogranulom gefunden werden (s. später), vor sich gehabt hat. *Rohr* und *Hegglin* haben, wie ich glaube in postmortalen Präparaten, eigenartige Zellen gesehen, die vielleicht *Sternbergschen* Riesenzellen entsprechen.

Man muß sich zunächst ins klare kommen, welche Zellformen überhaupt auf eine Lymphogranulomatose hinweisen. Nach den Angaben des pathologisch-histologischen Schrifttums sind am Aufbau der Lymphogranulomatose, die zu- meist als ein spezifisches Granulationsgewebe oder als Retikuloze aufgefaßt wird, ganz verschiedene Zellformen mitbeteiligt: neben fibroblastischen Zellen besonders endotheliale Formen, Retikulumzellen, Plasmazellen, *Sternbergsche* Riesenzellen, Leukozyten, besonders Eosinophile, und schließlich noch Reste des lymphatischen Gewebes. Demnach wären die Aussichten für einen kennzeichnenden

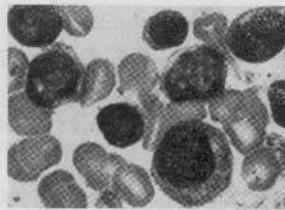


Fig. 62. Lymphogranulomatose, Lymphknotenpunktat im Frühstadium.

Zellbefund im Sternalmark nicht sehr günstig. Um darüber ein Bild zu bekommen, habe ich mit *Fleischhacker* Abklatschpräparate von probeexzidierten Lymphknoten und auch Lymphknotenpunktate auf das vorhandene Zellmaterial untersucht. Lymphknotenpunktionen wurden übrigens schon vorher von *Hirschfeld*, *Schilling* u. a. durchgeführt. In unseren Präparaten fanden wir nun, daß der Aufbau des lymphogranulomatösen Gewebes durchaus nicht so vielfältig ist, wie man nach obigem erwarten müßte. In einer bisnun ganzen Reihe von histologisch gesicherten Fällen konnten wir einen eigenartigen Zelltypus nachweisen. Die Größen- und Formverschiedenheiten der Zellen bis hinauf zu den Riesenzellen sind durch die verschiedenen Stadien des Entwicklungsganges ein und derselben Zellform gegeben. Im Frühstadium enthalten die erkrankten Lymphknoten noch Lymphozyten, beträchtlich vermehrte Lymphoblasten und daneben Übergänge zu größeren unreifen Formen (Fig. 62). Im späteren Stadium überwogen diese letzteren, die sich dann bis zu auffällig großen, protoplasmareichen Zellen entwickelt hatten (Fig. 63). Das Plasma nahm eine intensiv grünlichblaue Farbe an, war etwas schollig und häufig vakuolisiert. Die Kerne wurden ebenfalls größer, das Chromatin wurde mit zunehmender Veränderung sehr locker, es waren ein oder mehrere Nukleolen vorhanden, und die Kerne wurden immer stärker und häufiger gebuchtet und gelappt. Auf der Höhe dieser Entwicklung erreichen die Zellen eine imposante Größe (30μ und darüber), und sie entsprachen in allen Eigenheiten den *Sternbergschen* Riesenzellen (Fig. 64). Es

mehrten sich dann immer mehr die Zeichen von Zelldegeneration, wie die erwähnte Vakuolisierung. Dieser Entwicklungsgang war nicht in allen Zellen gleich weit vorgeschritten, so daß sich daraus mitunter eine stärkere Polymorphie des Zellbildes ergab. Diese Zellen beherrschten durch ihre Überzahl das Bild, die vorhandenen Plasmazellen, Retikulumzellen und Leukozyten traten daneben sehr zurück. In den Präparaten von älteren, vorher schon bestrahlten Lymphknoten waren eventuell reichlich Fibroblasten vorhanden. Alle diese Zellformen bilden hier offenbar nur eine unspezifische Begleitreaktion.

Es scheint demnach, daß im Beginn die Lymphogranulomatose mit einer Reaktion des lymphatischen Gewebes mit lymphozytär-lymphoblastischer Hyperplasie einsetzt, an die sich eine eigenartige, vielleicht für die Lymphogranulo-



Fig. 63. Lymphogranulomzellen.



Fig. 64. Sternbergsche Riesenzelle.

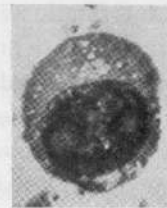


Fig. 65. Lymphogranulomzelle im Sternalpunktat.

matose spezifische abwegige Entwicklung des lymphatischen Gewebes in der Richtung der beschriebenen Lymphogranulomzellen und schließlich der Sternbergschen Riesenzellen anschließt. Es ist nicht möglich, in diesem Rahmen weiter auf diese Dinge einzugehen, für die Sternalpunktion ergibt sich daraus, daß es tatsächlich eine Zellform oder, besser gesagt, eine Abart des Lymphoblasten gibt, die für die Lymphogranulomatose charakteristisch ist. In der Folge wird sie kurz als Lymphogranulomzelle bezeichnet werden.

Bei der Durchsicht der Sternalpunktate von Lymphogranulomatose konnte ich tatsächlich in den Ausstrichen in allerdings bescheidener Zahl eindeutige Lymphogranulomzellen nachweisen (Fig. 65, Taf. 1, 16). In mehreren Fällen war nur eine auffällige Unreife eines Teiles der lymphatischen Zellen und verhältnismäßig viele Lymphoblasten nachweisbar. Es besteht also die Möglichkeit, aus dem Knochenmarksbild die Lymphogranulomatose zu erkennen oder zumindest Anhaltspunkte für die Annahme einer solchen zu gewinnen.

Abgesehen von diesem, wie mir scheint, spezifischen Zellbefund gibt es im Knochenmark bei Lymphogranulomatose noch eine Reihe von Veränderungen, die allerdings nicht in allen Fällen gleichartig sind und offenbar hauptsächlich mit der Verlaufsform und der Reaktionsfähigkeit des Kranken zusammenhängen. Zumeist ist der Zellgehalt der Präparate mäßig bis stark erhöht. Bei bestrahlten Fällen und im Spätstadium überhaupt kann er unter gleichzeitiger Zunahme des Fettgehaltes allerdings auch erniedrigt sein. Vermehrt sind hauptsächlich die

granulierten Leukozyten, deren Reifung sich bei rascher Progredienz verschlechtert; die Myelozyten und Promyelozytenwerte steigen an. Toxisch verstärkte Granulation und auch Kernschädigungen sind häufig. Insbesondere sieht man abnorm gelappte Myelozyten und auch Promyelozyten, auf die schon *Tempka* hingewiesen hat. Es ist wahrscheinlich, daß die von *Damashek* beschriebenen Lymphogranulomzellen nur derartige pathologisch geformte myeloische Zellen waren.

Pfeiffersches Drüsenfieber.

In zwei typischen Fällen von Drüsenfieber, mit Ausschwemmung der plasmareichen großen lymphoiden Zellen mit oft monozytenähnlichen Kernen, mit Schwellung der Lymphknoten und Milz und entzündlichen Reaktionen an den Rachenorganen, fand ich die Drüsenfieberzellen im Markausstrich nur in einem Ausmaß, die der Blutbeimengung entsprechen dürfte. Die typischen Plasmazellen des Markes waren mit über 2% deutlich vermehrt; da auch die Retikulumzellen und Granulozyten bei gleichzeitiger Linksverschiebung zahlreicher waren, entsprach das Knochenmarksbild einer Markreaktion, wie sie bei anderen fieberhaften Entzündungsprozessen angetroffen werden kann. Demgegenüber verzeichnet *Freeman* im Mark eine starke Vermehrung der Lymphozyten und *Markoff* eine lymphozytär-plasmazelluläre Reaktion. *Henning* und *Schulten* vermissen eine charakteristische Markreaktion.

Gaucher-Schlagenhaufersche Splenomegalie.

(Fig. 66, 67, Taf. 1, 11.)

Diese mit mächtigen Milztumoren, Anämie, eventuell Leukopenie und Thrombopenie einhergehende Krankheit ist durch die in Leber, Milz und Knochenmark in großen Mengen vorhandenen, mit Lipoid gespeicherten Reti-



Fig. 66. Zweikernige Speicherzelle bei Gaucher.

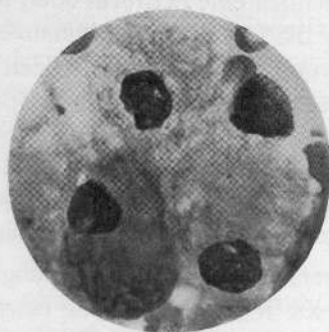


Fig. 67. Gruppe von Gaucher-Zellen.

kulumzellen gekennzeichnet. Mit Hilfe der Sternalpunktion gelingt es, diese Zellen nachzuweisen und damit die nicht immer leichte Diagnose sicherzustellen. Ich konnte in drei Fällen ein positives Resultat erzielen. Einzelbeobachtungen liegen vor von *Barcharsch* und *Gurin*, *Löwinger*, *Pittaluga* und *Rof*, *Sokolowski*.

In meinen Beobachtungen war die Kortikalis dünn, das Mark leicht zu aspirieren, die Ausstriche waren zellreich. Verstreut und in kleinen Häufchen liegend konnte man bei Durchsicht mit einer kleinen Trockenvergrößerung schon die auffällig großen Zellen leicht auffinden. Sie hatten bis über $40\ \mu$ im Durchmesser. Der übermäßig breite Protoplasmaleib ist gegen die Umgebung oft unscharf begrenzt, färbt sich nur schwach basisch blau an. Nur jüngere Zellen, die meist kleiner sind, haben intensiver blaues Protoplasma. Auffällig wirkt der Zelleib durch das ganz eigenartig zerknitterte Aussehen, das an zerdrücktes Seidenpapier erinnert. Das Plasma ist von zahlreichen Falten und Knittern durchzogen, die deutlich größere und kleinere Hohlräume umschließen. Das darin enthaltene Lipoid ist in den gefärbten Ausstrichen als solches nicht mehr erkennbar. Der Kern ist klein, pyknotisch, exzentrisch gelegen, das Chromatin in groben unregelmäßigen Zügen angeordnet. Zwei- und mehrkernige Zellen sind nicht selten. Ihrer Herkunft nach werden diese *Gaucher*-Zellen als Retikulumzellen aufgefaßt. Da die Zellen oft nur an einzelnen Stellen der Präparate liegen, ist deren sorgfältige Durchmusterung mit einer kleinen Vergrößerung unbedingt erforderlich.

Thrombopenische Purpura.

In den von mir untersuchten 17 Fällen von thrombopenischer Purpura waren die Megakaryozyten erhalten, in der Mehrzahl der Fälle sogar deutlich bis sehr stark vermehrt, wobei die chronisch verlaufenden Fälle in der Regel die höheren Werte, die akuten die niedrigeren hatten (s. auch *Beiglböck*). In rein quantitativer Hinsicht sind also die Vorbedingungen für eine zumindest normale Thrombopoese gegeben. Es mußte daher das Hauptaugenmerk auf die Beschaffenheit der



Fig. 68. Megakaryozyten bei Thrombopenie.



Fig. 69. Megakaryozyt mit Plättchenabschnürung.

Zellen gerichtet werden, da ja *Frank* und *Seeliger* u. a. die Schädigung der Megakaryozyten als die Ursache der Thrombopenie ansehen. Degenerierte und schwerwiegend geschädigte Megakaryozyten konnte ich bei essentieller Thrombopenie in nennenswerter Zahl nicht antreffen. Als ein wichtiges Kennzeichen der Zellschädigung sehen die genannten Autoren das Fehlen der azurophilen Granulation im Protoplasma an. Dazu ist zu bemerken, daß die Körnelung des Protoplasmas erst in einem gewissen Reifungszustand der Zellen auftritt. Die jüngsten Vorstufen der Knochenmarksriesenzellen, die Megakaryoblasten, haben in der Regel noch ein ungranuliertes, meist auch noch ein schmales und ziemlich

intensiv basisches Protoplasma (Fig. 4—6, Taf. 1, 13, 14). Sie nähern sich in ihrem Aussehen überhaupt den anderen noch wenig differenzierten Stammzellen des blutbildenden Markes und haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Myeloblasten. Sie sind noch verhältnismäßig klein, haben einen rundlichen Kern mit noch lockerem Chromatin und das erwähnte schmale ungranulierte Plasma. Im Verlaufe der Reifung wird das Plasma immer breiter, weniger basisch und bekommt allmählich eine zunächst gleichmäßig verteilte mattrote Körnelung (Fig. 7, 68), die sich dann vor Abschnürung der Plättchen zu kleinen Häufchen anordnet. Die Abschnürung der Plättchen ist normalerweise nur selten zu beobachten (Fig. 69). *Rohr* und *Koller* meinen, daß die Plättchenbildung schließlich durch einen explosiven Zerfall des Plasmas plötzlich stattfindet.

Man findet bei den Thrombopenien, meiner Beobachtung nach häufiger bei den chronisch verlaufenden als bei den akuten, ungranulierte Megakaryozyten, doch besteht keine Veranlassung, diese Zellen als degeneriert oder geschädigt zu



Fig. 70. Megakaryozyt mit Abschnürung von Riesenplättchen.

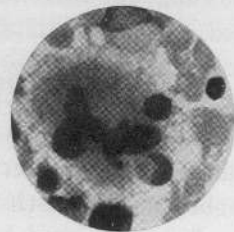


Fig. 71. Geschädigter Megakaryozyt.

bezeichnen. Es sind dies nicht voll ausgereifte Formen, wie man sie unter anderm auch bei myeloischer Leukämie oft in vermehrter Zahl antreffen kann, bei welcher die Thrombozytenzahl im Blut sogar vermehrt ist. Es ist aber immerhin damit zu rechnen, daß bei Verschlechterung der Reifung der Riesenzellen die Thrombopoese vermindert wird. Man sieht aber zumeist noch genügend reife Zellen, und in manchen Fällen hat man sogar den Eindruck einer gesteigerten Thrombopoese.

Meine Befunde sprechen gegen die Auffassung, daß die einfache essentielle Thrombopenie, und anscheinend gilt dies auch für viele Fälle symptomatischer Thrombopenie, nur die Folge einer krankhaften Veränderung, insbesondere einer degenerativen Schädigung der Megakaryozyten ist. Auch die Abschnürung von Riesenplättchen, wie ich sie bei der Thrombopenie beobachten konnte (Fig. 70), ist nicht als Zeichen einer Degeneration, sondern eher einer Überbeanspruchung zu werten, da man sie auch bei Zuständen beobachten kann, die mit einer vermehrten Plättchenbildung einhergehen, wie z. B. bei stark regenerierenden Blutungsanämien.

Es gibt sicherlich auch Zustände mit Megakaryozytenschädigung und Degeneration, die zu Thrombopenie führen. Beim Typhus konnte ich z. B. schwere degenerative Veränderung mit Vakuolisierung des Plasmas und Kernveränderungen beobachten (Fig. 71), und es gibt unzweifelhaft auch Thrombopenien

durch Schwund der Megakaryozyten im Mark, wie z. B. bei akuten Leukämien und aplastischer Anämie.

Reifungsstörung, Schwund und degenerative Schädigungen der Megakaryozyten können die Ursache von Thrombopenien bilden. Bei den einfachen essentiellen Thrombopenien ist jedoch im Mark die Zahl dieser Zellen meist ausreichend oder sogar stark vermehrt. Neben unreifen, noch nicht plättchenbildenden Zellen sind auch reife leistungsfähige Zellen und auch solche mit überstürzter Plättchenbildung nachweisbar. Man muß also bei diesen Zuständen noch nach anderweitigen Ursachen, vor allem nach vermehrtem Plättchenverbrauch, suchen (*Klima*).

Tumoren im Knochenmark.

Tumorartiges Wachstum des blutbildenden Gewebes ist bei Leukämien (Chlorom) nicht allzuselten und kommt insbesondere beim multiplen Myelom vor. Das Knochenmarksbild dieser Zustände wurde bereits besprochen. Hier sollen nur die Zellbilder bei Metastasen maligner Tumoren im Mark beschrieben werden. Knochenmarksmetastasen können bereits ausgedehnt vorhanden sein, bevor noch der vielleicht sehr kleine Primärtumor manifest wird. Solche Fälle verlaufen unter dem Bilde einer schweren Krankheit des blutbildenden Gewebes, das ja durch die wuchernden Geschwulstmassen erdrückt wird, wodurch eine Aplasie des Markes mit schwerster Anämie, Thrombopenie und Leukopenie vorge täuscht wird. Das Bild ist zumeist weder aus dem klinischen noch aus dem hämatologischen Befund zu klären, so daß schon aus diesem Grunde die Sternalpunktion durchgeführt wird.

Da die Metastasen in der Regel sehr solide Gewebsmassen im Markraum bilden, ist dabei die Aspiration bei der Punktion sehr schwierig und die Zahl der negativen Befunde verhältnismäßig hoch. Doch spricht auch die wiederholt negative Punktion an sich schon für schwerwiegende Veränderungen im Markraum (*Jagić und Klima*). Mit zunehmender Erfahrung kommt man aber doch oft zu positiven Zellbefunden. Man muß sich gewöhnen, energisch mit einer großen Spritze wiederholt zu aspirieren und die in der Nadel befindlichen, oft nur sehr kleinen Gewebsbröckeln für die Ausstriche zu verwenden. Da in den Präparaten mitunter nur vereinzelte kleine Gewebsflocken vorhanden sind, muß man die Ausstriche sorgfältig mit einer kleinen Trockenvergrößerung danach absuchen. Damit gelang es, eine ganze Anzahl von positiven Befunden zu erheben (*Fleischhacker und Klima*). *Rohr und Hegglin*, die systematisch alle Kranken mit malignen Tumoren untersuchten, verzeichnen sogar einen recht hohen Prozentsatz. Unter 74 Fällen konnten sie 10mal einen positiven Befund erheben. *Päscher* hat gefunden, daß Tumormetastasen besonders häufig im Manubrium sterni vorkommen, so daß man in Verdachtsfällen immer hier punktieren sollte.

Für die Verwertung der positiven Befunde ist die Frage von entscheidender Bedeutung, ob die Tumorzellen an ihren morphologischen Merkmalen eindeutig als solche erkennbar sind. Darüber wurde schon viel diskutiert, da ja der Kliniker bemüht ist, aus dem Sputum, aus Exsudaten u. a. Tumorzellen nachzuweisen (*Hirschfeld, Quensel, Zudek u. a.*). Auf Grund der Erfahrungen mit der Markpunktion glaube ich dies ebenso wie *Rohr und Hegglin* bejahen zu dürfen. In den

Ausstrichen erwecken die Tumorzellen den Eindruck von markfremden Elementen. Sie sind schon dadurch auffällig, daß sie zumeist in Zellverbänden beisammenliegen, und auch die einzeln liegenden Zellen sind oft unregelmäßig begrenzt, als wären sie aus einem Gewebsverband herausgerissen. Ansonsten findet man aus gleichartigen Zellen aufgebaute größere Gewebsflocken nur bei rasch proliferierenden Leukämien, eventuell noch bei gewissen erythroblastischen Hyperplasien.

Die morphologischen Merkmale ergeben ebenfalls Hinweise dafür, daß die Zellen einem überstürzt wachsenden degenerierten Gewebe angehören. Die Zellen (Fig. 72, Taf. 1, 15) sind durchwegs unreif und lassen reichlich Unregelmäßigkeiten und Degenerationszeichen erkennen. Das Protoplasma-Kernverhältnis schwankt stark. Zumeist überwiegt weitgehend die Kernmasse. Es kommen Riesenkern vor, doch wechselt die Kerngröße stark. Die Kernform ist rundlich, Kerbung und Lappung ist jedoch häufig. Absprengung größerer oder kleinerer Kern-



Fig. 72. Gruppe von Karzinomzellen.

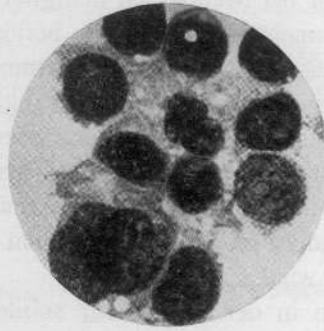


Fig. 73. Gruppe von Sarkomzellen.



Fig. 74. Vielkernige Sarkomriesenzelle.

partien oder granulaartige Einsprengungen im Plasma sind nicht selten. Das Kerngerüst ist sehr locker in Form eines gröberen knitterigen Fädenwerkes, das sich von der fast farblosen Grundsubstanz scharf abhebt. Es sind oft zahlreiche kleine oder einzelne große plumpe Nukleolen vorhanden, die durch ihre bläuliche Farbe auffallen. Die hohe Nukleolenzahl wird als charakteristisch für Tumorzellen angesehen (*Quensel, Zadek u. a.*). Das Protoplasma hat eine stumpfe blaue Farbe, ist oft etwas schollig und häufig ebenso wie der Kern vakuolisiert. Zweikernige Zellen sind nicht selten, Mitosen in einzelnen Fällen sehr häufig, oft sehr unregelmäßig gestaltet. Die Zellgröße schwankt in weiten Grenzen. Meine Fälle, Bronchuskarzinome, Prostatakarzinome und solche unbekannter Herkunft, waren durchwegs großzellig mit Durchmessern bis über 30 μ . *Rohr* und *Hegglin* unterscheiden einen groß- und einen kleinzelligen Typus. Der kleinzellige Typus soll eine wesentlich geringere Kernpolymorphie haben. Hierbei sind die Zellen oft nacktkernig oder haben nur einen schmalen Plasmasaum. Sie sollen große Ähnlichkeit mit den Retikulumzellen haben. Zellen solcher Art habe ich bei einem Fall mit Sarkometastasen im Mark gefunden, wo zufolge der gleichen Abstammung die Ähnlichkeit mit Retikulumzellen nicht weiter auffällig war (Fig. 73, Taf. 1, 12). Allerdings waren die Zellen nicht immer klein und

gleichförmig, insbesondere waren auch mehrkernige und selbst vielkernige Riesenzellen vorhanden (Fig. 74). Ein zweiter Fall mit ganz ähnlichen Zellen mit Zellphagozytose konnte nicht weiter geklärt werden. Ich habe den Eindruck gewonnen, daß es sich hier um morphologische Unterschiede zwischen Karzinom- und Sarkomzellen handelt, die vielleicht bei größerer Erfahrung differentialdiagnostisch verwertbar sein könnten.

Abgesehen von den Tumorzellen waren die Punktate meist auffällig arm an Knochenmarkszellen, doch waren mitunter die Tumorzellen nur in bescheidener Zahl zwischen den Markzellen verstreut auffindbar.

Schrifttum: *Amprino* u. *Penati*, Klin. Wschr. 1935, 131. — *Arinkin*, Fol. Haematol. 38, 233 (1929). — *Arjeff*, Fol. Haematol. 45, 55 (1931). — *Banti*, Zbl. Path. u. path. Anat. 15 (1904). — *Buntz*, zit. *Schilling*, Hdb. norm. u. path. Physiol. VI/2 (1928). — *Barcharsch* u. *Gurin*, Fol. Haematol. 45, 43 (1931). — *Barta*, Fol. Haematol. 47 (1932). 50 (1933). — *Beiglböck*, Zschr. klin. Med. 131 (1937). — *Bizzozero* u. *Torre*, Virch. Arch. 95 (1884). — *Benzler*, zit. *Schilling*, Hdb. norm. u. path. Physiol. VI/2 (1928). — *Christian* u. *Krjukoff*, Bost. med. J. 1908. — *Cohen*, Sang 7, 936 (1933). — *Custer*, Amer. J. med. Sci. 189, 507 (1935). — *Damashek*, Amer. J. med. Sci. 190, 617 (1935); Fol. Haematol. 49, 64 (1933). — *Darling*, *Parker jr.* u. *Jackson jr.*, Amer. J. Path. 12, 1 (1936). — *Decastello*, Wien. Arch. inn. Med. 11 (1925); Wien. klin. Wschr. 1935, 282. — *Ehrlich* u. *Lazarus*, Die Anämie. 1909. — *Ellermann*, Virch. Arch. 228 (1920). — *Escudero* u. *Varela*, ref. Fol. Haematol. 53, 96 (1934). — *Fellinger* u. *Klima*, Zschr. klin. Med. 126 (1934). — *Ferrata* u. *Negreiros*, Virch. Arch. 215, 77 (1914); Arch. ital. biol. 66 (1916). — *Ferrata* u. *Storti*, Münch. med. Wschr. 1937, 363. — *Fleischhacker* u. *Klima*, Zschr. klin. Med. 129 (1935); Fol. Haematol. 56, 5 (1936); Münch. med. Wschr. 1935, 2051; 1937, 661. — *Frank*, In Schittenhelms Handbuch Krankheiten des Blutes. 1925. Neue Dtsch. Klin. 4 (1930). — *Freeman*, Amer. J. med. Assoc. 106, 1888 (1936). — *Gertlach*, Münch. med. Wschr. 1932, 1101. — *Ghedini*, Wien. klin. Wschr. 1910, 1840; 1911, 284. — *Grohe*, Berl. klin. Wschr. 1881, 648. — *Gross*, Dtsch. Arch. klin. Med. 177, 461. — *Di Guglielmo*, Haematolog. 1926. — *Heilbrun*, J. Amer. med. Assoc. 107, 27 (1936). — *Helly*, Zieglers Beitr. path. Anat. 49 (1910); Handbuch Henke-Lubarsch 1/2 (1927). — *Henning*, Dtsch. med. Wschr. 1935, 1543; Dtsch. Arch. klin. Med. 178 (1936). — *Henning* u. *Korth*, Klin. Wschr. 1934, 1219. — *Henschen* u. *Jezler*, Zschr. klin. Med. 128, 343 (1935). — *Hirschfeld*, Zschr. Krebsforsch. 16 (1917); Blutkrankheiten. 2. Aufl. (1928). — *Holmes* u. *Broun*, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30, 1306 (1933). — *Jagić* u. *Klima*, Blutkrankheiten. 1934. Wien. klin. Wschr. 1935, 282; 1937, Nr. 11. — *Klemperer*, Zieglers Beitr. path. Anat. 67 (1920). — *Klima*, Wien. Arch. 26 (1935); Klin. Wschr. 1936, 935. — *Klima* u. *Rosegger*, Klin. Wschr. 1935, 541. — *Klima* u. *Seyfried*, Med. Klin. 1937, Nr. 12; Klin. Wschr. 1937, 422; Wien. Arch. inn. Med. 30 (1937); Fol. Haematol. 1937 (im Druck). — *Lehndorff*, Erg. inn. Med. 50 (1936). — *Löwinger*, Fol. Haematol. 53, 126 (1935). — *Markoff*, Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 113 (1936). — *Maximow*, zit. *Schilling*, Hdb. norm. u. path. Physiol. VI/2 (1928). — *Merve*, Fol. Haematol. 55 (1936). — *Naegeli*, Blutkrankheiten. 1931. Wien. klin. Wschr. 1935; Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935; Dtsch. med. Wschr. 1936; Differentialdiag. inn. Med. 1936. — *Nordenson*, Studies on bone marrow. Stockholm 1935. — *Pappenheim*, zit. *Schilling*, Hdb. norm. u. path. Physiol. VI/2 (1928). — *Pässler*, Beitr. path. Anat. 87, 659 (1931). — *Pittaluga* u. *Roß*, Fol. Haematol. 46, 299 (1932). — *Plum*, Ugeskr. Laeg. 1936, 91 (Kongreßzbl. 85, 310). — *Quensel*, Act. med. Scand. 68, 427 (1928). — *Reich*, J. Labor. a. clin. Med. 20, 286 (1934). — *Reitano*, Haematolog. 2 (1921). — *Rhoads* u. *Castle*, Amer. J. Path. 9, 813 (1933). — *Rohr*, Neue dtsch. Klin., 4. Erg.-Bd. (1936); Fol. Haematol. 55, 305 (1936). — *Rohr* u. *Hegglin*, Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 61 (1936). — *Rohr* u. *Koller*, Klin. Wschr. 1936, 1549. — *Sabrazes* u. *Saric*, Agranulocytoses. 1935. — *Schilling*, Hdb. norm. u. pathol. Physiol. VI/2 (1928); Med. Welt 1937. — *Schulten*, Münch. med. Wschr. 1936, 642; Die Sternaln punktion. 1937. — *Schulten* u. *Malamos*, Klin. Wschr. 1932, 1338. — *Schultz*, Dtsch. med. Wschr. 1922; Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1935. — *Schur* u. *Loewy*, Zschr. klin. Med. 40, 412 (1900). — *Seeliger*, Klin. Wschr. 1924, 731. — *Sege-*

Erklärung zu Tafel 1

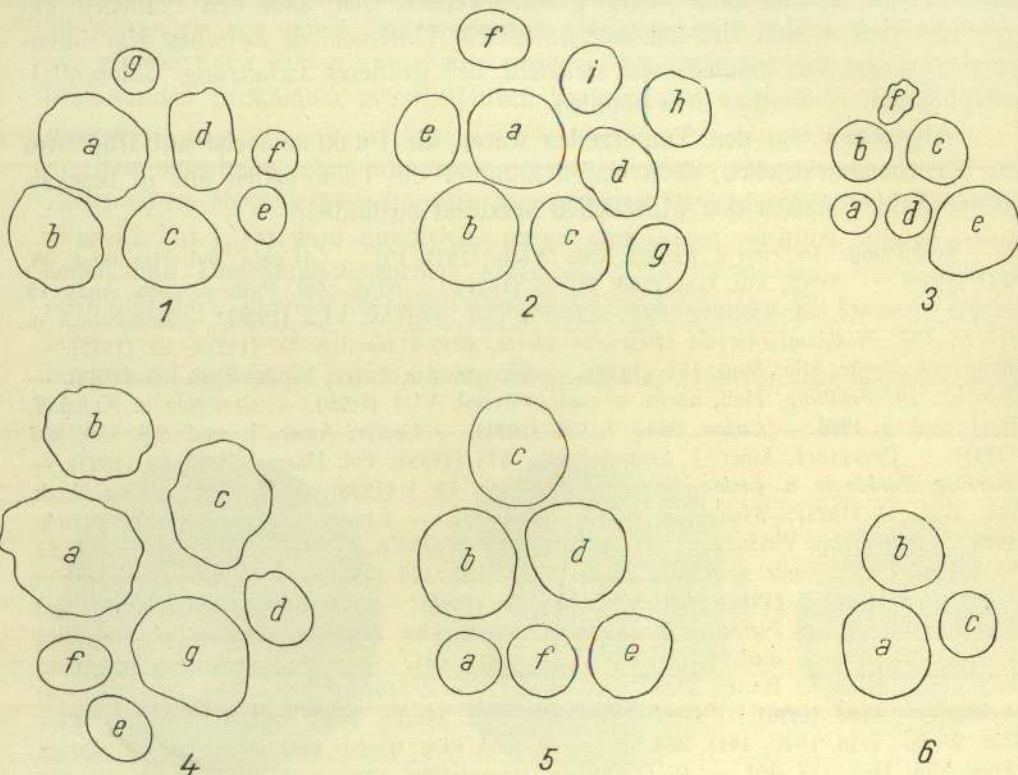


Fig. 1

- a Proerythroblast
- b, c, d, Makroblasten
- e Normoblast
- f Normoblast mit Kernzerfall
- g Erythrozyt

Fig. 2

- a Myeloblast
- b Promyelozyt
- c Neutrophiler Myelozyt
- d Eosinophiler Myelozyt
- e Neutrophiler Metamyelozyt (Jugendform)
- f Neutrophiler Unsegmentierter (Stabkerniger)
- g Neutrophiler Segmentierter
- h Eosinophiler (Segmentierter)
- i Basophiler (Mastzelle)

Fig. 3

- a, b Lymphozyten
- c Lymphoblast
- d Rieder-Form
- e Plasmareicher Lymphozyt bei Drüsenfieber
- f Gumprechtscher Kernschatten

Fig. 4

- a Unreifer Megaloblast (Promegaloblast)
- b, c, d halbreife Megaloblasten
- e reifer Megaloblast
- f Megalozyt
- g Megaloblastische Teilungsform

Fig. 5

- a Mikromyeloblast
- b Paramyeloblast
- c Myeloblastische Teilungsform
- d, e, f Reifungsformen bei (sub-) akuter Leukämie (e Monozyt)

Fig. 6

- a, b, c Promyelozyt, Metamyelozyt und Unsegmentierter mit toxischer Schädigung

Fig. 7

- Plasmazelle

Fig. 8

- Unreife Plasmazelle – Myelomzelle

Fig. 9

- Junge Retikulumzelle

Fig. 10

- Reife Retikulumzelle

Fig. 11

- Speicherzelle bei Gaucherscher Krankheit

Fig. 12

- Sarkomzelle

Fig. 13

- Reifer Megakaryozyt

Fig. 14

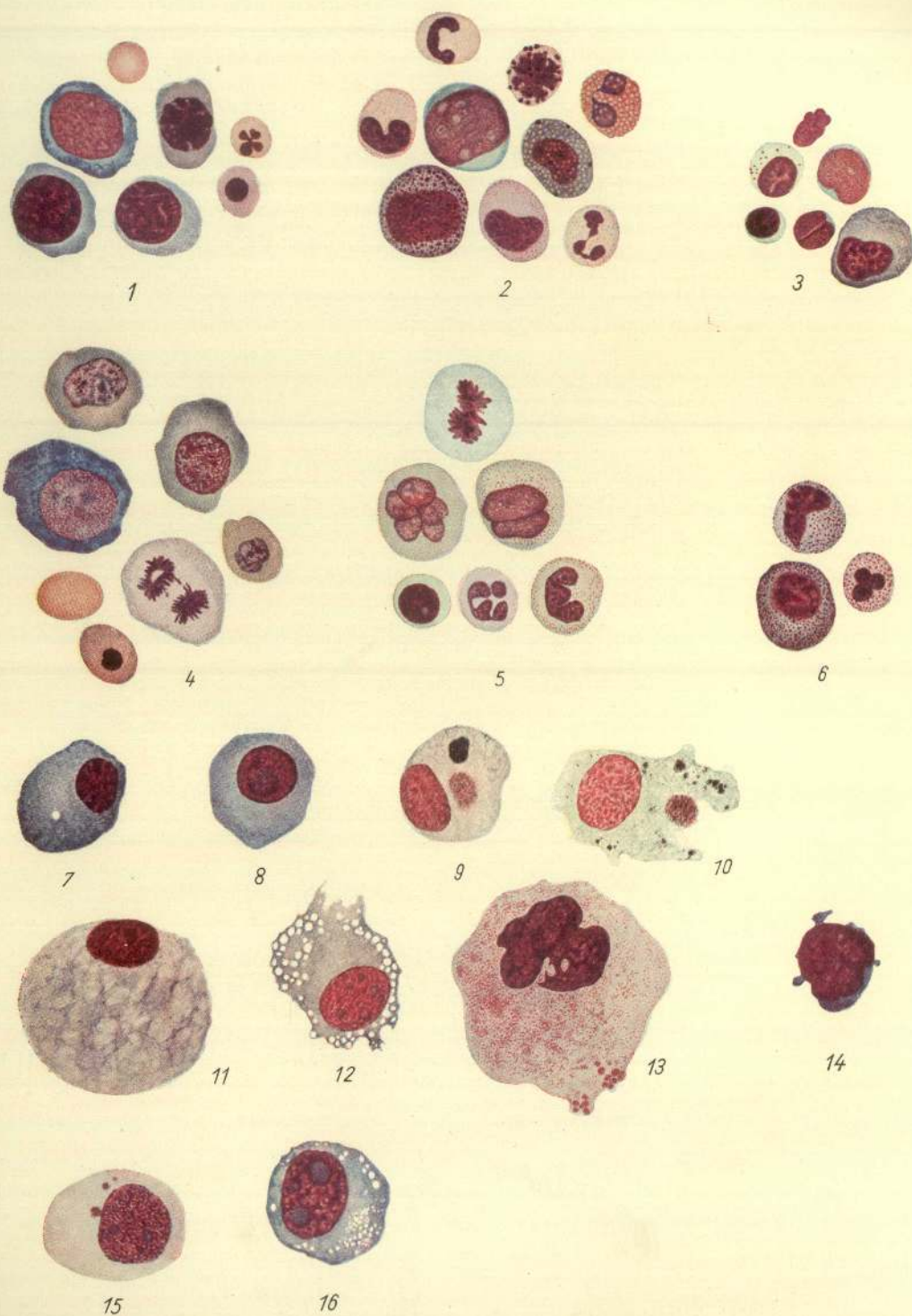
- Unreifer Megakaryozyt (Megakaryoblast)

Fig. 15

- Karzinomzelle

Fig. 16

- Lymphogranulomzelle





dahl, Act. med. Scand. Suppl. 64 (1935). — Seyfarth, Dtsch. med. Wschr. 1923, 180. — Sokolowski, Fol. Haematol. 46, 281 (1932). — Stahel, Dissert. 1936; zit. Rohr, N. dtsch Klin., 4. Erg.-Bd. — Stodtmeister, Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 159, 163 (1936). — Storti, Arch. zoolog. Ital. 21, 1935. — Strumia, Amer. J. med. Sci. 187 (1934). — Tempka, Wien. med. Wschr. 1932, 1935. — Tempka u. Braun, Fol. Haematol. 48 (1932). — Tillich, Klin. Wschr. 1936, 1101. — Töttermann, Finsk. Läk.-sällsk. Hdl. 77, 547 (1935); zit. Schulten, Sternalpunktion. 1937. — Türk, Wien. klin. Wschr. 1907. — Tuschinsky u. Kotlarensko, Fol. Haematol. 46, 235 (1932). — Wallgren, Virch. Arch. 232, 381 (1921). — Weiner u. Kaznelson, Fol. Haematol. 32, 233 (1926). — Willi, Die Leukosen im Kindesalter. 1936. — Williams, Ann. int. Med. 9, 1247 (1936). — Wright, Virch. Arch. 184 (1906); J. morphol. 1910. — Yamamoto, Virch. Arch. 258 (1925). — Young u. Osgood, Arch. int. Med. 55, 186 (1935). — Zadek, Erg. ges. Med. 10, 355 (1927); Hdb. Allg. Hämatol. 1 (1933). — Zadek u. Lichtenstein, Fol. Haematol. 45 (1931).

56278

Sachverzeichnis.

A	Seite		Seite
Abstammung der Blutzellen	15	Erythroblastische Hyperplasie	18, 21
Agranulozytose	39	Erythronien	10
— bei lymphatischer Leukämie	52	Erythroleukämien	18
Aleukie, hämorrhagische	20	Erythropoese, frühembryonale	22
Anämien	16	— Insuffizienz	17
— achylische Chlor-	19	— megaloblastische	22
— aplastische	20, 48	— Steigerung	17
— aregeneratorische	20		
— bei Bleivergiftung	29	F	
— Blutungs-	18	Färbung der Markausstriche	4
— Schwangerschafts-	27, 29	<i>Ferrata</i> -Zellen	9
— bei infektiös-toxischen Prozessen	29	Fettgehalt des Markes	6
— bei Leberzirrhose	30	Fettmark	29
— makrozytäre	27, 30	— bei Lymphogranulomatose	57
— bei malignen Neoplasmen	28, 61	Fettzellen	14
— perniziöse	22		
— bei Sprue	27	G	
— symptomatische	28	<i>Gaucher-Schlagenhaufersche</i> Spleno-	
Aplastisches Mark	16, 17	megalie	58
— — bei lymphatischer Leukämie	52	Gerinnungszeit des Markpunktates	6
— — bei myeloblastischer Leukämie	48	Gigantozyten	37, 49
Aregeneratorisches Mark	16, 17	Granulation, toxisch vergrößerte	37
Atrophie des Markes	20	Granulaverarmung	38
Ausstrichpräparate, Anfertigung	4	Graviditätsanämie	27, 29
B		H	
Bakteriologische Untersuchung	4	Hämorrhagische Diathese	5
<i>Bant</i> isches Syndrom	30	Hiatus leukaemicus	47
Bothriocephalusanämie	27	Histologischer Aufbau des Markes	7
		Histologische Untersuchung des Markes	4
C		<i>Howell-Jolly</i> -Körperchen	12, 17
Chloranämie, achylische	19	Hyperregeneratorisches Mark	16
Chlorose	19		
		I	
D		Ikterus, familiärer hämolytischer	27
Degenerative Linksverschiebung	37	— erworbener hämolytischer	28
Degenerative Zellschädigung	37, 44	— hämolytischer, bei lymphatischer Leuk-	
		ämie	52
E			
Entkernung der Erythroblasten	12	K	
Eosinophilie	36	Karzinomzellen	62
Erythroblasten	10	Kernlappung, abnorme	26, 37, 38, 49, 51, 58

	Seite		Seite
Kernverlust	12	Myelom, multiples	53
Kernzerfall	17	Myelomzellen	53
Knochenmarksbild, normales	7	Myelozyten	8
		Myelozytenmark	32, 38
L		— bei Agranulozytose	41
Leukopenie	31, 35	— bei Leukämie	44
Leukozytose	31, 35		
Linksverschiebung	35	N	
Lymphknotenpunktion	1, 56	Neutrophiles Zellmark	31
Lymphoblasten	51, 56, 57	Normoblasten	11
Lymphogranulomatose	55		
Lymphogranulomzellen	56	O	
Lymphozyten	10	Osteosklerose	5, 22, 46
Lymphozytenmark	50		
— bei Agranulozytose	42	P	
Leukämie, akute	47	Panmyelophthise	21, 48
— basophile	45	Paramyeloblasten	48, 49
— eosinophile	45	Pelgersche Kernanomalie	39
— lymphatische	50	Perniziöse Anämie	22
— — aleukämische	52	Pfeiffersches Drüsenfieber	58
— myeloische	44	Plasmazellen	10, 36
— — aleukämische und subleukämische	46	— Entwicklung	54
		— unreife beim Myelom	54
M		Plasmazellenleukämie	55
Makroblasten	11	Plättchenbildung	12
Makrozytäre Anämien	27, 30	Polychromasie	11, 12
Markzellen, normale	8	Polyglobulie	30
Megakaryoblasten	12, 59	Polyzythämie	30
Megakaryozyten	12	Proerythroblasten	10, 11
— im gefärbten Ausstrich	7	Promegaloblasten	23
— im Vitalpräparat	6	Promyelozyten	8
— Phagozytose	13	— granulaarme	38
— bei Thrombopenie	59, 60	Promyelozytenmark	31, 32, 38
— Vermehrung bei Blutungsanämie	18	— bei Agranulozytose	41
— — — myel. Leukämie	46	Pronormoblasten	11
Megaloblasten	22	Purpura, thrombopenische	59
Megaloblastische Umbildung	25		
Mesenchymzelle, undifferenzierte	15	R	
Metamyelozyten	9	Reaktionen der Erythropoese	16
Metastasen maligner Tumoren	22, 61	Rieder-Formen	48, 51
Mikromyeloblasten	48	Riesenstabkernige bei perniz. Anämie	26
Mitosewinkel	14	Riesenzellen s. Megakaryozyten.	
Modifikationen der Sternalpunktion	5	— megaloblastische	24
Monozyten	9	— Sarkom-	63
Monozytenleukämien	49	— Sternbergsche	56
Monozytose bei Agranulozytose	42	Retikulozytenkrise	25
Myeloblasten	8	Retikulumzellen	13, 36
Myeloblastenleukämie	47	— Phagozytose	13
Myeloblastenmark	21, 31, 47	— im Vitalpräparat	6
— bei Agranulozytose	42	— bei Gaucher	59
— bei chron. Myelose	46	— bei Lymphogranulomatose	57
Myeloblastische Reaktion	42, 50		
Myeloische Leukämie	44	S	
Myeloische Reaktion	47	Sarkomzellen	62
		Segmentkernige	9

	Seite		Seite
Sklerose des Sternums	3	Thrombozyten im Vitalpräparat	6
Spülung des Sternums	5	Trepanation der Tibia, des Sternums	1
Stabkernige	9	Tumormetastasen im Mark	22
Stammzellen	15	Tumorzellen im Mark	61
Sternbergsche Riesenzellen	56		
Supravitalpräparat	4, 6, 7	U	
T		Übersegmentierung bei perniz. Anämie	26
Tabelle der normalen Prozentwerte	16	Unsegmentierte	9
Technik der Sternalpunktion	2		
Teilungsformen	14	V	
— bei Leukämie	45	Vitalgranulierte	7
— megaloblastische	24	— Vermehrung	17
Thrombopenie	50		
— bei akuter Leukämie	48	Z	
— bei lymphatischer Leukämie	52	Zählung der Markzellen	6, 8
— bei malignen Tumoren	61	— — — Prozentzahlen	16
		Zellreichtum, Beurteilung	6

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin und Wien

„Der Atlas stellt eine vollständige Sammlung klinisch wichtiger und diagnostisch charakteristischer Blutbilder dar. Die Abbildungen sind ganz hervorragend. Es gibt bis jetzt im In- und Ausland keine Darstellung, die sich mit der zeichnerischen Wiedergabe der Blutbilder und ihrer prachtvollen Reproduktion messen könnte. Die Abbildungen geben in bisher unerreichter Weise das wieder, was an gut gefärbten Blutpräparaten im Mikroskop zu sehen ist. Der Text ist kurz und übersichtlich gehalten . . .“
(*Münchener med. Wochenschrift*)

Atlas der Blutkrankheiten

Von

Dr. Karl Schleip

und

Dr. Albert Alder

chem. Priv.-Doz. für innere Medizin an der Universität
Freiburg i. Br. und Chefarzt des Deutschen Kranken-
hauses in Konstantinopel

Priv.-Doz. für innere Medizin an der Universität Zürich
Chefarzt der medizinischen Abteilung des Kanton-
spitals Aarau

Dritte, neubearbeitete und ergänzte Auflage

Mit 119 farbigen Bildern

Lexikongröße. X und 191 Seiten. 1936

In Halbleder gebunden RM 50.—

★

Aus dem Vorwort zur dritten Auflage:

Jeder, der sich mit Hämatologie eingehender beschäftigt hat, wird die Schwierigkeit in der Beurteilung von Blutbildern erfahren haben, wenn nicht die Erkennung so zahlreicher, nur durch feinste Unterschiede in Gestalt und Färbung charakterisierter Zellformen ihm durch eine gute Abbildung erleichtert oder ermöglicht wird. Der Atlas soll daher eine möglichst vollständige Sammlung klinisch wichtiger und diagnostisch charakteristischer Blutbilder sein.

Als brauchbares Mittel für den Zweck des Atlas erschien die Darstellung von Blutbildern, die, wie bei der ersten Auflage, weder zusammengestellt noch schematisiert, ein Gesichtsfeld aus einem besonders charakteristischen Blutpräparat wiedergeben. Der Text wurde völlig umgestaltet, jedoch versucht, die übersichtliche, knappe Darstellung für den Gebrauch des Atlas am Mikroskop und beim klinischen Unterricht auch da innezuhalten, wo ein ausführlicher Text leichter und verlockender gewesen wäre. Ein Eingehen auf strittige Fragen und Polemik wurde vermieden.

In der Beurteilung der Knochenmarkspräparate, gewonnen durch Sternalpunktion, sehen wir eine wesentliche und zukunftsreiche Ergänzung der Hämatologie, haben daher einige Beispiele gebracht. Das Hauptgewicht der Neuauflage wurde wieder auf gute Abbildungen gelegt.

Handbuch der allgemeinen Hämatologie

Mit 520 Abbildungen im Text, 2 Tabellentafeln, 48 mehrfarbigen und 4 schwarzen Tafeln
Geheftet RM 200.—, in Halbleder gebunden RM 220.—

★

„... Als Ganzes betrachtet, ist das Werk ein eindrucksvolles Zeugnis deutschen Fleißes und fruchtbarer Arbeitsgemeinschaft. Man wird es ungern in klinischen Laboratorien missen. Findet doch Anfänger wie Vorgeschrittelte, mag er über dieses oder jenes Gebiet der Hämatologie arbeiten, eine Fülle von Tatsachen und literarischen Hinweisen. Wer diese große Hilfe richtig nützt, spart viel Mühe und Zeit und wird vor mancher vergeblichen Arbeit bewahrt. Ein gutes Sachverzeichnis erhöht Brauchbarkeit und Wert des Werkes.“

(Deutsche med. Wochenschrift)