

## XII.

# **Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) mit Kalkmetastasen in Lungen, Nieren und der Uterusschleimhaut.**

Von

C. Froboese,

Medizinalpraktikant.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Als ein Beitrag zum Studium des multiplen Myeloms sei über einen Fall berichtet, der unter der klinischen Diagnose Nierenentzündung im Berliner Pathologischen Institut während des Kriegessemesters 1915/16 zur Sektion kam und dessen histologische Untersuchung mir von Herrn Geheimrat Orth freundlichst überlassen wurde.

Der Krankengeschichte entnehme ich folgendes:

52j. Patientin, Familienanamnese o. B., außer früher überstandener Lungenentzündung und Bruchoperation stets gesund gewesen, 0 Abort, 11 Partus, seit 3 Jahren Klimax. — Seit Ostern 1915 dicke Füße, Rückenschmerzen. August 1915 Aufnahme ins Krankenhaus zu Neu-Strelitz: In der rechten Lendengegend ein gut faustgroßer, druckempfindlicher, scheinbar von der Niere ausgehender Tumor tastbar, Albumen +, reichlich Leukozyten. Die rechte Niere wurde exstirpiert, sie erwies sich als Stauungsniere mit starker Pyonephrose. Wunde heilte gut. — Pat. litt auch an Gebärmutterblutungen, im Curettement: keine Anhaltspunkte für Karzinom. September in sehr elendem Zustande auf eigenen Wunsch entlassen. 7. 10. 15 Aufnahme in die Charité: Schwellung und Schmerzen an den Füßen, Herzklopfen, Gesichtsfarbe gelblich-blaß, pastös. Mattigkeit. Diffuse Bronchitis. Stark, besonders nach links vergrößertes Herz. Puls beschleunigt, gespannt. Töne rein, paukend. Temperatur zwischen 36 und 37°. Urinmenge: 1000—1500, spez. Gewicht 1005—1010, Alb. +, Sediment o. B., auf Albumosen nicht untersucht. Blutbild nicht angefertigt. Am 11. 10. Exitus.

Sektion am 12. 10. 15 (827, 1915): Die an Stelle eines genauen Protokolls infolge Arbeitsüberlastung der Herren Obduzenten während der Kriegszeit vorläufig angenommene, etwas ausführlichere anatomische Diagnose lautete:

Operativer Defekt der rechten Niere und des obersten Ureterstückes, alte Operationsnarbe r. h. Große weiße, trübe linke Niere mit infarktähnlichem Herd in einem Markkegel. Leichte Hypertrophie beider Herzventrikel. Schweres Anasarka und schwerer Höhlenhydrops. Multiple, ziemlich große verkalkte Infarkte (?) in beiden Lungen. Totale Obliteration der rechten Pleurahöhle. Kompressionskollaps des l. Unterlappens infolge Transsudats. Tumordurchwachsung mit starkem Schwund der Knochensubstanz im Corpus sterni. Hochgradige allgemeine Osteoporose. Hämatopoetisches Mark im rechten Femur bei sehr blassem, zum Teil aus Fettgewebe bestehendem Mark in den Wirbelkörpern. Fettleber bei leichter Stauung und Schnürfurche, großer Gallenstein. Chronische Myometritis, große Portioerosion und verkalkter Herd in der Gegend des inneren Muttermundes. Eitrig-hämorrhagische Urozystitis. Schwere allgemeine Anämie, ziemlich starke Kachexie.

Da alsbald der Verdacht auf Myelom auftauchte, wurden die betreffenden veränderten Organe zur späteren mikroskopischen Untersuchung, ein Teil auch

als Museumspräparate konserviert. Leider mußte nachträglich auf eine Untersuchung der Schädelhöhle aus äußeren Gründen verzichtet werden. Es konnte nur noch die rechte Tibia aus der Leiche entfernt und sezirt werden.

Die Betrachtung der in Kaiserling III konservierten Museumspräparate gemeinsam mit den mir später von Herrn Dr. K. Koch liebenswürdigerweise gemachten Angaben über die ursprünglichen Verhältnisse — soweit er sich ihrer erinnern konnte — ermöglichen mir folgende protokollarische Schilderung der makroskopisch veränderten Organe:

Das Sternum zeigt vorn wie hinten eine Vorbuckelung, die auf der Mitte am stärksten ist und sich nach dem Manubrium, dem Processus xiphoideus sowie nach den Seiten hin annähernd gleichmäßig sanft verliert. Bei geringem Druck erscheint der Knochen leicht eindrückbar, man hat das Gefühl, als sei eine weiche Masse von einer derberen Membran überkleidet. Auf dem Durchschnitt sieht man eine spindelförmige Auftreibung des Sternum, deren stärkste Partie ca. 2,5 cm beträgt; das Mark ist von blutig-dunkelroter Farbe, weicher Konsistenz und wird von einer ca. 0,5 mm dicken Kompakta begrenzt.

Die Rippen lassen sich leicht zerbrechen, enthalten rotes Mark, bei starker Rarefizierung der Knochensubstanz.

Der rechte Femur hatte in voller Ausdehnung gleichmäßig rotes Knochenmark, welches nach einiger Zeit eine mehr graurote (pyoide) Farbe annahm. An dem konservierten Präparat fallen bei genauerer Betrachtung hier und da einige kleinere, mehr zirkumskripte Abschnitte auf, die aber sonst bezüglich ihrer Farbe und Konsistenz nichts Besonderes erkennen lassen. Die Kompakta des Knochens ist von normaler Dicke und zeigt auch sonst keine Abweichungen.

In der r. Tibia sieht man an vereinzelter Stellen rotes Mark.

Die untere Brust- und Lendenwirbelsäule erweist sich beim Absprengen mit dem Meißel von ungefähr torfartiger Konsistenz. Die Wirbelkörper enthalten sehr blasses, zum Teil aus Fettgewebe bestehendes Mark, nur an ganz vereinzelter Stellen sieht man kleine rote Herde von vielleicht Linsengröße, die nicht konturiert sind, sondern peripher ablassend in das umgebende hellere, gelbliche Mark übergehen.

Die linke Lunge zeigt im oberen Abschnitt des Oberlappens vorn und am unteren Teil des Unterlappens hinten je einen etwa haselnußgroßen harten Knoten, der über die sonst überall spiegelnde, glatte Pleura der Umgebung prominiert. Beim Durchschneiden hört man das Messer knirschen. Bei der Betastung sind die auf dem Durchschnitt grauweißen, nach der Mitte zu keilförmigen Herde absolut rau und von der Konsistenz etwa weichen Bimssteins.

Rechte Lunge: Zahlreiche pleuritische Verwachsungen. Derbe 1—2 mm dicke Pleuraschwiele am Mittel und Unterlappen. Im Oberlappen ein gut walnußgroßer, bis an die Pleura reichender, steinharter, kaum schneidbarer Knoten. Auf dem Durchschnitt grau bis grauweiß, keilförmig, porös, ähnlich dem Knoten der linken Lunge.

Der Uterus ist von normaler Größe, derber Konsistenz. In der Gegend des inneren Muttermundes ist das Endometrium in einer Ausdehnung von ca. 8—10 mm feinhöckerig, matt, ohne Lichtreflexion. Beim Herüberstreichen mit dem Finger erweist sich dieser Bezirk als hart und rau; man hat das Gefühl, als berühre man die Oberfläche eines feinen Reibeisens. Mit dem Messer läßt er sich kaum schneiden. — Große Portioerosion. Uterus und Adnexe sonst o. B.

Die der mikroskopischen Untersuchung dienenden Organteile sind mit Ausnahme von Sternum und Wirbelsäule, welche sofort in Kaiserlingsche Lösung gebracht wurden, nach der Orthschen Methode (Formol-Müller) fixiert und ohne zu entkalken teils mit dem Gefriermikrotom geschnitten, teils in Paraffin eingebettet worden. Nur das Knochenmarkspräparat aus dem Wirbelkörper bedurfte der Entkalkung mit Salpetersäure.

Außer den bei allen Präparaten angewendeten gewöhnlichen Färbemethoden mit Häm-

alaun, Hämalaun-Eosin, van Gieson, zum Teil Sudan III und Weigerts Elastika, wurde bei der Untersuchung des Knochenmarks, der Milz und Lymphdrüse die von Pappenheim angegebene Panchromfärbung zur näheren Identifizierung der Zellen mit gutem Erfolg benutzt. — Die Dicke der Paraffinschnitte schwankt im allgemeinen zwischen 4–10  $\mu$ .

Den für die Beurteilung des vorliegenden Falles wichtigsten Befund bietet ein aus der Mitte der Sternalanschwellung gewonnenes Präparat.

Die mit Hämalaun gefärbten Schnitte des nicht ganz fünfpennigstückgroßen Stückes zeigen bei schwacher Vergrößerung im allgemeinen ein eigenartiges Gemisch zahlreicher, in einer homogenen blaßgraublauen Grundsubstanz liegender Zellkerne, gelblicher Streifen und Flecken, 4 bis 5 dünner, zackiger Knochenbälkchen. Neben häufigem Wechsel hellerer, dunklerer und gelblicher Partien sowie des Gemisches dieser drei, fällt besonders eine am Rande des Präparates gelegene, mehr zirkumskripte dunklere Stelle auf, die aus dicht nebeneinander liegenden blauen Zellkernen besteht. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, wie hier fast Zelle an Zelle liegt, wie sich verschiedene Zelltypen einestils gruppieren, wie sich solche andernteils durch Zwischenformen so nähern, daß ein unmerklicher Übergang zwischen den einzelnen Arten hervorgerufen wird. Die Hauptmasse der hier vorhandenen Zellen jedoch besitzt einen meist etwas exzentrisch gelegenen runden Kern mit radspeichenartig angeordnetem Chromatin. Ihr Protoplasmaleib ist teils oval, teils mehr rund. Das Protoplasma einzelner ist ungefärbt, besonders derer mit sehr deutlich ausgeprägtem Radspeichenkern; die anderen dagegen (mit kleinerem Kern) zeigen eine deutliche Gelbfärbung des Zelleibs, wie die in dem Knoten vereinzelt vorhandenen, aber ganz besonders zahlreich an seiner Peripherie gelegenen Erythrozyten. Die kernhaltigen Zellen färben sich mit Eosin je nach ihrem Hämoglobingehalt schwächer oder stärker rosa bis rot, mit van Gieson gelblich. Die Pappenheimsche Panchromfärbung zeigt, daß das Plasma der Mehrzahl schwach basophil ist, während sich besonders die Zellen mit einem kleineren, mehr punktförmigen Kern rosa färben; Granula konnten in ihnen nicht nachgewiesen werden.

Außer diesem eben geschilderten Zelltypus finden sich hier und da kleinere Gruppierungen ganz anderer Zellen, die auch wieder im einzelnen unter sich variieren und Übergänge zeigen. Diese Zellart ist größer wie die oben beschriebene und von runder Gestalt. Ihre Kerne sind relativ groß, teils rund, teils etwas eingebuchtet (nierenförmig) und färben sich mit Hämatoxylinfarbstoffen wie nach der Panchrommethode weit heller blau als alle übrigen Kerne. Fast überall ist eine deutliche Kernmembran sichtbar, einige haben ein kleines Kernkörperchen. Das Chromatin ist oft fein verteilt, schattenhaft, vielfach sind kleine Pünktchen oder Körnchen erkennbar. Das Protoplasma nimmt bei der Panchromfärbung meist eine mehr oder weniger intensive Blaufärbung an, während sich ein anderer Teil der sonst ebenso gestalteten Zellen deutlich violett färbt. Zwischen den blauen und violetten lassen sich vielfach Farbabstufungen erkennen. Die am deutlichsten violett tingierten Zelleiber zeigen eine feine Granulierung.

Neben diesen Zellsorten sieht man in dem am Rande befindlichen mehr zirkumskripten Teil ganz vereinzelt, im übrigen Teile des Präparates reichlich kleine Lymphozyten und Erythrozyten, hier und da einzelne grob granuliert eosinophile, ganz vereinzelt auffallend große Fettmarkszellen und 2–3 Megakaryozyten. Die bereits erwähnten 4 bis 5 Knochenbälkchen zeigen Howshipsche Lakunen, in denen Osteoklasten liegen. Die Grundsubstanz nimmt im allgemeinen keine spezifische Färbung an, zuweilen sieht man in ihr junge Bindegewebszüge und junge Gefäße liegen. An einzelnen Stellen hat man den Eindruck, als lägen die roten Blutmassen mehr in Hohlräumen, deren Wand homogen ist und keinerlei Endothel zeigt, an anderen glaubt man, bei unbefangener Betrachtung, mehr Hämorrhagien vor sich zu haben.

Aus dem Marke des Femur dienten vier 1–2 cm lange, verschiedenen Stellen entnommene Stücke zur histologischen Untersuchung.

Alle vier Schnitte enthalten in etwas reichlicherem Maße wie die Sternalgeschwulst Fettzellen und Gefäße, dagegen enthält nur einer von ihnen Spongiosabälkchen in nennenswerter Zahl, vielleicht sechs bis acht. Während wir überall die Parenchymzellen des hämatopoetischen

Markes (Myelozyten, Erythroblasten usw.) und auffallend viele Megakaryozyten sehen, heben sich bei schwacher Vergrößerung umschriebene Bezirke ab, in denen niemals Knochenbälkchen vorhanden sind, und in denen die Fettzellen zugunsten dicht beieinander liegender Zellanhäufungen ganz zurücktreten. — Diese Knoten — *sit venia verbo* — bestehen, bei starker Vergrößerung betrachtet, zum Teil aus gruppenweise nebeneinander liegenden Zellen der bei dem Sternaltumor erstlich beschriebenen Art mit radspeichenartigem Kern, einschließlich der Übergangsformen. Die weitaus überwiegende Hauptmasse jedoch zeigt die Gestalt und die Varianten des dort zu zweit geschilderten Zelltypus myelozytären Charakters. Es sind relativ große Zellen mit typischem Myelozytenkern, basophilen, neutrophilen, gekörnten und ungekörnten Leibern; die meisten sind ungranuliert und schwach basophil. Diese Zellen sind zu dichten Haufen zusammengedrängt; nur hin und wieder sieht man einige kleine lymphozytäre Elemente und wenige eosinophile Zellen. Geradezu frappierend aber, und ganz besonders in einem der Femurpräparate, ist die ungeheure Zahl der in ähnlichen Fällen der Literatur stark reduzierten oder oft ganz vermißten Megakaryozyten. In manchem Gesichtsfeld, bei starker Vergrößerung, habe ich 8, 10, ja sogar 15 solcher Riesenzellen mit stark zerklüftetem, relativ blassem, aber deutlich konturiertem Kern, an einzelnen Stellen 4 bis 5 unmittelbar nebeneinander liegend, gesehen. Sie sind teilweise von ganz enormer Größe. Bei der Panchromfärbung zeigt der Kern eine hellblaue Grundsubstanz mit zahlreichen, unregelmäßig gelegenen, dunkelblauen Chromatinkörnchen; das Protoplasma ist in einzelnen, im ganzen etwas heller gefärbten Präparaten, mattblau, in anderen dunkler gefärbten Präparaten rosa bis violett. Ich glaube, daß dieser Farbenunterschied durch die Technik bedingt ist. Außer ihnen finden sich in geringer Menge auch kleinere Riesenzellen mit dunklen klecksig gefärbten mehreren Kernen, die ich nicht für Osteoklasten halte. — In den Schnitten von Sternum und Femur, in letzterem häufiger, habe ich zahlreiche Karyomitosen gesehen, darunter viele atypische (Vierstern usw.).

Drei von der rechten Tibia genommene Stücke enthalten fast durchweg Fettmark; nur in einem der Schnitte sieht man am Rande eine beginnende, vorwiegend aus ungekörnten Myelozyten bestehende Zellproliferation.

Eine makroskopisch rötlich erscheinende Partie der Wirbelsäule zeigt neben Fettmark und vielen Knochenbälkchen auch einzelne regeneratorsche Zellmassen, deren genaue Identifizierung ich mir versagen muß, da das Präparat stark entkalkt werden mußte und insofern in der Kernfärbung sehr gelitten hat.

Die Milz, welche schon in ihrem makroskopischen Verhalten keinerlei Abweichung von der Norm zeigte, läßt im mikroskopischen Präparat außer einzelnen, zum Teil um die Gefäße herumliegenden Hämorrhagien nur eine Verringerung der Lymphknötchen zugunsten der vermehrten Pulpazellen erkennen. In ihr wie im Herzen, welches sonst keinerlei Veränderung zeigt, sind die Wände der kleinen Gefäße ziemlich stark verfettet.

Ferner wurde eine kleine makroskopisch unveränderte Lymphdrüse untersucht, deren topographische Lage nicht mehr in der Erinnerung ist. Außer einem starken Sinuskatarrh sehen wir die ganze Drüse — Lymphknötchen, Sinus, Trabekel, Kapsel — übersät von Mastzellen; hier und da liegen einige eosinophile Zellen, einige absolut kreisrunde, bei der Panchrommethode sich homogen hellblau färbende, strukturlose Gebilde (Goldmannsche Kugeln?) und ein mir gleichfalls unklarer großer, viereckiger, anscheinend kristallinischer Körper mit blauem, viereckigem Zentralteil und rötlichem Hof. In einem Hämalaunschnitt sah ich zwei oder drei im Lymphsinus gelegene Zellen, die ich der Form nach für Erythroblasten mit pyknotischem Kern halte; leider konnte ich diese Zellen in meinen Panchromschnitten nicht wiederfinden, um sie genauer zu identifizieren.

Die Leber zeigt peripherisch Fettinfiltration ohne wesentliche Stauung, wie makroskopisch angenommen.

Es handelt sich demnach in unserem Falle um eine tumorartige Markschwellung des Sternums, gleichzeitige progressive Veränderungen des Markes im

Femur, beginnende in den Wirbeln und wahrscheinlich auch in den Rippen (Schädel nicht untersucht). Der Prozeß geht einher mit starker Zerstörung der Knochen- substanz, was in dem am stärksten und wohl am frühzeitigsten erkrankten Sternum am deutlichsten hervortritt. Dieser „Tumor“ besteht, wie oben beschrieben, der Hauptsache nach aus zwei Zellsorten: Erythroblasten + Erythrozyten und Myeloblasten + Myelozyten, mit all ihren Vorstufen und Zwischenformen; außerdem sehen wir einige eosinophile Zellen, Lymphozyten, eine homogene, nicht näher charakterisierte Grundsubstanz, Gefäße. Im Femur treffen wir dieselben Zellproliferationen wieder, es überwiegen hier die ungranulierten Vorstufen der Myelozyten; außerdem ist eine starke Vermehrung der Megakaryozyten vorhanden. Wirbel und Tibia zeigen die frischesten Veränderungen und lassen aller Wahrscheinlichkeit nach auf einen beginnenden homologen Prozeß schließen.

Wir haben es also mit einer Erkrankung des hämatopoetischen Systems zu tun, die seit v. Rustitzky<sup>1)</sup> unter dem Namen „Myelom“ (klinisch Kahlersche Krankheit) bekannt ist. Man versteht jetzt darunter — von dem ursprünglichen Begriff des Myeloms und den verschiedenen herrschenden Auffassungen, auf die ich nicht eingehe, abgesehen — am zweckmäßigsten und im wesentlichen eine teils knotige, teils diffuse hyperplastische Wucherung von normalerweise im Knochenmark vorhandenen Zellelementen des Lymphgewebes, wenn sie nicht Teilerscheinung einer konstitutionellen Lymphgewebskrankung ist (wie Anaemia perniciosa, Anaemia infectiosa, Leukämia, Pseudoleukämia).

Leider ist in meinem Falle bei Lebzeiten der Pat. kein Blutbild angefertigt worden. Jedoch läßt der anatomische Befund allein, makroskopisch wie mikroskopisch — in den Gefäßen der Schnittpräparate fand sich, soweit dies verwertbar, überall Blut normaler Zusammensetzung; in keinem der parenchymatösen Organe sah ich irgendwelche Zellinfiltrate leukämischer Natur — jegliche Annahme einer sog. „Blutkrankheit“ (perniziöse Anämie, Leukämie usw.) ausschließen, vielmehr spricht die typische Lokalisation an den Rumpfknochen mit besonderer Bevorzugung des Sternums und seiner tumorhaften Schwellung — einer in der Literatur fast konstanten Beobachtung — durchaus für multiples Myelom. Was den näheren Zellcharakter betrifft, so handelt es sich der Hauptsache nach um Erythroblasten und Myeloblasten bzw. Myelozyten. Wir reihen daher unsern Fall den von Ribbert (Erythroblastom) und Schridde (Erythro-Myeloblastom) früher beschriebenen Fällen an und bezeichnen ihn wegen der gleichzeitigen Anwesenheit resp. Wucherung anderer Zellgattungen (Lymphozyten im Sternum, Megakaryozyten im Femur) am zweckmäßigsten als „Erythroblastoma mixto-cellulare“.

<sup>1)</sup> Ich sehe von einer Zusammenstellung der Myelomliteratur ab und verweise auf H. Hirschfeld, Die generalisierten primären und sekundären Geschwulstbildungen im Knochenmark (Spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankheiten, herausg. von Kraus u. Brugsch), wo sich bereits eine lückenlose Zusammenstellung und auch anatomische Klassifikation der bisher beschriebenen Myelomfälle findet.

In der Streitfrage, ob das Myelom zu den echten Geschwülsten gehört oder als eine hyperplastische Organerkrankung aufzufassen ist, glaube ich trotz der in meinen Präparaten enthaltenen mehr für tumorhaftes Wachstum sprechenden atypischen Karyomitosen, daß doch die letztere Annahme einer Systemerkrankung die richtige ist. Hierfür spricht, wie in anderen Fällen, so besonders in dem von mir beschriebenen Fall, das verschiedene Prävalieren der einzelnen Zellgattungen in den verschiedenen Teilen des hämatopoetischen Systems. Im Sternum haben wir es mehr mit Erythroblasten, im Femur mehr mit Riesenkernzellen und myelozytären Elementen zu tun. Dies zeigt meiner Ansicht nach deutlich genug, daß diese sog. „omata“ — da sie an verschiedenen Orten verschieden aussehen — nicht in dem Sinne voneinander abhängig sind, daß das eine die Folge oder gar notwendige Folge vom anderen wäre. Daher ist es auch falsch, beim Myelom von einem „Primärtumor“ zu sprechen; selbstverständlich ist oft ein Organabschnitt — denn wir müssen das Knochenmark sämtlicher Organe als ein Organ auffassen — „primär“, d. h. frühzeitiger (hier das Sternum) als die anderen von der Veränderung ergriffen; dieser ist dann aber nicht als „primär“ in dem Sinne zu bezeichnen, wie es in der pathologischen Anatomie bezüglich der primären und sekundären Geschwulst- resp. Metastasenbildung üblich ist. Wir können uns die Erkrankung so vorstellen, daß irgendein uns unbekannter Reiz entweder gleichzeitig oder nacheinander an mehreren Stellen des hämatopoetischen Systems einsetzt und — einer verschiedenen Disposition entsprechend — von den einzelnen Zellgattungen verschieden stark empfunden wird, so daß hier bald die einen, dort bald die anderen Zellgruppen in ihrer Wucherung das Übergewicht erlangen. Diese Wucherung zerstört immer das Knochengewebe; doch glaube ich nicht, daß die gewucherten Zellen selbst in der Lage sind, das Knochengewebe zu arrodieren. Bei allen in meinen Präparaten noch vorhandenen, in der Zerstörung begriffenen Knochenbälkchen waren in den Lakunen mehrere Osteoklasten zu sehen und hinter ihnen das Heer der gewucherten Zellen, als ob diese in die eben gesetzte Bresche nachrücken wollten. Zuweilen wächst das Myelom über den Knochen hinaus, jedoch dann weniger infiltrativ oder destruierend; die umgebenden Muskelfasern gehen, nach Untersuchung von Berblinger<sup>1)</sup>, hauptsächlich durch Druckatrophie zugrunde. Metastasen in anderen Organen macht das Myelom nicht. Ganz vereinzelt wird in der Literatur von Metastasenbildung beim Myelom berichtet. So beobachtete Hoffmann<sup>2)</sup> bei einem Fall von „Plasmoma malignum“ drei metastatische Leberknoten (neben starker Durchwachsung sämtlicher, Knochen umgebenden Weichteile). Er bestreitet das Ausbleiben von Metastasen beim Myelom und erwähnt zur Bekräftigung aus seiner reichen Literatur-Zusammenstellung vier Fälle (ausschließlich des von ihm beschriebenen Falles), welche Meta-

<sup>1)</sup> Berblinger, Multiple Myelome mit verschiedener Ausbreitung. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 6, 1910, H. 1.

<sup>2)</sup> Hoffmann, R., Über das Myelom mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Path. 1904, S. 317.

stasen gemacht haben. Betrachten wir diese Fälle genauer, so finden wir folgende Diagnosen und Angaben: „Sarcomata cranii“, „Myelom (mikroskopisch Rundzellensarkom)“, „multiple myelogene Sarkome“ (mikroskop.: Spindelzellen enthaltend, streifige Anordnung derselben usw.), „sarkomatöse Ostitis“ (mikroskop.: Rundzellen von Lymphozytengröße, Faserzüge von Spindelzellen, Rundzellen usw.). Ich brauche nicht zu erläutern, daß es sich, wie aus den mikroskopischen Angaben sogar einwandsfrei hervorleuchtet, um Sarkome handelt. Wenn Hoffmann mit diesen Fällen beweisen will, daß das Myelom Metastasen in anderen Organen mache, so liegt das daran, daß er eben jedwede Knochenmarksgeschwulst — also auch die vom Bindegewebsgerüst und den Endothelzellen ausgehenden Geschwülste — als „Myelome“ bezeichnet. Nur so ist es auch zu erklären, wenn er als einen allgemeinen Satz wörtlich schreibt: „Das Myelom wird sich von einem Rundzellensarkom im mikroskopischen Bilde kaum unterscheiden.“ Wir aber wollen daran festhalten, daß wir unter Myelom nur solche progressiven Bildungen verstehen, die vom Lymphgewebe des Knochenmarks ausgehen; und als solche machen die Myelome so gut wie nie Metastasen. Was Hoffmanns eigenen Fall betrifft, so scheint dieser, da Plasmazellen „verschiedener Gestalt“ nachgewiesen wurden, wie das „maligne Plasmom“ vielleicht überhaupt, eine besondere Stellung unter Myelomen einzunehmen. Denn wenn auch von verschiedenen Forschern, wie Hodaras, Jadassohn, Naegeli, Berblinger nachgewiesen ist, daß normalerweise im menschlichen normalen Mark Plasmazellen ganz vereinzelt vorkommen, so geht ja hieraus noch nicht ohne weiteres hervor, daß die Plasmazytome gerade aus diesen vereinzelt Plasmazellen in jedem Falle entstehen müssen. Viel mehr Wahrscheinlichkeit hat die Annahme, daß die Zellen der Plasmazytome lymphozytären Ursprungs sind. Gelangt aber eine so untergeordnete Zellart wie die Plasmazelle des Knochenmarks plötzlich zu einer so eminenten Entwicklung wie bei dem Plasmom, und hören wir dazu, daß es gerade diese sind, welche sich oft durch destruierendes Wachstum und Metastasenbildung auszeichnen, so liegt die Annahme nahe, daß es sich, im Gegensatz eben zu der nicht metastasierenden, oben charakterisierten Systemerkrankung des eigentlichen Myeloms, bei den Plasmazytomen, mindestens aber einer Gruppe derselben, doch tatsächlich um echte bösartige Geschwulstbildung handeln könnte. — Die Frage bezüglich der Malignität läßt sich also dahin entscheiden, daß das Myelom an sich wegen der in der weitaus großen Mehrzahl der Fälle ausbleibenden Metastasenbildung in anderen Organen und seines expansiven Wachstums nicht in dem üblichen Sinne als malign aufzufassen ist. Es steht in seiner Bösartigkeit vielleicht auf einer Stufe mit dem harten Gliom und führt deshalb zum Tode, weil es seiner Lokalisation entsprechend ein überaus lebenswichtiges Organ betrifft.

---

Anschließend möchte ich noch über die mikroskopischen Befunde von Niere, Lunge und Uterus berichten.

Was zunächst die Niere betrifft, so zeigt diese der Hauptsache nach das Bild einer primär-interstitiellen Nephritis bei geringer ungleichmäßiger Fettinfiltration der Harnkanälchenepithelien, Verfettung der kleinsten Gefäße, einiger Glomeruli. Der im Protokoll als infarktartig bezeichnete Herd erweist sich als aufsteigende eitrige Pyelonephritis mit beginnender Abszeßbildung. Außerdem finden sich zahlreiche kleinere Kalkablagerungen im Interstitium, verkalkte Harnkanälchen besonders in der Rinde, einzelne verkalkte Malpighische Körperchen, Kalkinfarkt in den Papillen. — Kalkablagerung und Verfettung sind stärker in dem durch Pyelonephritis veränderten Bezirk.

Von den Lungen gelangte der mit dem Messer schneidbare weichste Knoten mit seiner Umgebung zur mikroskopischen Untersuchung. Bei ziemlich starker Stauung und Anthrakose sowie bronchopneumonischen Herden besonders der Grenzabschnitte sehen wir eine ausgedehnte diffuse Verkalkung und Verdickung der Alveolar- und Gefäßwände, zum Teil auch der Lungensepten. In zahlreichen Bronchiallumina liegen große Massen stark verkalkten abgestoßenen Bronchialepithels. Die elastischen Fasern der Alveolarwandungen sind bei spezifischer Färbung nach Weigert stark gequollen, verdickt und zeigen überall aufs deutlichste die von Davidsohn<sup>1)</sup> beschriebene quere Fragmentation. Die Elastika der Gefäße dagegen zeigt eine starke Auf-faserung, aber keine solche Fragmentierung.

Uterus: starke Verfettung und Verkalkung der Wandungen fast sämtlicher kleinen Gefäße; starke Verdickung und Vermehrung der elastischen Lamellen an den größeren. Portio-erosion, Ovula Nabothi. — Während der unterste Abschnitt der Cervix nur an wenigen Stellen Epithel vermissen läßt und im großen ganzen ein normales Endometrium mit gut ausgebildeten Drüsen besitzt, fehlt an der bereits makroskopisch beschriebenen ca. 1 cm langen Stelle des inneren Muttermundes ein Endometrium vollständig. Hier sieht man statt eines solchen eigenartig große, mit Hämaun blauviolett, mit van Gieson rötlichgelb gefärbte zylindrische Segmente mit zackigem Rande, die an Zottenbildung erinnern und dem Stratum vasculare der Muskelschicht mit einer dunkler gefärbten Basalmembran unmittelbar aufsitzen. An dieser Stelle sind keinerlei drüsige Gebilde sichtbar. Wohl aber etwas unterhalb hiervon, nach der Portio zu, wo teilweise erhaltenes Endometrium erkennbar ist, ziehen von der Schleimhautoberfläche 2 bis 3 dicke Drüsenschläuche nach der Tiefe, die kein Epithel haben und deren Lumen von dicken, den oben beschriebenen Segmentbildungen ähnlichen, soliden Kalkmassen (verkalktes Epithel) total ausgefüllt ist. — Weder mit diesen noch mit den Verkalkungen der Lunge konnte ich die Eisenreaktion (Berliner Blau-Reaktion) auslösen.

Bei der durch die Myelombildung hervorgerufenen starken Knochenzerstörung, die wir makroskopisch und mikroskopisch an fast allen untersuchten Knochen feststellen konnten, unterliegt es keinem Zweifel, daß wir es hier mit einer Art der Gewebsverkalkung zu tun haben, die, von Virchow zuerst erkannt und benannt, dann viel angefeindet und schließlich durch Askanazy in seinen „Beiträgen zur Knochenpathologie II“ wieder von neuem gewürdigt und sichergestellt wurde: der sog. „Kalkmetastase“. „Ihr Kernpunkt liegt in dem Gedanken, daß bei ausgedehnten Zerstörungen des Knochensystems unter der Bedingung, daß die Ausscheidung der bei der Knocheneinschmelzung in Lösung gehenden Salze nicht gleichen Schritt hält mit der Resorption, eine Überladung der Körpersäfte, insbesondere des Blutes, mit Kalksalzen zustande kommt, die sich dann als Metastasen in gewissen Geweben abscheiden und zu gewöhnlich schon makroskopisch

<sup>1)</sup> C. Davidsohn, Virch. Arch. Bd. 160, S. 538, 1900, Fragmentation der elastischen Fasern, und Davidsohn, Über Verkalkung und Fragmentation der elastischen Fasern beim Hunde, Arbeit aus d. Path. Inst. z. Berlin 1906, S. 504.



ins Auge fallenden Kalkinkrustationen führen“. Die im allgemeinen regelmäßig und fast ausschließlich von echten Kalkmetastasen betroffenen Organe sind Niere, Magen, Lunge; Organe, welchen u. a. die gleiche Funktion in der Ausscheidung eines sauren Sekretes zukommt. Wahrscheinlich werden — bei Kalküberladung der Körpersäfte — die durch den zunächst höheren Säuregehalt des Blutes in Lösung gehaltenen Kalksalze mit dem Moment der Säureabgabe frei, und das dieser Funktion obliegende Gewebe fällt dann der Kalkinkrustation anheim. Daß der geringere Säuregehalt auch im allgemeinen bei der Verkalkung eine entsprechende Rolle spielt, scheint auch das überaus häufige Befallensein gerade der Arterien zu beweisen, während die Venen im Gegensatz dazu relativ selten von der Verkalkung betroffen werden. — Auch die ganz singulär beschriebenen Fälle von Kalkmetastasen in anderen Organen lassen sich — bis auf einen Fall <sup>1)</sup> — schließlich zum Säurestoffwechsel in Beziehung bringen. So die Fälle von ausgedehnter Verkalkung des Endokards des linken Vorhofs (Lazarus und Davidsohn <sup>2)</sup>, Versé<sup>3)</sup>) und Jadassohns <sup>4)</sup> Beobachtung von starker Kalkplattenbildung in der Haut. Eine der von mir berichteten analoge Kalkmetastasenbildung des Uterus ist meines Wissens bisher nirgends beschrieben worden. Nun wissen wir zwar, daß die Säfte der Scheide wie auch des unteren Teiles der Cervix im Gegensatz zu denen des Corpus uteri sauer reagieren; doch glaube ich, man müsse eher annehmen, daß dies in der Cervix uteri weniger von ihrem eigentlichen Sekret herrührt, als durch die in der Scheide immer vorhandenen sauren Gärungsprozesse, welche sich in die untere Cervix hinein fortleiten können, und daß dann so der vielleicht ursprünglich schwach alkalische oder auch neutrale flüssige Inhalt der Cervix sozusagen sauer „infiziert“ wird. — Nun ist aber, wie aus der Anamnese hervorgeht, bei der Pat. drei Monate vor dem Exitus eine Uterusausschabung wegen Blutungen gemacht worden; hätte man im Curettement größere Kalkmassen gefunden, wäre dies sicher notiert worden. Und so stehe ich keinen Augenblick an zu behaupten, daß diese ausgedehnte Kalkabschlagung an Stelle des fehlenden Endometriums mit dem durch die Curette gesetzten Trauma in ursächlichem Zusammenhang steht. Nach experimentellen Untersuchungen von Hofmeister und Tanaka<sup>5)</sup> wissen wir, daß bei nachweislicher Kalküberladung des Blutes, also im Falle der Kalkmetastase, gesundes Gewebe der Verkalkung anheimfallen kann und auch anheimfällt. Und dies ist, wie ich glaube, bei den regelmäßig wiederkehrenden typischen Kalkmetastasen der Niere, Lungen, Magenschleimhaut — in Verbindung mit ihrer Funktion der Säureabgabe — wohl in der Regel der Fall;

<sup>1)</sup> Siebenmann, Verkalkung des Myokards und der Leber bei Osteomalazie. Diss. Basel 1909; „auch nur wahrscheinlich als Kalkmetastasen aufzufassen“.

<sup>2)</sup> Lazarus und Davidsohn, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 60 S. 314.

<sup>3)</sup> Verhandl. d. Deutsch. Path. Ges. 1910, S. 281.

<sup>4)</sup> Jadassohn, Über Kalkmetastasen der Haut. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 100, 1910.

<sup>5)</sup> Naturwissensch.-med. Verein Straßburg 1909 und Ergebnisse d. Physiol. von Asher und Spiro, Jahrg. 9, S. 429, 1910.

dafür spricht die typische Lokalisation; denn warum sollte in all diesen Fällen gerade das Gewebe dieser Organe krankhaft verändert sein? In allen anderen Fällen atypischer Lokalisation der Kalkmetastase ist es dagegen m. E. wahrscheinlicher, eine vorausgegangene Gewebsschädigung der betreffenden Organe anzunehmen, die dann bei Kalküberladung der Körpersäfte natürlich um so leichter der Verkalkung anheimfallen, wie dies in meinem Falle vom Uterus wohl als bewiesen angesehen werden kann.

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen, auf die Bedeutung der Nieren beim Zustandekommen der Kalkmetastasen hinzuweisen. Askanazy hat in einer Tabelle von 27 Fällen von Kalkmetastase festgestellt, daß die große Mehrzahl von ihnen mit einer Erkrankung der Nieren einhergeht. Wenn wir jetzt — wie spätere Forschungen ergaben — auch wissen, daß annähernd 90 % der gesamten Kalkausscheidung normaliter durch den Dickdarm erfolgt, so bleibt doch immer wieder auffällig, daß in den meisten Fällen, wie auch in dem von mir mitgeteilten, der Darm unverändert zu sein scheint, während die Nieren chronisch schwer erkrankt sind. So war hier eine Niere vor längerer Zeit wegen schwerer Pyonephrose exstirpiert, die andere durch primär-interstitielle Nephritis und Pyelonephritis schwer verändert. Eine Erklärung wäre die, daß man annähme, der Darm verlöre seine Fähigkeit, Kalk aus dem Blute auszuschcheiden, sobald durch eine Erkrankung der Nieren Stoffe retiniert werden, die die Ausscheidung verhindern oder erschweren. Vielleicht ist es aber auch so, daß der Darm zwar relativ große Kalkmengen, aber nur soweit sie im Bereiche des Normalen liegen, eliminieren kann, daß er jedoch in den Fällen, wo der Kalkgehalt des Blutes übermäßig, pathologisch gesteigert ist, über ein gewisses Quantum der Kalkausscheidung nicht hinauskann und nun die Nieren vikariierend eintreten müßten. Sind diese aber insuffizient, so schlägt der Kalk sich in den Geweben ab.

---

#### Die Literatur über Kalkmetastase läßt sich leicht auffinden in:

Askanazy, Festschr. f. Jaffé, Braunschweig 1901. — Schmidt, M.B., „Kalkmetastase und Kalkgicht“. D. med. Wschr. 1913, Nr. 2. — Aschoff, „Verkalkung“. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse, 1902. — Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie, 1913, Bd. 2. — Derselbe, Ergebnisse d. Path. 1910, Bd. 1.

---