

VIII.

Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie.

Von Prof. Dr. W. Leube und Dr. R. Fleischer
in Erlangen.

Die Lehre von der Leukämie hat durch Neumann's Entdeckung von der Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung überhaupt¹⁾, und seiner Veränderungen in einem Fall von ausgesprochener lienaler Leukämie²⁾ eine wesentliche Bereicherung erfahren. Als dann im Laufe des letzten Jahrzehnts die Beobachtungen über Alterationen des Knochenmarks in Fällen von Leukämie sich von Jahr zu Jahr mehrten, als auf Grund derselben es wahrscheinlich geworden war, dass diese pathologischen Knochenmarksbefunde nicht als accidentelle Erscheinungen im Bilde der Leukämie, sondern vielmehr als constante pathologisch-anatomische Substrate anzusehen seien, wurde die Frage lebhaft discutirt, ob nicht der leukämische Prozess im Knochenmark statt der bis dahin als wesentlich geltenden Veränderungen der Milz und Lymphdrüsen als beherrschendes Moment für die Pathogenese der Leukämie, als die primäre Alteration aufzufassen sei. — Ein ganz entschiedener Vertreter dieser neuen Anschauung ist der Entdecker jener Knochenmarksaffectionen bei Leukämie E. Neumann, welcher in einer kürzlich erschienenen Abhandlung³⁾ seinen Standpunkt ausführlich begründet hat.

Nach Neumann stellt jene eigenthümliche bei Leukämie so häufig gefundene Knochenmarksveränderung nicht etwa eine untergeordnete, secundäre Folgeerscheinung, sondern vielmehr eine bisher unbekannte beständige Quelle der Blutveränderung dar. Diese Annahme wird seiner Ansicht nach genügend gestützt durch die schon in früherer Zeit von Virchow⁴⁾, Heschl⁵⁾ und Béhier⁶⁾ publicirten Fälle, bei welchen trotz bestehender leukämischer Blut-

¹⁾ Med. Centralblatt. 1868. S. 689.

²⁾ Archiv für Heilkunde. XI. 1—15. S. 1. 1869.

³⁾ Berliner klinische Wochenschrift. 1878. No. 6, 7, 9, 10.

⁴⁾ Zur path. Physiologie des Blutes. Archiv f. path. Anatomie Bd. V. Virchow, Gesammelte Abhandlungen S. 199.

⁵⁾ Ueber einen Fall von Leukämie. Dieses Archiv Bd. VIII. S. 353.

⁶⁾ Union médicale. 1869. No. 99, 100.

beschaffenheit entsprechende Veränderungen der Milz und Lymphdrüsen durch die Section ausgeschlossen wurden und möglicher Weise das nicht untersuchte Knochenmark das einzig erkrankte der 3 blutbildenden Organe war, ferner durch die Thatsache, dass bis jetzt bei allen Fällen von lienaler und lymphatischer Leukämie, wo auf das Verhalten des Knochenmarkes geachtet wurde, dasselbe erkrankt gefunden ist und schliesslich durch die vereinzelter Beobachtungen von Leukämie, bei denen eine Erkrankung von Milz und Lymphdrüsen fehlte, dagegen eine vorgeschrittene Veränderung des Knochenmarks als einzige Quelle der Leukämie angesprochen werden musste. — Dieses Dogma von der Constanz der Knochenmarksveränderung bei Leukämie ist indess bereits bedenklich erschüttert, seitdem Heuck¹⁾ einen Fall lienaler Leukämie, bei dem die von Neumann beschriebene Knochenmarksaffection vermisst wurde, mitgetheilt hat und ausserdem noch in der hiesigen Poliklinik ein Fall von lymphatischer Leukämie²⁾ zur Beobachtung gelangte, bei welchem in den untersuchten Knochen (und es waren grade die vom myelogenen leukämischen Prozess besonders bevorzugten) keine Spur irgend welcher Veränderung des Markes nachgewiesen werden konnte. Dagegen ist die Annahme Neumann's, dass die Leukämie rein myelogenen Ursprungs sein kann, unbestritten und hat dieselbe durch eine von Litten³⁾ veröffentlichte Beobachtung eine glänzende Bestätigung erfahren. Bei einer Patientin, welche bei ihrer Aufnahme in die Charité die Erscheinungen schwerer Anämie darbot, wies die mikroskopische Untersuchung des Blutes kurze Zeit nach der Aufnahme eine vorher nicht bestandene Vermehrung der weissen Blutzellen nach, welche rapid zunahm. Der Tod erfolgte am 5. Tage nach dem Auftreten der leukämischen Blutbeschaffenheit. Die Section ergab neben exquisiter Anämie sämmtlicher Organe und einer gleichmässigen beträchtlichen Verfettung des Herzmuskels leukämische Heerde in den Nieren. Die Milz zeigte eine geringe Hyperplasie der Follikel ohne Zunahme des Organs. Ob

¹⁾ G. Heuck, Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. Dieses Archiv Bd. 78. H. 3.

²⁾ R. Fleischer und F. Penzoldt, Klinische pathol.-anatomische und pathol.-chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XXVII. 3. u. 4. H.

³⁾ Berl. klin. Wochenschrift. 1877. 19 u. 20.

diese Veränderung bereits als leukämische anzusprechen ist, wagt Litten nicht zu entscheiden, glaubt dieselbe aber jedenfalls als secundär ansehen zu müssen. Das Mark der grossen Röhrenknochen zeigte dagegen die leukämische Veränderung in hochgradiger Weise. Bei der geringfügigen Abweichung des Milzbefundes von der Norm, gegenüber dem ausgesprochenen leukämischen Blutbefund (Verhältniss der rothen Blutkörperchen zu den weissen wie 4:1), kann nach Litten nur das Knochenmark für den letzteren verantwortlich gemacht werden, so dass wir hier einen Fall von myelogener Leukämie vor uns haben, dessen hohe Bedeutung für die ganze Lehre mit Recht von Neumann besonders hervorgehoben worden ist. Nach Neumann würde der Fall in der Weise aufzufassen sein, dass unter dem Einfluss der vorher bestehenden perniciosen Anämie eine compensatorische Steigerung der physiologischen blutbildenden Thätigkeit des Knochenmarks Platz greift, welche schliesslich über das Maass hinausgehend zur pathologischen Hyperplasie und zur Leukämie führt.

Wir sind in der Lage, über einen Fall von Leukämie zu berichten, bei welchem durch die Section keine Veränderung der Milz und Lymphdrüsen, und auch keine leukämische Alteration des Knochenmarks nachgewiesen wurde, sodass der Fall mit keinem der bisher beschriebenen Fälle von Leukämie übereinstimmt und eine besondere Erklärung für sich verlangt.

Die Krankengeschichte ist folgende:

M. N., 30 Jahre alt, Dienstmagd, rec. 12. Januar, mort. 25. Januar 1880, erkrankte vor ca. 5 Wochen vor ihrer Aufnahme in die hiesige Klinik mit allmählicher Anschwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Beins. Seit dieser Zeit hat sie Kopfschmerz, Durst, Mattigkeit, Schwindel beim Gehen. Der Appetit war von Anfang an schlecht. Husten und Herzklopfen sind nie dagewesen. Während die Anschwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Beins sich in der folgenden Zeit zum Theil verlor, blieben die anderen Beschwerden und nahmen noch zu. Früher stets kräftig und gut genährt, nahm bei ihr der Ernährungszustand und die Kräfte sehr schnell ab. — Die Untersuchung ergab bei ihrem Eintritt eine sehr blassere Körperfarbe, die Lippen fast schneeweiss, schlaffe Musculatur. Die linke untere Extremität bis zum Knie im mässigen Grade ödematös geschwollen, in der Metatarsalgegend an der Innenfläche des Fusses ein kleiner mit Schorf bedeckter Substanzverlust; ein ebensolcher an der Aussenseite des Fusses. Ein mässiger Druck auf die linke Tibia und auf die Fusswurzelknochen links erzeugt heftigen Schmerz, wogegen die genaueste Palpation der übrigen Knochen des Körpers, speciell der Oberschenkel und des Sternums nicht empfindlich ist. Bewegungen des linken Beins sind äusserst

schmerzhaft. Die Lungen verhalten sich normal. Am Herzen ist an der Herzspitze und über der Aorta ein inconstantes, systolisches, blasendes Geräusch hörbar. Der Puls ist klein, leicht unterdrückbar. Milz und Leber der Untersuchung nach sicher nicht vergrössert, ebenso wenig die zugänglichen Lymphdrüsen. Magen und Darm zeigen der physikalischen Untersuchung nach keine Veränderung. Der Stuhlgang ist retardirt. Der Harn ist klar, eiweiss- und zuckerfrei, zeigt ziemlich reichliche ausgeschiedene Harnsäurekrystalle. Das Sensorium ist klar, von Seiten des Nervensystems finden sich überhaupt keine pathologischen Erscheinungen.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergibt eine bedeutende Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Nach Zählung (auch im mit Kochsalzlösung stark verdünnten Blut) stellt sich ein Verhältniss von 1:10 heraus. Eine Zählung mit dem von Zeiss gefertigten, von Abbé geprüften modificirten Malassez'schen resp. Hayem'schen Blutkörperchenzählapparat ergab 1,420000 rothe auf 80000 weisse Blutzellen im Cubikmillimeter, also neben einer beträchtlichen Vermehrung der weissen, eine bedeutende Verminderung der rothen Blutkörperchen. Die weissen Blutzellen waren der Mehrzahl nach sehr klein, dazwischen auch grosse. — Keine kernhaltigen rothen Blutzellen; vereinzelte ganz kleine rothe Blutkörperchen neben den normal grossen. — Keine Charcot'schen Krystalle.

Die Temperatur schwankt zwischen 37,5 und 38,5.

Die eclatante Vermehrung der weissen Blutzellen im Blut bei mangelnder Vergrösserung von Milz und Lymphdrüsen musste selbstverständlich den Verdacht erwecken, dass wir es hier mit einer myelogenen Leukämie zu thun hätten und da weiterhin der untere Theil der Tibia und der daran sich schliessende Theil des Fussrückens gegen Druck schmerzhaft waren, so konnte mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass gerade diese Knochen den Ausgangspunkt für die Leukämie bildeten. Dass eine wirkliche Leukämie, nicht etwa nur eine vorübergehende Leukocytose vorliege, konnte bei der grossen Zahl der weissen Blutzellen (1:12 rothe i. m.), welche bei zahlreich entnommenen Blutproben sich stets gleich blieb, nicht zweifelhaft sein. Ord.: Eisen und Chinin.

Am 3. Tage nach der Aufnahme wurde mit einem kleinen Vesicator eine Blase auf der Haut des Unterschenkels gezogen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt in dem klaren Serum eine mässige Anzahl weisser Blutzellen, welche folgende Grösse haben: Die meisten 6,5—7,8 μ , vereinzelte 5,2 und 9,5 μ .

Der kleine Substanzverlust am Fuss nahm schon wenige Tage nach der Aufnahme der Pat. in die Klinik bedeutend zu, bekam einen speckigen Grund und sonderte einen dünnflüssigen übelriechenden Eiter ab. Bald trat auch 1½ Cm. von dem ersten entfernt ein zweiter gangränöser Hautdefect auf; beide sind durch Unterminirung der dazwischenliegenden Haut mit einander verbunden, und tritt in der Nähe der Gangrän Röthung und Schwellung auf, welche mehr und mehr zunimmt. Eine Aetzung der gangränösen Stellen mit Chlorzinklösung hatte keinen Erfolg und wurde bei der Aussichtslosigkeit, die mit erschreckender Schnelligkeit um sich greifende Gangrän zu begrenzen, in Einvernehmen mit Herrn Prof. Heineke die Amputation des Beines oberhalb des Knies beschlossen. Die Amputation war in Folge des rapiden Fortschreitens und der Tiefe des Gangräns im Sinne der Indicatio vitalis geboten. Wir verhehlten uns aber dabei auch nicht, dass dieselbe möglicher

Weise auch der *Indicatio morbi* entsprechen würde, indem mit der Wegnahme des Unterschenkels auch der leukämische Krankheitsheerd entfernt werden könnte. Der Erfolg entsprach dieser letzteren freilich von vornherein etwas kühnen Hoffnung keineswegs: Die Amputation oberhalb des Knies ging fast ohne Blutverlust rasch und ohne Zwischenfall vor sich. — Der Knochensägeschnitt des Femur ebenso wie die Tibia und die Fusswurzelknochen zeigten aber normales Mark. In der Amputationsschnittwunde erweisen sich die oberflächlichen Venen sämtlich thrombosirt, die Vena cruralis offen — Lister'scher Verband. — Die Chancen für die Heilung waren bei dem genannten Verhalten der Venen von vornherein sehr gering. Am 2. Tag trat Eiter in der Amputationswunde auf, welcher zwar nicht übelriechend war, aber massenhaft Bakterien enthielt, später entwickelte sich Abscessbildung an der Aussenseite des Amputationsstumpfes. Trotz ergiebiger Oeffnung des Abscesses, Chinin, kräftiger Kost und Nahrungsklystieren verfiel Pat. sehr rasch und starb am 6. Tage nach der Operation. Die ophthalmoskopische Untersuchung des rechten Auges (Dr. Hölitzke) einen Tag vor dem Tode hatte am Augenhintergrund nach oben von der Pupille einen weissen Fleck von etwa Papillengrösse mit rothem, wie ausgegagten Saum constatirt, und wurde diese Affection als leukämische gedeutet.

Die Section (Prof. Zenker) ergab, was Milz, Lymphdrüsen, Leber, Nieren betrifft, ein rein negatives Resultat. Die Milz war 11,5 Cm. lang, 6,5 Cm. breit. Substanz äusserst blass, röthlich grau, ziemlich mürbe. In den Venen nur wenige Tropfen eines ganz hellrothen wässrigen Blutes. — Herzmusculatur in beiden Ventrikeln, besonders aber an den Papillarmuskeln des linken Ventrikels, sehr deutlich aber nicht in sehr ausgedehntem Grade grob, gelblich, streifig gezeichnet. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen sich diese Stellen sehr stark fettig degenerirt, aber auch die makroskopisch nicht deutlich als fettig zu erkennenden Partien mässig fettig degenerirt. Die Musculatur im Ganzen sehr blass.

Im Magen fand sich an der kleinen Curvatur ein einfaches chronisches Magengeschwür.

Im Leichenblut waren keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen nachzuweisen:

Das Knochenmark der grossen Röhrenknochen ist von himbeerfarbenem Aussehen; einzelne Partien heller roth, ziemlich prall. Der Knochenmarkscylinder ist im Ganzen leicht herauszuheben. Mikroskopisch fällt beim ersten Blick die grosse Anzahl von kernhaltigen rothen Blutkörperchen von wechselnder Grösse und ziemlich gleichmässiger Färbung mit meist etwas mehr peripherisch gelegenen verschieden grossen Kernen auf. Ausser diesen Elementen finden sich auch zahlreiche, blasser gefärbte, meist kleine Zellen mit glänzendem und meist excentrisch gelegenen kleinem Kern und blassgelblicher (hämoglobinhaltiger) Hülle. Neben diesen reichliche, farblose Zellen (Markzellen) von sehr verschiedener Grösse, doch meist ziemlich gross, mit bläschenförmigem Kern versehen (epitheloide Zellen). Kleine lymphkörperchenähnliche Zellen nur spärlich. In dem rothen Mark sehr vereinzelte Fettzellen. — Charcot'sche Krystalle sind weder im Blut noch im Knochenmark aufzufinden.

Resümiren wir, ehe wir zur Epikrise übergehen, noch einmal den klinischen Verlauf und das Sectionsergebniss unseres der Erklärung grosse Schwierigkeiten bietenden Falles: Bei einer bis

dahin kräftigen und gesunden Frau entwickeln sich 4 Monate nach einer normalen Geburt, ohne nachweisbare Ursache die Erscheinungen einer ziemlich schnell zunehmenden Anämie; Abnahme der Kräfte und der Ernährung, Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit; zu gleicher Zeit tritt Schmerzhaftigkeit und Anschwellung der linken Unterextremität auf, die sich nur zum Theil wieder verliert. 5 Wochen später ergibt die Untersuchung nur die Zeichen hochgradiger Anämie blasende Geräusche über dem Herzen einen kleinen leicht unterdrückbaren Puls. Eine Vergrößerung der Leber, Milz und Lymphdrüsen ist nicht nachweisbar. Im Blut ist die Zahl der rothen Blutkörperchen bedeutend vermindert, die der weissen absolut und relativ stark vermehrt. Die linke Tibia und der linke Fusswurzelknochen sind schmerzhaft auf Druck. Wegen schnell fortschreitender Hautgangrän erfolgt Amputation des linken Fusses. 6 Tage nachher stirbt die Patientin. Die Section ergibt hochgradige Anämie der sämtlichen inneren Organe. Vorgeschrittene Degeneration der Herzmusculatur, keine Veränderung der Leber, Milz und Lymphdrüsen, ein chronisches Magengeschwür. Roth hyperplastisches Knochenmark mit zahlreichen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen (Uebergangsformen) und zahlreichen Markzellen.

Vergegenwärtigt man sich die Erscheinungen, welche die Kranke bei ihrem Eintritt in die Klinik bot, so musste der erste, nächst liegende Gedanke sein, dass es sich um eine „perniciöse Anämie“ handle. Ausgegangen hätte dieselbe vielleicht sein können von dem während des Lebens nicht erkannten, erst bei der Section entdeckten Magengeschwür und wäre der Grad der dadurch eventuell eingeleiteten Anämie in diesem Falle, wie gewöhnlich bei der perniciösen Anämie, in gar keinem Verhältniss gestanden zu der Geringfügigkeit der anatomischen Veränderung der Magenschleimhaut und der von der Patientin geklagten Magenbeschwerden. Die enorme Blässe der Haut und Schleimbäute, die absolute Kraftlosigkeit, das Herzgeräusch, das leichte Fieber auf der einen Seite, auf der andern Seite das Fehlen einer greifbaren Ursache der Anämie — Alles dies war dazu angethan, die Diagnose perniciöse Anämie zu stützen. Möglich, dass dieselbe im erstem Stadium der Krankheit auch per exclusionem hätte gestellt werden müssen!

Zur Zeit als die Kranke sich in unsere Behandlung begab, waren wir indessen der Annahme einer perniciösen Anämie ohne

Weiteres überhoben, nachdem die mikroskopische Untersuchung des Blutes eine unzweifelhafte Leukämie ergeben hatte und der Blutbefund von Anfang bis zu Ende der Beobachtung sich gleichblieb. Trotzdem nun aber die Leukämie unbestritten war, fehlte jederzeit Milz und Drüsenschwellung! Was lag also vor? Selbstverständlich blieb unter diesen Umständen nur die Diagnose „myelogene Leukämie“ übrig, welche noch durch die Schmerzhaftigkeit des Unterschenkelknochens scheinbar an Sicherheit gewann. Aber schon die anatomische Beschaffenheit des Knochens nach der Amputation erweckte Zweifel an der Richtigkeit der Annahme einer myelogenen Leukämie, und diese Zweifel wuchsen, als die Obduction auch in anderen untersuchten Knochen nicht die eigentlich leukämischen specifischen Veränderungen des Knochenmarks, wie in dem oben erwähnten Litten'schen Falle, ergab, sondern nur jene lymphoide rothe Beschaffenheit, welche Neumann und nach ihm Andere bei den verschiedensten hauptsächlich mit Cachexie einhergehenden Krankheiten fanden und welche wahrscheinlich als ein allgemeines Attribut der Anämie, als ein secundärer Ausdruck derselben angesehen werden kann.

Bei dieser Sachlage bleiben nach unseren heutigen pathologischen Anschauungen 2 Möglichkeiten der Erklärung für unseren einzig in seiner Art dastehenden Fall:

entweder müssen wir annehmen, dass jene lymphoide Beschaffenheit des Knochenmarks zwar in der Regel keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im circulirenden Blute zur Folge habe, dagegen in den allerseltensten Fällen, wozu dann der unsere zählte, zu einer Ueberschwemmung des Blutes mit weissen Blutzellen führen könne,

oder wir müssen darauf verzichten, die Quelle der Leukämie in der Erkrankung eines der bekannten blutbildenden Organe zu suchen, dieselbe vielmehr als selbständige Bluterkrankung ansehen.

Was die erste der beiden Möglichkeiten betrifft, so leuchtet von selbst ein, auf wie schwachen Füßen die betreffende Annahme steht: Sie hätte der grossen Zahl von Fällen, wo bei der Section lymphoides rothes Mark gefunden, während des Lebens aber bis jetzt nie Vermehrung der weissen Blutzellen beobachtet wurde, einen einzigen Fall als auffallende Ausnahme gegenüberzustellen und die Quelle der Leukämie in einer anatomischen Veränderung zu suchen, welche bis jetzt bei den verschiedensten Krankheiten u. A. auch bei der „Pseudoleukämie“ als Nebenproduct ohne Ver-

mehrung der weissen Blutzellen gefunden wurde, während sie andererseits sogar bei der evidentesten Leukämie¹⁾ fehlen kann.

Gegen die zweite Möglichkeit lässt sich vor Allem anführen, dass ihre Anerkennung einen Bruch mit der bisherigen fast allgemein gültigen Auffassung der Pathogenese der Leukämie voraussetzte. Kottmann sowohl als Biesiadecki haben bereits für einen solchen neuerdings plädiert und die Leukämie als selbständige Blutkrankheit hingestellt im Gegensatz zu der Annahme, dass ihre Entstehung von pathologisch-anatomischen Veränderungen der blutbildenden Organe abhängt. Dass aber diese letztere uns bis dahin geläufige Anschauung viel mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, als die Biesiadecki'sche Auffassung, kann nach Allem, was von Leukämie bisher beobachtet wurde, füglich nicht bestritten werden und Neumann ist dieser abweichenden Ansicht neuerdings noch mit gewichtigen Gründen entgegengetreten. Aber ebensowenig ist, glauben wir, zu bestreiten, dass unser Fall jener Auffassung des Wesens der Leukämie als selbständiger Bluterkrankung entschieden das Wort redet. Eine einfache Zurückweisung derselben ist vielmehr Angesichts unseres Falles nicht mehr möglich, wenn nicht für die Erklärung des in Frage stehenden Falles höchst gezwungene Voraussetzungen gemacht werden sollen.

Trotzdem wird es vorläufig das Richtige sein, auf diesen einen Fall hin in der Frage noch nicht bestimmte Stellung zu nehmen. Eine sichere Entscheidung zu treffen ist vorderhand einfach nicht möglich, ehe nicht weitere ähnliche Fälle beobachtet werden, ehe nicht vor Allem unsere Kenntnisse über die Physiologie des Blutes sicherere sind, als heutzutage.

Wir möchten schliesslich aus der Krankengeschichte noch kurz hervorheben, dass die von Mosler für die medullare Leukämie als diagnostisch werthvolles Merkmal hervorgehobene Schmerzhaftigkeit an der linken Tibia vorhanden war, letztere sich aber bezüglich ihres Markes als völlig normal erwies. Dass jenes diagnostische Hilfsmittel häufig in Stich lässt, beweist auch der Fall von Litten, wo trotz hochgradiger leukämischer Knochenmarksveränderung die Knochen nicht schmerzhaft waren, und der bereits citirte Fall von lymphatischer Leukämie, bei dem trotz bestehender Schmerzhaftigkeit des Sternums das Knochenmark normal gefunden wurde.

¹⁾ Vergl. den bereits citirten, in der Erlanger Poliklinik beobachteten Fall.