

XX.

Ueber die Natur der secundären leukämischen Bildungen.

Von Prof. Julius Bizzozero in Turin.

In der Lehre von der Leukämie ist es noch eine streitige Frage, welche Bedeutung den secundären leukämischen Bildungen zuzuschreiben sei, die sich in Gestalt von Knötchen oder Infiltraten oft so zahlreich in den Organen des Körpers vorfinden, besonders in der Leber und in den Nieren.

Nach Rindfleisch¹⁾ z. B. ist es „unrichtig, dass es sich bei diesen Tumoren um Neubildung lymphatischen Drüsengewebes handle. Was man sehe, sei vielmehr eine an Blutung grenzende und factisch bis zur Blutung gehende Auswanderung von Blutkörperchen in das lockere Bindegewebe, welches die Gefässe umgiebt. Die makroskopischen Formen der Neubildung z. B. an der Niere erinnern deutlich an die typischen Formen, welche Blutheerde daselbst anzunehmen pflegen“²⁾. Und so schliesst er: „Seitdem wir wissen, dass die Wandungen der kleinen Gefässe den farblosen Blutzellen das Durchtreten unter Umständen gestatten, werden wir vor allen anderen die leukämische „Neubildung von lymphadenoidem Gewebe“ als eine durch Auswanderung farbloser Blutkörperchen bedingte Infiltration anzusprechen haben“³⁾.

Dieselbe Meinung äussern Cornil und Ranvier⁴⁾ hinsichtlich der leukämischen Infiltrate. Und auch Ziegler⁵⁾ sagt bei der Besprechung der letzteren, dass dieselben sich schwerlich anders erklären lassen als dadurch, dass ein Theil der so zahl-

¹⁾ Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 5. Aufl.

²⁾ a. a. O. S. 166.

³⁾ a. a. O. S. 425.

⁴⁾ Cornil et Ranvier, Histologie pathologique.

⁵⁾ Ziegler, Lehrbuch der allgem. und spec. pathologischen Anatomie. Jena 1881. S. 384.

reich im Blute circulirenden farblosen Blutkörperchen in verschiedenen Organen zurückgehalten wird und sich in ihrem Parenchyme anhäuft.

Nach Virchow¹⁾ dagegen wäre der Prozess von ganz verschiedener Natur. Es würde sich nicht um eine Ablagerung von Lymphkörperchen, sondern um die Entstehung derselben in loco handeln. Nach seiner Ansicht ist mit den secundären lymphatischen Bildungen der Begriff der Neubildung so eng verknüpft, dass er in Betreff der leukämischen Knoten in der Leber sich geradezu dahin ausspricht: „So entsteht eine Art von neuen Lymphdrüsen mitten in einem Organ, welches sonst nichts der Art enthielt.“²⁾ Er weist die Annahme nicht ab, dass der Ausgangspunkt der secundären Bildungen in den vom Blute hergeschwemmten weissen Blutkörperchen liege; aber er erklärt die Rolle, die sie bei dem Prozesse spielen, auf eine ganz andere Weise als die vorgenannten Autoren. „Will man die Elemente betrachten als Träger der Dyskrasie und als Bedingungen der Metastase, so liegt es wenigstens nahe anzunehmen, dass durch sie ein contagiöser Stoff transportirt wird und eine neue Inoculation an einem anderen Orte erfolgt, welche diesen Ort zu einer analogen Entwicklung bestimmt, wie die Primärstelle sie erfahren hatte.“ „Für die Geschichte der Bildungen im Ganzen ist es aber von sehr erheblichem Interesse, dass wir in der Leukämie ein sehr durchgeführtes Bild der allmählichen Verallgemeinerung eines ursprünglich örtlichen Vorganges besitzen, wo wir die einzelnen Stadien genauer kennen, als bei irgend einer anderen Art von Generalisation“³⁾.

Wie man sieht, ist die Frage ganz scharf gestellt. Niemand kann bestreiten, dass die farblosen Körperchen des leukämischen Blutes aus dem Inneren der Gefässe in die Gewebe herüberwandern (und in der That wäre es unmöglich dieses zu leugnen, seitdem wir wissen, dass eine solche Wanderung in kleinem Maassstabe auch unter physiologischen Verhältnissen stattfindet). Die Meinungsverschiedenheit liegt darin, dass nach der ersten An-

¹⁾ Virchow, Geschwülste. Bd. II. 21. Vorlesung.

²⁾ a. a. O. S. 571.

³⁾ a. a. O. S. 576.

sicht alle secundären leukämischen Bildungen oder wenigstens die Infiltrate durch eine passive Anhäufung der weissen Blutkörperchen zu Stande kommen, während sie hingegen nach der zweiten Auffassung immerfort wachsen würden durch fortwährende Vermehrung der Elemente, aus welchen sie bestehen.

Die Lösung der Frage kann offenbar nur durch das Studium der die secundären leukämischen Bildungen zusammensetzenden Elemente geliefert werden. Können wir nicht durch die anatomische Untersuchung derselben entscheiden, ob sie sich in dem Heerde, der sie aufnimmt, vermehren oder nicht? Allerdings, wenn sich an diesen Elementen keine charakteristischen Anzeichen der Vermehrung nachweisen liessen, so würde das noch keineswegs zu dem Schlusse berechtigen, dass hier keine Vermehrung stattfindet; denn es wäre möglich, dass dieselbe auf eine solche Art zu Stande käme, dass wir sie mit unseren gegenwärtigen Untersuchungsmitteln nicht nachweisen können. Gewiss ist es aber andererseits, dass der Nachweis dieser charakteristischen Kennzeichen einen unleugbaren Beweis der formativen Thätigkeit der in Rede stehenden Elemente liefern würde.

Die neuesten Arbeiten von Peremeschko, von Lavdowski, von Arnold und besonders von Flemming über die indirecte Zellentheilung der farblosen Blutkörperchen haben mich bewogen, diese Untersuchung zu unternehmen. Da es sich aus den erwähnten Studien ergibt, dass sich die farblosen Blutkörperchen durch Cariokinesis vermehren können, einen Vorgang, der sogar an abgestorbenen Elementen deutliche, charakteristische Spuren zurücklässt, so hielt ich es für wahrscheinlich, dass ein auf das Aufsuchen cariokinetischer Formen unter den Elementen der leukämischen Neubildungen gerichtetes Studium nützliche Anhaltspunkte für die Lösung der Frage liefern könnte.

Ich hatte zu meiner Verfügung Präparate, die von drei leukämischen Leichen herrührten und in meiner Sammlung aufbewahrt waren. Von allen dreien hatte ich stark hypertrophische Lymphdrüsen und Milzstücke; von zweien den Darm mit hochgradig geschwollenen Lymphfollikeln; von zweien Stücke der stark vergrösserten und von zahllosen Knötchen durchsetzten Leber; von zweien endlich Stücke der wegen diffuser leukämischer Infiltration stark vergrösserten und weisslich aussehenden Niere.

Vor Allem wollte ich den Zustand der ursprünglich erkrankten Organe, der Lymphdrüsen, der Darmfollikel und der Milz, feststellen. Auf Schnitten aller dieser Organe fand ich, neben den gewöhnlichen farblosen Blutkörperchen, sehr viele solche, die in indirecter Theilung begriffen waren. Um eine annähernde Vorstellung von ihrer Zahl zu geben, werde ich sagen, dass, obgleich es sich um erwachsene und im Zustande des Marasmus gestorbene Subjecte handelte, ich oft in einem einzigen Gesichtsfelde des Mikroskops (Zeiss, Ocular 3, Objectiv E) und ohne die Einstellung des Objectivs zu ändern (folglich in einer einzigen Ebene des Präparats), 5—8 in indirecter Zellentheilung begriffene Elemente vorfand. Diese Zahl entspricht ungefähr der der cario-kinetischen Formen, die ich im Parenchym der Lymphfollikel an der Basis einer wegen eines kleinen Krebsknotens amputirten menschlichen Zunge vorgefunden hatte. (Ich wählte zur Untersuchung weit von der kranken Stelle der Zunge gelegene Follikel.)

In den Lymphdrüsen konnte ich jene Heerde stärkerer Hyperplasie nicht auffinden, die nach Flemming in den normalen Drüsen in den sogenannten His'schen Vacuolen vorkommen sollen. Das ganze Drüsenparenchym bot das gleichmässige Aussehen der normalen Follikel der Rindensubstanz mit sehr breitmäsigem Reticulum dar, und seine ganze Substanz zeigte bald mehr, bald weniger zahlreiche, in Cariokinesis begriffene Zellen.

In der Milz fanden sich die in Theilung begriffenen farblosen Körperchen zwar zahlreicher in den Malpighi'schen Follikeln, fehlten aber auch in den Strängen der Pulpa nicht. Man sah sie auch unter den rothen Blutkörperchen, welche die cavernösen Venen der Pulpa ausfüllten.

Nach dieser vorgängigen Untersuchung ging ich zum Studium der secundären Bildungen in der Leber und in den Nieren über. Die Ergebnisse desselben lassen sich in wenigen Worten zusammenfassen.

In der Leber zeigen die Knötchen, was die innere Structur anlangt, die grösste Aehnlichkeit mit den normalen Lymphfollikeln; nur besitzt das interstitielle Reticulum dickere Balken und bei weitem grössere Maschen. Unter den farblosen Blutkörperchen, welche die letzteren ausfüllen, finden sich in grosser

Anzahl solche, die in Cariokynesis begriffen sind; dieselben sind hier ungefähr ebenso zahlreich, wie in den hypertrophischen Darmfollikeln. Auch in den Blutcapillaren der Leberläppchen sieht man in directer Theilung begriffene farblose Blutkörperchen. Dieser Umstand flosste mir anfänglich den Verdacht ein, dass vielleicht auch die in den leukämischen Knötchen beobachteten cariokynetischen Formen in den Gefässen enthalten seien und nicht im perivascularären Parenchyme. Doch die zur Aufklärung dieses Zweifels angestellten Untersuchungen, besonders an Schnitten, welche etwas in Wasser geschüttelt wurden, um das Reticulum und die zugehörigen Blutgefässe deutlich hervortreten zu lassen, erlaubten mir recht bald festzustellen, dass die Theilungsformen wirklich extravasculär seien.

Denselben Befund lieferten mir die diffusen leukämischen Infiltrationen der Nieren; doch schienen mir die Theilungsformen hier im Allgemeinen etwas minder zahlreich zu sein, als in der Leber.

Diese Beobachtungen beweisen, dass auch die secundären leukämischen Bildungen sehr thätige Neubildungsheerde farbloser Blutkörperchen darstellen; es ist dies in der That, wie sich Virchow ausdrückt, „eine Art von neuen Lymphdrüsen mitten in einem Organe, welches sonst nichts der Art enthielt“. Durch sie gewinnt das die farblosen Blutkörperchen producirende Gewebe die Möglichkeit, sich grenzenlos auszudehnen, so dass nur der Tod des Patienten seinem Weiterschreiten ein Ende macht.

Dabei soll man nicht etwa glauben, dass der Reichthum an in Theilung begriffenen Elementen allen Anhäufungen farbloser Blutkörperchen eigen sei. Bei einer Reihe von Untersuchungen, die ich jetzt mit Dr. Canalis anstelle, fanden wir einen grossen Reichthum an cariokynetischen Formen in den hyperplastischen Lymphdrüsen (Drüsen, die mit Entzündungsheerden zusammenhängen, syphilitische Bubonen); dagegen in acuten eitrigen Entzündungsheerden beim Menschen (in der Haut, in den Muskeln, den Lungen, den Nieren) vermochten wir entweder gar keine cariokynetischen Figuren aufzufinden oder nur sehr spärliche.

Es ist nicht leicht, die cariokynetischen Figuren, wenn sie klein sind und mitten in dichten Haufen ruhender Kerne eingebettet liegen, deutlich zum Vorschein zu bringen. Doch hat

neulich Flemming eben das Verdienst gehabt, eine Methode anzugeben, wodurch die stark gefärbten cariokinetischen Formen gegen die schwach gefärbten ruhenden Kerne deutlich abstechen und so der Zweck sehr gut erreicht wird¹⁾. Diese Methode verlangt aber, dass die Härtung des Gewebes in einer besonderen Flüssigkeit (Mischung von Chromsäure, Osmiumsäure und Essigsäure) geschehe, wovon Flemming die genaue Zusammensetzung angegeben hat.

Ich erhielt ähnliche Resultate auf einem einfacheren Wege, indem ich mich zur Färbung der Methode bediene, welche Gram zum Nachweise der Mikrophyten empfiehlt, und indem ich die entfärbende Wirkung des Alkohols unterbreche, bevor dieselbe vollendet ist. Die aus dem Weingeist herausgenommenen Schnitte werden für drei Minuten in die färbende Flüssigkeit getaucht (eine Lösung von 3 g Anilinöl und 1 g Gentianviolett in 15 g absoluten Weingeistes mit einem Zusatz von 100 g destillirten Wassers); alsdann wäscht man sie einige Secunden in absolutem Alkohol (was die Dauer der nachfolgenden Entfärbung abkürzt) und legt sie hierauf in eine Jodlösung (1 Th. Jod, 2 Th. Jodkalium, 300 Th. Wasser); endlich werden sie in absolutem Weingeist entfärbt, in Nelkenöl aufgehellt und in Damar- oder Canada-Balsam eingeschlossen. Man kann sie auch in Glycerin untersuchen, welches jedoch bekanntlich die Färbung nicht conservirt. In Glycerin ist es nützlich die Schnitte zu zerzupfen, um die in Cariokynesis begriffenen Elemente auch isolirt zu untersuchen.

Diese Färbungsmethode giebt die besten Resultate an Präparaten, welche in Alkohol gehärtet worden sind; doch dient sie auch für Gewebe, welche vorläufig mit Kalium-Bichromat oder Chromsäure gehärtet wurden, wenn man nur dafür sorgt, die Schnitte gut auszuwaschen. Sie bietet auch den Vortheil, dass sie die seit einem oder mehreren Jahren in Weingeist aufbewahrten Präparate zu färben gestattet, wie es eben diejenigen waren, an denen ich diese meine Untersuchungen anstellte.

¹⁾ Flemming, Archiv f. wiss. Mikroskopie. Juliheft, 1884.