

# Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. 137. (Dreizehnte Folge Bd. VII.) Hft. 1.

## I.

### Ueber acute Leukämie und ihre Beziehung zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal.

Von Dr. M. Askanazy,

Privatdocenten und Assistenten am pathologischen Institut zu Königsberg i. Pr.

Im Jahre 1889 stellte W. Ebstein<sup>1)</sup> bereits 16 Fälle acuter Leukämie aus der Literatur zusammen, denen er eine eigene Beobachtung anfügte. Im vorigen Jahre vervollständigte Eichhorst<sup>2)</sup> die Zahl der bis dahin bekannt gewordenen Fälle einschliesslich eines selbststudirten Krankheitsfalles auf 27. Von diesen sind jedoch 2 von Paterson publicirte Fälle wegen ihrer zweifelhaften Natur auszuschneiden und an ihrer Stelle je ein Fall von Greene<sup>3)</sup> und Wertheim<sup>4)</sup> einzurechnen. Inzwischen sind weitere Mittheilungen von Guttmann<sup>5)</sup> und Litten<sup>6)</sup> erfolgt, und jüngst berichtete Nobel<sup>7)</sup> im „Wiener med. Club“ über 2 einschlägige Beobachtungen. —

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1889. Bd. 44. S. 343.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. 130. S. 365.

<sup>3)</sup> The New York Med. Journal. 11. Febr. 1888. Vol. 47. No. 6.

<sup>4)</sup> Zeitschrift für Heilkunde. Bd. XII. Fall 7. S. 18 u. 30 d. Sep.-Abdr.

<sup>5)</sup> Berl. klin. Wochenschrift. 1891. S. 1109.

<sup>6)</sup> Verhandlungen des Congresses für innere Med. Wiesbaden 1892.

<sup>7)</sup> Mir nur im Referate zugänglich.

Während Ebstein in seiner zusammenfassenden Darstellung das gesammte Krankheitsbild der acuten Leukämie zum ersten Mal entwarf und genauer ausmalte, zugleich die pathologisch-anatomische und ätiologische Seite des Leidens in den Bereich seiner Erwägungen ziehend, haben die neueren Beobachtungen auf einige im Vordergrunde der Erscheinungen stehende Eigenthümlichkeiten hingewiesen, die Interesse verdienen. Es sind dies die in den letzten Publicationen [Hinterberger<sup>1)</sup>, Obrast-zow<sup>2)</sup> u. A.] immer wiederkehrenden Angaben über nekrotische, gangränöse und ulceröse Prozesse im Digestionstractus (Mundhöhle, Pharynx, Darm, seltener Magen), deren schon in früheren Arbeiten gelegentlich Erwähnung geschah, wie auch Ebstein bereits derartigen Affectionen in seiner Monographie einen kurzen Passus (a. a. O. S. 363) gewidmet hat. Die wiederholte Feststellung solcher nekrotisch-ulceröser Prozesse, ihr oft frühzeitiges Hervortreten im klinischen Krankheitsbilde fiel auf, so dass Hinterberger dieses Phänomen in den Mittelpunkt seiner ganzen Erörterung über die acute Leukämie stellte. Wieder und wieder denkt man daran, ob diese bemerkenswerthen Schleimhautaffectionen nicht als Eintrittspforte für das hypothetische leukämische „Virus“ dienten, ohne über die Natur dieser geschwürigen Veränderungen in's Klare zu kommen. Und wieder war es dieses Moment, welches die Diagnose eines Falles im poliklinischen<sup>3)</sup> Stadttrevier ermöglichte, über den im Folgenden berichtet wird. Die pathologisch-histologische Untersuchung desselben führte zu einigen Ergebnissen, welche seine Mittheilung von diesem Standpunkte aus wünschenswerth machen. Die Krankheitsgeschichte ist in knappen Zügen folgende (Dr. Hilbert)<sup>4)</sup>:

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1891. Bd. 48. S. 324.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschrift. 1890. S. 1150.

<sup>3)</sup> Med. Univ.-Poliklinik des Herrn Prof. Schreiber.

<sup>4)</sup> Vgl. das Referat in der Deutsch. med. Wochenschrift, 1893, No. 36, S. 875, sowie die unter Leitung des Priv.-Doc. Dr. Hilbert gearbeitete Dissertation von E. Kirstein (Königsberg 1893). Dasselbst befindet sich eine detaillirte Krankheitsgeschichte wie eine Erörterung mehrerer klinisch wichtiger Gesichtspunkte des Leidens, auf welche ich hiermit verweise.

„Die 37 jährige Arbeiterfrau W. D., bisher stets gesund, erkrankte am 5. November 1892 im achten Monat ihrer achten Schwangerschaft unter Allgemeinerscheinungen, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, geringem Fieber bis zu 38° C. und etwas Bronchialkatarrh. Dazu traten bald Durchfälle, welche 2 Wochen anhielten. Dieser Zustand dauerte etwa 5 Wochen, Patientin war während desselben nicht bettlägerig. Am 14. December trat eine Zahnfleischaffection auf, welche im Bereiche des Unterkiefers derartige Dimensionen annahm, dass die Schneidezähne bis zu ihren Kronen in die beiderseits kleinfingerdicke Wucherung eingebettet waren; an den Eckzähnen kleine Ulcerationen des Zahnfleisches.“

Diese ulceröse Zahnfleischerkrankung war es, über deren Beschwerden die Patientin besonders klagte und welche die Aufmerksamkeit der Beobachter vornehmlich erregte. Da die letzterwähnten Mittheilungen gelehrt hatten, dass sich dieses Phänomen gerade bei acuten Leukämien nicht selten einstellt, tauchte die Idee auf, es könnte hier ein derartiger Fall vorliegen. Am 24. December fertigte ich (im Einverständnisse mit Herrn Dr. Hilbert) von dem blassrothen, fast fleischwasserartigen Blute aus der Fingerkuppe der Patientin zahlreiche Deckglastrockenpräparate und einige mit Vaseline umrandete, frisch zu untersuchende Präparate an. Die Untersuchung erwies das Vorhandensein von Leukämie; über den Blutbefund gebe ich unten im Zusammenhang genaueren Bericht.

Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich folgendermaassen (Dr. Hilbert):

„Am 26. December wurden zwei haselnussgrosse Knoten auf dem vorderen Zungenrücken bemerkt, am 27. Dec. sehr spärliche Petechien in der Haut der Oberarme, Oberschenkel und im geschwollenen Zahnfleisch, sowie zwei nekrotische Stellen im weichen Gaumen und Retinitis. Eine Vergrösserung von Milz und Leber war nicht nachzuweisen, am Halse einige haselnussgrosse Drüsen zu fühlen. Am 29. Dec. Abends wurde Pat. in die geburtshülfliche Klinik des Herrn Geheimrath Dohrn aufgenommen, woselbst bereits am nächsten Morgen fast ohne jede Wehenthätigkeit und mit ganz geringer Blutung die Geburt eines fast ausgetragenen, leicht macerirten Kindes erfolgte. Bald darauf Collaps, in welchem Pat. 10 Stunden nach der Entbindung zu Grunde ging (30. Dec. 10 Uhr Abends).“

Sectionsbefund (31. Dec. 12 Uhr Vorm.).

Ziemlich kleine weibliche Leiche mit blassen Hautdecken, welche an der Mamma, den Mamillen und in der Linea alba starke braune Pigmentirung zeigten. Am Abdomen und den Oberschenkeln kleine, stecknadelkopfgrosse cutane Ecchymosen. Einzelne finden sich auch an den oberen Extremitäten. An der Haut der rechten Bauchseite wie der des rechten Vorderarms pigmentfreie Hautnarben. In der rechten Inguinalgegend einige harte bohnen-grosse Lymphdrüsen zu fühlen. Geringes Oedem an den Malleolen. Auf der Lippenschleimhaut etwas trockener bräunlicher Belag. Das Zahnfleisch des Ober- und Unterkiefers stark geschwollen, derb. Aus seiner wulstig verdickten Substanz ragen kaum die Kronen der Schneidezähne heraus. Die

Oberfläche der Schleimhaut ist im Ganzen blass und glatt, nur in der Gegend der unteren linksseitigen Schneidezähne und des Eckzahns geht sie in ein missfarbiges, fetzig-nekrotisches, gelbliches Gewebe über, welches die ganze Dicke des Zahnfleisches durchsetzt und sich in toto von den darunter freiliegenden Zähnen abheben lässt. Am freien Saum des Zahnfleisches markirt sich eine zackige, schmutzigbräunliche Linie. —

Fettgewebe der Bauchdecken ziemlich reichlich, in demselben eine kleine bräunlich erscheinende Blutung. Muskulatur dürrig, blassroth, trocken. Am Peritoneum parietale unregelmässig verstreute, punktförmige Ecchymosen. Serosa der Darmschlingen blass, spiegelnd, mit einigen durchschimmernden Blutpunkten. Im Epigastrium liegt der linke Leberlappen vor, links erscheint die grosse Magencurvatur; Milz hinter dem Magen verborgen. Das fettreiche Mesenterium schliesst mehrere bohnen-grosse Lymphdrüsen von buntgeflecktem Aussehen ein: auf ihrem Durchschnitte sind dunkelrothe Flecke in das übrigens weisse Drüsenparenchym eingesprengt. Fundus uteri reicht bis zum Nabel. In der Tiefe der Beckenhöhle etwas leicht getrübte, gelbe Flüssigkeit. Zwerchfellstand beiderseits 4. Intercostalraum. Pleurahöhlen frei, Lungen ziehen sich wenig zurück. Im Herzbeutel der klare Liquor fast farblos. Herz von normaler Grösse und Gestalt. Subpericardiales Fettgewebe gut entwickelt, mehrere subpericardiale Blutungen. Aus dem linken Herzen entleert sich reichlich flüssiges Blut von fast fleischwasserartiger Beschaffenheit und etwas schmutzig bräunlichrother Farbe. Aus dem rechten Herzen entgleiten daneben rein weisse, feuchte Gerinnsel. In den grossen Gefässstämmen umfangreiche, fast rein weisse, succulente Gerinnsel. Gleichartige Gerinnungen erfüllen die Herzhöhlen. Klappenapparat intact. Herzmuskel blass, bräunlichgrau. Die Spitze der Papillarmuskeln fibrös entartet. An der Intima der Aorta einige kleine Verfettungen.

Beide Lungen frei von Adhäsionen. Auf der Pleura der linken nahe dem hinteren Rande einige stecknadelkopfgrosse, flach prominente, röthlich-graue Inselchen. Das Parenchym sehr blass, mässig feucht, überall lufthaltig. Bronchialschleimhaut stark anämisch, Bronchialdrüsen nicht vergrössert, anthrakotisch. Auf der Pleura diaphragmatica Ecchymosen. Milz 12 cm lang, 7,5 cm breit, an der dicksten Stelle 4,5 cm dick. Gewicht 259 g. Consistenz ziemlich fest. Pulpa blassbräunlichroth, Follikel weisslichgrau, etwas verwaschen. Trabekel nicht sonderlich markirt. In der Milzvene vornehmlich flüssiges, rothes Blut.

Nebennieren ohne Veränderungen.

Die Fettkapsel der linken Niere ist mässig entwickelt, die fibröse leicht ablösbar. Grösse normal. Oberfläche glatt, sehr anämisch, mit vereinzelt punktförmigen Ecchymosen und einer erbsengrossen Cyste. Auf dem Durchschnitte erscheint die Rinde weisslichgrau, die Pyramidensubstanz blassviolett. Von dem Rindenparenchym etwas trüber Saft abzustreichen. Nierenbecken und -Kelche in geringem Grade erweitert und mit trüber Flüssigkeit erfüllt. Rechte Niere im Ganzen wie links. An der blassen Oberfläche vereinzelte Stellulae, auf der Beckenschleimhaut spärliche Hämorrhagien. Im

Duodenum dunkler, galliger, dünnbreiiger Inhalt. Pylorus stark zusammengezogen. Im Fundus schwärzlichbraune, mit Krümeln untermischte Flüssigkeit. Magenschleimhaut an der vorderen Wand glatt, durch zahlreiche disseminirte kleinere und grössere Blutungen gesprenkelt erscheinend. An der hinteren Wand ist die Mucosa in durch Zug nicht ausgleichbare Falten gelegt. An einzelnen Stellen gehen die Hämorrhagien in kleinste flache Erosionen über. Ductus choledochus frei durchgängig.

Leber 24 cm im queren, 16 cm im sagittalen Durchmesser breit, 9 cm in der grössten Dicke des rechten Lappens. Spärliche Blutungen in der Serosa. Das Gewebe blutarm; ausgesprochen bräunlich, acinöse Zeichnung nur wenig hervortretend. Hier und da einige hellere Bezirke. Pankreas ohne Besonderheiten.

Im Dünndarm galliger, dünner Brei, 1 Ascaris, im Dickdarm dicke gelbbraune Fäcalien. — Die Schleimhaut des Jejunum blass; im oberen Ileum beginnt eine leichte Schwellung der Peyer'schen Plaques, auf denselben mehrfache Hämorrhagien. Auch die Solitärfollikel sind geschwollen. Weiterhin erreichen einzelne Platten eine Länge von 10 cm. Im unteren Ileum finden sich auch in den stecknadelkopfgrossen Solitärfollikeln centrale Blutungen. — Auf der Schleimhaut der Ileocoecalclappe zeigen sich 2 umfangreiche, von einem Saume gerötheten und ödematösen Gewebes getrennte, diphtheroid nekrotische Bezirke. Sie stellen grünlichgelbe, über die Oberfläche hervorragende Schorfe auf dunkelrothem Grunde dar. Auch im Coecum und Colon ascendens geschwollene Follikel mit Blutaustritten. Im Coecum fernerhin ein stark geschwollener und dunkelgerötheter Bezirk von 1 cm Durchmesser mit nekrotischer Oberfläche. Kleine ähnliche Inseln mit nekrotischen Centren folgen sogleich im Anfang des Colon ascendens. Etwa in dem Bereiche der Flexura hepatica erheben sich auf dem blassrothen Grunde der Schleimhaut bis haselnussgrosse Knoten mit grünlichmissfarbiger, nekrotischer Oberfläche. Dazwischen lagern kleinere Knötchen von ähnlichem Aussehen, den Solitärfollikeln entsprechend. Im Quercolon besitzt die Schleimhaut daneben intensivere Röthung durch Injection und Blutungen. Im Colon descendens zahlreiche Platten und Knoten mit nekrotischem Belage. Auch im oberen Mastdarm etwa erbsengrosse, mit Schorf bedeckte, knotige Erhebungen auf der Schleimhaut. Auf mehreren Durchschnitten durch solche Knoten zeigt sich unter der superficiellen Schorflage dunkelrothes, succulent, diffus in die Submucosa übergehendes Gewebe. Blase ohne Besonderheiten. Uterus 20 cm lang, Placenta sitzt noch fest an der Vorderwand des Uterus. Uterinwand fest. Die Nabelschnur hängt aus dem Muttermunde und den äusseren Genitalien hervor. Auf der Vaginalschleimhaut zahlreiche punktförmige Blutungen. Im rechten Ovarium ein Corpus luteum verum.

Etwa 1 cm hinter der Zungenspitze zeigen sich an der Schleimhaut der Zunge 2 umschriebene schwärzlichbraune Krusten, unter denen harte Knoten durchzufühlen sind. Auf dem Einschnitte offenbaren dieselben ein dunkelroth punkirtes, derbes Gewebe, welches sich in die Zungenmuskulatur ein senkt, die Balgdrüsen an der Zungenwurzel geschwollen, zum Theil zu

10 Pfennigstück-grossen Plaques confluit. Hier und da in denselben Ecchymosen. Auch in der Rachenschleimhaut, die im Ganzen verdickt erscheint, vergrösserte Follikel. Die Uvula in ein stark verdicktes, an der Basis  $1\frac{1}{2}$  cm breites conisches Gebilde umgemodelt. Oberhalb derselben tritt an der Vorderfläche des Gaumensegels ein umschriebener, etwa linsengrosser, nekrotischer Bezirk hervor. An der Hinterfläche des Arcus palatoglossus oberhalb des Zäpfchens ein  $1\frac{1}{2}$  cm langer oberflächlicher Schleimhautdefect mit chagrinirter, leicht nekrotischer Oberfläche. Auf dem Durchschnitte durch den verdickten Gaumenbogen grenzen sich grössere, runde, grauweisse, follikelartige Knötehen unter der Schleimhaut ab (infiltrirte Schleimdrüsen, cf. mikroskopischen Befund). Im Sinus pyriformis Soorbelag. Die Lig. aryepiglottica derb und wulstig. Auf der Larynxschleimhaut und der des Oesophagus Gruppen von Blutungen. Die Halslymphdrüsen bis kleinhaselnussgross, ziemlich weich, von rein weisser Farbe, bisweilen von punktförmigen Blutungen durchsetzt.

In der Netzhaut beider Augen mehrfache punktförmige Hämorrhagien; einzelne zeigen weisse Pünktchen als Centrum der Blutungen.

Hirnsubstanz von guter Consistenz, blass.

Knochenmark besitzt an den Rippen ziegelrothe Farbe, eine Rareficirung der Spongiosabälkchen oder Corticalis nicht nachweisbar. An der Diaphyse des Humerus findet sich statt des normalen Fettmarks weiche, pulpöse, dunkelrothe, lymphoide Marksubstanz.

## Mikroskopischer Befund und bakteriologische Resultate.

### I. Das Blut und der blutbildende Apparat.

Die Untersuchung wurde an frischen Präparaten, an Deckglaspräparaten und an Schnitten von den hämatopoetischen Organen angestellt. Die auf das Deckglas angetrocknete Blut- und Gewebsflüssigkeit wurde mittelst Alkohol und Aether (ää) fixirt und mit Hämatoxylin-Eosin, Ehrlich's sogenannter Triacidlösung oder einem dem Plehn'schen nahestehenden Methylenblau-Eosin-gemisch gefärbt. Eine Methode muss die andere dabei ergänzen und controliren. Die Gewebestücke wurden einerseits mit Sublimat und Alkohol behandelt und mit Hämatoxylin-Eosin oder der Ehrlich-Biondi'schen Lösung tingirt, andererseits in Flemming's Säuregemisch gelegt und dann mit Saffranin gefärbt.

a) In dem der Lebenden entnommenen Blute fanden sich 5 von einander zu trennende, keineswegs streng geschiedene, farblose Elemente, von denen die sub 1) genannten weitaus an Zahl prävalirten. Es waren vornehmlich 1) grosse, die rothen Blutkörperchen an Grösse überragende Zellen mit einem blass angefärbten Protoplasmasaum und einem sehr grossen, fast den Zelleib ausfüllenden runden oder ovalen, selten eingebuchteten, helltingirten Kern ohne specifische Granulationen;  
 spärlicher 2) polynucleäre Leukocyten } ohne specifische  
 - 3) Lymphocyten mit dunklem Kern } Granulationen;

in geringer Anzahl 4) Zellen von Gestalt 1) und 2) mit neutrophiler Körnung,  
 - - - 5) eosinophile Zellen.

Die vorherrschenden Zellformen entsprachen den von H. F. Müller<sup>1)</sup> als „Markzellen“ bezeichneten Leukocyten, welche er mit den Gebilden des Knochenmarks identificirt, die Robin als „médullocelles“ und Cornil als „cellules médullaires“ bezeichnet. In einer dieser grossen Zellen wurde eine Mitose (Knäuel) gesehen. Ferner wurden in 15 Ausstrichpräparaten 3 kernhaltige rothe Blutkörperchen angetroffen. Bemerkt sei, dass die Zahl der kleinen einkernigen Lymphocyten im Leichenblute gegenüber dem Verhalten des 7 Tage früher intra vitam entnommenen Blutes etwas vermehrt erschien. Im Leichenblute wurden die ersten Charcot-Neumann'schen Krystalle erst am 6. Tage post mortem constatirt, dieselben blieben zunächst recht klein und erreichten erst nach Wochen eine stattliche Grösse und Anzahl. Die Kleinheit der Krystalle wie die Langsamkeit ihrer Ausscheidung gestatteten eine Beobachtung, die ich (schon einige Male) zur Bestätigung einer älteren Angabe Zenker's<sup>2)</sup> machen konnte. Es zeigt sich nemlich, dass die kleinsten Krystalle selten frei im Plasma schwimmen, sondern dass sie sehr gewöhnlich in inniger Beziehung zu den weissen Blutkörperchen stehen. Sie halten sich auf's Innigste an den Leib der Leukocyten und werden von den sich drehenden und fortschwimmenden Zellen in unveränderter Situation mitgenommen. Bei etwas grösseren Krystallen ragt nur die Spitze frei aus dem Leukocyt hervor, ganz kleine mit noch unvollkommen zugespitzten Enden scheinen ganz im Protoplasmaleibe drinzustecken. Danach dürften sich, wie Zenker es bereits annahm, Krystalle im Innern der farblosen Blutzellen ausscheiden. Bemerkenswerth ist dabei häufig, dass der Protoplasmaleib der krystallhaltigen Leukocyten jene glänzenden gröberen Granula einschliesst, die den Ebrlich'schen eosinophilen Granulationen gleichen. Solche Beobachtungen werfen ein klärendes Licht auf die schon öfters z. B. von Leyden betonte Coincidenz im Auftreten der eosinophilen Leukocyten und Charcot'schen Krystalle<sup>3)</sup>. Doch finden sich auch krystallhaltige Zellen, die im ungefärbten Zustande keine deutliche Körnung verrathen. —

In den Blutpräparaten wurden keine Mikroorganismen gefunden. —

b) Im Knochenmark fanden sich genau die nämlichen farblosen Ele-

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 48. S. 51.

<sup>2)</sup> Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1876. S. 130.

<sup>3)</sup> Diesen gemeinsamen Fundstätten von eosinophilen Leukocyten und Charcot'schen Krystallen kann ich eine weitere, nicht ganz uninteressante hinzufügen. Sie betrifft die malignen Lymphome, in welchen Goldmann (Centralbl. f. allg. Path. III. S. 665) die eosinophilen Zellen zuerst gefunden hat, Charcot'sche Krystalle aber bisher noch nicht gesehen waren. — Aus Obigem folgt, dass ich der Ansicht Müller's (Centralbl. f. allg. Path. IV. S. 529), nach der die Substanz der Charcot'schen Krystalle die eosinophilen Zellen chemotactisch anziehen soll, nicht beizustimmen vermag.

mente in der nämlichen Anzahl wie im Blute, nur schienen die sub 4 erwähnten neutrophil gekörnten Zellen mit mehreren Kernen vielleicht etwas spärlicher als im Blute, auch wurden daselbst einzelne basophile Zellen bemerkt. Besonderes Interesse erregte die Thatsache, dass sich bei der frischen Untersuchung weder im Rippenmark noch im rothen Mark der Humerusdiaphyse kernhaltige rothe Blutkörperchen vorfanden, und auch in 7 Trockenpräparaten gelang es, nur ein einziges zu entdecken. Schon am Tage der Section zeigten sich im Mark kleine Charcot'sche Krystalle, die in der Folgezeit zunahmen. — An Schnitten durch kleine Stücke des Markcylinders offenbarten sich in den farblosen Elementen des Gewebes mässig reichliche Mitosen, bis 5 in einem Gesichtsfelde bei Immersion (Zeiss hom. Imm. 2 mm, Comp. Ocul. 6). Einzelne gröber granulirte, grosse Zellen, oft mit gelben Pigmentkörnchen erfüllt und mit einem blassen, eckigen Kern ausgestattet, lagen in weiten Zwischenräumen im Parenchym vertheilt. An den rothen Blutkörperchen keine erkennbaren Veränderungen, davon abgesehen, dass sich kein kernhaltiges dem Auge darstellte. — Nach Nicolle<sup>1)</sup>-Löffler's Bakterienfärbung waren keine Mikroorganismen sichtbar. Eine mit dem Marksafft beschickte Glycerinagarplatte blieb steril. —

c) Die Milz zeigte in den Deckglaspräparaten besonders mittelgrosse Zellen mit mehr oder minder intensiv gefärbtem Kern, die grossen Elemente des Blutes sind in mässiger Zahl vorhanden. Lymphocyten von normaler Kleinheit sind spärlich. Einzelne basophile und neutrophile Gebilde finden sich, ferner in 5 Präparaten ein kernhaltiges rothes Blutkörperchen. — An Schnitten grenzen sich die Follikel bisweilen nicht scharf von der Pulpa ab, vornehmlich weil an beiden Orten die lymphatischen Zellen hypertrophisch erscheinen. Ihr Protoplasmasaum ist breiter, der Kern entsprechend voluminöser, sein Chromatingerüst lockerer wie in normalen Lymphkörpern. Doch fehlen typisch gebaute Follikel nicht völlig, von denen dann einzelne in ihrer Peripherie grössere Zellformen einzuschliessen beginnen oder den Flemming'schen Keimcentren gleichende Zellhaufen (mit Mitosen) enthalten. Als regressive Erscheinung sei erwähnt, dass die Intima vereinzelter Arterien unter dem Endothel hyalin verdickt erscheint und auch zwischen dem lymphatischen Follikelgewebe an einer Stelle kleine umschriebene, hyalinschollige Flecke liegen<sup>2)</sup>. In dem hyperplastischen Gewebe der Pulpa fallen einzelne karyokinetische Figuren auf. In Präparaten, die mit Ehrlich-Biondi's Gemisch gefärbt sind, finden sich ein paar dunkelroth gekörnte, also eosinophile Zellen. In den Trabekeln treten mehrfach Reihen von Leukocyten zu Tage, die sich innig an die in denselben verlaufenden Venen anlehnen; sie bilden einen Hof um die Venenwand, welcher durch eine breite Zone kernarmen, fibrösen Trabekelgewebes von der Pulpa getrennt ist. — Nach Nicolle-Löffler's Bakterienfärbung wurden keine Mikroorganis-

<sup>1)</sup> Annales de l'Inst. Pasteur. 1892. No. 11. p. 783/84. Referat im Centralblatt f. Bakt. u. Parasit. 1893. Bd. 13. S. 5.

<sup>2)</sup> Cf. Stilling, dieses Archiv. Bd. 103. S. 31 u. ff.



men gesehen. Eine Gelatine- und eine Glycerinagarplatte, welche mit Milzsaft geimpft wurden, bleiben steril.

d) Die Lymphdrüsen bieten auf Deckglaspräparaten besonders kleine Elemente mit dunklem Kern dar, selten ist der Kern etwas voluminöser und heller tingirt. Spärliche rothe Blutkörperchen, keine kernhaltigen kommen zu Gesicht. An Schnitten markirt sich die bereits in der Milz bemerkte hyperplastische Vergrößerung vieler Zellen. Sieht man von einer Rindenzone ab, in welcher sich noch rundliche, follikelartige Aggregate normal gestalteter Lymphocyten vorfinden, so offenbart das übrige Parenchym Lymphzellen von etwas grösserer Gestalt, mit grösserem, wegen des lockeren Chromatinnetzes etwas heller gefärbten Kern, mit erkennbaren Netzknoten und Nucleolen. Die dunkel tingirten Lymphkörper sind spärlich, aber ziemlich gleichmässig durch das Gewebe verstreut. Die normale Struktur der Lymphdrüse ist verwischt. In der fibrösen Drüsenkapsel sind mehrfach gleichartige Rundzellen, zumeist in Reihen, eingelagert und auch das periglanduläre Fettgewebe ist etwas lymphomatös infiltrirt. Einzelne Mitosen sind sichtbar, ferner fallen mehrere Mastzellen in den Drüsen wie im infiltrirten nachbarlichen Binde- und Fettgewebe auf. — Nach Nicolle-Löffler's Methode sind keine Bakterien nachweisbar. Eine mit Lymphdrüsensaft beschickte Glycerinagarplatte blieb steril.

## II. Die Affection des Verdauungskanaals.

a) Die Verdickung des Zahnfleisches ist die Folge einer gleichmässigen Infiltration der ganzen Gingiva mittelst eines lymphatischen Gewebes, welches an der Ablösungsstelle vom Alveolus, dem Periost, beginnt und continuirlich bis in die Papillen der Schleimhaut vordringt. Das lymphadenoide Gewebe erweist sich als eine dichte Aneinanderlagerung von Zellen, die etwa denen in den Lymphdrüsen entsprechen, d. h. meistens etwas grösser sind, als normale Lymphocyten. Spärliche Mitosen sind in ihnen erkennbar, einzelne Mastzellen treten hervor. Dazwischen verlaufen Fibrillalbälkchen und mehrere zarte Gefässkanäle, an deren Aussenwand die Rundzellen dicht herantreten. Das Lumen der Gefässe ist mit ganz ähnlichen Leukocyten erfüllt, stellenweise erscheint die Wand von Fibrinfäden durchspunnen. Eingelagerte Blutergüsse, die an mehreren Orten bemerkbar sind, sowie spärliche, fleckweise erhaltene Züge breiterer Bindegewebsbündel verleihen dem sonst gleichartigen Gewebe etwas Abwechslung. Die Schleimhautpapillen erscheinen im Allgemeinen verbreitert und etwas abgeflacht; sie sind mit lymphoidem Gewebe oder Blutungen erfüllt, dicht an der Epithelgrenze liegen isolirte Mastzellen. Das Plattenepithel über dem „leukämischen“ Infiltrat zeigt eine Lockerung im Zusammenhange der oberen Zellschichten, die sich von einander loslösen und desquamiren. So entsteht eine Verschmähigung des epithelialen Ueberzuges bis zu dem Grade, dass auf der Höhe der Papillen nur noch eine zarte Bedeckung mit 1- bis 3schichtigem Epithel übrig bleibt. Dann kommen die Blutcapillaren des Papillarkörpers zuweilen hart an die Oberfläche zu liegen. Die Lücken zwischen den Epithel-

straten sind frei oder enthalten etwas körnige, albuminöse Masse; zwischen den Epithelien wandern zahlreiche, durch dunklere Kerntinctio n ausgezeichnete, meist polynucleäre Leukocyten, wie normal an den Tonsillen, zur Oberfläche. Auffallend erscheinen vereinzelte Mastzellen in den tieferen Abschnitten des Rete Malpighi. Dieselben sind zuweilen langgestreckt und schicken Fortsätze zwischen die Nachbarzellen; sie erinnern etwas an Pigmentzellen im Epithel. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es sich um wandernde Mastzellen aus dem Papillarkörper handelt. — Das Bild verändert sich an der Stelle, wo das Zahnfleisch in seinem ganzen Durchmesser bis zum Periost nekrotisch geworden ist. Dieser nekrotische Bezirk grenzt sich scharf gegen das lymphomatös infiltrirte Zahnfleisch ab, besteht aus körnig-faserigen Massen von diffuser Färbung mit thrombosirten Gefässen. An der Grenze liegen noch dunkel tingirte Kerntrümmer und einzelne wohlerhaltene Mastzellen. Am Grunde finden sich noch kleine Gewebsinseln mit guter Kernfärbung, und auch an der Oberfläche breitet sich eine Strecke weit nicht mortificirtes Gewebe in den Papillen und der verdünnten Epitheldecke aus. Weiterhin ist dann nichts mehr von lebenden Zellen, auch kein Epithel mehr sichtbar. Ihrer epithelialen Schutzdecke beraubt ragen die nekrotischen Papillen zottenartig frei empor. Bei Färbung nach Nicolle-Löffler lassen sich in den nekrotischen Zonen, am deutlichsten an den Grenzgebieten nach dem lebenden Gewebe hin, zahllose Mikrobien nachweisen, bisweilen Kokken, häufiger Bacillen, und zwar meist kommaförmig gekrümmte, ziemlich schlanke Stäbchen, die gleichmässig verbreitet liegen. Die Intensität der Bakterienfärbung nimmt nach dem Innern des nekrotischen Bezirkes schnell ab. Ueberall, wo noch kleine Zellinseln erhalten sind, wird sie wieder lebhafter, dunkler. Augenscheinlich sterben die Mikroorganismen in dem abgeweideten Gewebe schnell wegen Nahrungsmangel ab.

b) Der Zungenknoten entsteht durch eine lymphomatöse Infiltration der Schleimhaut und darunter gelegenen Musculatur. Das lymphomatöse Gewebe besteht aus dicht gedrängten, etwas hypertrophischen Lymphocyten. Daneben finden sich spärlicher verstreute typische Lymphkörper und mehrfach Mastzellen. In den lymphatischen Zellen treten Mitosen, bis 5, im Gesichtsfelde hervor. Zwischen den zelligen Elementen ziehen feinste Faserbälkchen, die sich netzförmig verbinden; nur an einzelnen Flecken sind noch breitere Züge von Fibrillenbündeln erhalten. Unter der Schleimhaut drängen sich die Zellenmassen zwischen die einzelnen quergestreiften Muskelfasern und lassen oft nur noch ein zartes, die einzelnen, unveränderten Fasern umschliessendes Reticulum frei, welches sich in das des lymphadenoiden Gewebes unmittelbar fortsetzt. Auch einzelne Nervenstämmchen sind völlig von dem neugebildeten Gewebe umwachsen. Die lymphomatöse Durchsetzung des Zungenfleisches reicht tief hinab. Am obersten Pole dieses Zungenknotens ist das Gewebe durch einen 1 mm hohen nekrotischen Bezirk ersetzt. Derselbe grenzt sich an einer Seite bereits durch eine feine Furche von dem nicht abgestorbenen Gewebe ab, an der anderen schickt er einen, aus nekrotischem Epithel bestehenden, zungenförmigen Fortsatz über das intacte

lymphoide Parenchym hinweg. An der ziemlich scharfen Grenze zwischen lebendem und totem Gewebe offenbart sich zumeist eine wallartige Anhäufung polynucleärer Leukocyten (demarkirende Eiterung), die auch in die nekrotische Masse eingewandert sind. Unter der nekrotischen Oberfläche und in einzelnen Papillen Blutungen. Der Ueberzug von geschichtetem Pflasterepithel ist neben der nekrotischen Region verdünnt, sonst von normaler Breite. Das Epithel wird von zahlreichen polynucleären Leukocyten durchsetzt, die meist in den intercellulären Spalten liegen; auch einzelne Mastzellen fallen in den tieferen und mittleren Epithellagen auf. Nach Nicolle-Löffler gefärbte Präparate ergeben in den nekrotischen Revieren theils diffus vertheilte, theils dichte Ballen bildende Kokken und sehr lange, leicht geschlängelte Bacillenformen. Ferner beginnt daselbst Soorentwicklung: In den oberflächlichen Schichten des nekrotischen Abschnittes liegen neben massenhaften Kokkenhaufen plumpe Pilzfäden, denen seitlich eiförmige Sporen aufsitzen. Nebenher zeigen sich rundliche Gruppen von Sporen, aus denen hie und da einzelne Fäden in die nekrotische Tiefe vorwachsen. An dem Grenzgebiet nach dem wohlgefärbten lymphatischen Gewebe hin haben sich zahlreiche Pilzfäden ausgebildet. (Cf. oben den Soorbelag in dem Sinus pyriform.)

c) Am weichen Gaumen durchsetzt ein den geschilderten lymphomatösen Einlagerungen vollkommen gleichendes Infiltrat die ganze Dicke des Segels. Es erstreckt sich von der Schleimhaut ununterbrochen auf die submucösen Glandulae palatinae fort und bedingt, indem es die einzelnen Acini durchwuchert, eine makroskopisch sichtbare Vergrößerung der Drüsenbläschen, wie sie im Sectionsprotocoll erwähnt wurde. Dann umspinnt die lymphoide Neubildung die Bündel oder einzelnen Fasern der quergestreiften Musculatur und dringt mit dem intermusculären Binde- und Fettgewebe in die Tiefe. Das von Lymphzellen durchwachsene Fettgewebe erinnert an involvirte Thymus. — Besonderes Interesse bieten nun die lymphomatös infiltrirten Schleimdrüsen. Nach der Tiefe hin grenzen sie sich zumeist noch als kugelige Gebilde ab, um in den oberen Abschnitten durch das gemeinsame Lymphomgewebe mit der Nachbarschaft in Eins zu verschmelzen. Die Lymphzellen zerlegen den ganzen Acinus in einzelne Schläuche, von denen sich nur hier und da noch 2 berühren. Das Becherepithel ist wohl-erhalten. Was nun besondere Aufmerksamkeit erregt, sind eigenthümliche, stark glänzende, rundliche Bildungen mit deutlichem, gutgefärbtem Kern, die sich in Pikrocarmin leuchtend strohgelb färben. Man möchte im ersten Augenblick glauben, es seien atrophische Muskelfasern, aber schon ihre Lage innerhalb eines Schleimdrüsenacinus, ja innerhalb eines Drüsenkranzes spricht dagegen. Dazu kommt, dass die Gebilde durchaus kugelige oder eiförmige Gestalt besitzen, denn bei der verschiedensten Schnitttrichtung bleiben sie rundlich. Bei genauerem Zusehen zeigt sich bald, dass sich zwischen diesen Bildungen und den Zellen des leukämischen Infiltrates zweifellose Uebergänge finden. Schon in einigen Lymphkörpern von normaler Grösse beginnt eine homogene, hyaline, sich in Pikrocarmin gelb tingirende Masse im Proto-

plasma hervorzutreten. Beweisend erscheint diese hyaline Metamorphose gerade in einigen wenigen vorhandenen polynucleären Leukocyten. Beim Anschwellen des Zelleibes durch Ablagerung der hyalinen Masse wird der rothgefärbte Kern stets an den Rand gedrängt, er bleibt rund oder nimmt in Folge von Compression unregelmässige Gestalt an, zuweilen erscheint er von zwei Seiten langgequetscht. In der den Zelleib stets vollkommen erfüllenden Masse finden sich oft feine, farblose Punkte und kreisförmige Linien, welche dafür sprechen, dass die Substanz aus einer Summe von Tropfen gebildet ist. In demselben Sinne sind die nicht selten an der Oberfläche hervortretenden, etwas buckligen Contouren zu deuten. Am schönsten tritt die Zusammensetzung aus kleineren und grösseren Kugeln in Präparaten nach Gram-Weigert zu Tage; hierbei treten die einzelnen, umschriebenen, kugeligen Gebilde sehr präcis hervor, nur an Ballen aus grösseren Kugeln verdecken sich die kreisförmigen Contouren im Innern der Zelle. Das Bild eines derartig veränderten Leukocyten gleicht dem einer mit Russel's<sup>1)</sup> sogenannten „Fuchsinkörperchen“ erfüllten Zelle vollkommen, doch erscheinen die einzelnen Kugeln nach Färbung mit Russel's Fuchsin-Jodgrünmethode wieder so zusammengefloßen wie in Pikrocarminpräparaten, freilich wie Russel's Körperchen auch roth tingirt. Die hyaline Substanz dieser Elemente besitzt eine beträchtliche Resistenz gegen Salz- und Salpetersäure, wird durch conc. Schwefelsäure schnell, durch starke Kalilauge nach kurzer Zeit zerstört. Sie färbt sich mit Jod gelb, nach Ernst's<sup>2)</sup> Verfahren orangegelb, mit Hämatoxylin und Methylenblau gar nicht. Sie verhält sich also ähnlich wie die von v. Recklinghausen als „Hyaline“ zusammengefassten Substanzen, nur dass sie sich mit Eosin selbst bei starker Durchfärbung der Schnitte nur blassrosa tingirt. — Diese hyalin metamorphosirten Lymphocyten, welche häufig einen Durchmesser von 13  $\mu$  erreichen, scharen sich vornehmlich um die Drüsenkanälchen, in deren nächster Nähe sie verstreut daliegen. Solche Gebilde schieben sich aber auch in den Epithelkranz eines Drüsenquerschnittes ein, wo sich übrigens zuweilen noch unveränderte einkernige Wanderzellen antreffen lassen. — Derartige „Kugelzellen“ hat Goldmann<sup>3)</sup> in malignen Lymphomen beschrieben; auch an anderen Orten sind sie angetroffen. — Das lymphomatische Infiltrat im Pharynx zeigt nur an einer Stelle seitlich Bedeckung mit verdünntem Plattenepithel. Wo das Epithel fehlt, markirt sich ein oberflächlicher nekrotischer Gewebssaum, in welchem Haufen von Kokken und spärliche, ziemlich schlanke Bacillen (nach Nicolle-Löffler's und Weigert's Methode) nachzuweisen sind.

d) Die Darmknoten gleichen einander in ihrer Struktur. Der Knoten liegt in der Schleimbaut und Submucosa. In letzterer beginnt er seitlich als hyperplastische Vergrösserung eines oder einzelner Solitärfollikel, dessen Zellen meistentheils den öfters geschilderten hypertrophischen Charakter (mit

<sup>1)</sup> British medical Journal. 1890. Vol. II. p. 1356.

<sup>2)</sup> Ziegler's Beiträge. Bd. XI. S. 243.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie. Bd. III. S. 665.

mehrfachen Karyokinesen und Mastzellen) angenommen haben. Sowohl seitlich wie nach der Tiefe hin sind die vergrößerten Follikel nicht scharf begrenzt, sondern setzen sich in Strassen von Lymphkörpern fort, welche zwischen den gelockerten Faserbündeln der Submucosa angehäuft liegen. Mehr nach dem Centrum der Basis des Knotens ist die Grenze zwischen Mucosa und Submucosa geschwunden, man sieht nichts mehr von der *Muscularis mucosae*, ein diffuses Lymphomgewebe hat alles, auch die Drüsen der Schleimhaut verdrängt. An einzelnen Knoten ist diese grösste Partie der ganzen Neoplasie hämorrhagisch durchsetzt, an anderen ist die sich oft nur auf die Oberfläche beschränkende Verschorfung, Nekrotisirung tiefer in diesen Bezirk eingedrungen. Seitlich zeigt sich das Stroma der Schleimhaut durch die Einlagerung von Lymphzellen verbreitert, die Drüsen sind weit aus einander gedrängt, ohne aber, wie die Anzahl der Mitosen im Epithel lehrt, functionell dadurch wesentlich gestört zu werden. Mit der Entfernung vom Höhepunkt des Knotens nimmt die Infiltration des Stromas und Diastase der Drüsenschläuche ab. Das Cylinderepithel der Oberfläche ist in der äusseren Peripherie der Knoten noch partiell erhalten, im Umfange und über dem nekrotischen Bezirk ist es nirgends mehr vorhanden. Die nekrotischen Regionen liegen zum Theil im Niveau der infiltrirten Schleimhaut und lassen dann die kernlosen Rundzellen, sowie die mit nekrotischen Epithelien und Bakterienmassen erfüllten Lieberkühn'schen Krypten erkennen; zum Theil bilden sie über die Schleimhautgrenze hinausragende körnig-balkige Inseln mit hämorrhagischen Flecken. Nach Nicolle-Löffler's Bakterienfärbung erweisen sich diese nekrotischen Zonen auf's Dichteste hier von Kokkenschwärmen, dort von zahlreichen Bacillen (wohl *Colonbacillen*) durchsetzt.

### III. Das Verhalten von einigen anderen Organen.

a) Leber. In ganz vereinzelten Zellen grössere Fetttropfen, dagegen viel braunes körniges Pigment. In den erweiterten Blutcapillaren viel farblose Blutzellen. Das interlobuläre Bindegewebe in mässigem Grade lymphomatös infiltrirt.

b) Niere zeigt beträchtliche Nekrose der Epithelien in den Tubuli contorti, Desquamation derselben, so dass bisweilen nur noch körnige Protoplasmareste der Tunica propria aufsitzen. Manchmal ist mehr wie die Hälfte der Epithelien des Zellkranzes kernlos. Die Verfettung ist nur minimal. In den Kanälchen einzelne hyaline Cylinder und epitheliale Zellhaufen. Die Glomeruli meist intact, wenige verödet; die Kapselhäute sind bisweilen durch blasige und körnige Massen ausgeweitet.

c) Bulbus (in Flemming's Gemisch ist der hintere Augenabschnitt fixirt). In der Chorioides tritt die leukämische Gefässfüllung schön hervor. In den Leukocyten inmitten der Blutsäule zeigen sich mehrere deutliche Mitosen. Im Aderhautgewebe spärliche Mastzellen. Die Retina weist mehrfache Blutungen auf. Eine grössere kugelige Häemorrhagie liegt in der Nervenfaserschicht und wölbt sich leicht in den Glaskörper vor; ihr Centrum wird vornehmlich von Leukocyten und zerfallenen Kerntrümmern gebildet,

auch schmale, sich verfilzende Bündel von Fibrinfäden sind sichtbar. Kleinere Blutungen dehnen sich streifenförmig in der Ganglienzellschicht aus. Andere erstrecken sich vom Pigmentepithel bis zur inneren Körnerschicht oder noch bis zu den Ganglienzellen. Sehr auffallend ist bei diesen kleinen Blutungen, dass die Zahl der Leukocyten in den Extravasaten recht gering ist.

### Epikrise.

ad I: Aetiologie und Pathogenese der Erkrankung des Blutapparates.

Der acute, im Verlaufe von etwa 2 Monaten tödtlich verlaufende Fall von Leukämie bleibt bezüglich seiner Aetiologie in das nämliche Dunkel gehüllt wie seine Vorgänger. Mikroorganismen haben sich als Erreger des Prozesses nicht auffinden lassen, und es muss nunmehr nach den wiederholt festgestellten negativen Befunden [Westphal<sup>1)</sup>, H. Leyden<sup>2)</sup>, Eichhorst, Pfeiffer bei Litten] als gesichert gelten, dass

1) die acute Leukämie keineswegs eine durch secundäre septische oder verwandte Infection beschleunigte leukämische Erkrankung ist, also der in ihrem Verlauf öfters betonte „infectiöse Charakter“ dem Wesen des Prozesses angehört und dass

2) als Ursache der Leukämie keine durch die bisher gebräuchlichen Cultur- und Färbungsmethoden nachweisbaren Mikroben aufzufinden sind<sup>3)</sup>.

Hinsichtlich eines dritten, leider auch nur negativen Punktes wird unten noch erwähnt werden, dass auch keine im Blute gelösten Noxen bei der Entstehung der Leukämie im Spiele sein dürften. Angesichts dieser ätiologischen Unklarheit beschränken wir uns darauf, die Krankheitsphänomene bis auf ihren ersten anatomischen Ausgangspunkt zu verfolgen und fragen im vorliegenden Falle nach dem Locus primae affectionis.

Die Milz und Lymphdrüsen hatten während des Lebens keine nachweisbare Grössenzunahme erkennen lassen, und auch die Section deckte nur eine beginnende, geringe Schwellung

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1890. No. 1.

<sup>2)</sup> Dissert. Berlin 1890.

<sup>3)</sup> Die Mikroorganismen, welche bei der Leukämie einige Mal gesehen wurden (cf. Pawlowsky, Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 641), sind wohl gerade nach den obigen Feststellungen bei der acuten Form als accidentelle Ansiedler oder Wesen zweifelhafter Provenienz (Methylenblaulösung?) zu betrachten.

dieser Blutbildungsstätten auf. Wohl hatten sie bereits durch Hypertrophie der einzelnen Zellen und Vermehrung derselben (Mitosen!) eine gewisse Zunahme des Volumens erfahren, allein der Grad war zu geringfügig, um für die schwere Blut- und Allgemeinerkrankung besonders in Anspruch genommen werden zu können. —

Im Blute selbst sind (sowohl auf 1 Deckglaspräparat wie auch in der Blutsäule der Chorioidealgefäße) Karyokinesen in farblosen Elementen nachgewiesen; doch sind solche nach der von mir und vielen Anderen (Flemming, J. Arnold, Hayem, H. F. Müller, Biondi, Wertheim u. s. w.) wiederholt gemachten Beobachtung ein im leukämischen Blute sehr gewöhnliches Vorkommniß. Nur bei der „Lymphämie“ wurden sie gewöhnlich vermisst. Die Mehrzahl der Untersucher gewinnt aber die Ueberzeugung, dass die Zahl der im Blute vorhandenen Leukocyten in Mitose keineswegs genügt, um das Blut selbst als Stammquelle der enorm gesteigerten Leukocytenmenge zu legitimiren. Wir statuiren, dass auch dieser Fall von einer primären Bluterkrankung nicht abgeleitet werden kann. —

Das Knochenmark zeigte bei makroskopischer Betrachtung insofern eine bemerkenswerthe Anomalie, als das physiologisch in diesem Alter vorhandene Fettmark des Humerus durch rothes, lymphoides Mark ersetzt war. In dieser Metaplasie kann aber eine anderen anämischen Zuständen entsprechende compensatorische Umwandlung im Sinne einer Regeneration nicht erblickt werden, weil die wichtigsten Elemente der Blutregeneration, d. h. die kernhaltigen rothen Blutkörperchen gar nicht oder nur in minimaler Anzahl vorhanden waren. Es handelte sich also um eine hyperplastische Wucherung des Knochenmarks, die mit einer Regeneration in diesem Falle nichts zu schaffen hatte. Diese Hyperplasie war jedoch nicht der einzige Ausdruck der Alteration des Marks. Als sehr bedeutungsvoll muss der Befund gelten, dass auch an den Stellen, wo sich in diesem Alter normaler Weise rothes Markgewebe vorfindet und demnach der physiologische Prozess der Blutneubildung ablaufen sollte, z. B. im Rippenmark, kernhaltige rothe Blutkörperchen gänzlich oder so gut wie gänzlich vermisst wurden. Sinnfälliger kann sich die Störung des Markapparates kaum verrathen, als durch diese mangelhafte

Bildung seines wichtigsten physiologischen Elementes, eine Functionsstörung, über die bisher nur in spärlichen Angaben berichtet ist. Ponfick<sup>1)</sup> vermochte in einem Falle von Leukämie nirgends im Marke die damals sog. „Uebergangsformen“ zu entdecken. Waldstein<sup>2)</sup> vermisste in einem Falle von progressiver Anämie mit darauffolgender Leukocytämie die kernhaltigen Blutkörperchen im Marke, und Zahn<sup>3)</sup> constatirte „die Abwesenheit oder doch nur höchst geringe Anwesenheit von kernhaltigen rothen Blutkörperchen“ in einem von multiplen „Myelomen“ afficirten Knochenmark. Und eine gleichartige Schädigung liegt hier vor.

Schon durch diese Veränderungen wurde die Erkrankung des Knochenmarks in den Vordergrund gestellt, der gegenüber die der anderen blutbildenden Organe völlig untergeordnet erschien. Von weiterem Belange ist ferner der mikroskopische Nachweis, dass das eigentliche Gros der leukämischen Blutzellen aus grossen, einkernigen Leukocyten bestand, wie sich solche in ähnlicher Anzahl nur im Knochenmarke vorfanden. Auch sonst war die Mischung der Leukocyten an beiden Orten ganz entsprechend, z. B. die Zahl der neutrophil gekörnten Zellen gegen die Norm vermindert, ein Verhältniss, das Ehrlich<sup>4)</sup> einmal gelegentlich einer Beobachtung von perniciöser Anämie wahrnahm. Auf den Umstand, dass die Zahl der Mitosen im Knochenmarke etwas reichlicher erschien wie in der Milz und den Lymphdrüsen, soll kein besonderes Gewicht gelegt werden.

Jedenfalls kann nach dem erörterten Verhalten des blutbildenden Apparates kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass der vorliegende Fall von acuter Leukämie vornehmlich myelogener Natur ist. Die Zahl der bisher beobachteten Fälle rein myelogener Leukämie sind spärlich. Ausser den 3 älteren Beobachtungen (Litten, Englisch, Brodowski), die bereits E. Neumann<sup>5)</sup> hervorhob, vermag ich in der späteren Literatur

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 67. S. 367. Fall II.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. 91. Sep.-Abdr. S. 11.

<sup>3)</sup> D. Zeitschr. für Chirurgie. 1885. Sep.-Abdr. S. 20.

<sup>4)</sup> Farbenanalyt. Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. S. 133.

<sup>5)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1878.



nur noch 3 aufzufinden: Je ein Fall von Wertheim<sup>1)</sup>, Beatty<sup>2)</sup> und wiederum Litten<sup>3)</sup>. Es muss entschieden Aufmerksamkeit erregen, dass unter den 7 bekannten Fällen rein myelogener Leukämie 5 einen acuten Verlauf genommen haben. (Der letzte Fall von Litten dauerte, so weit sich das aus seiner Darstellung entnehmen lässt, etwa 6, der von Beatty 4 Monate.) Ueberall in der Pathologie huldigt man dem Satze, das in seinen Hauptsymptomen scharf ausgeprägte Krankheitsbild von kürzester Dauer stelle auch die reinste Erscheinungsform dar. In Anbetracht dessen drängt sich die Frage auf, ob die Häufigkeit der Acuität bei der myelogenen Leukämie nicht eine weitere Stütze für die von E. Neumann 1870<sup>4)</sup> aufgestellte und 1878<sup>5)</sup> durch genaue Analyse der Beobachtungen leukämischer Krankheitsfälle eingehend begründete Ansicht ist, der zu Folge das Knochenmark eine dominirende Stellung in der Pathogenese der Leukämie überhaupt einnimmt. Unter den Momenten, aus denen Neumann (1878) seine Auffassung deducirt hat, findet sich eins von besonderer Bedeutung, welches im Laufe der Jahre 5 Mal angefochten ist: Es betrifft die Behauptung, dass ein Fall von Leukämie mit intactem Knochenmark noch nicht sicher gestellt ist. Inzwischen sind nun 5 Fälle mitgetheilt, in welchen die Autoren keine oder nicht hinreichend ausgedehnte Erkrankung des Markes nachzuweisen vermochten. Den ersten beiden Beobachtungen von Mosler<sup>6)</sup> und Heuck<sup>7)</sup> hat Neumann selbst die Kraft, gegen seine Auffassung zu zeugen, abgesprochen<sup>8)</sup>. In den folgenden 13 Jahren sind noch 3 Mittheilungen erfolgt von Fleischer und Penzoldt<sup>9)</sup>, Leube und Fleischer<sup>10)</sup>,

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 18 und 30.

<sup>2)</sup> British med. Journal. 18. April 1891.

<sup>3)</sup> a. a. O. S. 162.

<sup>4)</sup> Archiv für Heilkunde. 1870. Bd. 11. S. 12.

<sup>5)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1878.

<sup>6)</sup> Dieses Archiv. Bd. 75. S. 543.

<sup>7)</sup> Dieses Archiv. Bd. 78. S. 475.

<sup>8)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1880.

<sup>9)</sup> Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 26.

<sup>10)</sup> Dieses Archiv. Bd. 83. — Die Autoren geben an, dass das Knochenmark (im Gegensatz zum normalen!) keine Charcot'schen Krystalle enthalten habe.

endlich jüngst von Eichhorst<sup>1)</sup>); in diesen 3 Fällen haben Boström, Zenker und Ribbert eine Alteration des Knochenmarkes nicht zu entdecken vermocht. Neumann ist nun auch durch diese Beobachtungen nicht bestimmt worden, seine Ansicht aufzugeben. Gestützt auf die Thatsache, dass er — nach persönlicher freundlicher Mittheilung — nie einen Fall von Leukämie mit intactem Knochenmark gesehen hat, wendet er ein, dass die Erkenntniss einer Knochenmarkserkrankung in frühen Stadien unter Umständen mit Schwierigkeiten verknüpft sein könne. Eine deutliche pyoide oder lymphadenoide, sogleich makroskopisch in's Auge fallende Hyperplasie darf man bei acuter Leukämie keineswegs immer erwarten, und acut sind die leukämischen Blutveränderungen in allen 3 Fällen. Dem muss hinzugefügt werden, dass in der Mittheilung von Fleischer und Penzoldt, sowie der von Eichhorst nichts über das Ergebniss einer vergleichenden Untersuchung der Mark- bzw. Milzzellen und der leukämischen Blutzellen verlautet, aus der unter Zuhülfenahme der bekannten Färbungsmethoden manch bedeutsames Resultat gewonnen wird. Auch ist nicht zu ersehen, ob die Autoren dem Verhalten der kernhaltigen rothen Blutkörperchen im Marke so genügende Aufmerksamkeit geschenkt haben, wie sie nach unserer Beobachtung erforderlich ist. Nach dem makroskopischen Aussehen würde man auch das Knochenmark in unserem Falle kaum für wesentlich erkrankt gehalten haben; erst das fast völlige Fehlen der jungen rothen Blutzellen verrieth den hohen Grad der Alteration. — Eine eingehende Untersuchung der Mark-elemente ist zur Erkenntniss einer Knochenmarkserkrankung also dringend nothwendig. In dieser Beziehung erscheint eine sonst sehr gründliche und lesenswerthe Arbeit Dock's<sup>2)</sup> über „Chloroma and its relation to leukaemia“ recht lehrreich. Der Verfasser stellt einen Fall von Leukämie mit chloro-lymphomatösen Neubildungen, weil Milz und Lymphdrüsen nicht nennenswerth betroffen sind, als myelogen vor; das Sectionsbild spricht im gleichen Sinne. Da aber die mikroskopische Schnittuntersuchung des Knochenmarks, über welche in 3½ Zeilen berichtet wird, keine deutliche Markerkrankung erkennen liess, glaubt der Autor,

<sup>1)</sup> a. a. O.

<sup>2)</sup> American journal of the medical sciences. August 1893.

dass „a large part“ der Leukocyten des Blutes von den chloromatösen Geschwülsten her stammt. Eine ausschliessliche Schnittuntersuchung kann aber unmöglich einen sicheren Einblick in die Elemente des Markes gewähren, da farblose wie gefärbte Zellen durch viele Härtungsmittel verändert werden.

Es würde obigen Einwänden gegenüber erforderlich sein, in einem Falle von chronischer Leukämie das vollkommene Intactsein des Knochenmarkes durch genaue makro- und mikroskopische Erforschung festzustellen. Da eine derartige überzeugende Beobachtung zur Zeit nicht existirt, ist es meines Erachtens nicht gestattet, die durch gewichtige Argumente gestützte Auffassung Neumann's von dem Wesen der Leukämie anzuzweifeln. Man sollte diese Hypothese schon deswegen nicht so leicht hin fallen lassen, weil sie bisher die einzige ist, welche das Räthsel der (nicht tuberculösen) Pseudoleukämie zu lösen vermag. Wenigstens will es mir als keine Erklärung erscheinen, wenn Troje<sup>1)</sup> es von einem in der Milz und den Lymphdrüsen spielenden mysteriösen „Regulationsmechanismus“ abhängig macht, ob Leukämie oder Pseudoleukämie herauskommt. Wie auffallend ist es, dass wir eine von der leukämischen gar nicht zu unterscheidende aleukämische Erkrankung der Milz und Lymphdrüsen kennen, aber keine solche im Knochenmark? Fälle von Anaemia splenica (lienaler Pseudoleukämie) oder malignem Lymphom (lymphatischer Pseudoleukämie) kennen wohl viele Aerzte, aber meines Wissens hat noch niemand eine lymphadenoide oder pyoide Schwellung des Knochenmarks ohne Leukämie gesehen. Wohl hat Zahn (a. a. O.) eine „myelogene Pseudoleukämie“ beschrieben, allein hierbei entwickelten sich umschriebene Lymphome, sog. „Myelome“ im Markgewebe, eine Erkrankung, die sich von der diffusen leukämischen Markschwellung doch wesentlich unterscheidet. Und die von Nothnagel<sup>2)</sup> geschilderte interessante „Lymphadenia ossium“ lässt sich im Sinne dieser Zeilen nicht verwerthen, da bei der Singularität der Beobachtung Wesen und Ausgangspunkt des Prozesses noch völlig unklar bleibt.

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 285.

<sup>2)</sup> Internationale Beiträge. Festschrift für Virchow. Bd. II. S. 153.

ad II: Die Erkrankung des Digestionstractus.

Die bisher in ihrer Genese unerforschten gangränösen Prozesse im Krankheitsbilde der acuten Leukämie, durch welche im mitgetheilten Falle die Diagnose ermöglicht wurde, haben sich in einer sehr einfachen Weise aufgeklärt. Die mikroskopische Untersuchung hat sowohl für die Affection an der Mund- und Rachenschleimhaut wie für die des Dickdarms ergeben, dass es sich um nichts anderes handelt als eine lymphomatöse Infiltration der Weichtheile, an denen eine secundäre Nekrose und Geschwürsbildung Platz greift. Dass sich aber in unserer Beobachtung keineswegs ein exceptioneller Vorgang im Verdauungskanal entwickelt hat, sondern dass das anatomische Wesen der Erscheinung in den anderen Fällen der Autoren ein völlig gleichartiges war, geht zur Evidenz aus ihrer makroskopischen Beschreibung der vorgefundenen Veränderungen hervor. Man vergleiche z. B. die Schilderung, welche Obrastzow (a. a. O.) von seinen Befunden entworfen hat.

Die Vermuthung, es möchten derlei Affectionen des Digestionstractus specifisch leukämisch-lymphomatöse Neubildungen zu Grunde liegen, ist schon einmal von Hinterberger (a. a. O. S. 338) ausgesprochen, aber mit Bezugnahme auf eine pathologisch-diagnostische Bemerkung Virchow's zurückgewiesen. Statt den sichereren Weg der histologischen Analyse zu gehen, beruft sich Hinterberger auf den Satz Virchow's, dass die Elemente der Lymphomknötchen im Gegensatze zu denen des Tuberkels persistent wären, und folgert daraus allgemein, dass lymphoide Neoplasien nicht zu nekrotisiren oder ulceriren vermöchten. Das werthvolle, aber nicht untrügliche Kriterium Virchow's kommt an diesem Orte gar nicht in Frage, denn die nekrotischen und ulcerösen Veränderungen sind reine Oberflächenveränderungen. Dies beweist wiederum das Mikroskop. Durch die Einlagerung des lymphadenoiden Gewebes wird das ursprüngliche Gewebe geschwulstartig verdickt, das Epithel der Oberfläche gedehnt, verdünnt, desquamirt. Zu der Epithelabstossung tragen neben der Dehnung von innen wohl noch von aussen wirksame leichte mechanische Insulte bei. Während sich nun in der normalen Mundhöhle der ganzen Bakterienflora zum Trotz superficielle Läsionen schnell repariren, liegt hier unter und neben dem ab-

gestossenen Epithel kein normales bzw. normal ernährtes Gewebe mehr. So kommt es, dass diese oder jene Gruppe von Mundbakterien (Kokken, Bacillen, Vibrionen, hier vegetirten selbst Soorsporen) von dem seines schützenden Epithels beraubten Territorium Besitz ergreifen und dasselbe abweidend, nekrotische und gangränöse Veränderungen auslösen. Beginnt dann das Nachbargewebe zu reagiren und sendet seine Colonnen Leukocyten vor, — die auch bei Leukämie mit vornehmlich einkernigen Blutzellen polynucleär bleiben, — so erfolgt demarkirende Eiterung, das nekrotische Feld wird abgelöst, es entsteht ein Geschwür. Die Anfänge dieser Geschwürsbildung traten sehr schön an der Zunge zu Tage. — Mithin ist die Nekrose und Ulceration durchaus nicht die Folge einer der lymphomatösen Neubildung selbst innewohnenden Neigung zur regressiven Veränderung, vielmehr die Consequenz ihrer Localisation, ihrer Entwicklung an der Schleimhautoberfläche des Verdauungsrohrs. Wenn sich nun die „gangränöse Stomatitis“ und „Pharyngitis“, Magen-, Darmgeschwüre, sowie Schleimhautwülste mit diphtheroïder Oberfläche bei acuter Leukämie als secundäre Erscheinung auf einem lymphomatös infiltrirten Boden erweisen<sup>1)</sup> lassen, so muss die Auffassung, nach welcher solche Prozesse erst die Eintrittspforte für das leukämische „Virus“ abgeben sollen, doch als recht zweifelhaft angesehen werden. Denn die genannten Veränderungen sind bereits die Folge der im Körper entwickelten leukämisch-lymphomatösen Erkrankung. Der Einwand, dass ein solches „Virus“ sogleich an seiner Eintrittsstelle primäre lymphoïde Neubildungen in's Leben gerufen hätte, kann wegen der häufigen Multiplicität und Ausdehnung dieser lymphatischen Infiltrate, der Art ihrer Entwicklung, der Identität mit den nachweislich erst im späteren Verlauf der Leukämie entstandenen Neoplasien nicht als stichhaltig bezeichnet werden.

Dass sich auf der Basis leukämischer Lymphome Geschwürsprozesse entwickeln können, hat schon der Entdecker der Leuk-

<sup>1)</sup> Natürlich soll nicht geleugnet werden, dass gelegentlich einmal Ulcerationsprozesse anderer Natur collidiren. So müssen die mit der hämorrhagischen Diathese zusammenhängenden Erosionen der Magenschleimhaut in unserem Falle von den anderen Affectionen im Verdauungskanal getrennt werden.

ämie festgestellt. Virchow<sup>1)</sup> hat bereits eine „grösstentheils ulceröse“ leukämische Neubildung im oberen Ileum abgebildet und bemerkt über solche Geschwüre, sie hätten „ihre Analogie in den zuweilen vorkommenden Verschwärungen leukämischer Tonsillen und Zungenfollikel“. Dass solche Vorkommnisse aber gerade bei der acuten Leukämie eine bemerkenswerthe Rolle spielen, ist bisher nicht beachtet worden. Und doch verdienen sie es, scharf hervorgehoben zu werden, denn ihr frühzeitiges Auftreten in Gestalt einer Rachen- oder Zahnfleischerkrankung vindicirt ihnen ein hohes Interesse für die Diagnose am Krankentbett. Zum Unterschiede von anderen Stomatitiden wird man einerseits daran zu denken haben, dass hier die Schwellung des Zahnfleisches nicht rein entzündlicher Natur ist, sondern durch eine tumorartige, lymphoide Infiltration hervorgebracht wird. Andererseits beweisen die kleinsten nekrotischen Darminseln, dass die Infiltration sich nicht immer durch eine palpable Verdickung zu verrathen braucht. —

Zum Schlusse mögen einige Worte folgen über

#### das Kind und die Placenta.

Die Section des todtegeborenen, leicht macerirten Kindes ergab:

Weibliche Leiche mit dunkelrothen Hautdecken, welche leicht ödematös erscheinen. Fettgewebe spärlich entwickelt, Musculatur hellroth, feucht. In den Nabelgefässen dunkelrothes, flüssiges Blut. In der Bauchhöhle eine mässige Menge klarer röthlichgelber Flüssigkeit. Darmserosa spiegelnd. Leber und Milz halten sich in normalen Grenzen. Zwerchfellstand rechts 4. Intercostalraum, links 5. Rippe. In beiden Pleurahöhlen etwa 20 ccm klaren, hellgelben Fluidums. An der Pleura parietalis, an den Lungenpleuren, an der Vorderfläche der Thymus disseminirte, bis linsengrosse Blutungen. Im Herzbeutel ebenfalls leicht vermehrter Liquor. Unter dem Epicard, vorne und hinten, zahlreiche punktförmige und etwas grössere, unregelmässig begrenzte Echymosen. In den Herzhöhlen, namentlich links, reichliches, dunkles flüssiges Blut; gleich beschaffenes Blut quillt aus den Halsvenen. Herzklappen intact, Muskel schlaff, blassroth. — Lungen atelektatisch. — Milz von normaler Grösse, Kapsel glatt, Pulpa violett, Follikel nicht sichtbar. Beide Nebennieren zeigen kleinste subcapsuläre Blutungen. Punktförmige Hämorrhagien finden sich ferner an der Oberfläche der weichen Nieren. Die schlaffe Leber von normaler Grösse, mit verwaschener acinöser Zeichnung, blutreich. — Im Magen und Dünndarm schleimiger Inhalt, die Schleimbaut

<sup>1)</sup> Krankh. Geschwülste. Bd. II. S. 569. Fig. 182.

fein injicirt. Auch die Mucosa des Rachens und Oesophagus geröthet. Rippenmark dunkelroth, normal.

Blutungen im Pericranium. Im Sinus longitudinalis dunkles, flüssiges Blut. An den weichen Hirnhäuten venöse Hyperämie. Blutungen unter der Dura basalis. Hirnsubstanz rosig, sehr weich. —

Im Blute ist die Zahl der Leukocyten nicht vermehrt.

Es hat also eine Uebertragung der leukämischen Erkrankung von der Mutter auf das Kind nicht stattgefunden, eine Thatsache, die sich in genauer Uebereinstimmung mit den beiden früheren Mittheilungen von Cameron und M. Sängner<sup>1)</sup> befindet. Bei den getrennten Blutbahnen von Mutter und Kind könnte eine solche Verpflanzung des Leidens auf den kindlichen Organismus auch nur zu Stande kommen, wenn die leukämische Noxe die Blutbildungsstätten des Kindes selbst alterirte. Die letzteren sind für eine leukämische Erkrankung auch bereits in früher Lebenszeit disponirt, wie die Beobachtungen von Leukämie im Kindesalter, ja bei Säuglingen zur Genüge darthun; es wird sogar von congenitaler Leukämie des Kindes einer nicht leukämischen Mutter berichtet<sup>1)</sup>. Da trotzdem eine Uebertragung der Leukämie in den 3 vorliegenden Fällen nicht eingetreten ist, muss gefolgert werden, dass die leukämische Noxe die Placentarscheidewand nicht zu durchdringen vermag. Daraus lässt sich zur Zeit nur mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass dieselbe keine im Blute gelöste Substanz darstellt, was bereits oben bei Erörterung der Aetiologie notirt wurde. Dahingegen ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass gewisse, im Blute gelöste Schädlichkeiten beim Zustandekommen der excessiven hämorrhagischen Diathese und hydropischen Erscheinungen des Kindes in unserem Falle mitspielen. Sängner's Beobachtung beweist indess, dass das von einer leukämischen Frau geborene Kind — trotz künstlicher Ernährung — vollkommen gesund sein und bleiben kann. —

Da ein glücklicher Zufall es so gefügt hatte, dass die Placenta im Augenblicke des Todes der Mutter an der Innenfläche des Uterus noch fest aufsass, bot sich die interessante Gelegenheit, den Blutinhalte der intervillösen Räume mit dem der Gefässe der Chorionzotten zu vergleichen. In Sublimat fixirtes und nach

<sup>1)</sup> Archiv für Gynäkologie. Bd. 33. S. 161. 1888.

Einbettung in Celloidin mit Hämatoxylin-Eosin gefärbtes Material lieferte sehr instructive Bilder. Die intervillösen Räume enthielten, so weit sie überhaupt mit Blut gefüllt waren und nicht von fibrinöser Masse ausgestopft erschienen, Blut von ausgesprochen leukämischem Charakter. Entweder waren die weissen und rothen Blutzellen gleichmässig durch einander gemischt oder die weissen bildeten eine breite, zuweilen von Fibrinfäden durchspinnene Randzone. Dagegen musste man längere Zeit suchen, ehe man in der Blutsäule der Gefässe der Chorionzotten ein deutliches Leukocyt zu Gesicht bekam. Meistentheils bestand der Inhalt der injicirten Capillaren, welche in Längs- und Querschnitten in den Zotten sichtbar waren, lediglich aus rothen Blutkörperchen. Kein Experiment vermag es wohl so schön zu demonstrieren, dass mütterliche und kindliche Blutbahn streng geschieden sind, und dass in den intervillösen Räumen mütterliches Blut vorhanden ist. Letzteres ist für die alte Streitfrage, ob die intervillösen Räume mütterliche Blutsinus capillärer Dignität darstellen (Virchow, Kölliker, Langhans, Waldeyer u. A.), nicht ohne Interesse.

---