

48. Weidenreich, Fr.: Studien üb. d. Blut etc. I. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. Bd. 61, 1992.
49. Welte, E.: Über die Todesursache nach Hautverbrennungen. Zieglers Beiträge, Bd. 4, 1889.
50. Wlassow, K.: Unters. üb. d. histor. Vorgänge etc. Zieglers Beiträge, Bd. 15, 1894.
Derselbe und Sepp, E.: Üb. d. Kern u. d. amöboide Bewegung d. Blutpl. Zentrbl. f. allg. Pathol., Bd. 18, 1902.
51. Wooldridge: Zur Chemie der Blutkörperchen. Arch. f. Anat. u. Phys., 1881.
52. Zenker, K.: Über intravaskuläre Blutgerinnung etc. Zieglers Beiträge. Bd. 17, 1895.
53. Zimmermann, G.: Über den Faserstoff etc. Arch. f. phys. Heilkunde, Jahrg. 6, 1847.
Derselbe: Zur Blutkörperchenfrage. Dieses Arch., Bd. 18, 1860.

XV.

Ein Fall von akuter Leukämie, mit einem Schema für die Einteilung der Leukämien und Pseudoleukämien.

Von

F. Parkes Weber M. D., F. R. C. P.,
Oberarzt am Deutschen Hospital zu London.

Ein sehr anämischer Mann, Wilhelm R., 49 Jahre alt, wurde am 13. September 1902 wegen Purpura usw. in das German Hospital in London aufgenommen und starb am darauffolgenden Tage. Ich selbst sah ihn nicht mehr lebend, indessen wurden Aufzeichnungen von dem House-Physician, Herrn Dr. Quosig, gemacht. Nach den Angaben der Ehefrau des Patienten begann dessen Krankheit ungefähr 8 Wochen vor seinem Tode. Das Zahnfleisch war geschwollen und blutete leicht, und er hatte Flecken auf seiner Haut. Er litt an Hals-, Kopf- und Rückenschmerzen und magerte ab. Vor dieser seiner letzten Krankheit scheint er sich im allgemeinen einer guten Gesundheit erfreut zu haben. In der Anamnese war Syphilis und Alkoholismus nicht zu entdecken. Seine gesund aussehende Frau hatte 8 Kinder geboren (4 davon waren noch am Leben, 4 tot), außerdem hatte sie 4 Fehlgeburten. Ungefähr 12 Monate vorher hatte Patient über Unbehagen und Schmerzen im Leibe zu klagen. Einmal hatte er Influenza, öfters Halsschmerzen, was er jedoch kaum beachtete.

Status am Tage der Aufnahme.

Der Pat. war sehr anämisch, und dunkle, violettrote Petechien fanden sich in der Haut an dem ganzen Körper. Die Temperatur betrug $37,8^{\circ}\text{C}$, Puls 114 p. Minute. Dyspnoe. Der Patient war etwas benommen, jedoch antwortete er auf Fragen richtig, der Atem hatte einen widerlichen Geruch. Das Zahnfleisch war blaß und geschwollen. Die Tonsillen waren vergrößert, sodaß sie sich in der Mitte fast berührten, die Uvula ödematös. Die Zunge war feucht und etwas belegt. Auf der linken Wange fand sich eine dunkelrote, umschriebene Schwellung von der ungefähren Größe einer kleinen Kastanie, mit einer Fistel in der Mitte, aus der sich dünnflüssiges, eiteriges Material entleerte. Nach Angaben des Patienten bestand diese Schwellung seit 8 Tagen. Die zervikalen, axillaren und inguinalen Lymphdrüsen waren in mäßigem Grade vergrößert. Über den Lungen fand sich leichtes Bronchialrasseln, und über der Herzspitze ein systolisches Geräusch. Die Milz war groß, die untere Kante war drei Finger breit unter dem Rippenbogen zu fühlen. Die Leber erschien vergrößert; kein Ascites, aber Ödem an den Knöcheln. Patellarreflex gut, leichter Fußklonus. Plantarreflex normal. Sensibilität normal; Pupillen gleich groß, reagieren auf Lichteinfall. Urin: sauer, etwas Eiweiß, kein Zucker, spezifisches Gewicht: 1012.

Am nächsten Morgen betrug die Temperatur des Patienten $38,2^{\circ}\text{C}$. Trotz der Anwendung von Strychnin und subcutaner Kochsalzinfusion nahm seine Schwäche ständig zu, und um 5 Uhr nachmittags trat der Tod ein.

Blutbefund.

Leider wurde das Blut während des Lebens nicht untersucht. Das bei der Sektion im Herzen befindliche Blut hatte eine besonders blaß-braunrote Farbe, als ob es mit Milch gemischt wäre. Für die mikroskopische Untersuchung wurden Präparate entnommen. Es fand sich keine Poikilocytosis und die Erythrozyten waren gut erhalten. Die weißen Blutkörperchen waren an Zahl sehr vermehrt; an einzelnen Stellen fanden sich fast ebensoviele derselben im Gesichtsfelde wie rote. Immerhin aber glaube ich, nach den Befunden des Blutes in den Blutgefäßen der Organ-schnitte, daß das Verhältnis der weißen Blutkörperchen zu den roten sich als viel geringer herausgestellt hätte, wenn das Blut während des Lebens des Patienten untersucht worden wäre.

Die differenzierende Zählung der weißen Blutkörperchen wurde in liebenswürdigster Weise von Herrn Dr. G. L. Eastes für mich ausgeführt: kleine Lymphocyten 36,4 p. c., große Lymphocyten 56,3 p. c. (totale Lymphocytenmenge 92,7 p. c.), polymorphonukleäre 0,2 p. c., eosinophile 1,1 p. c., Myelocyten 2,4 p. c., eosinophile Myelocyten 3,6 p. c. Diese Ausrechnung stellt das Durchschnittsresultat dar aus der Zählung von fünf verschiedenen Teilen eines ziemlich großen Blutpräparates, wobei 200 weiße Blutkörperchen in jedem Teil gezählt wurden. Die Größe der Lymphocyten schien von der Dicke der ausgestrichenen Blutschicht abzuhängen. Nach

Ansicht von Dr. Eastes waren die Lymphocyten im allgemeinen von mittlerer Größe, doch mehr nach der größeren wie der kleineren Form hinneigend. Die prozentualen Verhältnisse der anderen vorhandenen Blutzellen wechselten in verschiedenen Stellen desselben Präparates. Es fanden sich nur wenige kernhaltige rote Blutkörperchen.

Sektionsbefund.

Das Herz wog 400 g. Kein perikardialer Erguß; doch ein circumscripter pericarditischer Fleck fand sich über der Mitte der Herzvorderseite,¹⁾ sowie viele Petechien unter dem Pericardium viscerales. Der Herzmuskel war außerordentlich blaß und schlaff. Keine Erkrankungen an den Klappen.

Die Lungen waren etwas ödematös. In beiden Spitzen fanden sich kleine Narben; über einem Teile der rechten Lunge zeigte sich eine alte pleuritische Adhäsion.

Die Milz war groß, Gewicht 743 g, und von der Konsistenz und Farbe eines weichen „Chocoladenpuddings“.

Die Leber war groß und sehr blaß. Sie wog 2743 g. Die mikroskopische Untersuchung klärte einigermaßen die Gewichtsvermehrung des Organs auf, denn die interacinösen Räume waren vollgepackt mit „Leukocytenartigen“ Zellen, deren Anordnung an die interacinöse Zellinfiltration bei beginnender Lebercirrhose erinnerte. Ich werde unten noch auf den mikroskopischen Befund zurückkommen.

Die Nieren waren blaß und wogen zusammen 457 g. Die Kapseln waren leicht abstreifbar. Ein kleiner, weißlicher Fleck in der Rinde einer Niere wurde mikroskopisch untersucht und zeigte eine Anhäufung von „Leukocyten-artigen“ Zellen, ähnlich den oben in den interacinösen Räumen der Leber beschriebenen. Die mikroskopischen Eigentümlichkeiten dieser Zellen werde ich unten erörtern.

Pankreas makroskopisch ohne Abweichungen.

Der Magen wies submuköse Petechien auf. Im Darm wurden Abweichungen weiter nicht gefunden, eine eingehendere Untersuchung desselben fand indessen auch nicht statt.

Alle mesenterialen Lymphdrüsen waren von beträchtlicher Größe; eine derselben aus der Gegend des Leberhilus wurde für die mikroskopische Untersuchung ausgesucht (s. unten).

Das Gehirn (Gewicht 1457 g) zeigte keine Abweichungen, nur die Pia mater schien blutig infiltriert.

Von den geschwellten oberflächlichen Körperlymphdrüsen wurde die

¹⁾ Dieser Fleck stand offenbar in Beziehung zu dem Sehnenfleck („milkspot“), der sich so oft an der Vorderseite des Herzens findet, und stärkt die Ansicht, daß solche Sehnenflecke oft aus einem früheren pericarditischen Fleck entstehen.

suprakondyläre Ellbogenlymphdrüse für die mikroskopische Untersuchung herausgeschnitten (s. unten).

Knochen. Untersucht wurden ein Femur und ein Humerus. Das Balkengewebe in den Köpfen dieser beiden Knochen enthielt sehr blasses Mark, aber das Mark in den Schäften war im wesentlichen von einer bräunlich-roten Farbe, creamartig, dem häufig beobachteten Inhalt von Leberabscessen vergleichbar, aber nicht konfluierend. Ein Stück dieses Markes von der Diaphyse des Humerus wurde für die mikroskopische Untersuchung verwendet (s. unten).

Das Sternum und die Rippen enthielten rötliches Mark. Ein Schulter- und ein Hüftgelenk wurden untersucht und erschienen normal.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte wurden angefertigt: 1. von dem Knochenmark der Humerusdiaphyse, 2. aus der Milz, 3. von zwei Lymphdrüsen, 4. von der Leber, 5. aus den Nieren.

Als Färbungsmethoden wurden verwandt:

- a) Hämatoxylin- oder Hämatoxylin-Eosin,
- b) Ehrlichs Triacid,
- c) Manns längere Methode mit Biacidlösung von Methylblau und Eosin.¹⁾

1. Das Knochenmark der Humerusdiaphyse.

Der Raum, der normalerweise von Fettbläschen angefüllt ist, ist sehr geschmälert durch Ansammlung von Blut und „Leukocyten-artigen“ Zellen. Man kann sagen, daß das ganze Gewebe mit diesen farblosen Zellen „durchsetzt“²⁾ war, die man im wesentlichen in zwei Arten einteilen kann

a) Uninukleäre Zellen ohne deutliche Granula. Sie haben durchschnittlich den ungefähren Durchmesser eines roten Blutkörperchens und sind augenscheinlich derselben Natur wie die „Lymphocyten-artigen“ Zellen in dem Blute des Patienten, wenschon viele von ihnen eine erheblichere Menge Protoplasma um den Kern herum haben. Fast alle diese Zellen sind uninukleär, aber der Kern ist oft nicht sphärisch: oft ist er auf einer Seite eingekerbt, oft ist er gelappt, und hie und da sind auch zwei oder drei Kerne in derselben Zelle vorhanden.

b) Granulierte uninukleäre Zellen, dem Anschein nach der Klasse der

¹⁾ G. Mann: Physiological Histology 1902, p. 216.

²⁾ Ich habe absichtlich vermieden zu sagen, die Gewebe sind „infiltriert“ mit den Zellen, denn das Wort „infiltriert“ bedeutet, daß die Zellen aus dem Blut in den Geweben deponiert sind, eine Annahme, die in Fällen, wie der vorliegende, meines Erachtens nicht berechtigt ist. Aus demselben Grunde habe ich überall in dieser Arbeit vermieden, von leukämischer oder lymphocytischer „Infiltration“ oder „Deponierung“ zu sprechen.

Myelocyten angehörig. Bei der Färbung mit Manns Eosinmethylblau-Methode nehmen die Granula dieser Zellen mehr oder weniger das Eosin an, und viele dieser Zellen können eosinophil grob granuliert genannt werden. Sie sind im Durchschnitt etwas größer als die oben beschriebene Klasse von Zellen (Klasse a) und haben relativ mehr Protoplasma. Der Kern, welcher oft exzentrisch am Rande der Zelle liegt, ist nicht durchweg rund; oft ist er länger ausgezogen, oft erscheint er in Teilung begriffen und öfters sind zwei Nuclei in derselben Zelle.

Meistens überwiegen die nicht-grulierten Zellen (Klasse a) an Zahl über die granulierten, allein in einigen Partien erscheinen beide Zellarten gleichmäßig verteilt.

2. Die Milz.

Das Milzgewebe ist mit Zellen derselben beiden Arten durchsetzt, wie sie als a und b oben beim Knochenmark beschrieben wurden. Ohne allen Zweifel ist diese Durchsetzung zum großen Teile schuld an dem Plus, welches das Organ in bezug auf Größe und Gewicht aufweist. Es ist überflüssig, diese Zellen nochmals zu beschreiben. In vielen Partien sind die granulierten Zellen (b) ebenso zahlreich wie die nicht-grulierten, „Lymphocyten-artigen“ Zellen (a), in einzelnen Partien sind sie sogar häufiger; allein in den meisten Schnitten sind die nicht-grulierten Zellen (a) überwiegend, und die Zellen der Malpighischen Körperchen gehören fast ausschließlich dem nicht-grulierten Typus an.

3. Die Lymphdrüsen.

Die nicht-grulierten „Lymphocyten-artigen“ Zellen zeigen durchweg eine reichliche Beimischung von granulierten, ähnlich den oben als Klasse b bei Beschreibung des Knochenmarks erwähnten; in einzelnen Teilen der Schnitte indessen sind die granulierten Zellen sehr zahlreich.

4. Die Leber.

Ich beschrieb bereits oben die Veränderungen in diesem Organ und habe hier nur noch hinzuzufügen, daß die „Leukocyten-artigen“ Zellen hauptsächlich zwischen den Acini angehäuft sind (interacinöse Verteilung); in gleicher Weise jedoch, wenn auch in geringerer Menge, finden sie sich zwischen den Leberzellenbalken (intercelluläre Verteilung). Sie sind zum Teil von der Klasse a, nicht-gruliert, „Lymphocyten-artig“; zum Teil von der Klasse b, granuliert. Die ersteren sind entschieden die zahlreicheren, obgleich sich an einigen Stellen auch beträchtliche Mengen der letzteren finden.

5. Die Nieren.

In einigen Partien des oben erwähnten, mit „leukocytenartigen“ Zellen „durchsetzten“¹⁾ Fleckes herrschen die „lymphocytenartigen“ Zellen

¹⁾ Wie Seite 327 in der Anmerkung²⁾ bereits betont, erscheint mir dieser Ausdruck als der geeignetste, und nicht „infiltriert“ oder „deponiert“.

der Klasse a vor, in anderen dagegen erscheinen die granulierten Zellen ebenso häufig, wenn nicht zahlreicher.

Ich nehme bei dieser Gelegenheit gerne die angenehme Pflicht wahr, Herrn S. G. Shattock und Herrn Dr. I. H. Drysdale für ihr lebenswürdiges Durchsehen der Präparate zu danken, sowie auch Herrn Professor R. Muir in Glasgow für seine gütige Nachuntersuchung von Schnitten aus dem Knochenmark, der Milz und der Leber. Es war mir besonders daran gelegen, Prof. Muirs Ansicht über die granulierten Zellen in den erkrankten Geweben zu hören. Er schreibt: „Ich habe die mir von ihnen eingesandten Schnitte untersucht, und es ist für mich zweifellos, daß die in Frage kommenden Zellen eosinophile sind. Einige von ihnen, besonders in Milz und Knochenmark — in der Tat eine enorme Menge an diesen beiden Plätzen! — haben den Charakter von eosinophilen Myelocyten. Ich habe niemals eosinophile Zellen in solch ungeheurer Menge in den Geweben bei lymphatischer Leukämie gesehen, dennoch scheint mir der Fall dahin zu rechnen zu sein.“

Zahlreiche Fälle von „akuter Leukämie“ sind veröffentlicht worden und ich muß in bezug hierauf auf die Arbeiten von W. Ebstein¹⁾, A. Fraenkel²⁾, I. Rose Bradford und H. Batty Shaw³⁾, A. G. Phear⁴⁾ usw. verweisen. Nur einige der zahlreichen Fragen über diesen Gegenstand möchte ich hier beleuchten.

Die Stomatitis, Tonsillitis und die Zeichen einer bakteriellen Infektion in akuten Leukämiefällen dieser Gattung schienen dazu angetan, diese sowohl pathologisch-anatomisch wie klinisch von den mehr chronischen zu trennen. Dieser Schluß ist jedoch bislang kaum gerechtfertigt. Krankhafte Zustände des Zahnfleisches und des Mundes können sich auch in vielen anderen Verhältnissen vorfinden als gerade bei akuter Leukämie, so z. B. bei chronischer Leukämie, bei lienaler Anämie (einschließlich Morbus Banti), bei Hanotscher Krankheit usw. Es ist daher sehr wohl möglich, daß die Stomatitis und die bakterielle Infektion in Fällen von akuter Leukämie nicht die Ursache der Blutver-

¹⁾ Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch. Arch. für klin. Medizin 1889, 44, S. 343.

²⁾ Über akute Leukämie. Deutsch. med. Wochenschr. 1895, No. 39—45.

³⁾ Five cases of acute Leukaemia. Medic.-Chirurgical Trans. London, Vol. 81, p. 343.

⁴⁾ A case of acute Leukaemia. Medico-Chirurgical Trans., London 1901, Vol. 84, p. 453.

änderung zu sein brauchen, mit der sie nebeneinander in einem Körper vorkommen. Daß akute Leukämie infektiös ist, ist klinisch nicht genügend erwiesen; Obrastzows¹⁾ Fall ist nicht absolut beweisend.

In unserem Fall ist die Anamnese und Krankengeschichte typisch, allein es besteht, wie in den meisten Fällen, keine Gewißheit darüber, wann die ersten Blutveränderungen vor sich gingen.

In allen oder doch nahezu allen Fällen von akuter Leukämie scheinen die Blutveränderungen die der lymphatischen Leukämie gewesen zu sein, wobei die Vermehrung der weißen Blutkörperchen hauptsächlich den Typus der kleinen und großen Lymphocyten betrifft. Obrastzows¹⁾ zwei Fälle jedoch waren möglicherweise Ausnahmen von dieser Regel, denn er sagt, daß die weißen Blutkörperchen in beiden Fällen hauptsächlich uninukleäre und „schwach körnige“ waren.

Unser Fall ist unter den Fällen von akuter Leukämie bemerkenswert wegen der großen Zahl von Myelocyten-artigen Zellen in den Blut-bildenden Organen, und dennoch gehörte der größere Teil der farblosen Blutkörperchen sowohl im Blute als in den Geweben dem Lymphocytentypus an. Die Bezeichnung akute lymphatische Leukämie ist deshalb für unseren Fall am Platze, wie für die meisten anderen Fälle von „akuter Leukämie“. Es ist nun wahrscheinlich, daß Fälle von „akuter Leukämie“, wie der vorliegende, und Obrastzows²⁾ zwei Fälle so aufgefaßt werden müssen, daß sie eine primitive und relativ undifferenzierte Form von Leukämie darstellen

¹⁾ Zwei Fälle von akuter Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 50, S. 1150: Ein junger Mann von 17 Jahren starb im Alexander-Hospital zu Kiew an akuter Leukämie, ungefähr vier Wochen nach Auftreten der ersten Symptome der Krankheit. Er hatte gangränöse Ulcerationen am weichen Gaumen, und große Mengen von Mikrokokken wurden bei der Sektion in einer der Lymphdrüsen gefunden. 41 Tage nach dem Tode dieses Patienten erkrankte ein Pfleger von ihm in dem Krankenhause, ein ziemlich magerer und blasser Mann, an akuter Leukämie, und es entwickelte sich eine Art von hämorrhagischer Stomatitis. Er starb 14 Tage nach Beginn der ersten Anzeichen.

²⁾ a. a. O.

(s. S. 333), die durch außerordentlich rapides Fortschreiten gekennzeichnet ist, sowie dadurch, da sie alle Leukocytenbildenden Organe auf einmal in den Krankheitsprozeß verwickelt. Es ist jedoch ebenfalls möglich, daß in vielen Fällen von „akuter Leukämie“ noch eine Mikrobeninfektion in gleicher Weise wie die Leukämie augenscheinlich bestanden hat, daß die Anwesenheit von Granulazellen im Blut und in den Geweben eine Reaktionserscheinung auf eine derartige Infektion darstellen könnte, welche die Symptome der lymphatischen Leukämie kompliziert. Alles in allem erscheint die „akute Leukämie“ ein primitiverer und weniger differenzierter Krankheitstyp als die mehr chronischen Formen von lymphatischer Leukämie, aber zweifelsohne kommen „Übergangsfälle“ vor, und eine genaue und feste Grenzlinie kann niemand ziehen. Die typische „lienomedulläre Leukämie“ ist mit Wahrscheinlichkeit die „höchstdifferenzierte“ Form der Leukämie. Es gibt nicht nur Übergangsfälle zwischen den verschiedenen Formen der Leukämie, sondern es ist wahrscheinlich, daß ein direkter Wechsel im Typus bei dieser Krankheit vorkommen kann. So teilt Wilkinson¹⁾ neuerdings einen Fall von einer 35jährigen Frau mit, bei welcher die Blutveränderungen zu meist die der „lienomedullären“ Leukämie und später die der lymphatischen waren, obgleich sich stets einige Myelocyten fanden.

Die Frage entsteht, von woher stammen die „Lymphocyten-artigen“ Zellen im Blute bei Fällen lymphatischer Leukämie? Abgesehen von einer möglichen Vermehrung in dem Blutstrom selbst, so fragt man: bilden sie sich nur im lymphatischen Apparat des Organismus (Milz, Lymphfollikel und -drüsen), wie einige Autoren²⁾ behaupten, oder bilden sie sich auch im Knochenmark? Ihr häufiges Vorkommen im Knochenmark in vielen Fällen hat zu der Ansicht geleitet, daß das Knochenmark einer ihrer Entstehungsorte ist und daß es nicht nur durch den

¹⁾ Lancet 1903, Vol. I, p. 1739.

²⁾ R. Muir (Allbutts System of Medicine, Vol. V, p. 642) sagt über das Knochenmark bei lymphatischer Leukämie: „The condition is really a lymphocytic infiltration of the bone marrow, this tissue being secondarily affected in the same way as other organs.“

Blutstrom von Zellen, die in den Lymphdrüsen und der Milz gebildet sind, infiltriert wird. Die neuerlichen Beobachtungen von A. Dennig¹⁾ und C. H. Melland²⁾ indessen scheinen diese Frage endgültig zu klären. Jeder von diesen beiden Autoren veröffentlicht einen Fall von akuter lymphatischer Leukämie (Lymphocythämie), wo sich bei der Sektion in allen Leukocyten-bildenden Geweben, mit Ausnahme des Knochenmarks, so gut wie keine Veränderungen fanden. Sie erbrachten so den Beweis, daß die „Lymphocyten-artigen“ Zellen im Blute nicht nur zum Teil vom Knochenmark abstammen können, sondern daß sogar in einer Anzahl von Fällen der Erkrankung das Knochenmark der nahezu ausschließliche Platz ihrer Entstehung sein kann.

Dieser Punkt führt mich auf die Frage des Ursprungs der anderen in leukämischem Blute vorkommenden weißen Blutzellen und der Natur der verschiedenen Formen der Leukämie.

Aus der Annahme, daß in einem gesunden Organismus die Lymphocyten ausschließlich in dem lymphatischen Apparat des Körpers gebildet werden, und daß die polymorphonukleären Leukocyten von den neutrophilen Myelocyten abstammen, die sich nur im Knochenmark finden, folgt doch noch nicht ohne weiteres, daß dieselbe Regel auch bei Leukämie gilt. Geben wir zu, daß die nicht-granulierte Zelle vom Typus der großen Lymphocyten, wie sie sich normalerweise in den Keimzentren der Lymphdrüsen findet, die Stammutter der gewöhnlichen Lymphocyten in den lymphdrüsigen Geweben, der granulierten Myelocyten in dem Knochenmark — und so indirekt der polymorphonukleären Leukocyten des Blutes³⁾ — ist, so erscheint mir die folgende „Tumorbildungs“-Theorie bei den verschiedenen Arten der Leukämie als die wahrscheinlichste oder doch zum wenigsten als die plausibelste:

1. Alle Formen von Leukämie sind als Folge einer hyperplasieartigen Tumorbildung in den Leukocyten produzierten-

¹⁾ Münchener med. Wochenschr. 22. Jan. 1901, No. 4, S. 140.

²⁾ Medical Chronicle, September 1902, p. 372.

³⁾ Siehe die diesbezüglichen verschiedenen Arbeiten von A. Pappenheim und anderen.

den Geweben des Körpers zu betrachten, wobei die Tumorzellen (welche mehr oder weniger echten Leukocyten ähnlich sind) sei es aktiv oder passiv in den Blutstrom gelangen.

2. Wenn in diese Tumorbildung die weniger differenzierten, primitiveren Zellen — d. h. die nicht granulierten Zellen vom Typ der großen Lymphocyten, seien es die aus dem lymphatischen Gewebe oder aus dem Knochenmark oder aus beiden — hauptsächlich hineingezogen sind (d. h. wenn sie als die „Erzeuger der Tumorzellen“ betrachtet werden müssen), so wird das Resultat eine lymphatische Leukämie sein (Lymphocythämie); und in den sehr akuten Fällen wird im allgemeinen das Blut mehr Zellen vom Typus der großen Lymphocyten enthalten als dem der kleinen.

3. Wenn andererseits die mehr differenzierten Zellen, d. h. die granulierten Zellen des Knochenmarks, hauptsächlich zu der Tumorbildung verwandt werden, so wird das Endergebnis eine myelogene oder „lienomyelogene“ Leukämie sein, und die Tumorzellen in den Geweben und im Blute werden Myelocyten und gewöhnlichen polymorphonukleären Leukocyten gleichen.

4. „Lienomedulläre“ Leukämie ist, gemäß dieser Theorie, als der höhere und differenziertere Typus der Krankheit zu betrachten gegenüber der lymphatischen Leukämie (d. h. sie muß aufgefaßt werden als eine Tumorbildung aus einem weniger embryonalen Zelltypus), und diese Voraussetzung stimmt mit der Tatsache überein, daß sie in ihrer Entwicklung und in ihrem Verlauf im allgemeinen weniger rapide ist.

5. In einzelnen Fällen von Leukämie, besonders „lienomyelogener“ Leukämie können möglicherweise Zellen vom Typus der großen Lymphocyten in den Lymphdrüsen und der Milz zu granulierten werden, wie es bei ähnlichen Zellen im Knochenmark normalerweise der Fall ist. Es muß die Möglichkeit zugegeben werden, daß die Myelocyten-artigen Zellen, die bei solchen Fällen in der Milz und in den Lymphdrüsen gefunden werden, nicht bloß dort aus dem Blutstrom deponiert sind, sondern daß sie sich auch in situ aus Zellen des primitiveren Typus der großen Lymphocyten entwickelt haben können. Gemäß dieser Theorie unterscheidet sich jede Leukämie von jeder Leukocy-

tosis (oder Lymphocytosis) dadurch, daß die erstere entsteht durch eine Einwanderung von Geschwulstzellen von einer hyperplasiartigen Tumorbildung in die Leukocyten produzierenden Gewebe des Körpers, während die letztere nur der Ausdruck einer Gewebsreaktion ist, wie sie im gesunden sowohl wie im kranken Körper vorkommen kann. Eine Leukocytose ist daher, genau genommen, niemals eine frühe Stufe der Leukämie; jedoch kann auf eine reine Leukocytosis vielleicht eine reine Leukämie folgen, insofern als eine reaktive Wucherung in den leukocytenbildenden Geweben (und dieses kommt in einer Leukocytosis zum Ausdruck), vermutlicherweise zu einer Tumorbildung den Anstoß geben kann (was zum Ausdruck kommt in Form der Leukämie). Es ist dieses genau derselbe Zusammenhang, als wenn chronische Hautirritationen, wie es ja vorkommt, zu Epitheliombildung Anlaß geben.

Gehen wir in dieser Theorie ein wenig weiter, so können alle primären hyperplasiartigen Tumorbildungen in den Leukocyten-produzierenden Körpergeweben entweder als Leukämien oder als Pseudoleukämien aufgefaßt werden, und die Frage entsteht: Warum entschlüpfen (gelangen aktiv oder passiv) die neugebildeten Zellen in den Blutstrom in Fällen von Leukämie und kaum in Fällen von Pseudoleukämie? Bei den Pseudoleukämien können die Tumorzellen, obgleich sie mehr oder weniger genau Leukocyten gleichen und obwohl ihr Ursprung in den Leukocyten-bildenden Geweben des Körpers zu suchen ist, dennoch bei dem Prozeß der Tumorbildung derart modifiziert worden sein, daß sie, unähnlich den „Leukocyten-artigen“ Zellen bei Leukämie, die Kraft verloren haben können (sei es aktiv oder passiv), in den Blutstrom zu gelangen oder in lebendigem Zustande im zirkulierenden Blute fortzubestehen. — Ich glaube indessen nicht, daß der Hauptunterschied zwischen Leukämie und Pseudoleukämie bloß durch die mechanische Theorie erklärt werden kann, daß, wenn das Knochenmark in einem Zustande rapider Zunahme begriffen ist, der Inhalt der Knochenmarkshöhle gewissermaßen zum Teil in den Blutstrom hinausgedrängt werden muß, da er ja durch Wälle eingeschlossen ist, welche im Gegensatz zu den Kapseln der Milz und Lymph-

drüsen rigide und wohl kaum ausdehnungsfähig¹⁾ sind. In einzelnen Fällen von multiplum Myelom waren alle Rippen mit wuchernden Zellen vollgestopft, ja sogar davon aufgetrieben, und doch fand kein Entweichen von Zellen in das zirkulierende Blut statt, wodurch die Menge der farblosen Blutkörperchen in bemerkenswerter Weise gesteigert worden wäre.

Mir scheint es, daß man wohl alle Arten von Leukämien und Pseudoleukämien unter folgende 6 Grundtypen einreihen könnte, wobei Zwischenformen natürlich möglich sind.

a) Eine Neubildung von „Lymphocyten-artigen“ Zellen im Knochenmark ohne Übertreten derselben in das zirkulierende Blut: myelogene Pseudoleukämie (Leukämie im Sinne der Lymphocythämie), myelogenes Lymphosarkom, Lymphadenomatosis ossium, multiples Myelom (Myelomatosis) des lymphatischen Typus.

b) Ähnlich dem vorhergehenden, jedoch mit Übertreten der „Lymphocyten-artigen“ Zellen in den Blutstrom: myelogene Lymphocythämie (hierher gehören einige Fälle der akuten lymphatischen Leukämie).

c) Eine Neubildung größtenteils „Lymphocyten-artiger“ Zellen in den Lymphdrüsen und lymphadenoiden Geweben im allgemeinen, ohne daß diese in größerem Umfange ins zirkulierende Blut übertreten: lymphatisches oder lienales Lymphadenom oder Pseudoleukämie (Leukämie im Sinne der Lymphocythämie), Hodgkinsche Krankheit. Mikroskopisch unterscheiden sich hierbei die mehr chronischen, fibrösen Fälle naturgemäß wesentlich von den akuten.

d) Ähnlich dem vorigen, aber die „Lymphocyt-artigen“ Zellen treten in den Blutstrom über: lymphatische oder lienale Lymphocythämie.

e) Eine Neubildung von Zellen vom Knochenmarksmyleocytenotypus ohne Übertritt in das zirkulierende Blut: myelogene Pseudoleukämie (Leukämie im Sinne der myelogenen oder lieno-myelogenen Leukocythämie). Auf mehr oder weni-

¹⁾ s. A. Pappenheim: dieses Archiv 1901, Bd. 166, S. 473.

Virchows Archiv f. pathol. Anat. Bd. 174. Hft. 2.

ger diesem Typus angehörige Fälle möchte der Name „multiples Myelom (Myelomatosis) vielleicht beschränkt sein.¹⁾

f) Eine Neubildung Myelocyten-artiger Zellen, die durch deren Übertreten in den Blutstrom charakterisiert ist, sowie dadurch, daß die Bence-Jonessche Albumosurie im Gegensatz zu ihrem öfteren Vorkommen bei dem letzteren Typus hier nicht auftritt: myelogene oder lieno-myelogene Leukämie.

Nachtrag.

Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien eine sehr interessante Arbeit über „akute myelogene Leukämie“ von Billings und Capps (Americ. Journal Med. Sciences, September 1903, S. 375). Im großen und ganzen sind die Ansichten dieser Autoren nicht wesentlich von den oben ausgeführten verschieden. Sie betrachten die schwach granulierten großen uninukleären Zellen im Blute in den Fällen Obrastzows und ähnlichen als Myelocyten oder Übergangszellen.

Natürlich muß man das Knochenmark als die Quelle der großen Vermehrung der sogenannten „Lymphocyten“ im Blute ansehen in allen Fällen von akuter Leukämie, in denen das Knochenmark das einzige der Leukocyten-bildenden Gewebe ist, das in den Krankheitsprozeß hineingezogen ist, — ohne Unterschied, ob man diese Zellen „Lymphocyten“ nennt oder „nicht-granulierte Myelocyten“ oder „Myelocytoblasten“, die nicht Zeit genug haben, Körnchen in ihrem Zellprotoplasma zu bilden. Ich neige der Ansicht zu, daß aus Zellen vom großen nicht-granulierten uninukleären Typus, sowohl im Knochenmark als auch in den lymphatischen Geweben oder in beiden, nicht nur Zellen des gewöhnlichen Lymphocytentypus, sondern auch solche vom Myelocytentyp hervorgehen können. Auf diesem Wege kann man alle Variationen der Leukämie erklären. In dem Wilkinsonschen Falle (Lancet 1903, Vol. 1, S. 1739) soll die Blutbeschaffenheit sich vom myelogenen zum lymphatischen Typus umgewandelt haben. Die Lymphdrüsen waren nicht nachweisbar vergrößert. Eine Sektion war nicht erreichbar, allein ich denke, man kann sich den Wechsel im Typus

¹⁾ S. F. P. Weber, Medico-Chirurgical Transactions, Vol. 86, S. 395.

der Leukämie sehr wohl dadurch erklären, daß die Erkrankung des Knochenmarkes am Ende akuter wurde; in dieser Weise würde der leukämische Blutbefund „weniger differenziert“ sein, d. h. die großen nicht-granulierten uninukleären (Lymphocyten-artigen) Zellen blieben nicht-differenziert, sie haben nicht Zeit gehabt, sich in granuliert vom Myelocytentypus umzuwandeln. Ohne Zweifel kann auch das Blut bei akuten Exacerbationen der chronischen myelogenen Leukämie, wie bei akuter myelogener Leukämie, eine enorme Vermehrung der Zellen des großen uninukleären (Lymphocyten-artigen) Typus zeigen.

In den von mir als a und b oben bezeichneten Klassen der Leukämien und Pseudoleukämien würde ich mich nunmehr lieber anders fassen, und anstatt zu sagen, daß die Lymphocyten-artigen Zellen von den nicht-granulierten Vorfahren der Myelocyten abstammen, mich so ausdrücken, daß sie von den Myelocyten selbst herrühren in der Weise, daß die letzteren ihre Granula in dem Proliferationsprozeß verlieren und infolgedessen zu dem Lymphocyten-artigen (embryonalen) Typus ihrer Vorfahren zurückkehren. In solchen Fällen würden die großen Lymphocyten-artigen Zellen die gewöhnlichen großen Myelocyten repräsentieren, während die (gewöhnlich an Zahl geringeren) kleinen, Lymphocyten-artigen Zellen die ganz kleinen Lymphocyten bedeuten.

Eine wichtige physiologische Schlußfolgerung aus dem Studium von Fällen von akuter Leukämie und „multiplem Myelom des lymphatischen Typus“ (d. i. Lymphadenomatosis ossium) ist, daß alle granulierten Myelocyten (und infolgedessen alle polymorphonukleären Leukocyten des Blutstroms) als normalerweise von Zellen des Lymphocytentypus abstammend betrachtet werden müssen: sie sind also „differenzierte Leukocyten“. Wenn der Organismus eine außerordentlich schnelle Bildung von Myelocyten versucht (wie bei Hyperplasie-artiger Tumorbildung in dem Knochenmark), so bleibt keine Zeit für die Entwicklung von Granula in dem Zellprotoplasma, und infolgedessen werden Zellen hervorgebracht, die großen oder kleinen Lymphocyten und nicht Myelocyten gleichen.