

338. Ein Beitrag zur Beurteilung der Malariarezidive u. ihrer Behandlung; Glogner, Dieses Archiv, Bd. CLXVI, 1901.
339. Report of the Malariaexpedition to Nigeria; Annet, H. E., Dutton Everett and Elliot, J. H., Liverpool School of trop. med. Mem. III, part. I.
340. Über Immunität gegen Malaria; Glogner, Dieses Archiv, Bd. CLII.
341. Etude sur le pneumo-paludisme du sommet; de Brun, H., Rev. de méd. 1895, No. 5 u. 11.
342. Fièvre bilieuse hématurique au Sudan; Carmouze, Arch. de méd. nav. 1897.
343. Note sur une forme particulière de congestive pulmonaire palustre (pneumo-paludisme du sommet de H. de Brun); Lègues, G., Rev. de méd. 1898, No. 7, p. 565.
344. Malaria, immunity, absence of negro-immunity, variety; Smith, Fred., British med. Journ. 1898, Dec.
345. Kritische Betrachtung zum zweiten Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition von Herrn Geh. Medizinalrat Dr. R. Koch; Kohlbrugge, Dieses Archiv, Bd. CLIX, 1900.
346. The reports of the Malaria-Committee to the royal Society; Daniels, C. W., Stephens, J. W. W., Christophers, J. R., The Journ. of trop. med. 1899—1902.
347. Atti della societa per gli studi della Malaria. Roma, 1902 u. 1903.

II.

Zur Pathogenese der Bluterkrankungen.¹⁾

(Aus dem Marienkrankenhaus zu Moskau.)

Von

Dr. S. M. Zypkin, Moskau.

I.

Die Krankheiten des Blutes repräsentieren eins der verwickeltsten und gleichzeitig eins der am wenigsten aufgehellten Kapitel aus der Pathologie des tierischen Organismus. Auf den ersten Blick erscheint dieser Umstand etwas sonderbar, besonders wenn man bedenkt, daß kein einziges Organ der unmittelbaren Untersuchung zu Lebzeiten des Kranken ebenso sehr zugänglich ist wie das Blut. Der Hauptgrund für den unbefriedigenden

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Gesellschaft Russischer Ärzte zu Moskau am 2. Mai 1903.

Zustand der Hämopathologie ist unseres Erachtens darin zu suchen, daß der Mehrzahl der auf die Bluterkrankungen gerichteten Untersuchungen diese oder jene Anschauung über die Physiologie der Blutbildung zugrunde gelegt ist. Einerseits ist ein solches Verhalten zu der Frage nach der Pathogenese der Bluterkrankungen durchaus natürlich. Sämtliche angewandte Wissenschaften verwerten die aus den entsprechenden reinen Wissenschaften resultierenden Ergebnisse. Die Pathologie als angewandte Wissenschaft muß sich selbstredend auf die Physiologie stützen. Aber dieser Standpunkt ist nur insofern berechtigt, als fest fundierte Normen der letztern Wissenschaft in Betracht kommen. Die Physiologie hat indes bis jetzt noch so wenig Licht über das Wesen der Blutbildung verbreitet, daß die auf diesem Gebiete gewonnenen Ergebnisse nur mit großer Umsicht verwertet werden dürfen, besonders dann, wenn es sich um eine so hochwichtige Frage wie die Klassifizierung der Bluterkrankungen handelt. In solchen Fällen darf man vor allem nicht außer acht lassen, daß die Pathologie zwar eine angewandte, aber dafür auch eine selbständige Wissenschaft ist, daß sie eine Welt von Erscheinungen umfaßt, in welcher es ihr gelungen ist, das Vorhandensein einer gewissen Gesetzmäßigkeit nachzuweisen. Taucht nun auf dem Gebiete der Pathologie irgendeine Frage auf, für deren Lösung uns die Physiologie noch kein hinreichend gewichtiges Material an die Hand zu geben vermag, so muß die Pathologie sich an die eigenen Normen halten, d. h. eine jede derartige Frage muß vor allem, wenn man sich so ausdrücken darf, vom Gesichtspunkte der allgemeinen Gesetze der pathologischen Dynamik betrachtet werden.

Bei der Pathogenese der Blutkrankheiten ist das erste, das für die Erforschung dieser Frage von uns aus dem Gebiete der Physiologie und Histologie ausgenutzt werden kann, gerade diejenige Tatsache, daß das Blut nicht etwa nur das Sekret irgend einer blutbildenden Drüse ist, daß es nicht etwa bloß eine Flüssigkeit mit darin suspendierten organisierten Elementen ist, sondern daß es ein Gebilde mit ausgeprägter morphologischer Individualität darstellt. Nach Virchows Definition repräsentiert

das Blut ein Gewebe mit einer großen Menge von flüssiger Interzellulärsubstanz, welches sich demnach von den anderen Geweben nur durch den Grad der Konsistenz unterscheidet. Zieht man jedoch die komplizierten physiologischen Funktionen des Blutes, sowie den Umstand in Betracht, daß seine zellularen Bestandteile sich weder durch morphologische, noch physiologische Einheitlichkeit auszeichnen, so kommen wir der Wahrheit um vieles näher, wenn wir das Blut nicht als Gewebe, sondern als ein Gebilde höherer Ordnung betrachten, nämlich als Organ. Von dem Blute als einem Gewebe kann nur im Hinblick auf die wirbellosen Tiere die Rede sein; bei diesen stellt es ein Plasma dar, in welchem farblose Körperchen schwimmen, die eine unregelmäßige und veränderliche Gestalt besitzen und zu amöboiden Bewegungen befähigt sind. Hier sind die zellularen Bestandteile des Blutes vollkommen gleichartig. Jedoch auf einer gewissen Stufe der tierischen Leiter erfährt diese Gleichartigkeit eine Bresche, und zwar mit dem Auftreten der Wirbeltiere, in deren Blute hämoglobinhaltige Zellen, d. h. rote Blutkörperchen, sich ~~einfinden~~ befinden. Falls auch bisweilen das Blut der wirbellosen Tiere Hämoglobin enthält, so ist es gewöhnlich im Plasma gelöst und bedingt hierdurch dessen rote Farbe. Demgemäß muß das Auftreten der Erythrocyten im Blute der Wirbeltiere als ein Differenzierungsvorgang, als das Resultat der Anpassung an kompliziertere Verhältnisse und höhere Anforderungen betrachtet werden.

Die Erythrocyten unterscheiden sich folglich von den Leuko-
cyten nicht allein durch ihre physiologische Funktion als Sauerstoffträger im Organismus, sondern auch ganz besonders durch ihre phylogenetische Bedeutung.

Wir werden später sehen, daß auch der Charakter der unter der Einwirkung verschiedener pathologischer Faktoren im Blute sich geltend machenden Reaktionsvorgänge dasselbe zu einem Organe stempelt, da diese Reaktionsvorgänge sich in nichts von denjenigen unterscheiden, welche auch in anderen Organen bei ihrer Erkrankung auftreten. Nichtsdestoweniger hängen wir auch jetzt noch, wie Maragliano¹⁾ mit Recht

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 31.

bemerkt, an der Gewohnheit, das Blut von den dasselbe bildenden Organen nicht gesondert zu betrachten, und fassen nicht die Erkrankungen des Blutes unabhängig von den Affektionen der blutbildenden Organe auf. Sogar Virchow, der das Blut als Gewebe ansah, dehnte nicht diese Auffassung auf die Hämosthologie aus und hielt bekanntlich die Leukämie für das Produkt der Erkrankung der Milz und der Lymphdrüsen. Demgemäß sprach auch er dem Blute jede pathologische Individualität ab.

Wenn wir sogar die Berechtigung einer solchen Anschauung zugeben, so ist es doch jedenfalls unschwer zu bemerken, daß sie die Frage nach der Pathogenese der Blutkrankheiten nicht gänzlich zu erschöpfen vermag, da sie die Frage nach der Einwirkung des eventuell im Blute zirkulierenden pathogenen Agens auf den effektiven Bestand des Blutes oder, anders ausgedrückt, nach dessen Einfluß auf die während des Eindringens des pathologischen Faktors im Blute kreisenden fertigen Blutkörperchen völlig offen läßt. Man darf nicht vergessen, daß die reifen Blutzellen Gebilde sind, die eine ausgeprägte morphologische und physiologische Individualität besitzen und eo ipso auf jegliche Reizwirkung nach bestimmter Richtung hin zu reagieren imstande sind. Maragliano¹⁾ fand, daß bei verschiedenen pathologischen Zuständen die Blutkörperchen in ihrem Serum rasch zugrunde gehen, während dieselben Blutkörperchen, in ein gesundes Serum übertragen, unverändert bleiben und sogar sich gut konservieren lassen. Hierauf fußend gibt er, mit vollem Recht, die Möglichkeit solcher Bluterkrankungen zu, welche durch die chemische Zusammensetzung des Serums bedingt sind und sich in keinerlei Zusammenhang mit dem Zustande der blutbildenden Organe befinden. Wenn dem so ist, so haben wir vollen Grund anzunehmen, daß die Pathologie des Blutes nichts Spezifisches an sich hat, daß der Mechanismus und die Bedingungen für das Ergriffenwerden der Blutzellen vollkommen identisch sind mit denjenigen, welche bei den Erkrankungen der Zellen der übrigen Organe statthaben. Mit einem Wort, der Satz, daß das Blut ein Organ ist, muß uns

¹⁾ a. a. O.

als unerschütterliche Basis bei der Lösung der Frage nach der Pathogenese der Blutkrankheiten dienen. Eben dieser Satz rechtfertigt vollauf die Notwendigkeit in der Hämopathologie dieselbe Gesetzmäßigkeit zu suchen, wie wir sie in der gesamten Pathologie beobachten. Der Pathologie ist ihre Dynamik eigen, deren Grundzüge bei der Betrachtung der chronischen Erkrankungen verschiedener Organe besonders deutlich zutage treten. Diese Grundzüge näher zu kennzeichnen und zu bestimmen, inwiefern sie auch bei den Krankheiten des Blutes mitspielen, bildet die Hauptaufgabe des vorliegenden Aufsatzes.

II.

Die interstitiellen Erkrankungen der parenchymatösen Organe umfassen den größeren Teil der Pathologie des menschlichen Organismus. Wenn die spezifischen Zellen irgend eines Organes unter der Einwirkung dieser oder jener Krankheitsursache der Degeneration mit nachfolgendem Untergange unterliegen und an ihre Stelle das gewucherte Bindegewebe tritt, so sinkt naturgemäß die Leistungsfähigkeit dieses Organes. Die Frage, in welchem Verhältnis zueinander sich diese beiden Prozesse (Hyperplasie des bindegewebigen Stromas und Degeneration der spezifischen Zellen) befinden, bildete und bildet noch heute den Gegenstand lebhaften Streites. So nehmen einige Autoren (Aufrecht, Ackermann) an, daß die Degeneration der spezifischen Elemente die primäre, die Hyperplasie des Stromas die konsekutive Erscheinung sei. Andere hingegen sprechen sich in dem Sinne aus, daß bei den chronischen Entzündungen der parenchymatösen Organe das Wesentliche die Wucherung des Bindegewebes sei, welches auf die spezifischen zelligen Elemente einen Druck ausübt und Veränderungen degenerativer Natur in ihnen hervorruft.

Jede dieser beiden angeführten Anschauungen für sich kommt der Wahrheit nur bis zu einem gewissen Grade nahe. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß das wuchernde bindegewebige Stroma des betreffenden Organs einen Druck auf dessen parenchymatöse Zellen ausüben und hierdurch pathologische Veränderungen in den letzteren hervor-

rufen muß. Vorerst ist jedoch noch die Frage zu entscheiden, ob in der Tat durch diesen Umstand allein die angedeuteten pathologischen Alterationen der spezifischen Zellen bedingt werden. Spielt hier nicht noch ein anderes Moment eine Rolle, oder, deutlicher ausgedrückt, wirkt hier nicht ebenderselbe Faktor, welcher die Hyperplasie des Stromas hervorruft, noch unmittelbar auf die parenchymatösen Zellen ein?

In der Tat wissen wir, daß, wenn im allgemeinen Kreislaufsystem irgend ein Gift zirkuliert, sei es ein Toxin bakteriellen Ursprunges oder überhaupt irgend ein für die Körpergewebe nicht indifferenten chemischer Körper, es unbedingt mit sämtlichen Zellen des Organismus in Berührung kommt und auf sie alle eine gleichartige Reizwirkung ausübt. Deshalb sind sie alle in Rücksicht auf die Infektion oder Intoxikation völlig gleichwertig. Wenn jedoch das pathologisch-anatomische Bild, das Endresultat der eben erwähnten Reizwirkung des Giftes, verschiedengestaltig zu sein pflegt, so hat das seinen Grund darin, daß der Tierorganismus aus Zellen von verschiedenem biologischen Wert zusammengesetzt ist. Hieraus resultiert auch der Unterschied in dem Charakter ihrer Reaktion auf die Einwirkung pathogener Agentien.

In jedem Organe sind eine bindegewebige Grundsubstanz und außerdem sogen. edle Zellen vorhanden, durch deren Tätigkeit die dem betreffenden Organe eigentümliche Funktion bedingt wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese edlen Zellen sowohl hinsichtlich ihres Baues als auch hinsichtlich der in ihnen vorsichgehenden hoch komplizierten physiologisch-chemischen Prozesse, im Vergleiche mit den Bindegewebszellen morphologische Elemente höherer Ordnung darstellen. Um sich von der Richtigkeit dieser Auffassung zu überzeugen, genügt es, sich einerseits die Funktion der Nervenzelle oder des Leber-epithels, welches an Vielfältigkeit der in demselben ablaufenden Prozesse fast ein ganzes chemisches Laboratorium repräsentiert, und andererseits die verhältnismäßig elementare Rolle ins Gedächtnis zurückzurufen, welche das Bindegewebe im Haushalte des Organismus spielt. Auf den elementaren Charakter des Bindegewebes weist auch bis zu einem gewissen Grade dessen

einfache chemische Zusammensetzung hin. Bekanntlich besteht es fast gänzlich aus Glutin. Selbstverständlich müssen daher die Bindegewebszellen bezüglich ihrer Reaktion auf jegliche Reizerscheinungen sich von den spezifischen Organzellen scharf unterscheiden und, im Gegenteil, mit den Elementarorganismen eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen.

Je tiefer wir an der Stufenleiter des Tierreiches hinabsteigen, desto häufiger begegnen wir den Vorgängen der Zellteilung. Weismann¹⁾ entwickelte sogar die Idee, daß die einzelligen Tiere und Pflanzen unsterblich sind. Da diese Lebewesen sich auf dem Wege oft sich wiederholender Teilung vermehren, so kann man sich leicht vorstellen, daß sie eine unendlich lange Zeit zu leben vermögen, ohne daß im Verlaufe ihres ganzen Daseins je ein Fall von natürlichem Absterben eintritt.

Die Amöben teilen sich, vulgär ausgedrückt, fast bei jeder Gelegenheit.

Als Beispiel von bedeutender Regenerationsfähigkeit kann uns das Infusionstierchen *Paramecium*²⁾ dienen. Wird dieses Infusorium mit Parasiten infiziert, so beginnt es sich lebhaft zu teilen. Während des Teilungsvorganges verläßt ein Teil der im infizierten *Paramecium* befindlichen Parasiten den Kern und dringt in das Protoplasma des Tierchens ein, von wo die fremden Eindringlinge, ebenso wie jeder verschluckte, jedoch unverdaut gebliebene Körper, hinausbefördert werden. Auf diese Weise eliminiert das *Paramecium* bei jeder folgenden Teilung eine gewisse Anzahl von Parasiten, und indem es sich zu teilen fortfährt, liefert es eine ganze Reihe immer weniger infizierter Nachkommen.

Viele Coelenteraten, Stachelhäuter und Würmer reagieren auf die Einwirkung pathologischer Faktoren ebenfalls sehr schnell durch Regeneration der verletzten Teile.

Noch häufiger als bei den Tieren wird der Prozeß der Zellteilung bei den Pflanzen angetroffen, deren Zellen bekannt-

¹⁾ Zitiert nach Metschnikoff, Russisches Archiv für Pathologie usw. 1899.

²⁾ Metschnikoff, Vorlesungen über die vergleichende Pathologie der Entzündung.

lich im Vergleiche mit den tierischen Zellen einfachere Gebilde darstellen. Man kann sogar behaupten, daß die Pathologie der Pflanzen es hauptsächlich mit hyperplastischen Vorgängen zu tun hat. Waldenburg¹⁾ fand, daß die Entzündung auch bei Pflanzen beobachtet wird, wobei sie hier sich ausschließlich in einer Reizung der Gewebe manifestiert, die eine Wucherung derselben und die Bildung von Geschwülsten zur Folge hat. Wird der Pflanzenorganismus von irgend einer Infektion befallen, so „führt dieses zu einer Hypertrophie der Teile und manchmal sogar zu einer Hypertrophie des ganzen erkrankten Organismus (z. B. bei der *Euphorbia Cyparissias* unter der Einwirkung des *Aecidium uromyces pisi*). Oft rufen die Schmarotzer die Bildung von spezifischen Geschwülsten oder von Galläpfeln hervor, welche sich ebenso sehr unter dem Einflusse von Pilzen wie von tierischen Organismen entwickeln.“²⁾

Stellen wir uns den menschlichen Organismus als ein Konglomerat von verschiedenartig differenzierten Zellen vor, so ergibt sich aus dem eben Dargelegten der natürliche Schluß, daß die am wenigsten differenzierten Zellen auf Reize in analoger Weise wie die niederen Organismen reagieren müssen. Als derartige Zellen sind in unserem Organismus die Elemente des Bindegewebes anzusehen. Eben darum reagieren sie auch stets in gleicher Weise auf jegliche Reizwirkungen, nämlich durch Hyperplasie. Hierdurch unterscheiden sich die Bindegewebszellen durchaus von den spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe. Bei den letzteren, verhältnismäßig hoch organisierten Formelementen ist die Regenerationsfähigkeit bedeutend herabgesetzt, und ihre Reaktion auf verschiedene Reizmomente äußert sich ausschließlich in der Form der Degeneration.

Es muß demnach zugegeben werden, daß die Hyperplasie des bindegewebigen Stromas der Organe und die Degeneration ihrer spezifischen Zellen zwei Prozesse sind, die bis zu einem gewissen Grade einander vollkommen parallel gehen und sich unter der Einwirkung eines gemeinsamen kausalen Faktors

¹⁾ Dieses Archiv, Bd. 26. Zitiert nach den Vorlesungen von Metschnikoff.

²⁾ Zit. nach den Vorlesungen von Metschnikoff, s. o.

entwickeln. Was den Zusammenhang zwischen diesen beiden Vorgängen betrifft, so kann ein solcher nur in dem Sinne zugestanden werden, daß das wuchernde Bindegewebe jedenfalls einen Druck auf die spezifischen Zellen ausüben und die Intensität der sich schon ohnehin in denselben abspielenden degenerativen Prozesse noch verstärken muß.

Die Anhänger der Anschauung, daß die Degeneration der spezifischen Elemente eine primäre Erscheinung ist, führen den Umins Treffen (Ackermann¹⁾), daß man häufig eine hochgradige Entartung der Zellen bereits dann beobachten kann, wann die Hyperplasie des Bindegewebes entweder noch garnicht eingetreten oder erst sehr gering ausgeprägt ist. Eine solche Erscheinung wird allerdings nicht selten angetroffen. Sie hat bei vielen Infektionskrankheiten statt, wie z. B. Masern, Pocken u. a., wo die anatomischen Veränderungen der Organe sich auf die trübe Schwellung ihrer spezifischen Zellen beschränken. Dasselbe wird in den Anfangsstadien schwererer Infektionen als die soeben erwähnten (Typhus, Malaria u. a.) beobachtet. Endlich findet eine beträchtliche Entwicklung von degenerativen Prozessen ohne gleichzeitige Hyperplasie des Stromas auch bei Vergiftungen statt. Aus der Arbeit von Langowoi²⁾ kann man sehr deutlich den allmählichen Entwicklungsgang des anatomisch-pathologischen Prozesses unter der Einwirkung der Cantharidinvergiftung ersehen. Als dieser Autor die Versuchstiere mit geringen Cantharidindosen vergiftete, fand er in den parenchymatösen Organen bloß Degeneration der spezifischen Zellen. Interstitielle Veränderungen traten erst dann auf, wenn das Gift längere Zeit hindurch und in größeren Mengen zur Einwirkung gelangte.

Nichtsdestoweniger spricht dies alles noch nicht zugunsten der Ackermannschen Ansicht und gibt uns noch keine Handhabe zu einer zu weitgehenden Deutung der in dem Verhalten der beiden erwähnten Prozesse sich bemerkbar machenden Aufeinanderfolge. Diese Aufeinanderfolge besteht nur der Zeit

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift 1892, No. 31.

²⁾ Über die Veränderungen im Gefäßsystem und in den inneren Organen bei Cantharidinvergiftung. Moskauer Dissertation, 1884.

nach und findet ihre Erklärung ebenfalls in den biologischen Eigenschaften der morphologischen Elemente. Je komplizierter der Mechanismus, desto mehr Bedingungen für eine Alteration seiner Tätigkeit, für eine Störung seines Ganges. Dasselbe gilt auch für unseren Körper. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der kompliziertere Organismus — die spezifische Zelle des parenchymatösen Organes — eine größere Empfindlichkeit jeglichen Reizen gegenüber besitzen muß als die Zellen seines bindegewebigen Stromas. Deshalb ist es durchaus natürlich, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen am ehesten in den ersteren sich einstellen.

Auf diese Weise gibt uns die Pathologie zwei Kriterien zur Bestimmung des biologischen Wertes der Zellen an die Hand, und zwar: 1. den Grad der Empfindlichkeit allen möglichen Reizen gegenüber und 2. die Art der Reaktion auf eben diese Reize.

Je komplizierter die Organisation der Zelle ist, desto empfindlicher ist sie gegenüber dem Einflusse der reizenden Momente und desto eher tritt folglich die Reaktion ein. Was den Charakter dieses Reaktionsvorganges anlangt, so weisen, wie wir bereits ausgeführt haben, die am höchsten differenzierten Zellen eine Neigung zu Degenerationsprozessen auf, während die Zellen niederer Ordnung meistens durch Hyperplasie reagieren. Von diesem Gesichtspunkte aus repräsentieren die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe und die Zellen ihres Stromas offenbar die beiden äußersten Typen höchster und niederster Organisation. Die Mitte zwischen ihnen nehmen natürlicherweise diejenigen Zellen ein, deren Reaktion auf toxische und infektiöse Prinzipien einen gemischten Charakter trägt. Hierher gehören die parenchymatösen Zellen der sog. blutbildenden Organe: der Milz, des Knochenmarks und der Lymphdrüsen. Diese Organe sind nach einem gemeinsamen Typus gebaut. Alle bestehen sie aus einem reticulären Gewebe, in dessen Maschen lymphoide Zellen eingelagert sind. Letztere haben für die erwähnten Organe die Bedeutung von parenchymatösen Elementen, unterscheiden sich jedoch von den gleichen Elementen der übrigen Organe dadurch,

daß sie auf Reizwirkungen in zweifacher Weise reagieren: sowohl durch Degeneration, als auch durch Hyperplasie. Übrigens herrscht die Hyperplasie vor. Diese Besonderheit der genannten Zellen stellt sie hinsichtlich ihrer biologischen Dignität in die Mitte zwischen den spezifischen Zellen der übrigen Organe und den Zellen des bindegewebigen Stromas. In dem Reaktionsmodus der parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe auf pathologische Einflüsse können wir somit gleichzeitig die Merkmale sowohl niederer wie auch höherer Organisation entdecken.

Bezançon¹⁾, der sich viel mit der Frage nach den Veränderungen der Milz bei Infektionskrankheiten beschäftigt hat, konstatierte in derselben zwei Arten von Erscheinungen: 1. eine Hypertrophie der Malpighischen Körperchen, sowie eine Proliferation der zelligen Elemente dieser Körperchen und der Pulpa, 2. eine Affektion degenerativen Charakters. Diese Affektion äußert sich hauptsächlich in nekrotischen Vorgängen, welche bald isolierte Elemente, bald einzelne Segmente und Abschnitte der Pulpa und der Malpighischen Körperchen in ihren Bereich ziehen.

Die erwähnten beiden Prozesse (Hyperplasie und Degeneration) variieren in verschiedener Stärke bei den verschiedenen Infektionskrankheiten. Einerseits kennen wir Erkrankungen, wo die Veränderungen im Milzparenchym sich hauptsächlich in den Erscheinungen der Zellproliferation manifestieren. Andererseits gibt es eine Reihe von Krankheiten, bei welchen die Vorgänge in der Milz vorzüglich einen degenerativen Charakter tragen. Als Beispiel für den letzteren Typus kann der Zustand der Milz bei *Febris recurrens* dienen. Nach den Untersuchungen von Nikiforoff²⁾ werden bei dieser Erkrankung in der Milz follikuläre Nekrosen beobachtet, welche sich bisweilen über ein ganzes Malpighisches Körperchen erstrecken. Diese Affektion besteht aus einer Mortifikation (Koagulations-

¹⁾ Bezançon, Contribution à l'étude de la rate dans les maladies infectieuses. Paris 1895.

²⁾ M. Nikiforoff, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Milz beim Rückfallsieber. Moskau 1887.

nekrose mit konsekutiver fettiger Entartung) der zelligen Elemente der Follikel.

Der Umstand, daß die parenchymatösen Zellen der Milz und der übrigen lymphoiden Organe die Fähigkeit besitzen, auf Reizwirkungen mit Hyperplasie zu reagieren, weist darauf hin, daß sie ihrer Organisation nach tiefer stehen als die spezifischen Zellen der anderen Organe. Andererseits muß hinzugefügt werden, daß sie dank ihrer Fähigkeit mit Degeneration zu reagieren organisierte Elemente höherer Ordnung repräsentieren als die Bindegewebszellen des Organstromas. Die letzteren reagieren, wie wir bereits mehrfach hervorgehoben haben, fast ausschließlich mit Hyperplasie, während sie degenerativen Prozessen nur äußerst selten unterliegen.

Außerdem muß noch in Betracht gezogen werden, daß die biologische Dignität der Zellen nicht nur den Charakter ihrer Reaktion auf die Einwirkung reizender Faktoren, sondern auch den Grad ihrer Empfindlichkeit den Reizen gegenüber, d. h. den Moment des Eintrittes der Affektion, bestimmt. Es erscheint daher die Annahme sehr naheliegend, daß auch von dieser Seite betrachtet die parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe die Mitte zwischen den spezifischen Elementen der parenchymatösen Organe und den Bindegewebszellen ihres Stromas einnehmen müssen.

Fußend auf das, was im vorstehenden auseinandergesetzt wurde, kann man sich leicht a priori vorstellen, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Zellensysteme des Organismus beim Eindringen irgend eines beliebigen Giftes ins Blut nacheinander in Mitleidenschaft gezogen werden. Zu allererst müssen natürlich die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe alteriert werden (Degeneration), hierauf werden die spezifischen Zellen der lymphoiden Organe affiziert (Degeneration oder Hyperplasie), schließlich kommt das bindegewebige Organstroma an die Reihe, welches dabei ausnahmslos stets hyperplasiert.

Diese drei Stadien, oder anders ausgedrückt, diese pathologische Trias bildet die Grundlage der pathologischen

Dynamik. Sie stellt das Schema dar, gemäß welchem unser Organismus auf jegliche infektiöse oder toxische Vorgänge reagiert. Um uns von der Richtigkeit dieser Anschauung zu überzeugen, wollen wir uns von den aprioristischen Voraussetzungen zur Betrachtung der Wirklichkeit wenden.

Wir wissen, daß die Mehrzahl der Infektionskrankheiten mit Milzvergrößerung einhergeht. Letztere wird bloß bei verhältnismäßig leichten Infektionen, wie z. B. Masern, Influenza und anderen, nicht beobachtet. Dennoch verhält sich die Milz bei den schweren Formen der genannten Erkrankungen nicht indifferent. Kernig und Sokoloff¹⁾ halten die Milzvergrößerung bei Influenza für eine beständige Erscheinung. Im Dresdener Stadtkrankenhaus kam Milztumor bei Influenza in 80 p. c. sämtlicher Fälle zur Beobachtung.¹⁾ Andererseits konnte Gusmann (Nürnberg)¹⁾ eine Milzschwellung in 11 p. c., Krehl und Fischel¹⁾ nur in 10 p. c. aller Fälle von Influenza konstatieren. Offenbar hängt hier alles von der Intensität der Infektion ab, und die Autoren hatten deswegen verschieden lautende Ergebnisse zu verzeichnen, weil sie es mit Epidemien von ungleicher Schwere zu tun hatten.

Bei sämtlichen akuten Infektionskrankheiten, einerlei ob sie mit Milzvergrößerung einhergehen oder nicht, unterliegen die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe Veränderungen degenerativer Natur (trüber Schwellung oder fettiger Entartung). Mit einem Wort, in diesen Fällen etabliert sich das erste Stadium der pathologischen Trias.

Bei mehr oder weniger ernsten Infektionen, sowie bei den schweren Formen derjenigen Krankheiten, welche gewöhnlich für leicht angesehen werden, kommt es auch zu Veränderungen in der Milz, welche sich anfänglich in Hyperämie derselben, späterhin jedoch in Degeneration und Hyperplasie ihrer parenchymatösen Zellen kundtun. Wird die Einwirkung des infektiösen oder toxischen Prinzipes besonders intensiv oder nimmt sie einen chronischen Charakter an, so stellt sich sodann das dritte Stadium der pathologischen Trias ein. Es können

¹⁾ Zit. nach Leichtenstern, Influenza und Denge.

nämlich in den Organen interstitielle Veränderungen, bezw. Hyperplasien der Bindegewebszellen ihres Stromas auftreten.

Die akuten Infektionskrankheiten nehmen bekanntlich eine sehr hervorragende Stellung unter den ätiologischen Momenten ein, die eine chronische interstitielle Entzündung in den verschiedensten parenchymatösen Organen hervorrufen. Das Ergriffenwerden dieses oder jenes Organes ist in jedem einzelnen Falle durch die Individualität des betreffenden Kranken bedingt. In der Regel wird dasjenige Organ affiziert, welches infolge vererbter oder erworbener Besonderheiten in dem betreffenden Organismus den *Locus minoris resistentiae* repräsentiert. Kein Wunder daher, daß wir es jedesmal mit verschiedenen Kombinationen zu tun haben.

III.

Vom Gesichtspunkte der von uns im vorigen Kapitel aufgestellten pathologischen Trias wird es begreiflich, warum nach Infektionskrankheiten, die selten mit Milzvergrößerung einhergehen, wie z. B. Influenza, Masern, Pocken u. a., keine interstitiellen Veränderungen in den Organen aufzutreten pflegen. Es ist klar, daß, wenn der Krankheitsprozeß nicht bis zum zweiten Stadium gedeiht, auch diejenigen Erscheinungen sich nicht einstellen, welche das dritte Stadium der pathologischen Trias ausmachen. Hierauf fußend, kann man es als Regel ansehen, daß das Fehlen von Milzvergrößerung bezw. von anatomischen Veränderungen in der Milz die Möglichkeit des Vorhandenseins von diffusen interstitiellen Veränderungen in den parenchymatösen Organen stets ausschließen muß.

Ich halte es für nicht unangebracht, dabei ausdrücklich zu betonen, daß der letzte Satz sich bloß auf diffuse interstitielle Veränderungen bezieht, d. h. auf solche, die unter der Einwirkung eines im gesamten Gefäßsysteme zirkulierenden Giftes sich ausbilden. Partielle Wucherungen des Bindegewebes hingegen, welche durch lokal wirkende Reize hervorgerufen werden, kommen hier nicht in Betracht. Was wir damit meinen, kann an dem Beispiel der Lebercirrhose hinlänglich deutlich gemacht werden.

In ihren Anschauungen über das Wesen der bei den verschiedenen Formen der Lebercirrhose sich abspielenden Vorgänge gehen die französischen und deutschen Autoren weit auseinander. Während die französischen Forscher annehmen, daß bei der hypertrophischen biliären Cirrhose (der Hanotschen Cirrhose hypertrophique avec ictère) die Bindegewebswucherung um die kleinen Gallengänge herum, bei der alkoholischen Cirrhose (der Laënnecschen Cirrhose atrophique) um die Pfortaderzweige herum sich geltend macht, finden die deutschen Autoren in diesem wie in jenem Falle eine diffuse interstitielle Hepatitis. Betrachtet man die Bedingungen für das Entstehen der Lebercirrhosen näher, so kann man sich unschwer davon überzeugen, daß beide erwähnten Ansichten in gleichem Maße den Tatsachen entsprechen. Der Grund für den Widerstreit der Meinungen ist eben darin enthalten, daß die Autoren es mit Fällen zu tun hatten, die hinsichtlich des Wirkungsmodus des ätiologischen Faktors verschieden waren. Zur Erläuterung unseres Gedankens heben wir den Umstand hervor, daß es neben den mit Milzvergrößerung einhergehenden Lebercirrhosen noch eine ganze Reihe von solchen Fällen gibt, in welchen ein Milztumor nicht zur Beobachtung kommt. So fand Frerichs¹⁾ in der Hälfte der Fälle von Laënnecscher Cirrhose keine Milzschwellung. Die Ätiologie derartiger Fälle beruht weder auf einer Allgemeininfektion noch auf einer Allgemeinintoxikation. Gegen die Möglichkeit einer solchen Annahme spricht unbedingt das Fehlen der Milzhyperplasie. Da diffuse interstitielle Veränderungen in den Organen, gemäß den Prinzipien der pathologischen Trias, ohne vorausgegangene Hyperplasie der Milz undenkbar sind, so sind in den in Rede stehenden Fällen a priori in der Leber bloß umschriebene Bindegewebswucherungen zu erwarten, die durch irgend einen lokal wirkenden Faktor bedingt werden. In der Tat ist eine solche Möglichkeit sowohl für die biliären als auch für die ohne Ikterus verlaufenden Lebercirrhosen gegeben. Von dem Satze ausgehend: ubi irritatio, ibi affluxus, ist in denjenigen Fällen, wo die Wucherung

¹⁾ Zit. nach Charcot, Vorlesungen über die Krankheiten der Leber und der Nieren.

des Bindegewebes um die Gallengänge herum statthat, zu erwarten, daß das reizende Moment innerhalb der letzteren enthalten ist. Tritt durch die Anwesenheit eines Steines, eines Schmarotzers oder durch einen andauernden Druck von außen Verschuß irgendeines großen Gallenganges ein, so ist die Folge davon eine Gallenstauung, welche einen katarrhalischen Zustand der Gallenwege mit konsekutiver Periangiocholitis hervorrufen kann. In derartigen Fällen kann die sich einstellende Zirrhose der Leber selbstverständlich nicht von Milzvergrößerung begleitet sein, da die Milz mit Hyperplasie nur auf Alterationen der Blutmischung reagiert und sich demgegenüber, was in einzelnen Organen vor sich geht, natürlicherweise völlig indifferent verhält.

Derartige Fälle von Lebercirrhose haben wir seinerzeit¹⁾ vorgeschlagen, in eine besondere Gruppe auszusondern, für die die Bezeichnung „biliäre Cirrhose“ beizubehalten wäre, zum Unterschiede von den Fällen hypertrophischer Cirrhose mit Ikterus, die mit Milztumor einhergehen und bei denen eben diffuse interstitielle Veränderungen konstatiert werden.

Was die Laënnecsche Cirrhose betrifft, so existiert auch bei dieser Erkrankung ein Typus, der nicht mit Milzhyperplasie einhergeht. Der Entstehungsmechanismus derartiger Cirrhosen ist sehr klar. Der Alkohol, der Hauptfaktor in der Ätiologie der Laënnecschen Zirrhose, wird nach der Einführung desselben in den Verdauungstraktus, wie die Untersuchungen von Bouchardat und Sandras²⁾ erwiesen haben, fast ausschließlich von den Venen des Magens und des Darmes resorbiert. Von hier aus gelangt er in die Pfortader und in deren Verzweigungen innerhalb der Leber. Als durchaus nicht indifferenter Körper ruft der Alkohol in den letzteren die Erscheinungen der Phlebitis und konsekutiven Periphlebitis, bzw. solche Veränderungen hervor, welche uns veranlaßt haben, eine besondere Gruppe von Fällen unter der Bezeichnung „portale Cirrhose“ auszuscheiden. In diesen Fällen spielt der Alkohol die Rolle eines nur örtlich wirkenden Reizes, welcher somit bloß um-

¹⁾ S. Zypkin, Über Lebercirrhose. Botkinsche Hospitalzeitung 1893.

²⁾ Ziemßen, Handbuch der spez. Pathologie und Therapie, Bd. XV.

schriebene Bindegewebswucherungen in der Leber verursacht. Selbstredend ist hier eine Hyperplasie der Milz nicht zu erwarten.

Der Alkohol bewahrt der Leber gegenüber seinen Charakter als lokal wirkendes Moment nur unter zwei Bedingungen: erstens wenn er in Form von feineren spirituösen Getränken aufgenommen wird, d. h. von solchen, welche rasch oxydierbare Alkohole enthalten, und zweitens, wenn die Spirituosen, welcher Sorte auch immer, pro dosi in derart geringen Mengen genossen werden, daß die Leber, in ihrer Funktion als Barrière für den übrigen Körper, sie zu bewältigen vermag. Werden jedoch spirituöse Getränke zu sich genommen, die aus schwer oxydierbaren Alkoholen bestehen, und überdies pro dosi in großer Menge, so entgeht ein bedeutender Teil derselben der retinierenden Funktion der Leber und gelangt in das Aortensystem. Im letzteren Falle gewinnt der Alkohol den Charakter eines allgemeinen toxischen Agens, und dann erst sind die Bedingungen für eine Hyperplasie der Milz und für das Auftreten von diffusen interstitiellen Veränderungen in den Organen, sowie natürlich auch in der Leber gegeben.

Von diesen Erwägungen ausgehend, haben wir seinerzeit¹⁾ eine auf dem Mechanismus der Einwirkung der ätiologischen Faktoren beruhende Klassifikation der Lebercirrhosen in Vorschlag gebracht. Gemäß dieser Klassifikation teilen wir die Cirrhosen in 1. lokale, d. h. cirkumskripte, und in 2. diffuse. Zu den cirkumskripten Zirrhosen rechnen wir diejenigen Fälle, bei denen diese oder jene Ursache örtlich einwirkt, z. B. von seiten der Gallenwege, und die Erscheinungen der Angiocholitis und konsekutiver Periangiocholitis hervorruft oder wenn dieses oder jenes Gift in das Pfortadersystem hineingelangt und in der Leber in toto modifiziert wird, ohne in den Gesamtkreislauf überzutreten. Infolge des letzteren Umstandes ist die Einflußsphäre des Giftes auf die Verzweigungen der Vena portae beschränkt, wobei der pathologisch-anatomische Prozeß in der Leber sich in den Erscheinungen der Phlebitis und der konsekutiven Periphlebitis erschöpft.

In den soeben erwähnten Fällen handelt es sich nicht um

¹⁾ a. a. O.

Allgemeininfektionen oder Allgemeinintoxikationen, und eben deshalb bleibt auch die Milz unverändert. Anders verhält sich die Sache, wenn Toxine irgendwelcher Herkunft im Aortensysteme cirkulieren. Dann tritt die Milzhyperplasie unweigerlich ein, und außerdem tragen die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Leber, sowie in den übrigen parenchymatösen Organen einen unbedingt diffusen Charakter, denn in diesen Fällen ist kein ausreichender Grund für das Beschränktbleiben des Prozesses auf dieses oder jenes Gebiet vorhanden. Demnach müssen unseres Erachtens zu den diffusen Hepatitiden alle diejenigen Cirrhosen zugezählt werden, die mit Milzhyperplasie einhergehen, d. h. die Fälle von hypertrophischer Hanotscher und von atrophischer Laënnecscher Cirrhose, welche beide, wie die deutschen Autoren mit Recht annehmen, bloß verschiedene Stadien eines und desselben Prozesses repräsentieren.

Wir erlaubten uns diese lange Abschweifung von unserem Grundthema, weil wir es für unerläßlich hielten, den principiellen Unterschied zwischen der Pathogenese der cirkumskripten und der diffusen Bindegewebswucherungen in den Organen klarzulegen. Als das geeignetste Objekt für unsere Betrachtungen wählten wir die Leber. Die Lebercirrhose bietet indes für uns ein bedeutendes Interesse noch in einer anderen Hinsicht dar, nämlich hinsichtlich der Frage nach dem Verhältnis der Milzvergrößerung zur Leberaffektion. Lange Zeit hindurch betrachtete man die Milzvergrößerung bei Lebercirrhose, besonders bei der Laënnecschen Cirrhose, als Stauungserscheinung. In jüngster Zeit jedoch neigen sich viele Autoren der Ansicht zu, daß die Vergrößerung der Milz eine völlig selbständige Erscheinung ist, welche derselben Ursache entspringt wie die Cirrhose der Leber und durch eine Hyperplasie der Pulpazellen bedingt wird. In diesem Sinne sprachen sich Posselt¹⁾ sowie Zimmermann²⁾ aus.

Oestreich³⁾ weist darauf hin, daß die Milz bei Lebercirrhose oft von so beträchtlicher Größe sein kann, daß sie bei

¹⁾ Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 62.

²⁾ Zit. nach Posselt.

³⁾ Dieses Archiv, Bd. 142.

weitem stärker befallen zu sein scheint als die Leber selbst. Hieraus schließt er, daß die Milzvergrößerung bei Lebercirrhose eine völlig selbständige Erscheinung ist und nicht einzig und allein durch die Blutstauung infolge erschwerter Cirkulation im Pfortadersystem bedingt wird. Boix¹⁾ fand bei hypertrophischer Lebercirrhose stets eine bedeutende Milzvergrößerung, welche lange vor Auftreten der Lebervergrößerung sich einzustellen pflegte. Wir können nicht umhin, den letzteren Umstand ganz besonders zu betonen, da er mit der Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der Zellsysteme, welche durch die von uns oben aufgestellte pathologische Trias formuliert ist, vollkommen in Einklang steht. Die Milzschwellung bei Lebercirrhose entspricht offenbar dem zweiten Stadium dieser Trias, die interstitiellen Veränderungen in der Leber dem dritten. Als glänzende Bestätigung dieser Worte kann der Hinweis Leichtensterns²⁾ auf die „präcirrhotische Milzschwellung“ als erste Vorläufererscheinung einer in ihren ersten anatomischen Anfängen begriffenen Leberzirrhose dienen. „In einer ganzen Reihe von Fällen,“ so führt Leichtenstern aus, „haben wir bei der Untersuchung von Potatoren große Milzen, mitunter gewaltige Tumoren derselben angetroffen, ohne daß seitens der Leber, außer einer gewissen Konsistenzzunahme derselben, Erscheinungen vorlagen. Später, zuweilen erst nach Jahren, entwickelten sich dann, als Ursache des präzirrhotischen, kryptogenetischen Milztumors, alle Erscheinungen der Lebercirrhose, mit definitiver Feststellung derselben durch die Sektion.“ Den Leichtensternschen Erfahrungen vollständig analoge Verhältnisse werden bekanntlich auch bei der sogen. Bantischen Krankheit beobachtet, wo die Splenomegalie lange Zeit vor dem Auftreten der Lebercirrhose konstatiert wird.

IV.

Wir haben uns zur Genüge davon überzeugen können, daß die Veränderungen im Milzparenchym dem Auftreten von interstitiellen Prozessen in den parenchymatösen Organen unbe-

¹⁾ Société de biologie 1898, zit. nach Posselt.

²⁾ Penzoldt und Stintzing, Handbuch der Therapie innerer Krankheiten, Bd. IV. Jena 1898.

dingt voraufgehen müssen. Es unterliegt natürlich keinem Zweifel, daß eben dieselben Veränderungen in der Milz der Hyperplasie des Stromas der Milz selbst ebenfalls voraufgehen. Während die Vorgänge im Parenchym der Milz dem zweiten Stadium der pathologischen Trias entsprechen, gehört die Hyperplasie des Stromas, ebenso wie die gleichen Prozesse in den anderen Organen, zum dritten Stadium.

Zum zweiten Stadium der pathologischen Trias haben wir in gleicher Linie mit den Veränderungen im Milzparenchym a priori auch die entsprechende Affektion der Lymphdrüsen und des Knochenmarks gerechnet. Wir gingen hierbei von der fast völligen Identität des anatomischen Baues der genannten lymphoiden Organe aus. Es muß allerdings eingeräumt werden, daß in einer Beziehung zwischen Milz und Knochenmark einerseits und Lymphdrüsen andererseits ein gewichtiger Unterschied vorhanden ist. Während nämlich Milz und Knochenmark sich in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Blutstrom befinden, besteht für die Lymphdrüsen ein ebensolcher Zusammenhang bloß mit dem Lymphstrom. Dieser Umstand spiegelt sich natürlicherweise in der verschiedenen Intensität wieder, welcher der Affektion der genannten lymphoiden Organe im Verlaufe des zweiten Stadiums der pathologischen Trias eigen ist.

Die Lymphdrüsen werden sehr häufig bei den verschiedensten akuten Infektionskrankheiten hyperplastisch. Diese Hyperplasie hat zweifellos weit öfter statt, als sie angegeben wird. Dies findet vor allem darin seine Erklärung, daß das unbewaffnete Auge Schwankungen in ihrem Umfange weit unsicherer wahrzunehmen vermag, als wo es sich beispielsweise um die Milz handelt. Während eine Vergrößerung der Milz um 10—20 p. c. sogar auf den ersten Blick leicht erkannt wird, ist die gleiche Vergrößerung irgendeiner Mesenterial- oder Bronchialdrüse sehr wenig auffällig und entgeht daher leicht der Aufmerksamkeit des pathologischen Anatomen.

Was das Knochenmark betrifft, so bietet die Konstatierung auch der geringsten Veränderungen in demselben nicht die mindesten Schwierigkeiten dar. Das beste Untersuchungsobjekt ist das Mark der Röhrenknochen. In der Norm trägt es den

Charakter des Fettmarkes; unter dem Einfluß verschiedenartiger krankhafter Zustände jedoch verwandelt es sich in Lymphoidmark. Viele Autoren betrachten diese Umwandlung als Metaplasie des Knochenmarkes. Zieht man aber den Hinweis von Luschka¹⁾ in Betracht, daß an der Peripherie des gelben Knochenmarkes stets eine dünne Schicht von lymphoiden Zellen vorhanden ist, so muß man wohl annehmen, daß die oben erwähnte Umwandlung des gelben Marks in rotes, bzw. lymphoides Mark ein echtes Produkt der Hyperplasie ist.

Auf Grund unserer Vorstellungen über das konsekutive Befallenwerden der Zellen im Organismus können wir a priori voraussetzen, daß das Knochenmark, ebenso wie die Milz, den im Blute zirkulierenden infektiösen oder toxischen Agentien gegenüber sich nicht indifferent verhalten wird. Da aber das Knochenmark weniger reichlich als die Milz mit Blut versorgt, das heißt das Blut in kleineren arteriellen Gefäßen dorthin gebracht wird, so muß wohl infolgedessen die Einwirkung der im Blut zirkulierenden Gifte auf das Knochenmark eine weniger intensive sein als auf die Milz. Hieraus resultiert die direkte Schlußfolgerung, daß im Rahmen des zweiten Stadiums der pathologischen Trias selbst eine gewisse Reihenfolge im Befallenwerden der entsprechenden Organe existieren muß. So steht zu erwarten, daß vor allem eine Reaktion von seiten der Milz und dann erst von seiten des Knochenmarks und der Lymphdrüsen auftreten müsse. Demgemäß finden wir auch bisweilen bei der Sektion eine vergrößerte Milz bei unverändertem Knochenmark. Falls wir jedoch an der Leiche eine lymphoide Degeneration des gelben Markes konstatieren, so liegt in diesen Fällen, wie wir weiter unten sehen werden, stets auch eine Hyperplasie der Milz vor. Die Richtigkeit dieser Behauptung bestätigen vollauf die Beobachtungen vieler Autoren, die sich mit dem Studium des Knochenmarkes bei verschiedenen krankhaften Zuständen des Organismus beschäftigt haben, sowie unsere eigenen Untersuchungen, deren Resultate wir im folgenden Kapitel darlegen werden.

¹⁾ Zit. nach Grohé, Berliner klin. Wochenschr., 1881, No. 44.

Von Autoren, die das Knochenmark zum Gegenstand eingehender Forschungen gemacht haben, seien hier genannt: Ponfick¹⁾, Grohé²⁾, Litten und Orth³⁾, Geelmuyden⁴⁾, Blechmann⁵⁾, Schour und Löwy⁶⁾. Alle diese Autoren fanden bei den verschiedensten Erkrankungen eine Umwandlung des Fettmarkes der Röhrenknochen in Lymphoidmark. Außerdem heben Litten und Orth, sowie Grohé hervor, daß diese Umwandlung besonders scharf bei chronischen Krankheiten ausgeprägt zu sein pflegt. Bei akuten hingegen werde sie nur in solchen Fällen angetroffen, welche einen langwierigen Verlauf nehmen. Diese Angabe der genannten Autoren ist vom Gesichtspunkte der oben dargelegten Anschauungen völlig begreiflich. Bei chronischen Krankheiten schafft die verhältnismäßig länger andauernde Einwirkung des pathogenen Agens offenbar günstige Bedingungen für eine intensivere Ausbildung derjenigen Prozesse, die in den Rahmen des zweiten Stadiums der pathologischen Trias fallen.

Ponfick, Litten und Orth, sowie Schour und Löwy betonen noch eine interessante Erscheinung, für welche wir bereits eine vollkommen ausreichende Erklärung gegeben haben, nämlich daß in Fällen mit lymphoider Umwandlung des gelben Knochenmarkes gleichzeitig auch eine Vergrößerung der Milz gefunden wird. Schour und Löwy weisen ferner darauf hin, daß sie besonders häufig Lymphoidmark an Stelle von Fettmark bei Lebercirrhose angetroffen haben, einer Krankheit, „die so regelmäßig mit Milztumor einhergeht“. Die Ursache hierfür ist unseres Erachtens ganz einfach und klar. Bei der Lebercirrhose liegen interstitielle Veränderungen vor, mit anderen Worten, es kommt ein Vorgang zur Beobachtung, welcher das dritte Stadium der pathologischen Trias ausmacht. Diese Veränderungen treten natürlicherweise

¹⁾ Dieses Archiv, Bd. 56.

²⁾ Berliner klin. Wochenschr., 1881, No. 44 und 1884, No. 15.

³⁾ Berliner klin. Wochenschr., 1877, No. 51.

⁴⁾ Dieses Archiv, Bd. 105.

⁵⁾ Archiv der Heilkunde, Bd. 19.

⁶⁾ Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 40.

erst dann auf, wenn die dem zweiten Stadium entsprechenden Erscheinungen, unter ihnen auch die Hyperplasie des Knochenmarkes, ihren Entwicklungsgang mehr oder weniger vollkommen durchgemacht haben.

Die Tatsache, daß die lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes stets mit Milzschwellung einhergeht, ist von weittragender prinzipieller Bedeutung. Sie wird von uns weiter unten, bei der speziellen Betrachtung der Pathogenese der Blutkrankheiten, nach Gebühr gewürdigt werden, und wir werden noch Gelegenheit haben, uns davon zu überzeugen, daß sie auf die wahre Bedeutung der im Knochenmark bei diesen Erkrankungen zu findenden Veränderungen ein helles Licht wirft. Angesichts der Wichtigkeit dieser Tatsache entschlossen wir uns, sie einer strengen und eingehenden Nachprüfung zu unterziehen. Zu diesem Behufe unternahmen wir eine systematische Untersuchung des Knochenmarkes, die sich über 68 Fälle der verschiedenartigsten Erkrankungen erstreckt. Parallel damit nahmen wir in jedem einzelnen Falle die Maße der Milz auf. Das Knochenmark entnahmen wir in der Regel dem mittleren Teile des Femur. Die Stücke wurden in gesättigter Sublimatlösung gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Eosin + Hämatoxylin oder mit Eosin + Hämatoxylin + Aurantia gefärbt. Die letztere Methode wandten wir in folgender Weise an: Das Präparat wurde mit Hämatoxylin gefärbt, mit Wasser abgespült und sodann auf zwei Minuten in ein Gemisch von Eosin mit Aurantia (1 Teil einer wässerigen Eosinlösung 1 : 500 + 1 Teil einer gesättigten wässerigen Aurantialösung) getaucht. Hierauf wurde das Präparat in Alkohol von steigender Konzentration (von 70° an) abgespült und zuletzt der Reihe nach in Bergamottöl und Xylol übertragen. Die auf diese Weise erzielten Präparate waren außerordentlich schön und instruktiv, wobei sich die hämoglobinhaltigen Zellen besonders gut differenzierten. Außer dieser Methode benutzten wir noch die Färbung mit Ehrlichschem Triacid, mit Eosin + Methylenblau, sowie mit Methylgrün + Pyronin (2 : 1).

Ich ergreife die Gelegenheit, um Herrn Prof. M. N. Niki-foroff für seine überaus schätzenswerte Anleitung bei der

mikroskopischen Untersuchung der Knochenmarkspräparate auch hier meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Sämtliche Sektionen, mit Ausnahme einiger von Dr. A. Sineff ausgeführten, wurden von Dr. J. Rachmaninoff vorgenommen.

Ich gehe nun zur Beschreibung der Resultate der mikroskopischen Untersuchung in jedem einzelnen Falle über.

V.

1. Elisabeth K.¹⁾, 41 Jahre. — Anaemia splenica. Zahl der Erythrocyten 2900000. Anzahl der weißen Blutkörperchen nicht vergrößert. Ausgesprochene Poikilocytose, Mikrocyten, Megalocyten, rote Blutkörperchen in sehr geringer Menge. Unter den Leukocyten beträgt die Anzahl der einkernigen Formen 45,5 p. c.

Sektion: Knochenmark von dunkelroter Farbe. Maße der Milz: 20:12:5. Leber von blaßgelber Farbe. Auf der Schnittfläche tritt aus dem blaßgelben Hintergrunde eine Menge kleiner, ziemlich scharf umgrenzter, blässer Knötchen von Stecknadelkopf- bis Hanfkorngroße und darüber hervor. Darmschleimhaut mit einer großen Menge Schleim bedeckt. Mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes: Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten und großen uninukleären Leukocyten (Naegelischen Myeloblasten). Zwischen ihnen sind in großer Menge Lymphocyten, größtenteils kleine, zerstreut. Letztere bilden stellenweise einzelne lymphomartige Anhäufungen. Eosinophile Zellen und kernhaltige rote Blutkörperchen in beträchtlicher Anzahl. Außerdem in enormer Menge Zellen, welche in mehr minder vorgeschrittenem Zerfall befindliche rote Blutkörperchen einschließen. Viele von diesen Zellen sind mit derartigen Blutkörperchen fast vollgepfropft. Von anderen Zellarten sind noch Myeloplaxe (1—2 im Gesichtsfelde) vorhanden. Stellenweise wird Karyokinese beobachtet. Sehr wenig Fettzellen. In diesem Falle handelt es sich also um lymphoide Hyperplasie des Knochenmarkes; der Typus des Markes ist ein gemischter: größerenteils ein myelocytischer, kleinerenteils ein lymphocytischer.

68. Anna T.²⁾, 39 Jahre. Anaemia splenica mit Übergang in Leukämie. — Blutbefund bei der Aufnahme: Erythrocyten 2700000, Leukocyten 8800, Hämoglobin 35 p. c. Von den Leukocyten 34,2 p. c. einkernige Formen. Blutbefund am Tage vor dem Tode: Erythrocyten 1550000, Leukocyten 106400, Hämoglobin 24 p. c. Prozentsatz der ein-

¹⁾ Dieser Fall hat seines besondern Interesses wegen in der Berliner klin. Wochenschrift 1903 eine gesonderte Besprechung erfahren.

²⁾ Auch dieser Fall wurde in gesonderter ausführlicher Besprechung in der Wiener klin. Wochenschrift 1903 veröffentlicht.

kernigen Leukocytenformen 87,8. In vielen einkernigen Leukocyten ist direkte Kernteilung mit darauf folgender Teilung des Protoplasmas zu konstatieren. Sektion: Über den ganzen Körper verstreute Petechien. *Petechiae epicardii et pleurarum*. *Anaemia cordis, hepatis et renum*. *Hyperplasia chronica lienis* (18:11:6). *Petechiae mucosae intestini ilei*. Knochenmark von roter Farbe. Mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes: diffuse lymphoide Hyperplasie. Fettzellen fehlen fast gänzlich. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Große Lymphocyten sind in beträchtlicher, kleine Lymphocyten hingegen in sehr geringer Anzahl vorhanden. Sehr viele kernhaltige rote Blutkörperchen, wobei einige unter ihnen von megaloblastischem Typus sind. Viele Zellen, die gelbes Pigment einschließen (Pigmentzellen). In mäßiger Anzahl sind einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma (Naegelische Myeloblasten) anzutreffen. Myeloplaxe und eosinophile Zellen in äußerst geringer Menge. Scharf ausgeprägte Hyperplasie des Endothels des retikulären Gewebes. Typus des Knochenmarkes ein gemischter.

63. Theodor K., 27 Jahre. — *Leucaemia acuta lymphatica*. — Blutbefund kurz vor dem Exitus: Erythrocyten 540000, Leukocyten 9000, Hämoglobin 19 p. c. Unter den Leukocyten 99 p. c. Lymphocyten. Sektion: Lungen sehr blaß. Herzmuskel blaß, mürbe und von einer Menge gelblicher Fleckchen durchsetzt. Lymphdrüsen an der Lungenwurzel etwas vergrößert. Drüsen im vordern Mediastinum bedeutend vergrößert, derb und blaß. Milz vergrößert, mäßig blutreich, weich; Maße 15:10:4. Leber weich, blaß. Nieren sehr blaß. Mesenterialdrüsen hochgradig vergrößert, blaß, ziemlich derb. Retroperitonealdrüsen ebenfalls beträchtlich vergrößert, blutreich, weich, auf dem Durchschnitt von rosiger Farbe. Im Ileum ist über eine weite Strecke hin eine punktförmige Pigmentierung der Peyerschen Plaques und der Solitärfollikel zu bemerken. Die subkutanen Zervikal-, Axillar- und Inguinaldrüsen sind vergrößert. Das Knochenmark ist von roter Farbe. Mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes: diffuse lymphoide Hyperplasie. Fettzellen in sehr geringer Menge. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus kleinen Lymphocyten, welche stellenweise beträchtliche lymphomartige Anhäufungen bilden. Eine mäßige Anzahl von Myeloblasten und Myelocyten. Eine unbedeutende Menge von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Rote Blutkörperchen enthaltende Zellen sind viele vorhanden. In geringer Menge sind Körnchen von freiem, gelbem Pigment, sowie Pigmentzellen anzutreffen. Einige Zellen schließen 1—2 aufgenommene Leukocyten ein. Eine mäßige Anzahl von Myeloplaxen. Eosinophile Zellen fehlen. Der Typus des Knochenmarkes ist ein lymphocytischer.

5. Peter K., 47 Jahre. — *Carcinoma gland. suprarenalium* mit zahlreichen Metastasen in den inneren Organen. Maße der Milz: 14:7:1½. Knochenmark von roter Farbe. Mikroskopische Untersuchung

desselben: Anzahl der Fettzellen bedeutend verringert. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (kleinen und großen). An mehreren Stellen bilden die kleinen Lymphocyten lymphomartige Konglomerate. Viele eosinophile einkernige Zellen. Einige eosinophile Zellen mit zwei Kernen. Eine mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen und Myeloplaxen. Eine geringfügige Menge von Myelocyten. Freiliegende große gelbe Pigmentkörner in enormer Anzahl. Lymphoides Knochenmark von lymphocytischem Typus.

14. Gabriel W., 61 Jahre. — Carcinoma oesophagi et hepatis. Atrophia lienis — 9,5:5,5:2,5. Knochenmark von gelber Farbe. Mikroskopische Untersuchung ergibt Fettmark.

22. Elisabeth M., 68 Jahre. — Cancer recti. — Atrophia lienis; Maße der Milz: 8:6:2. Knochenmark gelb. Mikroskopische Untersuchung ergibt Fettmark.

25. Neonym R., 64 Jahre. — Carcinoma ventriculi. — Atrophia lienis — 10:6,5:2 cm. Knochenmark stellenweise von gelber, stellenweise von rötlicher Farbe. Mikroskopische Untersuchung: das Knochenmark besteht hauptsächlich aus Fettmark. An einigen Stellen ist lymphoide Umwandlung, an andern Übergang in Gallertmark zu konstatieren. In den Herden der lymphoiden Metamorphose finden wir: viel Lymphocyten (große und kleine), sowie Myelocyten, eine mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen und eosinophile Zellen, einige Myeloplaxe. Das Knochenmark repräsentiert demnach ein lymphoid-gallertiges Fettmark. Typus der lymphoiden Bezirke ein gemischter.

26. Barbara M., 38 Jahre. — Carcinoma uteri. — Maße der Milz: 13:10:3. Knochenmark von roter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten (vorzüglich kleine). Verhältnismäßig viel eosinophile Zellen. Mäßige Anzahl von einkernigen Leukozyten mit homogenem Protoplasma, sowie von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Einige Myeloplaxe und rote Blutkörperchen einschließende Zellen. Knochenmark lymphoid, von gemischtem Typus.

41. Maria T., 57 Jahre. — Carcinoma ventriculi. — Maße der Milz: 15:11:5. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten und kleinen Lymphocyten. Viele Pigmentzellen. Verhältnismäßig viele Myeloplaxe. Mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen und von eosinophilen Zellen. Knochenmark lymphoid, von gemischtem Typus.

50. Nikolaus K., 50 Jahre. — Carcinoma coli. — Maße der Milz: 13:8:2. Knochenmark von weißer Farbe. Mikroskopische Untersuchung ergab durchweg Gallertmark.

55. Mitrophan Tsch., 38 Jahre. — Carcinoma ventriculi et hepatis. — Maße der Milz: 14:10:4. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Knochenmark stellenweise Fettmark, stellenweise Lymphoidmark (lymphoides Fettmark). In den lymphoiden Bezirken viele

Myelocyten, eosinophile Zellen, sowie einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Sehr viele Lymphocyten. Geringe Anzahl von Myeloplaxen und kernhaltigen roten Blutkörperchen. Der Typus des Knochenmarkes ist ein gemischter.

56. Euthymia W., 56 Jahre. — Cancer pancreatis et hepatis. — Maße der Milz: 16:11:6. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr viele Myelocyten, sowie kleine Lymphocyten. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Eine geringe Anzahl von Pigmentzellen und von rote Blutkörperchen einschließenden Zellen. Eine mäßige Menge von Myeloplaxen und eosinophilen Zellen. Lymphoides Knochenmark von gemischtem Typus.

8. Jacob B., 39 Jahre. — Tuberculosis pulmonum chronica. — Hyperplasia acuta et tuberculosis miliaris acuta lienis (16:9:4,5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Das Knochenmark hat stellenweise den Charakter des Fettmarks, stellenweise ist es lymphoid metamorphosiert. Hin und wieder ist ein Übergang von Fett- in Gallertmark zu bemerken. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten und Naegelischen Myeloblasten. Eine geringe Anzahl von Lymphocyten und von eosinophilen Zellen. Eine mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen und Myeloplaxen. Freiliegende gelbe Pigmentkörner in enormer Menge. Eine gewisse Anzahl von Pigmentzellen und von rote Blutkörperchen einschließenden Zellen. Eine geringe Anzahl von großen Zellen, welche 2—3 Leukocyten einschließen. Das Knochenmark ist ein lymphoides Fettmark von myelocytischem Typus.

11. Andreas O., 19 Jahre. — Tuberculosis pulmonum chronica. — Tuberculosis miliaris acuta lienis (13:8:3). Knochenmark von dunkelroter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Eine gewisse Anzahl von einkernigen Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Eine mäßige Anzahl von eosinophilen Zellen. Eine geringe Menge von Lymphocyten, Pigmentzellen, sowie von rote Blutkörperchen einschließenden Zellen. Myeloplaxe in beträchtlicher Menge. Lymphoides Knochenmark von myelocytischem Typus.

17. Dementius K., 48 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. — Pleuritis fibrinosa-purulenta septica sin. Bronchitis putrida, Bronchiectasia, Pneumonia septica lobi super. pulmon. sin. Hyperplasia acuta et tuberculosis miliaris acuta lienis (13:8:4). Knochenmark teils von gelber, teils von roter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Das Knochenmark besitzt stellenweise den Charakter von Fettmark, stellenweise ist es lymphoid entartet. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Eosinophile Zellen und Naegelische Myeloblasten in beträchtlicher Menge. Eine geringe Anzahl von Lymphocyten, von kernhaltigen roten Blutkörperchen, von gelben Pigmentkörnern, von Pigment-

zellen, sowie von erythrocytenhaltigen Zellen. Lymphoides Fettmark von myelocytischem Typus.

27. Alexander K., 24 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. — Tuberculosis miliaris. Hyperplasia et tuberculosis miliaris acuta lienis (16:10:4). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr viele Myelocyten, sowie große und kleine Lymphocyten. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen und eosinophile Zellen. Eine geringe Menge von Myeloplaxen und freiliegenden gelben Pigmentkörnchen. Sehr wenig Fettzellen. Lymphoides Mark von gemischtem Typus.

28. Nikolaus W., 27 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. — Degeneratio amyloidea renum, hepatis et lienis (12,5:9:4). Knochenmark teils von gelber, teils von rosiger Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Stellenweise Fett-, stellenweise Lymphoidmark. Viel kleine Lymphocyten, Myelocyten und einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Verhältnismäßig viel eosinophile Zellen. Eine mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

33. Sergius P., 26 Jahre. — Tuberculosis pulmonum. — Meningitis basilaris tuberculosa. Hyperplasia pulpaie lienis (15:8:3). Knochenmark teils von gelber, teils von rosiger Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Die Mehrzahl der Zellen besteht aus kleinen Lymphocyten. Verhältnismäßig viel eosinophile Zellen. Eine mäßige Anzahl von Myelocyten. Verhältnismäßig viel eosinophile Zellen. Eine mäßige Anzahl von Myelocyten. Eine geringe Menge von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Zahl der Fettzellen ziemlich bedeutend. Lymphoides Fettmark von lymphocytischem Typus.

37. Maria S., 72 Jahre. — Pneumonia chronica tuberculosa et interstitialis. — Maße der Milz 12:8:3,5. Knochenmark gelb. Mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

43. Alexius T., 35 Jahre. — Tuberculosis chronica pulmonum. — Hyperplasia et tuberculosis miliaris acuta lienis (16:10:4). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Knochenmark teils gallertig, teils lymphoid. Sehr viele Myelocyten. Verhältnismäßig wenig Lymphocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Sehr wenig eosinophile Zellen. Einige Myeloplaxe und erythrocytenhaltige Zellen. Lymphoides Gallertmark von myelocytischem Typus.

47. Seraphima D., 60 Jahre. — Pneumonia chronica tuberculosa et interstitialis. — Maße der Milz 13:7,5:4. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Lymphoides (myelocytisches) Fettmark. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Eine gewisse Anzahl von Myeloblasten. Lymphocyten in geringer Menge. Sehr viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Eine kleine Zahl von gelben Pigmentkörnchen, eosinophilen Zellen und Myeloplaxen.

49. Arsenius S., 57 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. —

Hyperplasia et tuberculosis miliaris lienis (12:8:4). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten. Eine beträchtliche Anzahl von einkernigen Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Viele Myeloplaxe und eosinophile Zellen. Eine geringe Anzahl von kernhaltigen rote Blutkörperchen und freien gelben Pigmentkörnchen. Lymphoides Knochenmark von gemischtem Typus.

51. Eudokia M., 29 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. — Leptomeningitis tuberculosa basilaris. Hydrocephalus internus acutus. — Tuberculosis miliaris acuta et hyperplasia lienis (12:9:3,5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Eine gewisse Anzahl von einkernigen Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Verhältnismäßig wenig Lymphocyten. Eine mäßige Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Einige Myeloplaxe. Sehr wenig eosinophile Zellen. Lymphoides Knochenmark von myelocytischem Typus.

53. Ustinia R., 54 Jahre. — Tuberculosis pulmon. chronica. — Hyperplasia et tuberculosis acuta lienis (13:8:3,5). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils lymphoides, teils Gallertmark. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Myelocyten. Sehr viele eosinophile Zellen. Kernhaltige rote Blutkörperchen und einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Einige Myeloplaxe und Pigmentzellen. Sehr wenig Lymphocyten. Lymphoides Gallertmark von myelocytischem Typus.

54. Maria K., 60 Jahre. — Pneumonia chronica tuberculosa et interstitialis circumscripta apicis sin. Tuberculosis acuta et subacuta pleurarum. Pleuritis seroso-haemorrhagica bilateralis. Endocarditis chronica fibrosa valvularum bicuspidalis et semilunarium aortae. Endocarditis acuta verrucosa valv. semilun. aortae et bicuspidalis. Tuberculosis disseminata acuta et subacuta peritonei parietalis et visceralis. Peritonitis seroso-fibrinosa-haemorrhagica. Hyperaemia et hyperplasia lienis (13:7:4). Knochenmark hellgelb. Mikroskopische Untersuchung ergab teils Fett-, teils Gallertmark: gallertiges Fettmark.

58. Agraphena S., 65 Jahre. — Pneumonia chron. tuberculosa et interstitialis, praecipue apicis dextri. Cavernae. Ulcera tuberculosa intestini ilei. Tuberculosis miliaris acuta lienis (10:5:2,5). Knochenmark weiß. Mikroskopische Untersuchung ergab teils Fett-, teils Gallertmark: gallertiges Fettmark.

60. Eudokia W., 21 Jahre. — Pneumonia chronica tuberculosa circumscripta lobi inferioris pulmonis sinistri et lobi superioris pulmonis dextri. Pneumonia fibrinosa dextra (hepatisatio grisea lobi inferioris). Hyperplasia acuta lienis (14:7:3). Knochenmark teils von gelber, teils von rosiger Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Teils Fett-, teils lymphoides Mark. Vorherrschend Myelocyten. Sehr viele Lymphocyten. Kernhaltige rote Blutkörperchen in geringer Menge. Eine mäßige Anzahl

von eosinophilen Zellen und von gelben Pigmentkörnchen. Erythrocyten einschließende Zellen und Myeloplaxe in geringer Menge. Einige von den letzteren schließen in ihrem Leibe 1—2 Leukocyten ein. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

61. Andreas L., 26 Jahre. — *Tuberculosis chronica et acuta pulmonum. Hyperplasia acuta lienis* (12:9:3,5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils Fett-, teils Lymphoidmark. Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten. Eine gewisse Anzahl von einkernigen Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Kernhaltige rote Blutkörperchen in geringer Menge. Eosinophile Zellen und Myeloplaxe in mäßiger Anzahl. Gelbe Pigmentkörnchen und Pigmentzellen. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

64. Barbara M., 38 Jahre. — *Tuberculosis pulmon. chronica. Hyperplasia acuta et tuberculosis miliaris acuta lienis* (13:9:3,5). Knochenmark teils gelb, teils rot. Mikroskopische Untersuchung: Stellenweise Fett-, stellenweise Lymphoidmark. Vorwiegend Myelocyten. Viele einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma, sowie kernhaltige rote Blutkörperchen. Gelbe Pigmentkörnchen in mäßiger Menge. Eosinophile Zellen und Lymphocyten in geringer Anzahl. Lymphoides Fettmark von myelocytischem Typus.

2. Michael K., 30 Jahre. — *Pneumonia crouposa sinistra. Hyperplasia acuta lienis* (14:10:5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Wenig Fettzellen. Vorwiegend Lymphocyten (große). Myelocyten und Myeloplaxe in geringer Menge. Eosinophile Zellen und kernhaltige rote Blutkörperchen in beträchtlicher Anzahl. Lymphoides Knochenmark von lymphocytischem Typus.

3. Daria W., 51 Jahre. — *Pneumonia crouposa duplex. Hyperplasia acuta lienis* (14:9,5:4). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils lymphoides, teils Fettmark. Vorwiegend Lymphocyten (große und kleine). Myelocyten in mäßiger Anzahl. Multinukleäre Leukocyten in geringer Menge. Sehr wenig eosinophile Zellen und Myeloplaxe. Viel kernhaltige rote Blutkörperchen. In geringfügiger Anzahl gelbe Pigmentkörnchen. Lymphoides Fettmark von lymphocytischem Typus.

9. Helene M., 68 Jahre. — *Pneumonia crouposa sinistra. Hyperplasia acuta lienis* (13:8:3,5). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils Fett-, teils Lymphoidmark. Es herrschen Lymphocyten vor (hauptsächlich kleine). Viele Myelocyten. Eosinophile Zellen und kernhaltige rote Blutkörperchen in geringer Menge. Einige Pigmentzellen und erythrocytenhaltige Zellen. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

12. Michael G., 64 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra. Hyperplasia acuta lienis* (11,5:7:2,5). Milz wenig vergrößert, sehr schlaff. Knochenmark gelb, stellenweise von dunkelroter Farbe. Mikro-

skopische Untersuchung: Teils Fett-, teils Lymphoidmark. Stellenweise ist ein Übergang von Fett- in Gallertmark zu bemerken. Sehr viele Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Mononukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Viele freiliegende gelbe Pigmentkörnchen, Pigmentzellen und Erythrocyten einschließende Zellen. Eosinophile Zellen in mäßiger Menge. Eine beträchtliche Anzahl von Lymphocyten. Eine gewisse Menge von Myeloplaxen, von denen manche 1—2—3 Leukocyten einschließen. Lymphoides Fettmark von myelocytischem Typus.

21. Olga L., 50 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra*. — *Hyperplasia acuta lienis* (13:10:3,5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (großen und kleinen). Myelocyten, eosinophile Zellen, Myeloplaxe und kernhaltige rote Blutkörperchen in geringer Menge. Gelbe Pigmentkörnchen in unbedeutender Anzahl. Lymphoides Mark von lymphocytischem Typus.

34. Olga L., 48 Jahre. — *Pneumonia lobularis utriusque pulmonis*. — Maße der Milz: 10:7:3. Milzkapsel ein wenig sklerotisch. Knochenmark gelb. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

38. Nikanor K., 78 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra*. — *Hyperplasia acuta lienis* (11,5:8:4). Knochenmark teils gelb, teils rot. Mikroskopische Untersuchung: Stellenweise Fett-, stellenweise Lymphoidmark. Sehr viele Myelocyten und kleine Lymphocyten. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie uninnukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Gelbe Pigmentkörnchen und eosinophile Zellen in unbedeutender Menge. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

57. Anna G., 52 Jahre. — *Pneumonia crouposa sinistra*. — *Endocarditis acuta verrucosa valvularum aortae*. *Hyperplasia acuta lienis* (16:12:6). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Wenig Fettzellen. In enormer Anzahl kleine Lymphocyten, welche stellenweise einzelne Anhäufungen bilden. Myelocyten, kernhaltige rote Blutkörperchen, eosinophile Zellen und Myeloplaxe in mäßiger Anzahl. Einige von den letzteren schließen 2—3 Leukocyten ein. Lymphoidmark von lymphocytischem Typus.

62. Pankrätius K., 49 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra*. — *Hyperplasia acuta lienis* (14:8:3,5). Knochenmark gelb. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

65. Anastasia B., 65 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra*. — *Hyperplasia acuta lienis* (13,5:8:3). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils Fett-, teils Lymphoidmark. Sehr viele kleine Lymphocyten und Myelocyten. Einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Kernhaltige rote Blutkörperchen und eosinophile Zellen in geringer Menge. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

67. Johann J., 32 Jahre. — *Pneumonia crouposa dextra*. — *Hyperaemia piae cerebialis, cerebri et medullae spinalis*. *Hyperplasia acuta lienis* (12:8:4). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils Fett-, teils Lymphoidmark. Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten. Viele eosinophile Zellen, uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma und kernhaltige rote Blutkörperchen. Gelbe Pigmentkörnchen und Pigmentzellen in beträchtlicher Menge. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

6. Wladimir T., 48 Jahre. *Endocarditis chronica fibrosa valvulae bicuspidalis* (*Stenosis ostii, insufficientia valvulae*). Maße der Milz 15:9:6. Knochenmark rot. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

10. Georg P., 30 Jahre. — *Endocarditis acuta valvulae mitralis et aortae verrucosa*. *Endocarditis chronica fibrosa valv. bicuspidalis et aortalium*. *Pleuritis fibrinosa-purulenta dextra*. *Hyperplasia acuta lienis* (14:9:3,5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (kleinen und großen). Viele eosinophile Zellen, Myeloplaxe und kernhaltige rote Blutkörperchen. Eine geringe Anzahl von Myelocyten. Lymphoidmark von lymphocytischem Typus.

23. Eudokia A., 27 Jahre. — *Endocarditis partim verrucosa, partim ulcerosa valv. semilunarium aortae*. *Hyperplasia acuta lienis* (14:9,5:4). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Diffuse lymphoide Degeneration. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten, hauptsächlich kleinen. Sehr viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Myelocyten und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in unbedeutender Anzahl. Eosinophile Zellen und Myeloplaxe in mäßiger Menge. Einige Myeloplaxe schließen 1—2 Leukocyten ein. Mehrere Zellen, die Erythrocyten einschließen. Lymphoides Mark von lymphocytischem Typus.

52. Alexander K., 55 Jahre. — *Endocarditis acuta verrucosa valv. bicuspidalis et valv. aortae*. *Endocarditis fibrosa chronica retrahens earundem valvularum*. Maße der Milz 13:8:4. *Induratio cyanotica lienis*. Knochenmark von rötlicher Farbe. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

59. Tatjana J., 27 Jahre. — *Endocarditis chronica et acuta valvul. bicuspidalis, tricuspidalis et semilunarium aortae*. *Induratio cyanotica lienis* (12:8:4). Knochenmark rot. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

66. Alexander J., 24 Jahre. — *Endocarditis chronica et acuta (verrucosa) valvulae bicuspidalis*. *Induratio cyanotica lienis* (12:7:3). Knochenmark rot. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

31. Danilo Sch., 45 Jahre. — *Myocarditis chronica* (Herz-

muskel trübe, blutreich, ein wenig verdickt; sklerotische Veränderungen nicht zu bemerken). Induratio cyanotica lienis (11:6:3). Knochenmark gelb. Die mikroskopische Untersuchung ergab teils Gallert-, teils Fettmark.

30. Eugenie B., 33 Jahre. — Atrophia fusca cordis. — Hydropericardium. Ascites. Infiltratio adiposa et atrophia hepatis. Uterus infantilis. Lien maranticus (10:6:4). Enterocolitis chronica. Knochenmark gelb. Die mikroskopische Untersuchung ergab Fettmark.

35. Georg B., 46 Jahre. — Arteriosclerosis. Hypertrophia cordis. Hyperaemia venosa lienis (15:10:5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: sehr wenig Fettzellen. Unter den Zellen vorwiegend Myelocyten. Viel einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Kernhaltige rote Blutkörperchen in mäßiger Anzahl. Lymphocyten und eosinophile Zellen in geringer Menge. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Knochenmark von myelocytischem Typus.

44. Nikita K., 66 Jahre. — Arteriosklerosis. Endarteriitis deformans et dilatatio aortae. Hypertrophia ventriculi sin. cordis. Hyperaemia venosa lienis (13:11:4). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: Teils Gallert-, teils Lymphoidmark. Unter den Zellen herrschen Myelocyten und kleine Lymphocyten vor. Eosinophile Zellen in mäßiger Anzahl. Kernhaltige rote Blutkörperchen und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in geringer Menge. Hin und wieder gelbe Pigmentkörnchen. Lymphoides Gallertmark von gemischtem Typus.

7. Martha B., 37 Jahre. — Nephritis chron. parenchymatosa. Pleuritis purulenta dextra. Hyperplasia subacuta lienis (13,5:8:4). Knochenmark von gelber, stellenweise von rosiger Farbe. Mikroskopische Untersuchung: teils Fett-, teils Lymphoidmark. Unter den Zellen herrschen kleine Lymphocyten vor. Viele eosinophile Zellen. Myelocyten in geringer Menge. Stellenweise Übergang von Fett- in Gallertmark zu bemerken. Lymphoides Fettmark von lymphocytischem Typus.

18. Johann G., 47 Jahre. — Nephritis parenchymatosa chronica. — Degeneratio amyloidea renum et mucosa intestinorum. Maße der Milz 15:8:3,5. Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: teils Fett-, teils Lymphoidmark. Sehr viele Lymphocyten und kleine Lymphocyten. Eosinophile Zellen und kernhaltige rote Blutkörperchen in bedeutender Anzahl. Hin und wieder gelbe Pigmentkörnchen. Uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in geringer Menge. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

29. Theodosia A., 37 Jahre. — Nephritis parenchymatosa chronica. Pneumonia chronica tuberculosa et interstitialis apicis utriusque. Maße der Milz 13:8:3. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Fettmark, stellenweise in Gallertmark übergehend, an anderen Stellen hingegen lymphoid degeneriert. Die Mehrzahl der Zellen besteht

aus Myelocyten und Lymphocyten (kleinen und großen). Uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma, kernhaltige rote Blutkörperchen und eosinophile Zellen in mäßiger Anzahl. Einige Myeloplaxe. Lymphoid-gallertiges Fettmark von gemischtem Typus.

36. Johann W., 48 Jahre. — Degeneratio amyloidea renum et lienis (11:8:4). Pericarditis chronica adhaesiva diffusa. Hypertrophie cordis et degeneratio adiposa myocardii. Knochenmark gelb, teilweise von rosiger Farbe. Mikroskopische Untersuchung: teils Gallert-, teils Fettmark (gallertiges Fettmark).

32. Lisa K., 69 Jahre. — Pyelonephritis purulenta chronica. — Cystitis purulenta chronica. Milz mit geschrumpfter Kapsel. Die Pulpa kann fast gar nicht abgeschabt werden. Maße der Milz 13:7:2,5. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: teils Fett-, teils Lymphoidmark. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (kleinen und großen). Gelbe Pigmentkörnchen in sehr großer Menge. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen und eosinophile Zellen. Pigmentzellen und erythrocytenhaltige Zellen in bedeutender Zahl. Wenig Myelocyten. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Fettmark von lymphocytischem Typus.

15. Anna E., 30 Jahre. — Septicaemia. Pyelonephritis purulenta duplex. Hyperplasia acuta lienis (14:8,5:4). Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: teils Fett-, teils Lymphoidmark. Vorherrschend Myelocyten und Lymphocyten. Eosinophile Zellen in geringer Menge, wenig Myeloplaxe. Einige erythrocytenhaltige Zellen. Lymphoides Fettmark von gemischtem Typus.

16. Maria Tsch., 32 Jahre. — Septicaemia. Pyelonephritis duplex. Hyperplasia acuta lienis (14:8:3). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: wenig Fettzellen. Myelocyten, sowie Lymphocyten, hauptsächlich kleine, in großer Menge. Viele eosinophile Zellen. Myeloplaxe und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma. Einige Myeloplaxe schließen je 3—4 Leukocyten ein. Sehr wenig kernhaltige rote Blutkörperchen. Lymphoides Knochenmark von gemischtem Typus.

13. Matrona Th., 66 Jahre. — Septicaemia. Ulcus gangraenosum oesophagi. Maße der Milz 12:8:2. Knochenmark gelb, stellenweise rot. Mikroskopische Untersuchung: teils Fett-, teils Lymphoidmark. Unter den Zellen herrschen kleine Lymphocyten vor. Viele eosinophile Zellen. Myelocyten in unbedeutender Menge. Lymphoides Fettmark von lymphocytischem Typus.

40. Agrippina K., 30 Jahre. — Septicaemia puerperalis. Milz vergrößert, blaß, erweicht. Maße derselben 12:8:4. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Myelocyten und Lymphocyten in sehr großer Anzahl. Viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Myeloplaxe und erythrocytenhaltige Zellen in beträchtlicher

Menge. Einige Myeloplaxe schließen je 2—3 Leukocyten ein. Hin und wieder sind große Zellen anzutreffen, welche gleichzeitig rote Blutkörperchen und Leukocyten einschließen. Uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in geringer Menge. Lymphoides Knochenmark von gemischtem Typus.

42. Nadeshda E., 36 Jahre. — Septicaemia. Perimetritis et salpingitis purulenta. Hyperplasia acuta lienis (14:7:3). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: sehr wenig Fettzellen. Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen in sehr großer Anzahl. Große gelbe Pigmentkörnchen sowie Pigmentzellen in beträchtlicher Menge. Eosinophile Zellen, Myeloplaxe und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Verhältnismäßig wenig Lymphocyten. Lymphoides Knochenmark von myelocytischem Typus.

46. Emilia I., 22 Jahre. — Peritonitis septica. Gangraena intestini ilei. Perforatio. Maße der Milz, 12:9:3,5. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Myelocyten und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in großer Menge. Lymphocyten in mäßiger Anzahl. Kernhaltige rote Blutkörperchen in geringer Menge. Einige Myeloplaxe. Einzelne Zellen, welche 2—3 Leukocyten einschließen. Lymphoidmark von myelocytischem Typus.

20. Anna K., 29 Jahre. — Typhus exanthematicus. — Hyperplasia acuta lienis (13:9:5). Knochenmark von dunkelroter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten (große und kleine). Eosinophile Zellen, uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma und kernhaltige rote Blutkörperchen in mäßiger Anzahl. Myeloplaxe in geringer Menge. Einige Pigmentzellen und Erythrocyten einschließende Zellen. Lymphoides Mark von gemischtem Typus.

48. Eudokia T., 28 Jahre. — Typhus exanthematicus. — Hyperplasia acuta magna lienis (18:11,5:5). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Myelocyten in sehr großer Anzahl. Kernhaltige rote Blutkörperchen und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in geringer Menge. Sehr viele eosinophile Zellen und Myeloplaxe. Einige Myeloplaxe schließen 2—3 Leukocyten ein. Verhältnismäßig wenig Lymphocyten. Lymphoides Mark von myelocytischem Typus.

45. Johann K., 25 Jahre. — Typhus abdominalis. — Hyperplasia acuta lienis (15:10:4). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: Sehr wenig Fettzellen. Myelocyten in sehr beträchtlicher Anzahl. Kernhaltige rote Blutkörperchen und einkernige Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Äußerst viele Myeloplaxe. Gelbe Pigmentkörnchen und Pigmentzellen in geringer Menge. Sehr wenig Lymphocyten. Eosinophile Zellen fehlen gänzlich. Sehr scharf ausgesprochen ist die Erscheinung der Phagocytose von Leukocyten: in bedeu-

tender Anzahl sind einkernige Riesenzellen anzutreffen, die 2—11 Leukozyten einschließen. Erythrocytenhaltige Zellen in geringer Menge. Einige große Zellen schließen gleichzeitig rote Blutkörperchen und Leukocyten ein. Lymphoides Mark von myelocytischem Typus.

24. Margarete G., 64 Jahre. — Febris recurrens. — Hyperplasia acuta lienis (20:13:6). Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: sehr wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (kleinen und großen). Viel eosinophile Zellen. Kernhaltige rote Blutkörperchen in mäßiger Anzahl. Myeloplaxe in geringer Menge. Lymphoides Mark von lymphocytischem Typus.

4. Anna Sch., 39 Jahre. — Cirrhosis hepatis (Laënnec). — Maße der Milz 21:13:6. Knochenmark von dunkelroter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: äußerst wenig Fettzellen. Die Mehrzahl der Zellen besteht aus Lymphocyten (kleinen und großen). Viel eosinophile Zellen. Kernhaltige rote Blutkörperchen und Myelocyten in geringer Menge. Sehr wenig Myeloplaxe und Pigmentzellen. In reichlicher Menge sind gelbe Pigmentkörnchen anzutreffen. Lymphoides Mark von lymphocytischem Typus.

19. Anna T., 46 Jahre. — Cirrhosis hepatis (Laënnec). — Maße der Milz 20:11:8. Knochenmark von dunkelroter Farbe. Mikroskopische Untersuchung: äußerst wenig Fettzellen. Lymphocyten, vorwiegend kleine, und Myelocyten in sehr beträchtlicher Anzahl. Sehr viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Eosinophile Zellen in mäßiger Menge. Einige Myeloplaxe. Lymphoides Knochenmark von gemischtem Typus.

39. Johann S., 38 Jahre. — Cirrhosis hepatis cum ictero (Hanot). Maße der Milz 14:8,5:4. Knochenmark rot. Mikroskopische Untersuchung: sehr wenig Fettzellen. Sehr viele Myelocyten und Lymphocyten (vorwiegend kleine). Eosinophile Zellen, kernhaltige rote Blutkörperchen und uninukleäre Leukocyten mit homogenem Protoplasma in mäßiger Anzahl. Myeloplaxe und erythrocytenhaltige Zellen in geringer Menge. Lymphoides Mark von gemischtem Typus.

VI.

Ziehen wir das Fazit aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen, so ist vor allem hervorzuheben, daß von 68 Fällen das Knochenmark sich als lymphoid degeneriert in 53, d. h. in 77,9 p. c. aller untersuchten Fälle erwiesen hat. Dieses Resultat weicht von den Angaben der anderen Autoren nur um ein geringes ab. So untersuchten Litten und Orth¹⁾ das Mark der Röhrennochen in 100 Fällen verschiedenartiger Erkrankungen (Schwindsucht, Syphilis, Dysenterie, Pleuritis, Tabes

¹⁾ a. a. O.

dorsalis, Gehirnabszeß u. a.), wobei sie lymphoides Mark 72mal konstatierten. Grohé untersuchte das Knochenmark in 157 Fällen von Tuberkulose und fand lymphoide Degeneration in 119 (75,6 p. c.). Von uns selbst wurde das Knochenmark in 17 Fällen von Tuberkulose einer Untersuchung unterzogen; Fettmark wurde bloß in 3 Fällen, lymphoides Mark hingegen in 82,4 p. c. der Fälle vorgefunden. Aus alledem erhellt zur Genüge, wie häufig das Knochenmark in die Affektion des Organismus mit hineinbezogen wird oder, mit anderen Worten, wie selten es verschiedenartigen pathologischen Zuständen gegenüber indifferent bleibt. Diese Tatsache muß bei der Bewertung der Rolle, welche das Verhalten des Knochenmarkes bei der Pathogenese der Bluterkrankungen spielt, durchaus berücksichtigt werden. Ihre Bedeutung wird noch durch den Umstand erhöht, daß der Charakter der Veränderungen, welche von uns in den oben angeführten Fällen am Knochenmark gefunden worden sind, sich in nichts von den an diesem Organe bei Erkrankungen des Blutes zu konstatierenden Veränderungen unterscheidet. Bei den mit lymphoide Degeneration des Knochenmarkes einhergehenden Krankheiten fanden wir bald den lymphocytischen, bald den myelocytischen, bald endlich den gemischten Typus.

Bezüglich der Häufigkeit des Befallenwerdens steht das Knochenmark der Milz nur um ein ganz geringes nach. Von sämtlichen daraufhin untersuchten Fällen fanden wir Vergrößerung bzw. Hyperplasie der Milz in 61, d. h. in 89,7 p. c. der Gesamtzahl.

Was die Frage anlangt, welche Milzen als hyperplastisch und welche als normal zu gelten haben, halten wir es für angebracht, einige Bemerkungen zu machen. Nach Sernoff¹⁾ sind die normalen Maße der Milz folgende: Länge 12 cm, Breite 7,5 cm, Dicke 3 cm. Zahlen, welche die eben angeführten überschreiten, lassen bereits auf eine der Norm gegenüber vergrößerte Milz schließen. Von einer Vergrößerung der Milz kann auch dann die Rede sein, wenn ein oder zwei Maße derselben unter der Norm bleiben. Als Beispiel nehmen wir unsern

¹⁾ Lehrbuch der descriptiven Anatomie des Menschen (russisch).

fünften Fall; hier betrugen die Maße der Milz 14 : 7 : 1,5 cm. Der Längendurchmesser übertraf demnach den normalen um 2 cm, während der Dicken- und Breitendurchmesser die Norm nicht erreichten. Derartige Fälle, wo eine Vergrößerung der Milz nach dieser oder jener Richtung gleichzeitig mit einer Verkleinerung derselben nach einer andern Richtung einhergeht, können unter den unsrigen in bedeutender Anzahl angetroffen werden. Diese Erscheinung kommt in der Regel bei senilem Marasmus, zur Beobachtung, sowie bei marantischen Zuständen, welche durch maligne Neoplasmen oder überhaupt durch Krankheiten, die zu Kachexie führen, hervorgerufen werden. In derlei Fällen pflegt nach Ponfick¹⁾ der Umfang der Milz kleiner zu sein, die follikulären Elemente derselben verschwinden fast gänzlich, sodaß um die stark verdickte Arterie herum eine sehr schmale Schicht von lymphoiden Zellen restiert. Die Trabekel sind ebenfalls verdickt und treten sehr deutlich hervor. Beginnt die Atrophie sich in einer vorher hyperplastischen Milz zu entwickeln, so kann sie sich anfänglich nur durch eine Verkürzung eines oder zweier Milzdurchmesser dokumentieren. In einem solchen Falle vermag eine Vergrößerung der Milz auch nach einer einzigen Richtung hin bereits eine vorausgegangene Hyperplasie derselben zu bezeugen. Mit dem weitem Fortschreiten des atrophischen Prozesses verringert sich der Umfang der Milz derart, daß alle ihre Maße unter die Norm sinken, und hier kann erst die mikroskopische Untersuchung allein Spuren der ehemaligen Hyperplasie entdecken. Als Beispiel hierfür wäre unser 25. Fall anzuführen. Die Maße der Milz betrugen in diesem Falle (Carcinoma ventriculi) 10 : 6,5 : 2 cm. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes: Kapsel verdickt, Trabekel treten scharf hervor; gleichzeitig mit atrophischen Follikeln sind sehr viele Malpighische Körperchen im Zustande ausgesprochener Hypertrophie zu finden; die Gefäße in den Malpighischen Körperchen sind beträchtlich verdickt. Die hyperplastisch gebliebenen Malpighischen Körperchen weisen in diesem Falle offenbar auf die dem atrophischen Zustande vorausgegangene Milzvergrößerung hin.

¹⁾ a. a. O.

Die Milz kann ungeachtet der Hyperplasie ihres Parenchyms subnormale Maße noch unter zwei Bedingungen besitzen. Erstens bei gewissen Bluterkrankungen. Da die Milz dasjenige Organ repräsentiert, das am reichlichsten mit Blut versorgt ist, so muß ihr Umfang in hohem Maße von der Menge des in ihr enthaltenen Blutes abhängig sein. Nun sind wir wohl zu der Annahme berechtigt, daß neben den Veränderungen seitens der einzelnen Blutbestandteile noch solche Krankheiten des Blutes existieren, die mit einer Verminderung der Gesamtblutmenge einhergehen, d. h. daß es eine Hypoplasia sanguinis oder Oligaemia vera gibt, von welcher weiter unten die Rede sein wird. Die echte Oligämie hat ihrerseits eine Verminderung der Blutmenge in der Milz und eo ipso eine Verkleinerung ihres Umfanges zur Folge.

Abgesehen von der eben erwähnten Ursache kann die Milz ungeachtet der akuten Hyperplasie ihren normalen Umfang bei Greisen nicht erreichen. In solchen Fällen kann das Auftreten irgend eines infektiösen Agens im Blute eine akute Hyperplasie der Pulpa in einer vorher infolge Greisenalters atrophisch gewordenen Milz hervorrufen, und nichtsdestoweniger bleibt die durch den Infektionsprozeß bedingte Vergrößerung des Organs sogar hinter den normalen Werten der Milzdurchmesser zurück. Als Beweis für die Richtigkeit unserer Behauptung führen wir unsern 12. Fall an, wo bei einem Greise von 64 Jahren eine croupöse Pneumonie eine akute Hyperplasie der Milz hervorgerufen hatte, deren Maße jedoch bloß 11,5:7:2,5 cm betrugen.

Auf Grund obiger Darlegungen haben wir die Milzen folgender Fälle als hyperplastisch bezeichnet, trotzdem einige Durchmesser, manchmal sogar sämtliche Durchmesser hinter der Norm zurückblieben: 5, 12, 13, 25, 32, 36, 38, 42, 50, 54, 60.

Stellen wir die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks dem Milzbefunde in unseren sämtlichen Fällen gegenüber, so sehen wir, daß dort, wo eine partielle oder diffuse lymphoide Hyperplasie des Knochenmarks gefunden wird, auch eine Vergrößerung

der Milz statthat. Andererseits muß hinzugefügt werden, daß die Milzvergrößerung mit lymphoider Umwandlung des Knochenmarkes zwar in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht in allen Fällen einherging. Eine Ausnahme bilden nämlich die Beobachtungen 6, 36, 37, 50, 52, 54, 59 und 62. Demnach findet die von uns oben formulierte aprioristische Annahme einer gewissen Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der einzelnen Organe innerhalb der Grenzen des zweiten Stadiums der pathologischen Trias in den Ergebnissen unserer Forschungen eine glänzende Bestätigung.

Der Zusammenhang zwischen der lymphoiden Hyperplasie des Knochenmarks und der Hyperplasie der Milz, als Erscheinungen einer und derselben Ordnung, tritt mit besonderer Deutlichkeit in denjenigen Fällen hervor, wo der Organismus von irgend einer bösartigen Neubildung und im speziellen von Krebs befallen wird. An und für sich vermag die karzinomatöse Kachexie keine Hyperplasie der lymphoiden Organe hervorzurufen. Der Schwellung der Lymphdrüsen liegen nur Metastasen zugrunde. Die Milz nimmt bei Krebs irgendeines Organes an Umfang nicht nur nicht zu, sondern wird im Gegenteil sogar atrophisch. Was das Knochenmark anlangt, so bleibt es entweder unverändert, d. h. behält seinen Charakter als Fettmark, oder verwandelt sich bei hochgradiger Kachexie in Gallertmark (s. Fall 50). Nichtsdestoweniger findet man jedoch in der Diaphyse der Röhrenknochen an Krebs Verstorbenen bei der Sektion häufig lymphoides Mark. Unter unseren 9 Fällen wurde lymphoides Mark 6 mal konstatiert. Aber in diesen Fällen wurde neben lymphoider Hyperplasie des Knochenmarkes noch Hyperplasie der Milz gefunden. Es kann selbstredend kein Zweifel darüber bestehen, daß hier weder die Milzschwellung, noch die Hyperplasie des Knochenmarkes sich in irgendeiner Beziehung zum Krebsleiden befinden, sondern daß sie das Überbleibsel irgendeiner vorausgegangenen Infektion oder Intoxikation repräsentieren. Der Einfluß des im Organismus vorhandenen Karzinoms auf die Milz kann sich bloß in einer Verringerung ihres Umfangs dokumentieren, und deshalb müssen sogar dann, wenn wir bei der Sektion eine vergrößerte Milz finden, ihre Maße

natürlicherweise kleiner sein als diejenigen, welche sie vor dem Auftreten des malignen Neoplasma im Organismus besessen hat.

Bezüglich des Knochenmarkes ist hervorzuheben, daß nur das Fettmark in Gallertmark überzugehen vermag. Als Beweis hierfür kann der Umstand dienen, daß bei Greisen, bei denen das Gallertmark eine physiologische Erscheinung darstellt, nicht selten in den Diaphysen der Röhrenknochen lymphoides Mark angetroffen wird. Augenscheinlich ist das letztere der Einwirkung des physiologischen Umwandlungsprozesses in Gallertmark unzugänglich. Die lymphoide Hyperplasie des Knochenmarkes schließt demnach die Möglichkeit der Umwandlung desselben in Gallertmark aus. Ebendeshalb erstreckt sich die Einwirkung der Krebskachexie bloß auf das Fett- oder das Lymphoid-Fettmark, im letztern Falle natürlich nur im Bereiche der von der lymphoiden Hyperplasie freien Bezirke. Als Beispiel wäre der Fall 25 anzuführen. In diesem Falle, so muß wohl angenommen werden, bestand das Mark der Röhrenknochen vor dem Auftreten des Magenkarzinoms aus Fettmark mit partieller Umwandlung in Lymphoidmark. Mit der Entwicklung des genannten malignen Tumors unterlag nun ein Teil des Fettmarks der gallertigen Degeneration, und als Endergebnis resultierte ein lymphoid-gallertiges Fettmark.

Nach alledem ist es vollkommen erklärlich, warum die Untersuchungen des Knochenmarkes bei bösartigen Neubildungen in den Händen verschiedener Autoren entgegengesetzte Ergebnisse lieferten. Grohé fund in 19 Fällen von Karzinom 12mal in den Diaphysen der Röhrenknochen lymphoides Mark. Geelmuyden hingegen zählte unter 12 Fällen von Krebs bloß ein einziges Mal lymphoides Mark. Litten und Orth trafen unter 15 Karzinomfällen lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes 15mal an. Hätten die genannten Autoren neben den Resultaten der Untersuchung des Knochenmarkes auch in jedem einzelnen Falle die Maße der Milz angegeben, so hätte es sich wahrscheinlich herausgestellt, daß die einen von ihnen es mit Fällen ohne Milzvergrößerung zu tun hatten, während die andern meistens auf Fälle mit Milzhypertrophie gestoßen waren.

VII.

In den vorhergehenden Kapiteln haben wir die Gesetzmäßigkeit der Erscheinungen nachzuweisen gesucht, welche bei dem Befallenwerden der parenchymatösen Organe zur Beobachtung kommt. In Berücksichtigung dessen, daß, je komplizierter der Organismus, er desto empfindlicher jeglichen Reizen gegenüber ist, sowie in Berücksichtigung der biologischen Tatsache, daß je tiefer die Zelle ihrer Organisation nach steht, sie desto häufiger mit hyperplastischen Prozessen reagiert, konnten wir unschwer das Vorhandensein einer strengen Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der verschiedenen zelligen Elemente beim Eindringen irgendeines pathologischen Reizerregers in den Organismus feststellen. Resumieren wir das Wesen dieser Aufeinanderfolge, welche wir als pathologische Trias bezeichnet haben, so ist hervorzuheben, daß der Übergang von den parenchymatösen Veränderungen zu den diffus-interstitiellen, einerlei in welchem Organe, unbedingt mit einer Affektion der lymphoiden Organe einhergeht, da die parenchymatösen Zellen der letzteren ihrer biologischen Dignität nach eine Mittelstellung zwischen den spezifischen und den Stromazellen der übrigen Organe einnehmen.

Es erübrigt uns noch zur Untersuchung dessen überzugehen, inwiefern die erwähnte Trias in der Hämopathologie ihren Ausdruck findet. Hierzu verpflichtet uns vor allem die Anerkennung des Blutes als Organ. Obgleich die modernen Anschauungen über das Wesen der Bluterkrankungen sich unter dem Drucke der herrschenden Meinung formiert haben, daß das Knochenmark der ausschließliche Blutbildner sei, so glauben wir nichtsdestoweniger, daß durch die Erkrankung dieses Organs allein wohl kaum sämtliche in das Gebiet der Blutpathologie fallende Erscheinungen erklärt werden können. Wir haben keine Veranlassung, die unmittelbare Einwirkung pathologischer Agentien auf die fertigen zelligen Elemente des Blutes zu ignorieren. Man darf nicht außer acht lassen, daß das pathologische Agens nach seinem Eindringen in den Organismus nicht nur mit den sogen. blutbildenden Organen, sondern auch mit dem in diesem Momente gerade vorhandenen

effektiven Bestände der reifen Blutzellen in Berührung kommt. Es fragt sich nun, wie müssen gerade diese Zellen reagieren? Diese Frage ist von außerordentlich hoher Bedeutung, da unseres Erachtens die Reaktion der Blutzellen das klinische Bild der Blutkrankheiten nicht wenig beherrschen muß. Zwecks Aufhellung der Pathogenese dieser Erkrankungen muß zwischen denjenigen Veränderungen, welche durch die unmittelbare Einwirkung des pathologischen Agens auf die reifen Blutkörperchen bedingt werden, und denjenigen, welche von den Vorgängen in den blutbildenden Organen abhängig sind, eine scharfe Grenze gezogen werden. Im Blute cirkulieren bekanntlich zweierlei zellige Elemente: rote und weiße Körperchen. Die roten Blutkörperchen stellen im Vergleich mit den weißen höher organisierte Zellen dar. Zugunsten dieser Ansicht spricht die größere Kompliziertheit ihrer physiologischen Funktionen, sowie der Umstand, daß sie erst auf einer gewissen Höhe der tierischen Stufenleiter auftreten und somit ein Produkt der Differenzierung bilden. Die roten Blutkörperchen müssen demgemäß als die parenchymatösen oder spezifischen Blutelemente betrachtet werden.

Was die weißen Blutkörperchen betrifft, so beruht die ihnen zugeschriebene wichtige Funktion, nämlich die phagocytaire, auf einer Besonderheit derselben, welche die elementarsten einzelligen Organismen charakterisiert, d. h. auf ihrer Befähigung zu amöboiden Bewegungen. Diese Fähigkeit aber verlieren die Organismen, wie wir aus der Zoologie wissen, immer mehr, eine je höhere Entwicklungsstufe sie erreichen.

Der Unterschied in der biologischen Dignität der beiden Blutzellenarten tritt mit besonderer Deutlichkeit bei der Gegenüberstellung derjenigen Veränderungen hervor, denen sie unter der Einwirkung pathologischer Agentien unterliegen. Die Leukocyten, als Elementarorganismen, reagieren meistens, analog den Bindegewebszellen des Organstromas, mit Hyperplasie. Diese letztere ist bei der Leukämie besonders scharf ausgeprägt. Die Erythrocyten besitzen offenbar nicht diese Fähigkeit, da wir keine derartigen Bluterkrankungen kennen, die etwa mit einer Vermehrung der Zahl der roten Blutkörper-

perchen einhergehen. Die Erythrocyten reagieren, ähnlich den spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe, ausschließlich mit Degeneration und konsekutiver Atrophie oder, besser, mit Aplasie.

Von Veränderungen, welche die Erythrocyten unter pathologischen Verhältnissen erleiden, ist an erster Stelle die Verringerung des Hämoglobingehaltes zu erwähnen. Diese Verringerung kann sich entweder über das ganze Blutkörperchen gleichmäßig erstrecken oder nur einzelne Bezirke desselben betreffen. In diesem wie in jenem Falle haben wir es augenscheinlich mit einer Alteration der normalen chemischen Zusammensetzung der Zelle bzw. mit einer Erscheinung degenerativer Natur zu tun.

Ferner können die Erythrocyten noch Modifikationen ihrer Größe erfahren. Es treten dann im Blute rote Blutkörperchen auf, die entweder die normale Größe überschreiten (Megalocyten) oder hinter ihr weit zurückbleiben (Mikrocyten). Die Megalocyten entstehen durch Aufquellen der Zellen, das Grawitz¹⁾ zum Teil durch den vermehrten Wassergehalt des Blutes erklärt.

Auf die Schwankungen des Volumens der Erythrocyten bei verschiedenen pathologischen Zuständen lenkte Herz²⁾ erhöhte Aufmerksamkeit. Nach diesem Autor beträgt das Volumen eines normalen roten Blutkörperchens im Durchschnitt 800 bis 1000 cmm³. Herz beobachtete eine „akute Schwellung“ der Erythrocyten bei Typhus, Peritonitis und nach Magenblutungen. In den letzteren Fällen erreichte das Volumen der roten Blutkörperchen 3064 cmm³.

Was die Mikrocyten betrifft, so betrachten sie Quincke, sowie Masius und Vonlair³⁾ als dem Untergang geweihte Zellen. Litten erklärt ihr Auftreten im Blute durch Veränderung im Salzgehalt desselben. Zu den unbedingt degenerativen Erscheinungen muß die Poikilocytose gerechnet werden,

¹⁾ Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1902.

²⁾ Dieses Archiv. Bd. 133.

³⁾ Zit. nach Grawitz.

welche in mehr oder minder ausgeprägtem Maße bei jeder Bluterkrankung anzutreffen ist.

Maragliano und Castellino¹⁾ beobachteten an den roten Blutkörperchen Erscheinungen der Nekrobiose. Dabei treten in denselben Vakuolen auf, und außerdem wird auch ihre Form häufig alteriert.

Weintraud²⁾ fand in einem Fall von Pyämie mit Ikterus in den Erythrocyten helle Flecken von verschiedenartiger Gestalt, welche seiner Ansicht nach an den „état cribriforme“ von Hayem gemahnten. Ähnliche Gebilde erzielte Paul Ziegler³⁾ bei der Vergiftung von Tieren mit Pyrocin, während sie Dolega im Blute von Malaria-kranken, sowie von kachektischen Kranken (Schwindsucht, Krebs, schwere Anämie und Skorbut) fand. In den Versuchen von Ziegler begannen die Erythrocyten 24 Stunden nach der Pyrocininjektion zu schrumpfen, innerhalb derselben traten glänzende Körnchen auf und schließlich unterlagen sie dem Zerfall.

Von sehr großem Interesse sind die Erythrocyten mit basophiler Körnung. Lazarus⁴⁾ nennt sie „punktierte“ Erythrocyten. Askanazy⁵⁾ erklärt das Auftreten dieser Körnchen im Plasma der Erythrocyten durch Zerfall des Kerns. Grawitz⁶⁾ hingegen betrachtet diesen Vorgang als ausschließlich degenerativen Prozeß, weshalb er ihm die Bezeichnung „körnige Degeneration“ beilegte. Die Anwesenheit von derartig gekörnten Erythrocyten im Blute ist von vielen Autoren bei der perniziösen Anämie konstatiert worden (Litten, Schau-
mann, Lazarus u. a.). Strauß und Rohnstein⁷⁾ fanden die erwähnten roten Blutkörperchen unter 70 Fällen von verschiedenen schweren Anämien 29 mal (in 4 Fällen von perniziöser Anämie, in 12 Fällen von Karzinom und in je einem

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 23.

²⁾ Dieses Archiv, Bd. 131.

³⁾ Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 45.

⁴⁾ Die Anämie. Wien 1900.

⁵⁾ Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 23.

⁶⁾ a. a. O.

⁷⁾ Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901.

Fälle von Puerperalseps, von Anämie nach Dysenterie, von Nephritis, Abort usw.). Außerdem konstatierten sie die Anwesenheit derselben Erythrocyten im Blut bei chronischer Bleivergiftung, sowie bei akuter Pyrotoxinvergiftung.

Was die Frage nach dem Ursprung der Erythrocyten mit basophiler Körnung anlangt, so sind folgende zwei Umstände in Betracht zu ziehen: erstens nämlich, daß im Knochenmark niemals „punktierte“ Erythrocyten gefunden wurden, wenn auch die Anwesenheit derselben im Blute *intra vitam* nachgewiesen war, und zweitens, daß das Vorhandensein von basophilen Körnchen in Normoblasten und Megaloblasten viele Male auch bei völlig unverändertem Kerne vermerkt wurde.

Um unsere Darstellung der degenerativen Vorgänge in den roten Blutkörperchen abzuschließen, erübrigt es uns noch eine Erscheinung zu erwähnen, die unter dem Namen „Polychromatophilie“ bekannt ist. Diese besteht darin, daß das Protoplasma der Erythrocyten bei Anwendung einfacher oder kombinierter Farbstoffe nicht die für die Färbung des Hämoglobins charakteristische Farbe annimmt, sondern eine durch die Einwirkung der basischen Farbstoffe bedingte gemischte Färbung erhält. Dabei kann es sogar manchmal passieren, daß das Hämoglobin eine ausgesprochen basophile Färbung annimmt. Maragliano sowie Ehrlich erblicken in der Polychromatophilie eine Erscheinung degenerativer Natur, sodaß Ehrlich sie sogar als „anämische Degeneration“ bezeichnet hat. Gabritschewsky bestreitet diese Ansicht und findet, daß die Polychromatophilie den Jugendformen der Erythrocyten eigentümlich ist, wobei er zur Bekräftigung seiner Behauptung auf den Umstand hinweist, daß diese Erscheinung besonders häufig bei den kernhaltigen roten Blutkörperchen anzutreffen sei. Grawitz glaubt, daß in der Mehrzahl der Fälle die Polychromatophilie ein Zeichen der Jugendlichkeit der Zelle sei, daß sie jedoch daneben zweifelsohne auch durch degenerative Vorgänge in den Erythrocyten bedingt sein könne.

Auf Grund des soeben Ausgeführten kommen wir zu dem Schluß, daß auch von dem Gesichtspunkte der Pathologie das Blut nichts anderes als ein Organ repräsentiert. Die Natur

der in den zelligen Elementen desselben vor sich gehenden pathologischen Prozesse entspricht genau dem, was auch in den übrigen Organen zur Beobachtung kommt. Dort so wie hier haben wir es mit Zellen zu tun, welche unter pathologischen Verhältnissen degenerativen Metamorphosen anheimfallen, und daneben wieder mit solchen Zellen, welche auf dieselben Bedingungen mit Hyperplasie reagieren. Zu den ersteren gehören die Erythrocyten des Blutes und die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe, zu den letzteren die Leukocyten und die Bindegewebszellen des Organstromas. Dementsprechend sind im Blute, ebenso wie bei den anderen Organen, parenchymatöse und interstitielle Prozesse zu unterscheiden: Sanguinitis parenchymatosa und Sanguinitis interstitialis. Die parenchymatösen Prozesse liegen augenscheinlich der Chlorose, der perniziösen Anämie und überhaupt allerlei Anämien zugrunde, während die interstitiellen Veränderungen das Wesen der Leukämie ausmachen.

Entsprechend der Lehre von der pathologischen Trias setzt sich das erste Stadium derselben aus den parenchymatösen Vorgängen zusammen, während die interstitiellen Prozesse in das dritte Stadium gehören. Zwischen diese Erscheinungen reiht sich das zweite Stadium ein, das durch die Affektion der lymphoiden, bzw. blutbildenden Organe charakterisiert ist. Dieses Stadium hat auch bei den Bluterkrankungen statt und pflegt hier sogar besonders scharf ausgeprägt zu sein. Es ist unschwer zu erraten, daß es demjenigen Symptomenkomplexe entspricht, welcher unter der Bezeichnung Pseudoleukämie bekannt ist.

Demnach genügt schon eine oberflächliche Betrachtung, um sich davon zu überzeugen, daß dieselbe Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der Zellsysteme, welche bei den Erkrankungen der parenchymatösen Organe beobachtet wird, sich auch auf Bluterkrankungen erstreckt. Gemäß den Prinzipien der pathologischen Trias sind die bekannten klinischen Formen der Blutkrankheiten in eine fortschreitende Reihe zu gruppieren: Chlorose und einfache Anämien, perniciöse Anämie, Pseudoleukämie und endlich Leukämie. Diese Reihe stellt

mit plastischer Deutlichkeit den allmählichen Übergang von den parenchymatösen Erkrankungen des Blutes zu der interstitiellen dar. Wir wenden uns nun zu der Betrachtung jeder dieser Krankheitsformen im besonderen, wobei wir mit der Chlorose beginnen.

VIII.

Von den zahlreichen zur Erklärung des Wesens der Chlorose aufgestellten Theorien ist für uns die Immermannsche von Interesse, welcher sich unter anderen auch v. Noorden¹⁾ anschließt. Nach dieser Theorie besteht das Wesen der Chlorose in einer funktionellen Schwäche der blutbildenden Organe, während die im Blute bei dieser Erkrankung zu findenden Veränderungen bloß eine Folge des abnormen Zustandes der genannten Organe sind. Welche Vorgänge dieser Abnormität zugrunde liegen, darüber geben die erwähnten Autoren keinen näheren Aufschluß. Das wäre auch eine recht schwierige Sache, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil Todesfälle an unkomplizierter Chlorose äußerst selten sind. Stirbt ein chlorotisches Individuum, so geschieht es infolge einer intercurrenten Krankheit. In derartigen Fällen jedoch ist es, wie Grawitz mit Recht bemerkt, unmöglich zu entscheiden, welche pathologisch-anatomischen Veränderungen der Chlorose zuzuschreiben und welche durch die Erkrankung bedingt sind, die zum Tode geführt hat.

Grawitz untersuchte das Knochenmark der Tibia bei zwei chlorotischen Mädchen, wobei es ihm bezüglich der Verteilung des roten und gelben Markes keinerlei Abweichungen von der Norm zu konstatieren gelang. Ebenso ergab auch die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes nichts Abnormes. Angesichts dieses Umstandes ist die Annahme, daß das Wesen der Chlorose auf einen krankhaften Zustand der blutbildenden Organe zurückzuführen sei, recht problematisch.

Bei der Chlorose setzen sich die Alterationen des Blutes aus einer Verringerung des Hämoglobingehaltes und aus einer verhältnismäßig geringen Abnahme der Erythrocyten zusammen. Die Anzahl der Leukocyten pflegt der Norm gegenüber nicht

¹⁾ v. Noorden, Die Bleichsucht. Wien 1897.

verändert zu sein. Bei den mittelschweren Formen der Chlorose (*Chlorosis simplex*) gehen die krankhaften Prozesse nicht weiter. Bei den schweren Formen hingegen sind im Blute Poikilocyten, Normoblasten, ja sogar in einzelnen Fällen (Jakoby¹⁾, Hammerschlag²⁾) auch Megalocyten anzutreffen. In einem Falle von mittelschwerer Chlorose fand Litten³⁾ im Blute „punktierte“ Erythrocyten. Maragliano und Castellino beobachteten bei Chlorose an den roten Blutkörperchen nekrobiotische Vorgänge. Mithin bietet das klinische Bild der Chlorose in seinen Hauptzügen nichts Spezifisches dar. Es weist im Gegenteil eine gewisse Mannigfaltigkeit auf, an welcher ein allmählicher Übergang zur perniziösen Anämie wahrgenommen werden kann, sodaß die schweren Formen der Chlorose von der perniziösen Anämie bisweilen nur schwierig zu unterscheiden sind.

Monti und Berggrün⁴⁾ stellen drei Formen der Chlorose auf. Die erste entspricht derjenigen, welche unter der Bezeichnung *Chlorosis simplex* bekannt ist. Zur zweiten gehören die Fälle, bei welchen im Blute Erythroblasten und Poikilocyten gefunden werden. Die dritte und dabei schwerste Form setzt sich aus den Fällen zusammen, bei denen im Blute eine Vermehrung des Prozentsatzes der Lymphocyten (relative Lymphocytose) konstatiert wird. Diese Form scheiden die genannten Autoren in eine besondere Gruppe unter der Bezeichnung *Chlorosis lymphatica* aus. Strauß und Rohnstein fassen die zweite und dritte Form unter dem gemeinsamen Namen *Chlorosis gravis* zusammen. Die *Chlorosis lymphatica* ist offenbar die allerschwerste Form der Bleichsucht. Die Grenzen zwischen dieser und der perniziösen Anämie sind äußerst verwischt, umsomehr, als nach den Untersuchungen von Strauß und Rohnstein die letztere stets mit relativer Lymphocytose einhergeht. Somit existiert zwischen der Chlorose und der perniziösen Anämie bloß ein quantitativer Unterschied. In diesem wie in jenem Falle haben wir es mit einem parenchymatösen Prozeß

¹⁾ Zit. nach Strauß und Rohnstein.

²⁾ Zit. nach Strauß und Rohnstein.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1900.

⁴⁾ Zit. nach Strauß und Rohnstein.

von verschiedengradiger Intensität zu tun, welcher in einer Degeneration der Blutkörperchen mit konsekutiver Aplasie derselben besteht.

Noorden ist der Ansicht, daß die Anämie bei Bleichsucht nicht durch gesteigerten Hämoglobin- und Erythrocytenzerfall, sondern durch unzureichende Blutbildung bedingt wird. Diese Anschauung wird schon durch den Umstand widerlegt, daß im Blute Chlorotischer Poikilocyten, punktierte Erythrocyten, sowie nekrobiotische Vorgänge anzutreffen sind, die sich in den roten Blutkörperchen abspielen. Dies alles weist darauf hin, daß der Zustand des Blutes bei Chlorose das Resultat einer Degeneration der Erythrocyten und eines konsekutiven vermehrten Zerfalls derselben darstellt.

Demnach liegt gar kein Grund vor, die Blutalterationen bei Chlorose als die Folge einer Affektion der blutbildenden Organe zu betrachten, umsoweniger, als völlig erwiesen ist, daß sogar die perniciöse Anämie nicht durch ein primäres Leiden des Knochenmarkes bedingt wird. Steht nun die perniciöse Anämie, bei welcher die Degeneration und der Zerfall der roten Blutkörperchen weit stärker ausgeprägt ist, als bei der Chlorose, in keinem Abhängigkeitsverhältnis von den zur Beobachtung kommenden Veränderungen im Knochenmark, so kann bei der Chlorose noch weniger von einem derartigen Verhältnis die Rede sein. Schließlich fand Grawitz, wie wir bereits gelegentlich erwähnten, bei den von ihm darauf untersuchten zwei Chlorosefällen nicht die geringsten Veränderungen im Knochenmark. Etwas anderes war auch garnicht zu erwarten. Ein normaler Befund des Knochenmarkes bei Chlorose ist die logische Folge der Prinzipien der Lehre von der pathologischen Trias. Bei der Bleichsucht liegt das erste Stadium derselben bezw. die Degeneration der spezifischen Blutelemente vor. Die Milz pflegt bei dieser Erkrankung nur äußerst selten vergrößert zu sein, und kommt es nicht zur Milzhypertrophie, so kann gemäß der Lehre von der pathologischen Trias das Knochenmark in den Prozeß noch nicht mit hineinbezogen sein.

v. Noorden, der die Krankengeschichten der Gießener und Berliner Klinik einer Durchsicht unterwarf, fand unter 168 Fällen

von Chlorose bloß 25 mal Milztumor vermerkt. Andere Autoren konstatierten Milzvergrößerung weit häufiger. Es ist anzunehmen, daß dieselbe in schweren Fällen auftritt, d. h. in solchen, die hart an die perniciöse Anämie grenzen, wo Milztumor zwar nicht sehr häufig, jedoch jedenfalls weit öfter als bei der Chlorose angetroffen wird.

Clement¹⁾ fand Milztumor bei Chlorose häufig und sprach daraufhin die Vermutung aus, die Chlorose sei eine Infektionskrankheit. Dieser Gedanke verdient jedenfalls Beachtung, allerdings jedoch nicht in dem Sinne, daß man etwa von einem bakteriellen Erreger der in Rede stehenden Krankheit sprechen könnte. Die von Clement ausgesprochene Ansicht ist nur insofern interessant, als sie die Bedeutung des Milztumors bei dieser Erkrankung in richtiger Beleuchtung hervortreten läßt. Die Vergrößerung der Milz hat bei der Chlorose offenbar dieselbe Bedeutung wie bei den Infektionskrankheiten, d. h. stellt nur eine Parallelerscheinung oder, noch besser, eine (der Zeit nach) konsekutive Erscheinung dar, bedingt durch dieselbe Ursache, welche auch die Veränderungen der übrigen Organe, im gegebenen Falle die des Blutes, hervorruft. Hätten wir in derartigen Fällen auch Veränderungen des Knochenmarkes, bezw. Umwandlung des Fettmarkes in Lymphoidmark gefunden, so wäre es gar nicht zu verwundern. Die erwähnte Umwandlung hätte neben der Milzvergrößerung ebenfalls eine (der Zeit nach) konsekutive Erscheinung repräsentiert, und zwar im Verhältnis zu den Alterationen der parenchymatösen Blut-elemente.

Wir gehen nun zu der Betrachtung der sogen. einfachen Anämien über, welche zum Unterschiede von der Chlorose und der perniciösen Anämie als sekundäre bezeichnet werden. Diese Anämien verdanken verschiedenen Ursachen ihre Entstehung. Hierher gehören: 1. die Anämien nach Blutverlusten (einmaligen oder wiederholten); 2. die Anämien infolge unzureichender Ernährung oder unhygienischer Lebenshaltung; 3. die Anämien infolge akuter und chronischer Vergiftungen und 4. die

¹⁾ Zit. nach v. Noorden.

Anämien, welche andere Krankheiten komplizieren oder einen Folgezustand dieser Krankheiten bilden. Die bei allen diesen Anämien im Blute wahrzunehmenden Veränderungen bieten nichts Spezifisches dar. Sie dokumentieren sich vor allem in einer Abnahme der Erythrocytenzahl und der Hämoglobinmenge. Außerdem wird mitunter Poikilocytose sowie Polychromatophilie bzw. „anämische Degeneration“ nach Ehrlich beobachtet. Die Größe der roten Blutkörperchen wird, wie Lazarus¹⁾ behauptet, bei den sekundären Anämien alteriert, und zwar wird meistens ihr Durchmesser kleiner. Von kernhaltigen Erythrocyten werden nur Normoblasten angetroffen.

Bezüglich des Verhaltens des Knochenmarkes bei den sekundären Anämien erklärt Lazarus, daß infolge des Mangels an Leichenmaterial es schwer sei, mit Entschiedenheit sich darüber auszusprechen, wie häufig und unter welchen Bedingungen eine lymphoide Umwandlung des gelben Markes der Röhrenknochen auftrete. Nichtsdestoweniger dürfte es unseres Erachtens nicht schwierig sein, das pathologisch-anatomische Bild, welches das Knochenmark bei verschiedenen sekundären Anämien darbieten muß, sich a priori vorzustellen. Das eine steht fest, daß die Veränderungen im Knochenmark je nach dem Charakter oder der Intensität dieses oder jenes zur Einwirkung kommenden ätiologischen Faktors verschieden sein müssen. Haben wir es mit einer durch irgendeine Intoxikation oder durch eine vorausgegangene Infektionskrankheit hervorgerufenen sekundären Anämie zu tun, so wird der Zustand des Knochenmarks der Dauer und dem Intensitätsgrade der Einwirkung des toxischen oder infektiösen Agens entsprechen. Die Wirkung des toxischen Agens kann sich auf die spezifischen Zellen irgendeines Organes oder mehrerer Organe, darunter auch auf die parenchymatösen Zellen des Blutes erstrecken. Mit anderen Worten: die pathologisch-anatomischen Veränderungen können sich allein auf diejenigen Erscheinungen beschränken, welche den Inhalt des ersten Stadiums der pathologischen Trias ausmachen. Solchergestalt kommt es natürlich weder zu Milztumor noch zur Hyperplasie des Knochenmarks, bzw. zu

¹⁾ L. zit.

lymphoider Umwandlung des gelben Markes. Dies alles kann jedoch leicht eintreten, wenn die Dauer oder Intensität des einwirkenden toxischen oder infektiösen Agens ansteigt, mit anderen Worten, wenn der pathologische Prozeß in das zweite Stadium seiner Entwicklung übergeht. Selbstredend können die Veränderungen des Knochenmarkes in diesem Falle keineswegs in einen kausalen Zusammenhang mit den Alterationen des Blutes gebracht werden, sondern sie stellen nur eine konsekutive Erscheinung dar, und zwar der zeitlichen Folge allein nach.

Wir sahen bereits, daß, wie unsere Untersuchungen sowie diejenigen anderer Autoren ergaben, die lymphoide Umwandlung des gelben Markes bei den allerverschiedensten Erkrankungen angetroffen wird, und noch dazu bei solchen, die mit keinerlei Veränderungen von seiten des Blutes einhergehen. Offenbar vermag eine jede Erkrankung eine Hyperplasie des Knochenmarkes hervorzurufen, wobei hier nicht so sehr die Spezifität, als vielmehr der Grad der Intensität des zur Einwirkung kommenden ätiologischen Faktors von Bedeutung ist. Dies alles weist mit Entschiedenheit darauf hin, wie riskiert es ist, bei den Krankheiten des Blutes die in demselben zu findenden Alterationen in einen Kausalkonnex mit den Veränderungen im Knochenmark zu bringen. Bezüglich der letzteren können wir vor allem nicht sicher sein, ob sie nicht der Ausdruck für eine vor mehr oder minder langer Zeit überstandene Krankheit sind. Aber wenn wir auch vollkommen davon überzeugt sind, daß die erwähnten Veränderungen im Knochenmark gerade während der Blutkrankheit aufgetreten sind, so beweist dies nur das eine, daß der ätiologische Faktor, welcher die Veränderungen in den parenchymatösen Blutelementen, bezw. in den Erythrocyten zur Folge hatte, eine das zweite Stadium der pathologischen Trias bedingende Intensität erreicht hat.

Bei der Bewertung der bei den Anämien zur Beobachtung gelangenden pathologisch-anatomischen Veränderungen im Knochenmark muß man noch einen Umstand im Auge behalten. Bewirkt irgend ein Toxin atrophische Vorgänge in den Erythrocyten, bezw. eine Anämie und findet man dabei eine lymphoide

Umwandlung des Fettmarks, so sind in derartigen Fällen die durch die unmittelbare Einwirkung des Toxins auf das Knochenmark bedingten Veränderungen streng von denjenigen auseinanderzuhalten, welche auf Rechnung der kompensatorischen Tätigkeit des Markes zu setzen sind. In der Tat: ist das Knochenmark ein blutbildendes Organ, so muß es bei jeder Anämie eine vermehrte Funktion entfalten, um die Verluste des Blutes zu decken. Es fragt sich nun, in welcher Form seine kompensatorische Tätigkeit sich manifestiert. Eine Antwort darauf kann die Betrachtung der im Knochenmark bei den posthämorrhagischen Anämien sich einstellenden Prozesse geben, denn in diesen Fällen ist natürlicherweise eine besonders lebhaftete Entfaltung der kompensatorischen Tätigkeit des blutbildenden Organes zu erwarten. Bei alledem sind auch hier Hindernisse vorhanden, welche die Beobachtungen nicht eindeutig erscheinen lassen. Konstatieren wir bei einem an großen Blutverlusten Verstorbenen lymphoides Mark an Stelle von Fettmark, so muß, bevor wir diese Erscheinung auf Rechnung des Blutverlustes setzen, die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß wir es hier mit einer Hyperplasie des Knochenmarkes infolge einer einst überstandenen Krankheit zu tun haben. Ferner ist auch das Alter des Verstorbenen von Bedeutung. Bekanntlich schließen bei kleinen Kindern sowohl die spongiösen als auch die Röhrenknochen rotes Mark ein. Bald jedoch nach der Geburt beginnt in den Röhrenknochen die Umwandlung des roten Markes in gelbes, wobei dieser Prozeß erst während der Reifeperiode zum endgültigen Abschluß gelangt. Die soeben angedeuteten beiden Umstände müssen bei der Bewertung der Veränderungen, die im Knochenmark von Verbluteten gefunden werden, stets im Auge behalten werden. Ebenso sind sie durchaus zu berücksichtigen bei experimentellen Untersuchungen über die Veränderungen des Knochenmarkes nach wiederholten Aderlässen. Auch hier sind der Exaktheit der Versuche halber keine jungen Tiere zu nehmen, und von alten nur solche, die früher keine Krankheiten zu überstehen hatten. Da der letzteren Bedingung schwer Genüge zu leisten ist, so muß man, sollen die Experi-

mente beweiskräftig sein, vor den Versuchen mit Aderlässen dem Versuchstiere irgendeinen Schenkelknochen in gewisser Höhe amputieren und das Knochenmark untersuchen, um später das Verhalten des Markes im anderen Femur nach den Versuchen mit dem früher erhobenen Befunde vergleichen zu können. Nur bei einer derartigen Versuchsanordnung kann man Resultate erzielen, die geeignet wären, Licht über das Wesen der kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes zu verbreiten. Solche Experimente sind noch von niemandem angestellt worden; wir selbst beabsichtigen baldmöglichst an die Vornahme derselben heranzutreten.

Ohne die angedeuteten Versuche kann man bezüglich der wahren Bedeutung der Knochenmarksveränderungen bei post-hämorrhagischen Anämien leicht irregeführt werden. Bis jetzt haben die Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, die widersprechendsten Angaben gemacht. Während die einen, wie Kogan¹⁾, Antokonenko²⁾, eine Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark fanden, konnten wieder andere dies nicht bestätigen. Da bei den Versuchen der erstgenannten Autoren die oben erwähnten zwei Umstände (jugendliches Alter der Versuchstiere und früher überstandene Infektion) nicht ausgeschlossen werden konnten, so haben die negativen Resultate einen viel größeren Wert. Geelmuyden³⁾ und Korn⁴⁾ fanden bei Tieren nach wiederholten Aderlässen keine Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark, und die Milz erwies sich nach diesen Versuchen als hochgradig atrophisch. Bizzozero und Salvioli⁵⁾ fanden bei Hunden und Meerschweinchen nach wiederholten Aderlässen das Knochenmark und die Milz mit kernhaltigen roten Blutkörperchen überschwemmt. Litten und

¹⁾ Materialien zur Lehre von den Veränderungen des gelben Knochenmarkes unter dem Einflusse großer wiederholter Aderlässe. Petersburger Dissert. 1893.

²⁾ Über Veränderungen in der morphologischen Zusammensetzung des Blutes und einige Alterationen des Knochenmarkes unter dem Einflusse großer Aderlässe. Petersburger Dissert. 1893.

³⁾ a. a. O.

⁴⁾ Dieses Archiv Bd. 86.

⁵⁾ Zentralblatt für die med. Wissenschaften, No. 16, 1879.

Orth¹⁾ riefen bei alten Hunden eine posthämorrhagische Anämie dadurch hervor, daß sie ihnen im Laufe von 7 Tagen je ein Drittel der Gesamtblutmenge entzog. Nach Abschluß dieser Versuche war das Knochenmark und das Blut mit kernhaltigen Erythrocyten überfüllt; lymphoides Mark war vielfach an Stelle von Fettmark vorhanden; sonstige Veränderungen wurden nicht vermerkt. Ehrlich²⁾ fand in einem Falle von posthämorrhagischer Anämie, wo das Blut alle charakteristischen Besonderheiten der schweren Anämien darbot, keinerlei Veränderungen in dem Marke der Röhrenknochen.

Fußend auf die soeben angeführten Angaben kann man schon bis zu einem gewissen Grade vermuten, nach welcher Richtung hin das Knochenmark seine kompensatorische Tätigkeit entfaltet. Sie besteht offenbar in einer vermehrten Produktion von kernhaltigen roten Blutkörperchen, wobei, entsprechend dem Grade der Anämie, an diesem Prozesse entweder das rote Mark allein teilnimmt oder die Regenerations-tätigkeit einen solchen Umfang erreicht, daß auch das gelbe Knochenmark mit Normoblasten überschwemmt ist.

Um unsere Betrachtungen über die sekundären Anämien zu beschließen, erübrigt es uns noch eine besondere Form der Anämie zu erwähnen, die unter der Bezeichnung *Oligaemia vera* bekannt ist. Diese besteht darin, daß in dem sehr blassen Personen entnommenen Blutstropfen weder Veränderungen von seiten der Anzahl noch von seiten der Form der roten Blutkörperchen gefunden werden, sondern das Ganze sich auf eine Verminderung der Gesamtblutmenge im Organismus beschränkt. Ein solches Verhalten des Blutes wird im Hungerzustande und bei einigen Krankheiten (*Morbus Addisonii*, Spätstadien der Tuberkulose) beobachtet. Mit der *Oligaemia vera* beschäftigten sich besonders eingehend Gumprecht und Stintzing³⁾. Fälle von echter *Oligaemia* beobachteten Krehl,

¹⁾ a. a. O. u. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1892 (Diskussion).

²⁾ Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1892.

³⁾ Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 53.

v. Hößlin, Laache, Sahli und Oppenheimer¹⁾. Man darf wohl annehmen, daß eine Verminderung der Gesamtblutmenge bis zu einem gewissen Grade jeder Bluterkrankung eigen ist.

IX.

Die Degenerationsvorgänge in den Erythrocyten mit konsekutiver Aplasie derselben erreichen die höchste Stufe ihrer Entwicklung bei der progressiven perniziösen Anämie. Gleichzeitig damit wird bei dieser Erkrankung eine ausgedehnte Degeneration (in Form von fettiger Entartung) in den spezifischen Elementen der Mehrzahl der parenchymatösen Organe beobachtet.

Im Blute werden besonders häufig Megalocyten und Megaloblasten angetroffen, deren Auftreten Ehrlich²⁾ als etwas für die perniziöse Anämie Spezifisches betrachtet und die darauf hinweisen, daß die Regeneration des Blutes sich nicht nach dem physiologischen Typus, sondern nach dem im embryonalen Leben vorherrschenden Typus vollzieht. Körmöczy³⁾ hingegen kam auf Grund seiner Forschungen zu dem Schluß, daß das Blut bei perniziöser Anämie nicht immer den makrocytischen und megaloblastischen Charakter besitzt und daß es nicht selten sich in nichts von der Blutzusammensetzung bei den sekundären Anämien unterscheidet. Andererseits werden die angedeuteten, für die perniziöse Anämie charakteristischen morphologischen Blutveränderungen häufig auch bei anderen Bluterkrankungen angetroffen.

Was das Verhalten des Knochenmarkes bei perniziöser Anämie anlangt, so betrachtet Cohnheim⁴⁾ die von ihm zuerst bei dieser Krankheit beschriebene Umwandlung des gelben Markes der Röhrenknochen in rotes als primäre Erscheinung, welche die Bluterkrankung selbst zur Folge hat. Neumann⁵⁾ wies diese Anschauung zurück und sprach sich einerseits in

¹⁾ Sämtlich zit. nach Gumprecht.

²⁾ Verhandl. des Kongresses für innere Medizin. 1892.

³⁾ Deutsche Med. Wochenschr. 1902, No. 1.

⁴⁾ Dieses Archiv Bd. 68.

⁵⁾ Zentralblatt für die med. Wissenschaften. 1869.

Hinblick darauf, daß die erwähnte Umwandlung des gelben Markes in rotes bei vielen chronischen, zu allgemeinem Marasmus führenden Krankheiten, wie Krebs, Tuberkulose u. a., angetroffen wird, andererseits in Rücksicht darauf, daß viele Autoren diese Metamorphose in Fällen von echter Anaemia perniciosa vermißt haben, dahin aus, daß die bei perniziöser Anämie im Knochenmarke wahrzunehmenden Prozesse eine sekundäre Erscheinung repräsentieren, welche als das Endresultat der kompensatorischen Tätigkeit des Markes auftritt und den Ersatz der durch den vermehrten Zerfall der Erythrocyten bedingten Verluste zum Zwecke hat. Die Ansicht von Neumann wird heutzutage von sämtlichen Autoren geteilt.

Es fragt sich nun: welche Veränderungen des Knochenmarkes sind eigentlich als charakteristisch für die perniziöse Anämie zu betrachten? Da bei dieser Erkrankung ein intensiver Zerfall der roten Blutkörperchen statt hat, so werden an die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes offenbar besonders große Anforderungen gestellt, und ebendeshalb sind im Knochenmarke besonders viele Normoblasten zu erwarten. So ist es auch in der Tat. Aber abgesehen von den Normoblasten findet man im Knochenmarke bei perniziöser Anämie noch sehr viele Megaloblasten. Rindfleisch¹⁾ beschrieb einen Fall von perniziöser Anämie, wo das Knochenmark fast ausschließlich aus Megaloblasten bestand. Diese sind das Produkt der vermehrten Regenerationstätigkeit des Knochenmarks, aber einer Regeneration, die sich nach einem unregelmäßigen Typus vollzieht.

Das Knochenmark weist bei der perniziösen Anämie so häufig einen reichen Gehalt an Megaloblasten auf, daß Ehrlich sogar einen besonderen „megaloblastischen“ Typus des Knochenmarkes aufstellte.

Unter den Fällen von perniziöser Anämie werden nicht selten auch solche angetroffen, welche mit keinerlei Veränderungen im Knochenmarke einhergehen. Quincke²⁾ fand in der Mehrzahl seiner Fälle das gelbe Knochenmark unverändert.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 121.

²⁾ Zit. nach Blechmann.

Eichhorst¹⁾ fand in fünf Fällen von perniziöser Anämie das Knochenmark in normalem Zustand. Andererseits konstatierte Litten²⁾ bei perniziöser Anämie im Knochenmark Veränderungen, welche mit den bei myelogener Leukämie vorhandenen völlig identisch waren. Dieser Befund ist anscheinend so sehr häufig, daß er sogar Pepper und Ricklin zur Behauptung Veranlassung gab, daß sämtliche Fälle von perniziöser Anämie, die mit Veränderungen im Knochenmark einhergehen, nichts anderes sind als Fälle von myelogener Pseudoleukämie.

Zieht man in Betracht, daß nach den allgemein herrschenden Anschauungen die bei Leukämie im Knochenmark vorhandenen Veränderungen, im Gegensatz zu den Veränderungen des Knochenmarks bei perniziöser Anämie, als primäre Erscheinung betrachtet werden, welche die Erkrankung des Blutes bedingt, so ist es völlig unbegreiflich, wieso ein und derselbe Prozeß im Knochenmarke die Ursache für die Bluterkrankung abgeben und in anderen Fällen den Folgezustand einer derartigen Erkrankung bilden kann. Offenbar dürfen nicht jegliche Veränderungen im Knochenmarke auf Rechnung der vermehrten kompensatorischen Tätigkeit desselben gesetzt werden. Wir sahen bereits, daß die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes sich ausschließlich durch das reichliche Auftreten von Normoblasten dokumentiert. Bei der perniziösen Anämie weicht, wie bereits hingewiesen wurde, der Regenerationsprozeß etwas vom normalen Typus ab, sodaß im Knochenmarke, wie in dem Falle von Rindfleisch, viele Megaloblasten gefunden werden. Hiermit müßten eigentlich diejenigen Veränderungen im Knochenmarke, welche speziell der perniziösen Anämie eigen sind, erschöpft sein. Jegliche andere Veränderungen des Knochenmarkes hingegen, wie etwa die bei den verschiedensten Krankheiten auftretende lymphoide Umwandlung des Fettmarkes, gehören in das Gebiet des zweiten Stadiums der pathologischen Trias. Sind sie mitunter auch bei der perniziösen Anämie anzutreffen, so weist dies nur darauf hin, daß in diesen Fällen der ätiologische Faktor sich nicht auf die Hervorrufung des

¹⁾ Zit. nach Blechmann.

²⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1877, No. 19.

ersten Stadiums, bezw. der Degeneration mit konsekutiver Aplasie der Erythrocyten beschränkte, sondern seine Einwirkung auch auf die lymphoiden Organe erstreckte und in ihnen hyperplastische Prozesse verursachte.

Bei der perniziösen Anämie wird nicht selten Milzvergrößerung gefunden. Behält man den Zusammenhang im Auge, welcher zwischen der Hyperplasie der Milz und der des Knochenmarkes existiert, so muß man wohl annehmen, daß gerade in den Fällen mit Milzschwellung eine lymphoide Umwandlung des Markes der Röhrenknochen besonders häufig zu erwarten ist.

Was nun die Fälle von perniziöser Anämie betrifft, die mit keinen Veränderungen im Knochenmarke einhergehen, so können auch sie vom Gesichtspunkte der pathologischen Trias aus völlig ausreichend erklärt werden. Das Knochenmark bleibt hier augenscheinlich deswegen unverändert, weil das ätiologische Moment bloß das erste Stadium der pathologischen Trias bezw. die parenchymatösen Prozesse im Blute bewirkte. Aus eben demselben Grunde ist auch in den erwähnten Fällen keine Milzschwellung zu finden. Das Fehlen von Milztumor bildet bei der perniziösen Anämie eine recht häufige Erscheinung, sogar eine weit häufigere als die Hyperplasie dieses Organs.

Ziehen wir das Fazit aus allem über die Anaemia perniciosa Gesagten, so ist vor allem hervorzuheben, daß diese Krankheit eine primäre Affektion der parenchymatösen Zellen des Blutes (der Erythrocyten) und der übrigen (parenchymatösen) Organe darstellt. Um die mit dem beträchtlichen Zerfall der roten Blutkörperchen verbundenen Verluste zu decken, entfaltet das Knochenmark eine erhöhte kompensatorische Tätigkeit, die sich in dem überaus reichlichen Auftreten von Normoblasten und Megaloblasten dokumentiert, wobei die kompensatorische Funktion bald sich auf das rote Mark allein beschränkt und das Fettmark unverändert läßt, bald sich auch auf das letztere erstreckt. Ist die Einwirkung des ätiologischen Faktors von größerer Intensität oder von längerer Dauer, so kommen nach Eintritt der beschriebenen Veränderungen auch die lymphoiden Organe an die Reihe (zweites Stadium der Trias). Es stellt sich Milztumor ein, sodann lymphoide Um-

wandlung des Fettmarkes, mitunter auch sogar eine unbedeutende Hyperplasie der Lymphdrüsen, wie z. B. in den Fällen von Eichhorst¹⁾ und Quincke²⁾, in denen Schwellung der Mesenterialdrüsen vermerkt wurde. Was die lymphoide Metaplasie des Fettmarkes betrifft, so unterscheidet sie sich nach Litten³⁾ in nichts von denjenigen Knochenmarkveränderungen, welche bei verschiedenen akuten und chronischen Erkrankungen gefunden werden, mit anderen Worten, das Knochenmark kann entweder einen lymphocytischen, oder einen gemischten, oder endlich einen myelocytischen Charakter besitzen, d. h. einen solchen, wie er dem Knochenmark bei myelogener Leukämie eigen ist.

In allen diesen Fällen repräsentieren die Alterationen des Knochenmarkes weder eine primäre, noch eine sekundäre, sondern eine der Zeit nach konsekutive Erscheinung, welche darauf zurückzuführen ist, daß der ätiologische Faktor erst eine Affektion der Erythrocyten hervorgerufen und sodann seine Einwirkung auch auf die lymphoiden Organe erstreckt hat.

X.

Bei der perniziösen Anämie haben wir es größtenteils mit einer Affektion der parenchymatösen Blutzellen, bezw. der Erythrocyten zu tun. Mit einem Wort, der Prozeß ist hauptsächlich durch diejenigen Erscheinungen charakterisiert, welche dem ersten Stadium der pathologischen Trias entsprechen. Das zweite Stadium pflegt hier verhältnismäßig schwach ausgeprägt zu sein. Erstens ist die Milz sehr häufig garnicht vergrößert, zweitens erweist sich das Knochenmark nicht selten als unverändert, und die Hyperplasie der Lymphdrüsen bildet bei der perniziösen Anämie eine Ausnahme.

Stellen wir uns vor, daß die Intensität der Einwirkung des ätiologischen Agens anwächst, so ist a priori zu erwarten, daß es seinen Einfluß auch auf die lymphoiden Organe ausdehnt, d. h. daß das zweite Stadium der Trias eintritt. Mit einem

¹⁾ Zit. nach Lazarus.

²⁾ Zit. nach Lazarus.

³⁾ Berliner klin. Wochenschr., 1877, No. 51.

Wort: es stellt sich derjenige Zustand ein, welcher in der Nomenklatur der modernen Klassifikation der Bluterkrankungen als Pseudoleukämie bezeichnet wird.

Bei der Pseudoleukämie wird außerordentlich häufig eine bedeutende Milzvergrößerung und Schwellung der Lymphdrüsen beobachtet. Wie viele Autoren anzunehmen geneigt sind, soll die Pseudoleukämie der diffusen lymphoiden Hyperplasie der Milz und der Lymphdrüsen ihre Entstehung verdanken (Pappenheim¹⁾ u. a.). Das Knochenmark soll bei dieser Erkrankung unverändert bleiben, und falls der Prozeß der lymphoiden Hyperplasie auch dieses Organ ergreift, so soll die Pseudoleukämie unbedingt in Leukämie übergehen. In der Wirklichkeit jedoch verhält sich die Sache lange nicht so, wie diese Autoren annehmen. In der Literatur sind viele Fälle von Pseudoleukämie mit diffuser lymphoider Hyperplasie des Knochenmarkes beschrieben. Über Fälle von myelogener Pseudoleukämie berichteten Runeberg²⁾, Baumgarten³⁾ und endlich Pepper und Wood⁴⁾.

Baumgarten ist der Meinung, daß alle Fälle von Pseudoleukämie ebenso sehr myelogener Natur sind wie die Fälle von Leukämie. Sogar Pappenheim gibt zu, daß bei Pseudoleukämie im Knochenmark cirkumscripte Herde lymphoider Degeneration vorhanden sein können. Wir führen natürlich diese Angaben nicht etwa dazu an, um für den myelogenen Ursprung der Pseudoleukämie eine Lanze zu brechen, sondern ausschließlich zu dem Zwecke, um darauf hinzuweisen, wie sehr häufig das Knochenmark bei dieser Erkrankung befallen wird, ganz unabhängig von der ätiologischen Bedeutung dieser Erscheinung. Unseres Erachtens ist die lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes ein Vorgang aus dem Gebiete des zweiten Stadiums der Trias, welcher nicht die geringste ätiologische Bedeutung besitzt und ebenso wie bei anderen Krankheiten bloß eine der Zeit nach konsekutive Erscheinung

¹⁾ Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 47.

²⁾ Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 33.

³⁾ Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen, 1899.

⁴⁾ Zit. nach Litten.

darstellt. Allerdings steht es mit unseren Anschauungen im Einklang, daß auch Fälle von Pseudoleukämie ohne Affektion des Knochenmarks existieren können, da es bei dieser Erkrankung ebenso wie bei der perniziösen Anämie, jedoch bei weitem seltener, möglich ist, auf Fälle zu stoßen, wo der pathologische Faktor noch nicht die Entwicklung des gesamten zweiten Stadiums der pathologischen Trias zu bewirken vermocht hat.

Bei der Pseudoleukämie findet man häufig in den inneren Organen umschriebene Lymphome, welche von vielen für eine Erscheinung metastatischer Natur gehalten werden. Übrigens stellen diese Lymphome weder für die Pseudoleukämie noch für die Leukämie, bei welcher sie ebenfalls angetroffen werden, etwas Spezifisches dar. Friedreich¹⁾ fand in einem Falle von Abdominaltyphus Lymphome in der Leber und in einem anderen Fall von Typhus in der Rindensubstanz der Nieren. Wagner²⁾ fand Lymphome in der Leber in einigen Fällen von Unterleibstyphus, Scharlach, sowie in einem Falle von Pocken. Granier³⁾ konstatierte sie in der Leber bei Abdominal- und Flecktyphus, sowie bei Puerperalfieber.

Die Untersuchungen von Ribbert⁴⁾ gestatten die Annahme, daß die Lymphome sich an Ort und Stelle in den Organen durch Hyperplasie der normalerweise in ihnen vorhandenen kleinen Anhäufungen von retikulärem Gewebe bilden. Gewöhnlich werden sie erst bei chronischen Entzündungen sichtbar. Arnold konnte sie in den Lungen und in der Leber nachweisen. Ribbert fand sie in der Haut, in den Nieren, in der Arterien- und Venenwand. Diese Herde retikulären Gewebes sind ihrer Struktur nach den Lymphknoten vollkommen analog. Angesichts dieses Umstandes ist das Auftreten von Lymphomen in den inneren Organen bei der Pseudoleukämie, Leukämie und den erwähnten Infektionskrankheiten als eine Erscheinung anzusehen, die in das Gebiet des zweiten Stadiums der pathologischen Trias gehört.

Die Veränderungen des Blutes bei Pseudoleukämie bestehen aus einer Abnahme der Erythrocytenzahl, die jedoch weit

¹⁾, ²⁾, ³⁾ Dieses Archiv Bd. 160. Aufsatz von Markuse.

⁴⁾ Dieses Archiv Bd. 150.

weniger hochgradig ist als bei der perniziösen Anämie. Ebenso sind die degenerativen Vorgänge in den roten Blutkörperchen weit weniger deutlich ausgeprägt. Man kann nicht umhin in diesem Verhalten des Blutes eine vollständige Analogie mit denjenigen Vorgängen zu erblicken, welche sich bei dem Befallenwerden der übrigen Organe abspielen. In diesen letzteren wird stets ein Nachlaß in der Intensität der degenerativen und atrophischen Prozesse in den spezifischen Zellen beobachtet, je mehr der Krankheitsverlauf sich dem dritten Stadium, bezw. dem Zeitpunkte des Auftretens von interstitiellen Veränderungen nähert. Aus eben demselben Grunde finden wir bei der Pseudoleukämie verhältnismäßig selten fettige Entartung der inneren Organe, welche ja für die perniziöse Anämie als besonders charakteristisch angesehen wird. Wir heben noch ausdrücklich hervor, daß wir die bei der perniziösen Anämie zur Beobachtung kommende fettige Degeneration der inneren Organe für eine Erscheinung halten, welche nicht durch den krankhaften Zustand des Blutes hervorgerufen wird, sondern durch die unmittelbare Beeinflussung dieser Organe seitens desselben Agens bedingt ist, dem auch die Erkrankung des Blutes ihre Entstehung verdankt.

Was die weißen Blutkörperchen betrifft, so ist bekanntlich bei der Pseudoleukämie ihre Anzahl nicht vergrößert, dafür aber erleidet das normale prozentische Verhältnis zwischen den Leukocyten und Lymphocyten eine eingreifende Störung. Während in der Norm die Anzahl der Lymphocyten zwischen 15—30 p. c. der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen schwankt, beträgt nach Ehrlich und Pinkus¹⁾ das Verhältnis zwischen den multinukleären und uninukleären farblosen Blutzellen bei der Pseudoleukämie 1 : 2—3. Vermehrter Prozentgehalt an Lymphocyten oder relative Lymphocytose (Pseudolymphämie) wird sehr häufig bei der perniziösen Anämie angetroffen. Strauß und Rohnstein²⁾ führen 23 Fälle von Anaemia perniciosa an, in denen sämtlich eine Anahme der multinukleären Leukocyten und dementsprechend eine Zunahme der Lymphocyten beobachtet wurde.

¹⁾ Die Leukämie. Wien 1901.

²⁾ a. a. O.

Wir sehen also, daß zwischen der perniziösen Anämie und der Pseudoleukämie bloß ein quantitativer Unterschied existiert. In dieser Überzeugung bestärkt uns das Vorhandensein von vielen Anämieformen, welche einen allmählichen Übergang zwischen diesen beiden Krankheiten bilden. Alle diese Übergangsformen sind unseres Erachtens unter der Kollektivbezeichnung „Anaemia splenica“ zusammenzufassen. In der Literatur sind unter diesem Namen sehr verschiedenartige Fälle beschrieben. Einerseits haben Strümpell¹⁾ und Müller Fälle von Anaemia splenica mitgeteilt, die sich nur sehr wenig von der perniziösen Anämie unterscheiden. Andererseits werden als Anaemia splenica Fälle beschrieben, die sich mit der Pseudoleukämie eng berühren. Hierher gehört z. B. die Anaemia splenica, welche das erste Stadium der sogen. Bantischen Krankheit ausmacht.

Während in den Strümpellschen Fällen die Milz nur zur Zeit der Exacerbationen der Krankheit anschwellt, wobei die Sektion in derselben keine mehr oder weniger greifbaren Veränderungen zu entdecken vermochte, werden in der Milz von Patienten mit Bantischer Krankheit sehr hochgradige Veränderungen beobachtet, die Banti²⁾ selbst als „Fibroadenie“ charakterisiert, und die aus einer beträchtlichen Wucherung von Bindegewebe in der Milzpulpa sowie aus einer bedeutenden Verdickung des Retikulums der Pulpa und der Follikel bestehen.

Auf den ersten Blick könnte es sogar sonderbar erscheinen, daß wir die Fälle von Strümpell und die Fälle von Anaemia splenica im Sinne von Banti unter einer gemeinsamen Bezeichnung zusammenfassen; dieses Staunen wäre jedoch nur dann berechtigt, wenn wir unter dem Terminus „Anaemia splenica“ eine solche Blutaffectio verständen, die durch Vorgänge in der Milz bedingt ist. Von einem derartigen Zusammenhange kann jedoch vom Standpunkte der modernen Anschauungen wohl kaum die Rede sein, besonders nach den Forschungen von Kurloff³⁾, welche der Bedeutung der Milz als blutbildendes

¹⁾ Archiv der Heilkunde, Bd. 17 und 18.

²⁾ Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie usw. Bd. 24. 1898.

³⁾ Wratsch, 1889 und 1892.

Organ beträchtlich Abbruch getan haben. Wenn wir es nichtsdestoweniger für möglich finden, von der Anaemia splenica als von einer besonderen klinischen Form zu sprechen, so tun wir es etwa nicht deshalb, weil wir sie für eine Krankheit sui generis halten, sondern nur insofern, als sie eine ganze Reihe von Fällen einschließt, die einen allmählichen Übergang von der perniziösen Anämie zur Pseudoleukämie bilden. In dieser Reihe repräsentieren die Fälle von Anaemia splenica im Strümpellschen Sinne und die im Sinne von Banti die beiden äußersten Stadien eines und desselben Prozesses. Der Übergang von dem einen Stadium zum andern ist ein allmählicher und vollzieht sich in derselben Reihenfolge, wie sie von der pathologischen Trias vorgezeichnet ist. Nach und nach verlieren sich die der perniziösen Anämie eigentümlichen Besonderheiten und treten die für die Pseudoleukämie charakteristischen Symptome auf. Die degenerativen Vorgänge in den Erythrocyten und in den spezifischen Zellen der inneren Organe beginnen nachzulassen, der Zerfall der roten Blutkörperchen wird weniger intensiv. Gleichzeitig damit stellt sich eine relative Lymphocytose ein, in den inneren Organen treten Lymphome auf, in der Milz setzen hyperplastische Vorgänge ein, wobei in Fällen von Anaemia splenica, die mit der Bantischen Krankheit einhergehen, der Prozeß sich bis zur beträchtlichen Entwicklung von interstitiellen Wucherungen in diesem Organe steigert.

Als die am meisten typischen Fälle von Anaemia splenica müssen die mittleren Fälle gelten, d. h. diejenigen, welche in der erwähnten Reihe von Übergangsformen die Mitte einnehmen. In derartigen Fällen sind sowohl die Symptome der Anaemia perniciosa wie die Anzeichen der Pseudoleukämie gleichzeitig zu finden. Ein hierher gehöriger Fall wurde von uns vor kurzem veröffentlicht¹⁾. Seine pathologisch-anatomische Charakteristik findet der Leser weiter oben (Fall No. 1).

Was die unter der Bezeichnung „Morbus Banti“ bekannten Fälle von Splenomegalie mit Lebercirrhose betrifft, so halten wir ihre Ausscheidung in eine besondere klinische Form für ebenso vollständig überflüssig, wie es überflüssig wäre, die Kom-

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1903.

bination von Anaemia splenica mit interstitieller Nephritis oder Myocarditis besonders hervorzuheben. Die von Banti ausgesprochene Hypothese, daß das ätiologische Moment für die genannte Krankheit in einer Vergiftung des Organismus mit den von der veränderten Milz produzierten Toxinen enthalten sei, weswegen in der Folge das Blut und die Leber affiziert werde, ruht auf sehr schwachen Füßen. Lange noch vor dem Auftreten der Leberveränderungen sich einstellender Milztumor kann, wie wir gesehen haben, bei jeder Cirrhose nachgewiesen werden. Wir haben die Ursache dieser Aufeinanderfolge bereits hinlänglich klargelegt.

Hat auch die Splenektomie in den Fällen von Bantischer Krankheit eine Besserung zur Folge, so muß man vor allen Dingen im Auge behalten, daß bei dieser sich über 10—15 Jahre hinziehenden Erkrankung sehr häufig sich recht andauernde Remissionen einzustellen pflegen, weswegen man jedesmal bei der Bewertung der Resultate der Splenektomie in Betracht ziehen muß, ob man es hier nicht gerade mit einer derartigen Remission zu tun hat. Endlich ist gar nichts Wunderbares dabei, wenn nach der Milzexstirpation eine Besserung im Zustand des Kranken eintritt. Man darf nicht außer acht lassen, daß dabei eine Neubildung entfernt wird, welche zwar verhältnismäßig gutartig, jedoch von enormem Umfange ist und für welche der Organismus eine sehr große Menge von Nährmaterial zu verausgaben hat. Schon aus diesem Grunde allein vermag die Entfernung der Milz auf das Befinden des Kranken günstig einzuwirken.

Die Pathogenese des Morbus Banti bietet nichts Eigenartiges dar. Das Wesen dieser Krankheit wird vollkommen klar, wenn man sie vom Gesichtspunkte der pathologischen Trias betrachtet. Vor allem stoßen wir hier auf eine kombinierte Erkrankung von zwei Organen: Leber und Blut. Cirkuliert im Blute irgend ein Gift, so kann es eine Affektion mehrerer Organe auf einmal bewirken, wobei es durchaus nicht notwendig ist, daß der pathologische Prozeß in sämtlichen Organen sich auf einer und derselben Entwicklungsstufe befinde. Die Pathogenese des Morbus Banti kann man sich in folgender

Weise vorstellen: Zuerst werden die parenchymatösen Elemente des Blutes und der Leber affiziert (I. Stadium), sodann wird das Parenchym der Milz in Mitleidenschaft gezogen (II. Stadium), und endlich stellen sich interstitielle Veränderungen in der Leber und der Milz ein (III. Stadium). Im Blute hingegen kommt es nicht zur Entwicklung von Prozessen, die dem letzten Stadium entsprechen und die den interstitiellen Erkrankungen der parenchymatösen Organe analog sind. Wir haben hier nämlich die Blutveränderungen leukämischer Natur im Auge. Treten diese letzteren auf, so resultiert bereits hieraus eine Kombination von Lebercirrhose mit Leukämie, eine Kombination, für welche ebensowenig Grund vorhanden ist, sie in eine besondere klinische Form auszuscheiden, wie für die sogenannte Bantische Krankheit. Fälle von mit Lebercirrhose einhergehender Leukämie hat Ponfick¹⁾ beschrieben.

XI.

Zieht man einerseits in Betracht, daß die perniciöse Anämie von der Pseudoleukämie durch eine ganze Reihe von allmählichen Übergangsformen geschieden wird, welche wir unter der gemeinsamen Bezeichnung „Anaemia splenica“ zusammengefaßt haben, und erwägt man andererseits, wie häufig die Pseudoleukämie in Leukämie übergehen kann, weswegen auch die erstere als „aleukämisches Prodromalstadium der Leukämie“ angesehen wird, so kommen wir unwillkürlich zu dem Schluß, daß zwischen den einzelnen Gliedern der Reihe der Bluterkrankungen ein ununterbrochener pathogenetischer Zusammenhang existiert. Und wenn auch die Erkrankungen des Blutes hinsichtlich ihrer Pathogenese gewisse Unterschiede darbieten, so doch nur insofern, als sie bloß verschiedene Stadien eines und desselben pathologischen Prozesses darstellen. Zu gunsten dieser Ansicht sprechen diejenigen Fälle, bei welchen die Bluterkrankung in ihrem Verlaufe sämtliche Stadien des erwähnten Prozesses durchmacht. Wir denken hierbei an die Fälle mit Übergang der perniciösen Anämie in Leukämie

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 67.

Derartige Fälle beobachteten Litten¹⁾, Waldstein²⁾, Gottlieb³⁾, Körmöczy⁴⁾, Geißler und Japha⁵⁾, Immermann⁶⁾, Gerhardt⁷⁾ und Frizzoni⁸⁾. Hierher wäre noch der Fall von Übergang einer Anaemia splenica in Leukämie zu rechnen, der in dem Moskauschen Marien-Krankenhaus zur Beobachtung kam⁹⁾. Eine pathologisch-anatomische Charakteristik dieses Falles ist weiter oben enthalten (s. No. 68).

Der Übergang von Anämie in Leukämie scheint gar kein so seltenes Vorkommnis zu sein; Strauß¹⁰⁾, der sich unter anderem darauf beruft, daß bei der perniziösen Anämie stets eine relative Lymphocytose vorhanden ist, hält sogar diese Krankheit für ein Prodromalstadium der lymphatischen Leukämie. Bei genauerer Betrachtung der oben zitierten Fälle stellt sich heraus, daß in fast allen die konstatierten pathologischen Befunde sämtlichen drei Stadien der pathologischen Trias entsprechen: 1. Degeneration und Aplasie der parenchymatösen Zellen, bzw. Erythrocyten, 2. Hyperplasie der lymphoiden Organe und 3. Hyperplasie der farblosen Blutkörperchen. Einer gewissen Zurechtstellung bedürfen nur die Fälle von Litten und Körmöczy. Litten glaubt, daß in seinem Falle die Milz keine Veränderung dargeboten habe. Gegen diese Behauptung sprechen entschieden die von ihm selbst mitgeteilten Angaben. Die Größe der Milz betrug in diesem Falle 12:8,5:3 cm. Die Breite der Milz (8,5 cm) übertraf die Norm gerade um einen Zentimeter. Außerdem spricht gegen den normalen Zustand der Milz im Littenschen Falle der Umstand, daß „die Malpighischen Körperchen deutlich vergrößert“ waren.

Im dem Falle von Körmöczy zeigte das Knochenmark

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1877, No. 19.

²⁾ Dieses Archiv, Bd. 91.

³⁾ Wiener Med. Blätter, 1886. Zit. nach Strauß und Rohnstein.

⁴⁾ Deutsche Med. Wochenschrift, 1899, No. 15.

⁵⁾ Münchener Med. Wochenschrift, 1900, No. 10.

⁶⁾ Zit. nach Gottlieb.

⁷⁾ Verhandl. des Kongresses für innere Medizin, 1897. Diskussion.

⁸⁾ Zit. nach Journal de Physiologie. Mars 1903.

⁹⁾ Wiener klin. Wochenschrift 1903.

¹⁰⁾ a. a. O.

partielle lymphoide Metaplasie. Was die Milz betrifft, so charakterisiert der Autor den Befund an derselben mit dem recht unbestimmten und nichtssagenden Ausdruck „lien anaemicus“. Wenn Kőrmőczi damit vielleicht sagen wollte, daß die Maße der Milz unter der Norm waren, so ist doch auch in diesem Falle die Möglichkeit des Vorhandenseins von hyperplastischen Veränderungen in derselben nicht ausgeschlossen, da bei sämtlichen Bluterkrankungen ein Moment zur Geltung gelangt, welches auf die Größe sowohl der normalen als auch der hyperplastischen Milz bedeutend einzuwirken vermag, nämlich die Verringerung der Gesamtblutmenge im Organismus. Wenn irgendwo die Größe der Milz wenig über ihren wahren Zustand Auskunft zu geben vermag, so ist das vor allem bei den Erkrankungen des Blutes der Fall.

Von ganz besonderem Interesse ist der Waldsteinsche Fall, da sich hier die pathologischen Vorgänge in überaus deutlicher Weise so folgerecht entwickelten, wie es die Lehre von der pathologischen Trias verlangt. Bei Waldsteins Kranken stellten sich plötzlich die Erscheinungen der perniziösen Anämie ein. Am 25. Krankheitstage konnte Schwellung der Milz nachgewiesen werden, und am 41. Tage wurde eine bedeutende Zunahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen konstatiert.

Die Fälle von Übergang schwerer Anämien in Leukämien beweisen zur Genüge, daß die Leukämie die letzte Etappe in dem Entwicklungsgange desselben einheitlichen pathologischen Prozesses bildet, welcher sämtlichen klinischen Formen der Bluterkrankungen zugrunde liegt und welcher sich von den Vorgängen bei anderen Erkrankungen des Organismus prinzipiell in nichts unterscheidet. Die bei der Leukämie zur Beobachtung kommende Proliferation der weißen Blutkörperchen entspricht ihrer Bedeutung nach durchaus der Hyperplasie der Bindegewebszellen des Stromas bei chronischer interstitieller Erkrankung der parenchymatösen Organe, d. h. dem dritten Stadium der pathologischen Trias.

Die Gründe für die Zunahme der Zahl der farblosen Blutzellen bei der Leukämie werden von den Autoren auf verschiedene Weise erklärt.

Virchow¹⁾, welcher die Ursache der Leukämie in einer primären hyperplastischen Erkrankung der Milz und der Lymphdrüsen erblickte, nahm an, daß die bei dieser Krankheit vorhandene Vermehrung der weißen Blutkörperchen durch erschwerte Umwandlung derselben in rote bedingt sei. Löwit²⁾ sowie Besiadecki³⁾ vertreten die Anschauung, daß das Wesen der Leukämie in einer primären Erkrankung des Blutes bestehe. Auch sie erblicken nicht die Ursache für die Zunahme der Leukocyten in einer gesteigerten Proliferation dieser Zellen. Während jedoch Löwit die genannte Erscheinung durch verminderten Zerfall der Leukocyten zu erklären sucht, schließt sich Besiadecki der Ansicht Virchows von dem erschwerten Übergang derselben in Erythrocyten an, wobei er jedoch, im Gegensatz zu Virchow, die von ihm supponierte vermehrte Zufuhr von farblosen Blutkörperchen aus den sog. blutbildenden Organen bestreitet und die Hindernisse für ihre Umwandlung in Erythrocyten innerhalb der Blutbahn verlegt. Seine Ansicht stützt Besiadecki hauptsächlich durch den Hinweis darauf, daß bei der Leukämie im Blute Übergangsformen, d. h. kernhaltige rote Blutkörperchen angetroffen werden, sowie auch darauf, daß, nach Welcker, bei der in Rede stehenden Krankheit die absolute Anzahl der Erythrocyten vermindert zu sein pflegt.

Es leuchtet wohl ein, daß die angeführten Gründe sich nicht durch große Beweiskraft auszeichnen. Das Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen im Blute der Leukämiker und die absolute Abnahme der Erythrocyten gestatten eine viel natürlichere und einfachere Erklärung, als die von Besiadecki gegebene.

Die Natur der im Blute bei der Leukämie zu findenden Veränderungen entspricht, wie wir bereits mehrfach hinzuweisen Veranlassung hatten, dem dritten Stadium der pathologischen Trias, d. h. sind denjenigen Vorgängen in den Organen analog, welche sich in ihnen bei der chronischen interstitiellen Entzündung abspielen. Bei dieser beobachten wir neben einer mehr oder minder bedeutenden Bindegewebs-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. I und V.

²⁾ u. ³⁾ Zit. nach Müller, Zentralblatt für allgemeine Pathologie, 1894.

wucherung auch atrophische Prozesse im Parenchym. Allerdings sind die atrophischen Vorgänge in den parenchymatösen Zellen, wenn das dritte Stadium begonnen hat, bereits zum Stillstand gekommen, aber auch dieser Ruhezustand trägt an sich den Stempel und die Spuren derjenigen Prozesse, welche im Laufe des ersten Stadiums an den spezifischen Zellen vor sich gingen.

Diese Erwägungen treffen auch bei der Leukämie zu. Bei dieser ist stets eine mehr oder minder hochgradige Anämie vorhanden, d. h. ein atrophischer Zustand der parenchymatösen Blutzellen (der Erythrocyten). Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist, wie es Welcker konstatiert hat, eine absolut geringere. Allerdings ist diese Abnahme der absoluten Anzahl der Erythrocyten keine so beträchtliche wie bei der perniziösen Anämie, bei welcher die Degeneration und Aplasie der genannten Blutelemente besonders scharf ausgesprochen ist und welche sich demnach zur Leukämie verhält wie das erste Stadium der pathologischen Trias zum dritten. Geht nun einmal die Leukämie stets mit einer mehr oder minder hochgradigen Anämie einher, so sind logischerweise dabei Äußerungen der kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes zu erwarten, welche, wie wir wissen, sich in einer gesteigerten Produktion von kernhaltigen roten Blutkörperchen dokumentiert und sie nach und nach in die Blutbahn übertreten läßt. Da der anämische Zustand bei der Leukämie bei weitem weniger deutlich ausgeprägt zu sein pflegt als bei der *Anaemia perniciosa*, und zwar aus dem Grunde, weil er bei dem ersteren Leiden nur ein Überbleibsel der ersten, parenchymatösen Periode des pathologischen Prozesses darstellt, so ist es ganz natürlich, daß die Zahl der Normoblasten des Blutes bei der Leukämie hinter der der Normoblasten bei der perniziösen Anämie um ein Bedeutendes zurücksteht.

Auf Grund dieser Erwägungen kommen wir zu dem Schluß, daß die bei der Leukämie zur Beobachtung kommende Anwesenheit von Normoblasten im Blute und absolute Verringerung der Anzahl der Erythrocyten nicht im mindesten zugunsten der Virchowschen, von Besiadecki geteilten Anschauung

sprechen, nämlich daß die Ursache für die Zunahme der weißen Blutkörperchen im Blute der Leukämiker in der erschwerten Umwandlung derselben in Erythrocyten bestehe. Viel näher der Wahrheit kommt unseres Erachtens die Ansicht von Kottmann¹⁾, welcher annimmt, daß bei der Leukämie die weißen Blutkörperchen in die Blutbahn in normaler Anzahl übertreten und sich erst hier auf dem Wege gesteigerter Proliferation vermehren. So ziemlich die gleiche Meinung vertritt auch Renaut²⁾, nach welchem die Zunahme der Leukocyten bei der Leukämie mit dem Zustande der blutbildenden Organe in gar keinem Zusammenhange steht, sondern bloß der Teilung dieser Zellen innerhalb der Blutbahn ihre Entstehung verdankt.

Gegen die Anschauungen von Kottmann und Renaut wurde häufig der Umstand ins Feld geführt, daß im Blute angeblich noch nie Teilungsfiguren der Zellen gefunden seien, und wenn dem so sei, so müsse man annehmen, daß die Vermehrung der Zellen des Blutes nicht in diesem selbst vor sich gehe, sondern an speziellen Orten bzw. in den blutbildenden Organen. Die angeführte Argumentation ist nicht im mindesten stichhaltig, da es einigen Autoren dennoch gelungen ist, Teilungsfiguren im Blute selbst zu sehen. So fand W. Flemming³⁾ in einem Falle von Leukämie im Blute farblose Blutkörperchen im Zustande der mitotischen Teilung. Dasselbe beobachteten bei der Leukämie Arnold⁴⁾ und Prus⁵⁾, und im normalen Blute Spronck, Prins und Römer⁶⁾. Außerdem gelang es uns selbst bei dem oben zitierten Falle von Anaemia splenica mit Übergang in Leukämie (No. 68), im Blute direkte (amitotische) Teilung der einkernigen Leukocyten mit ungranuliertem Protoplasma zu konstatieren. Man muß wohl annehmen, daß dieser Vorgang auch in dem von Litten⁷⁾ publizierten Falle von perniziöser Anämie mit Übergang in Leukämie stattgefunden hat, da dieser Autor bei der Beschreibung des Blut-

¹⁾ u. ²⁾ Zit. nach Müller.

³⁾ Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 20.

⁴⁾ Dieses Archiv Bd. 97.

⁵⁾ u. ⁶⁾ Zit. nach Müller.

⁷⁾ a. a. O.

befundes erwähnt, viele Zellen hätten je zwei Kerne enthalten. Allem Anscheine nach repräsentieren die Fälle von Übergang schwerer Anämien in Leukämie ein besonders geeignetes Objekt für die Beobachtung des Teilungsprozesses der Leukocyten im Blute selbst, da man es hier, wenn man sich so ausdrücken darf, mit einer Leukämie in statu nascendi zu tun hat, wo der Proliferationsprozeß die Höhe seiner Entwicklung erreicht.

Es ist demnach gar kein ernster Grund vorhanden, die Möglichkeit einer Proliferation der Leukocyten im Blute von Leukämikern in Abrede zu stellen. Wenn nichtsdestoweniger die oben angeführten Tatsachen nicht die gebührende Beachtung fanden, so ist das zum Teile durch die dominierende Stellung zu erklären, welche die Neumannsche Lehre von der ausschließlichen Bedeutung der Erkrankung des Knochenmarks für die Pathogenese der Leukämie lange Zeit hindurch einnahm.¹⁾ Neumann fand nämlich als Erster im leukämischen Blute kernhaltige rote Blutkörperchen und erblickte darin einen Beweis für das Befallenwerden des Knochenmarkes bei der genannten Krankheit. Ponfick²⁾ jedoch sprach sich mit vollem Recht gegen die diagnostische Bedeutung des Neumannschen Fundes aus. Nach seiner Ansicht findet man häufig ausgedehnte Affektionen des Knochenmarkes, die ohne das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen in Blut und Knochenmark verlaufen.

Als wichtigste Grundlagen für die Neumannsche Theorie dienten folgende zwei Umstände: erstens daß häufig ausgedehnte Hyperplasien der Milz und der Lymphdrüsen ohne leukämische Veränderungen des Blutes angetroffen werden, und daß zweitens, wie der Autor meint, bei der Leukämie stets eine Alteration des Knochenmarkes zu konstatieren sei. Gegen diese Argumente können sehr schwerwiegende Einwendungen gemacht werden. Aus dem Umstande, daß man bei der Leukämie das Knochenmark „stets“ im Zustand der Hyperplasie findet, folgt noch nicht, daß darin die Ursache dieser Krankheit enthalten sei. Vor allem schon ist man recht

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1878.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 67.

oft in der Lage, eine mehr oder minder ausgedehnte Affektion des Knochenmarkes anzutreffen, ohne daß sie mit Leukämie einherginge. Hierher gehören die zweifellos vorkommenden Fälle von sog. myelogener Pseudoleukämie, d. h. Fälle von Pseudoleukämie mit Veränderungen im Knochenmark. Demgemäß kann der kausale Zusammenhang zwischen dem Knochenmarkbefund und der Leukämie aus ebendemselben Grunde bestritten werden, wie Neumann es in bezug auf Milz und Lymphdrüsen tut. Gegen einen kausalen Konnex spricht endlich der Umstand, daß in der Literatur mehrere Fälle von Leukämie veröffentlicht worden sind, wo das Knochenmark unverändert gefunden wurde (Mosler¹⁾, Pentzoldt u. Fleischer²⁾, Eichhorst³⁾, Hirschlaff⁴⁾). Allerdings ist die Zahl dieser Fälle nur eine geringe, nichtsdestoweniger spricht bereits die Möglichkeit ihres Vorkommens mit aller Entschiedenheit gegen die Neumannsche Theorie.

Daß das Knochenmark bei der Leukämie besonders häufig befallen ist, findet ganz einfach seine Erklärung in der Lehre von der pathologischen Trias. Das Knochenmark wird hier aus demselben Grunde häufig affiziert, wie bei der Lebercirrhose. Die Bindegewebswucherung in der Leber bei der Cirrhose und die Proliferation der weißen Blutkörperchen bei der Leukämie sind Erscheinungen von derselben Dignität, und zwar Vorgänge, die in den Bereich des dritten Stadiums der Trias gehören. Das dritte Stadium tritt seinerseits erst dann ein, wenn das zweite, dessen Inhalt die Hyperplasie der lymphoiden Organe überhaupt und die des Knochenmarkes im besondern ausmacht, ganz oder fast ganz abgelaufen ist.

Zum Beweise für die Richtigkeit seiner Behauptungen beruft sich Neumann auf Fälle von Leukämie, wo das Knochenmark sich als affiziert, Milz und Lymphdrüsen hingegen sich als nicht vergrößert erwiesen haben sollen.

Fälle von Leukämie ohne Alteration der Milz und der

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 75.

²⁾ Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 26.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 131.

⁴⁾ Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 62.

Lymphdrüsen dürften wohl außerordentlich selten vorkommen, und zwar aus demselben Grunde wie die Fälle ohne Affektion des Knochenmarkes. Und in der Tat führt Neumann bloß einige an, und auch diese sind nicht einwandfrei. Neumann beruft sich auf die Fälle von Litten, Virchow, Englisch, Heschl, Brodowsky, Waldeyer, Immermann, Behier und Ponfick. In keinem einzigen dieser Fälle sind Lymphdrüsen und Milz mikroskopisch untersucht worden. Wie wir indes bereits betont haben, ist es bei den Bluterkrankungen am allerwenigsten statthaft, aus der Größe der Milz auf ihren Zustand zu schließen. Was die Lymphdrüsen anbelangt, so kann nur eine mehr minder beträchtliche Hyperplasie derselben mit unbewaffnetem Auge wahrgenommen werden.

Der Gedanke, daß die Abwesenheit von Milzvergrößerung noch nicht von einem normalen Verhalten dieses Organes zeugt, liegt wohl der Erklärung von Virchow¹⁾ zugrunde, daß „auch Milzkrankheiten ohne Vergrößerung imstande sind, leukämische Veränderungen hervorzurufen“. Ähnlich spricht sich auch Ziegler²⁾ aus: „Im übrigen steht auch der Annahme, daß aus nicht sichtbar hypertrophischen Organen dem Blute eine abnorme Zahl von farblosen Blutzellen zugeführt wird, nichts entgegen.“

Wir führten die Äußerungen von Virchow und Ziegler nur insofern an, als sie unsere Ansicht bekräftigen, daß auch die normale Größe der Milz nicht einen hyperplastischen Zustand derselben ausschließt. Dabei aber weisen wir jeglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Hyperplasie sämtlicher lymphoider Organe ohne Ausnahme und der leukämischen Blutzusammensetzung auf das entschiedenste zurück. Die Hyperplasie der genannten Organe geht der Zunahme der Zahl der farblosen Blutkörperchen bei der Leukämie zeitlich, und nur zeitlich, ebenso vorher wie der diffusen Bindegewebswucherung in den parenchymatösen Organen.

Indem wir wieder auf die oben angeführten Fälle zurückkommen, auf die sich Neumann beruft, muß darauf aufmerk-

¹⁾ Zit. nach Neumann.

²⁾ Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 8. Aufl., 1898.

sam gemacht werden, daß nur in den Fällen von Virchow und Heschl die Milz nicht vergrößert war. In dem Falle von Behier war die Milz „kaum vergrößert“. Bei Littens Patienten betrugen die Maße der Milz 12:8,5:3 cm. Bei dem Falle von Englisch trat in seinem weitem Verlauf dennoch eine „Milzintumescenz“ auf. Bei dem Kranken von Brodowsky war die Milz „ganz unbedeutend vergrößert“. Bei dem Kranken von Waldeyer betrugen die Maße der Milz 21:10:4,7 cm, in dem Immermannschen Falle 15:12:2,5 cm, und bei dem Patienten Ponficks 18—20:8:5—6 cm.

XII.

Die Zusammensetzung der farblosen Blutzellen bei der Leukämie bietet eine gewisse Mannigfaltigkeit dar. Neben Fällen, wo die Lymphocyten vorherrschen (Lymphocytenleukämie), kommen solche vor, in deren Blut die einkernigen neutrophilen Leukocyten und die uninukleären Formen prävalieren (Myelocytenleukämie, myeloide Leukämie). Diese beiden Kategorien sind voneinander durch eine Reihe von Zwischenformen getrennt, wo neben den Lymphocyten und ungranulierten Leukocyten im Blute auch die granulierten Formen der letzteren angetroffen werden. Diese Leukämieformen sind ziemlich häufig, während Fälle mit ausschließlich granulierten Leukocyten und völligem Fehlen von Lymphocyten nach Pappenheim¹⁾ gar nicht vorkommen sollen.

Es fragt sich nun: wodurch eigentlich ist der Umstand, daß in den einen Fällen von Leukämie die Lymphocyten, in den andern die Leukocyten im Blute vorherrschen, bedingt?

Um diese Frage richtig zu beantworten, ist es vor allen Dingen zu eruieren notwendig, in welchem Verhältnis diese beiden Arten von weißen Blutkörperchen zueinander stehen.

Usskoff²⁾ nimmt einen engen genetischen Zusammenhang zwischen Lymphocyten und Leukocyten an und ist der Ansicht, daß die multinukleären Leukocyten aus den Lymphocyten hervorgehen können. Hierauf basierend, schlägt der genannte

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Das Blut als Gewebe (russisch). Petersburg 1890.

Autor seine Klassifikation der farblosen Blutzellen vor, welche er in junge, reife und überreife Formen einteilt, wobei er zu den ersteren die kleinen und großen Lymphocyten, zu den letzteren die multinukleären Leukocyten zählt.

Ehrlich zieht, im Gegensatz zu Usskoff, zwischen den Lymphocyten und Leukocyten eine scharfe Grenze. Er tut das in Rücksicht auf den von ihm angenommenen verschiedenen Ursprung dieser und jener Zellen. Für den Ursprungsort der Lymphocyten hält Ehrlich die Lymphdrüsen, für den der Leukocyten das Knochenmark. Demzufolge gibt auch dieser Autor die Möglichkeit des Überganges von Lymphocyten in Leukocyten nicht zu. Lassen wir die Frage nach dem Ursprungsort der beiden Arten von farblosen Blutkörperchen einstweilen offen, so muß zugestanden werden, daß die Ehrlichsche Vorstellung von den Lymphocyten und Leukocyten als Gebilden mit gänzlich verschiedener morphologischer Individualität der Wahrheit viel näher kommt als die Theorie von Usskoff.

Gegen die Möglichkeit des Überganges von Lymphocyten in Leukocyten spricht schon allein der Umstand, daß die Zellen von lymphocytärem Typus gewöhnlich aus Zellen von leukocytärem Typus hervorgehen. So bestehen die Keimzentren in den Lymphdrüsen fast ausschließlich aus der letztgenannten Zellart. In den Malpighischen Körperchen der Milz besteht die innere, der Arterie unmittelbar anliegende Zellschicht nach Stilling aus großen epitheloiden Zellen mit bläschenförmigem Kern. An dieser Stelle sind stets viele in Teilung begriffene Zellen vorhanden, weshalb Stilling diese im Zentrum des Follikels befindliche Zellschicht als den Flemmingschen, in den Lymphdrüsen und Solitär-follikeln belegenen Keimzentren analog betrachtet.

Die Lymphocyten können auch aus Gründen rein biologischer Natur nicht in Leukocyten übergehen. Ihrer Organisation nach stehen sie nämlich viel höher als die letzteren. Dafür spricht der Umstand, daß sie, im Gegensatz zu den Leukocyten, zu amöboiden Bewegungen nicht befähigt sind. Diese Fähigkeit kommt bekanntlich niedrig stehenden Organisationen zu. Außerdem werden bei den auf den untersten Stufen

der tierischen Leiter stehenden Individuen Lymphocyten nicht angetroffen.

Wenn dem so ist, wenn die Lymphocyten eine höhere Organisation besitzen als die Leukocyten, so müssen sie auch eine im Verhältnis zu diesen größere Empfindlichkeit pathologischen Reizen gegenüber aufweisen. Demnach muß dort, wo der pathologische Prozeß im Blute das dritte Stadium der pathologischen Trias erreicht, d. h. die Hyperplasie der farblosen Blutkörperchen eintritt, der hyperplasierende Vorgang an den Lymphocyten beginnen.

Nach alledem ist es leicht begreiflich, warum der hyperplastische Prozeß bei der akuten Leukämie sich fast ausschließlich auf die Lymphocyten beschränkt, welche bei dieser Leukämieform nicht selten 99 p. c. der Gesamtzahl der farblosen Blutzellen ausmachen. Fälle von akuter myeloider Leukämie kommen außerordentlich selten vor. Bis zur jüngsten Zeit sind nur einige wenige veröffentlicht worden (Hirschfeld und Alexander¹⁾, von Leube und Arneth²⁾, Cabot³⁾). Aber auch diese Fälle sind keine Beispiele von typischer akuter myeloider Leukämie. In dem Falle von Leube und Arneth betrug die Anzahl der Lymphocyten 40 p. c. der Gesamtzahl der farblosen Blutkörperchen. In dem Falle von Hirschfeld und Alexander überstieg die Anzahl der Myelocyten kaum 8 p. c., und Mastzellen sowie eosinophile Zellen fehlten gänzlich. Cabot führt, wie Hirschfeld und Alexander angeben, keine genauen Blutbefunde an, sondern begnügt sich bloß mit der Erklärung, daß in seinen Fällen „die Leukocyten stark vermehrt und Myelocyten vorhanden waren“.

Jegliche Alteration in der Zusammensetzung der farblosen Blutelemente beginnt gewöhnlich mit einer Steigerung des Prozentgehaltes an Lymphocyten. Diese relative Lymphocytose wird bereits bei den schweren Formen der Chlorose (*Chlorosis lymphatica*) und bei der perniziösen Anämie beobachtet, ist bei der Pseudoleukämie ziemlich scharf ausgeprägt

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1902, No. 11.

²⁾ Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 69.

³⁾ Boston Medical Journal, 1894. Zit. nach Hirschfeld.

und erreicht eine bedeutende Ausbildung bei der sog. lymphatischen Leukämie, besonders in den akuten Formen derselben.

Das Fehlen einer relativen Lymphocytose bei der Leukocytose widerspricht nicht im mindesten der oben entwickelten Anschauung, wonach die Lymphocyten Zellen sind, welche im Vergleich mit den Leukocyten eine größere Empfindlichkeit der Einwirkung reizender Momente gegenüber besitzen. Dieses Fehlen bestätigt bloß die Richtigkeit der Meinung von Rieder¹⁾ sowie von Schultz, daß nämlich die Zunahme der Leukocyten bei der Leukocytose nicht durch eine absolute Vermehrung ihrer Anzahl, sondern durch Änderung ihrer Verteilung im Blutgefäßsystem bedingt ist, wobei in den peripherischen Abschnitten desselben sich mehr Leukocyten ansammeln als in den übrigen Gefäßbezirken.

Demgemäß äußert sich die Reizwirkung pathologischer Faktoren auf die farblosen Blutelemente vor allem in einer gesteigerten Proliferation der Lymphocyten. Bei mehr andauernder oder intensiverer Einwirkung des pathologischen Prinzipes dehnt sich die Hyperplasie allmählich auf die leukocyitären Elemente aus, die Lymphämie geht zuerst in eine gemischte Leukämie über, und sodann kann sich eine echte Myelämie ausbilden. Von diesem Gesichtspunkte aus bietet die Evolution der Veränderungen in der Zusammensetzung der farblosen Blutzellen, wie sie in den beiden Fällen von Hirschlaff²⁾ beobachtet wurde, ein großes Interesse dar. In dem ersten Falle betrug die Anzahl der uninukleären Zellen 90 p. c., am Tage vor dem Tode hingegen bloß 40 p. c., und die der multinukleären Leukocyten 60 p. c. der Gesamtzahl der farblosen Blutkörperchen. Im andern Falle erreichte die Anzahl der einkernigen Zellen anfänglich 90 p. C., während sie kurz vor dem Tode 25 p. c. und die Zahl der vielkernigen Zellen 75 p. c. betrug.

Wenn bei der sog. myeloiden Leukämie verhältnismäßig viel einkernige neutrophile Leukocyten im Blute gefunden werden, so kommt es daher, daß bei der gesteigerten Pro-

¹⁾ Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.

²⁾ Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 62.

liferationstätigkeit der Leukocyten die jungen Formen vorherrschen müssen, welche bei diesem Vorgang keine Zeit gewinnen zu altern, d. h. sich in vielkernige Zellen umzuwandeln. Indes erblicken viele Autoren in dem Auftreten von uninukleären neutrophilen Leukocyten ein Anzeichen für die Affektion des Knochenmarkes, welche die Bluterkrankung selbst bedingen soll, wobei sie die genannten Zellen mit den analogen Zellen des Knochenmarkes (den Myelocyten) identifizieren.

Ehrlich, welcher der Meinung ist, daß die Lymphocyten ausschließlich von den Lymphdrüsen und die Leukocyten vom Knochenmark produziert werden, teilt demgemäß die Leukämie in eine lymphatische und eine myelogene ein. Die erstere (Lymphämie) soll nach Ehrlichs Ansicht durch eine Affektion der Lymphdrüsen, die letztere (Myelämie) durch eine Affektion des Knochenmarkes zustande kommen.

Angesichts der Tatsache, daß nicht selten Fälle von Lymphämie ohne merkbare Lymphdrüsenveränderungen angetroffen werden, hat Pinkus¹⁾, ein Schüler von Ehrlich, dessen Lehre ein wenig modifiziert. Pinkus schließt sich der Meinung von Arnold und Pappenheim, daß auch das Knochenmark Lymphocyten zu produzieren vermag, an und kommt zu dem Schluß, daß die Lymphämie nicht ausschließlich durch eine Alteration der Lymphdrüsen hervorgerufen wird, sondern in gleicher Weise wie die myeloide Leukämie durch eine Erkrankung des Knochenmarkes bedingt sein kann. Der Unterschied soll nur von der Natur der Knochenmarksveränderungen abhängen. Während die Lymphämie ihren Ursprung der lymphadenoiden Degeneration des Knochenmarkes verdankt, soll die Myelämie durch die myeloide Metaplasie desselben verursacht werden.

Die Pinkussche Modifikation der Ehrlichschen Lehre bildet offenbar bereits einen direkten Übergang von dieser zu den Anschauungen Neumanns, Pappenheims, Walz' und anderer, welche jede Leukämie für myelogen halten. Walz²⁾ unterscheidet eine Lymphocytenleukämie, welche durch die lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarkes, und eine Myelo-

¹⁾ Ehrlich und Pinkus, Die Leukämie. Wien 1901.

²⁾ Arbeiten aus dem pathol.-anatom. Institut zu Tübingen, 1899.

cytenleukämie, welche durch die myeloide Umwandlung desselben bedingt ist. Pappenheim¹⁾ scheidet noch eine besondere Leukämieform aus, nämlich die splenoide, bei welcher im Blute viel Leukocyten mit ungranuliertem Protoplasma cirkulieren. Dieser Leukämieform soll, wie Pappenheim sich ausdrückt, eine „splenoide“ Metaplasie des Knochenmarks entsprechen.

Wir sehen demnach, daß die Lehre von der Pathogenese der Leukämie seit ihrer Entstehung beträchtliche Wandlungen erfahren hat. Während man früher den leukämischen Zustand des Blutes mit hyperplastischen Erkrankungen der Lymphdrüsen und der Milz in Zusammenhang brachte, wird jetzt alles ausschließlich durch die Affektion des Knochenmarkes erklärt. Wir haben bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß die Häufigkeit der Knochenmarksaffektion bei Leukämie noch nicht für das Vorhandensein eines Kausalkonnexes zwischen dieser Erscheinung und der Zunahme der weißen Blutkörperchen spricht, und daß die Häufigkeit ihres Auftretens in den Grundsätzen der pathologischen Trias ihre ausreichende Erklärung findet. Wir konnten nicht umhin, die Tatsache zu betonen, daß das Vorkommen von Leukämiefällen mit normalem Knochenmarkbefund jeglichen Gedanken an eine pathogenetische Rolle dieses Gewebes bei der Entwicklung der genannten Krankheit ausschließt. Ebenso wenig spricht zugunsten eines kausalen Zusammenhanges zwischen dem Verhalten des Knochenmarks und der leukämischen Blutzusammensetzung der Hinweis darauf, daß bei der myeloiden Leukämie im Blute uninukleäre neutrophile Leukocyten angetroffen werden, die mit den Myelocyten des Knochenmarkes identisch sein und daß diese Blutzellen bei der Leukämie allein vorkommen sollen. Erstens ist es überaus schwierig, die Identität der im leukämischen Blute vorhandenen uninukleären neutrophilen Leukocyten und der Myelocyten des Knochenmarkes nachzuweisen. Die äußere Form und das Verhalten Farbstoffen gegenüber charakterisieren noch lange nicht die gesamte biologische Natur der Zelle. Zweitens ist hinzuzufügen, daß die einkernigen neutrophilen

¹⁾ a. a. O.

Leukocyten im Blute nicht bei der Leukämie allein gefunden werden. Engel¹⁾ konstatierte sie bei der Diphtherie, Strauß und Rohnstein²⁾ bei septischen Erkrankungen. Wir selbst hatten wiederholt Gelegenheit, ihre Anwesenheit im Blute bei Malaria nachzuweisen.

Wenn die uninukleären neutrophilen Leukocyten in besonders großer Anzahl bei der sog. myeloiden Leukämie angetroffen werden, so ist das leicht dadurch zu erklären, daß bei dieser eine gesteigerte Proliferation der Leukocyten stattfindet, weswegen im Blute viele junge Zellen cirkulieren, die ihren Reifezustand noch nicht erreicht haben. Die Anwesenheit dieser Zellen ist nicht im mindesten durch die myeloide Hyperplasie des Knochenmarkes bedingt, denn sonst müßte die sog. myelogene Leukämie eine sehr häufige Erkrankung sein. Indes stößt man, wie unsere oben angeführten Untersuchungen ergaben, bei außerordentlich vielen und bei den verschiedenartigsten Krankheiten auf myelocytisches Knochenmark, ohne daß es mit Myelämie vergesellschaftet wäre.

Indem wir uns zur Betrachtung der im Knochenmark bei der Leukämie zu findenden pathologisch-anatomischen Veränderungen wenden, muß vor allen Dingen betont werden, daß diese Veränderungen sich in nichts von denjenigen unterscheiden, welche bei jeglichen anderen Krankheiten, darunter auch bei den Bluterkrankungen, beobachtet werden. Wir haben bereits Gelegenheit gehabt zu erwähnen, daß Litten bei perniziöser Anämie im Knochenmark Veränderungen gefunden hat, die mit den bei der myelogenen Leukämie vorkommenden vollkommen identisch waren. Andererseits versucht Walz³⁾ zwischen den Veränderungen des Knochenmarks bei Anämien und denen bei Leukämie eine Grenze zu ziehen. Bei den Anämien, so meint der genannte Autor, geht das gelbe Mark der Röhrenknochen in normales rotes über, d. h. in dasjenige, welches gewöhnlich in den Röhrenknochen gefunden zu werden pflegt. Bei der Leukämie hingegen geht entweder eine lymphoide Hyperplasie oder eine myeloide Umwandlung des

¹⁾ Zit. nach Grawitz.

²⁾ u. ³⁾ a. a. O.

Knochenmarkes vor sich, und zwar entsprechend der lymphatischen oder myeloiden Form dieser Erkrankung.

Die von Walz durchgeführte Abgrenzung der Knochenmarksveränderungen beruht auf keinen prinzipiellen Differenzen. Das Ganze läßt sich im Grunde genommen auf den quantitativen Unterschied zwischen den lymphocytären und leukocytären Elementen zurückführen. Für jedes lymphoide Organ existiert ein bestimmtes quantitatives Verhältnis zwischen den genannten beiden Zellarten. In den Lymphdrüsen finden sich hauptsächlich Lymphocyten und verhältnismäßig wenig uninukleäre Leukocyten. In der Milz prävalieren die Lymphocyten in den Malpighischen Körperchen, während in der Pulpa ein großer Teil der Zellen aus uninukleären Leukocyten besteht. Im Knochenmark sind außer den Lymphocyten und einkernigen Leukocyten noch Leukocyten mit granuliertem Protoplasma (Granulocyten) vorhanden. Die letzteren bilden übrigens nicht etwa eine ausschließliche Besonderheit des Knochenmarks. Pappenheim¹⁾ spricht sich dahin aus, daß die Granulocyten auch in der Milz und in den Lymphdrüsen angetroffen werden, dabei nicht nur unter pathologischen, sondern auch unter normalen Verhältnissen. Fränkel und Japha²⁾ fanden Myelocyten in den Lymphdrüsen eines an Scharlach verstorbenen Kindes. Engel³⁾ gelang es, Myelocyten in der Milz aufzufinden.

Von großem Interesse ist die Frage, in welchem Verhältnis die granulierten und ungranulierten Leukocyten zueinander stehen. Nach Naegelis⁴⁾ Ansicht repräsentieren die ungranulierten Leukocyten das Vorläuferstadium der Myelocyten und der anderen Knochenmarkszellen. Demgemäß nennt er sie auch Myeloblasten. Ehrlich schreibt den verschiedenen Leukocytenarten, den granulierten wie den ungranulierten, eine vollkommene morphologische Selbständigkeit zu und leugnet entschieden die Möglichkeit des Überganges einer Leukocytenart in die andere. Die Ehrlichsche Anschauung wird von

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 159 und 160.

²⁾ Zit. nach Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 30.

³⁾ Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1897.

⁴⁾ Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1900, No. 18.

vielen Autoren widerlegt. So weist Klein¹⁾ nach, daß die eosinophilen Leukocyten sich aus den zur Reife kommenden neutrophilen Zellen bilden. Hirschfeld²⁾ fand im Knochenmarke Zellen, in welchen nur ein unbedeutender Teil des Protoplasmas granuliert war. Arnold³⁾ hält es für unmöglich, die Knochenmarkszellen auf Grund des Charakters ihrer Granula zu klassifizieren, da er einerseits gleichartige Körnung in verschiedenartigen Zellen, andererseits verschiedenartige Granula in einer und derselben Zelle zu sehen Gelegenheit hatte. Die soeben zitierten Angaben beweisen, daß die Körnung der Leukocyten nicht zu den Erscheinungen morphologischer Natur gehören, und es taucht unwillkürlich der Gedanke auf, ob nicht die Granula eher von dem physiologischen als von dem morphologischen Zustand der Zelle zeugen.

Demnach kommen die Anschauungen von Naegeli der Wahrheit am nächsten. Wir hätten also im Blute bloß zwei morphologisch selbständige und gegeneinander scharf abgegrenzte Zellarten zu unterscheiden: Lymphocyten und Leukocyten. Diesen entsprechend sind in den lymphoiden Organen zweierlei Zellen zu unterscheiden: lymphocytenähnliche und leukocytenähnliche. Wir sagen „ähnliche“ deswegen, weil wir nicht glauben, daß die Lymphocyten und Leukocyten des Blutes mit den entsprechenden Zellen der lymphoiden Organe identisch wären. In dieser Hinsicht teilen wir rückhaltlos die Ansicht von Pappenheim, welcher es für nötig findet, „histiogene“ und „hämatogene“ Lymphocyten zu unterscheiden.

Wenn die parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe mit den farblosen Blutzellen identisch wären, so würde jegliche Hyperplasie dieser Organe unbedingt mit einer beträchtlichen Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen einhergehen, und da die lymphoiden Organe recht häufig in Mitleidenschaft gezogen werden, so müßte die Leukämie eine unumgängliche Begleiterscheinung sehr vieler und verschiedenartiger Krank-

¹⁾ Zentralblatt für innere Medizin, 1899, No. 4 und 5.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 153.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 140.

heiten bilden. In der Wirklichkeit jedoch ist dies nicht der Fall, denn die Leukämie ist immerhin eine durchaus nicht häufige Erkrankung. Mitunter tritt sie nach dem Überstehen einer Infektionskrankheit auf. Als Beispiel führen wir den von Dr. W. Petroff¹⁾ vor kurzem veröffentlichten Fall von akuter Leukämie nach Abdominaltyphus an. In derlei Fällen gehört das Auftreten von leukämischen Blutveränderungen zu den Erscheinungen derselben Natur, wie die Bindegewebswucherung in den parenchymatösen Organen nach Ablauf von Infektionskrankheiten bzw. zu den Erscheinungen, die in das dritte Stadium der pathologischen Trias fallen. Ziehen wir in Betracht, daß die Hyperplasie der parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe den Inhalt des zweiten Stadiums der Trias ausmacht, so ist es klar, daß die Zeitpunkte für das Befallenwerden dieser Zellen und der farblosen Blutzellen durchaus nicht koinzidieren, sondern im Gegenteil voneinander scharf geschieden sind. Dieser Umstand spricht gegen die Identität der genannten zelligen Elemente und weist außerdem darauf hin, daß in ihrer biologischen Dignität mehr weniger tiefgreifende Unterschiede vorhanden sind.

Wir kommen nun auf die Veränderungen des Knochenmarks bei der Leukämie zurück. Vor allen Dingen muß bemerkt werden, daß bei dieser Erkrankung, genau so wie bei anderen Krankheiten, dreierlei Vorgänge angetroffen werden: 1. lymphoide Degeneration (lymphocytisches Mark), 2. gemischtes Mark und 3. myeloide Umwandlung (myelocytisches Mark). Es fragt sich nun, wieso kommt es, daß in dem einen Falle diese, im andern jene Veränderungen im Knochenmark sich einstellen? Nach allen unseren Darlegungen ist die Antwort auf diese Frage nicht schwer zu finden. Es ist einleuchtend, daß, falls im Blute ein pathologisches Agens zirkuliert und es mit sämtlichen Zellen der lymphoiden Organe in Berührung kommt, die Reaktion darauf natürlicherweise am ehesten seitens der höher organisierten Zellen eintreten muß. Im Knochenmark sowie in den übrigen lymphoiden Organen besteht das Parenchym, wie wir wissen, aus zweierlei Zellen:

¹⁾ Bolnitschnaja Gazeta Botkina, 1902, No. 36 und 37.

aus lymphocytenähnlichen und aus leukocytenähnlichen. Nach Analogie mit den korrespondierenden Zellarten des Blutes ist anzunehmen, daß im Vergleich mit den leukocytenähnlichen Zellen die lymphocytenähnlichen Elemente morphologische Gebilde höherer Ordnung sind. Deswegen werden auch diese früher als jene in den hyperplastischen Prozeß hereinbezogen, mit anderen Worten: das im Knochenmark zwischen den lymphocytenähnlichen und den leukocytenähnlichen Zellen normalerweise vorhandene quantitative Verhältnis wird zugunsten der ersteren modifiziert. Daraus resultiert ein lymphocytisches Knochenmark. Nimmt die Intensität oder die Einwirkungsdauer des pathologischen Faktors zu, so dehnt sich der hyperplastische Prozeß allmählich auch auf die leukocytenähnlichen Zellen aus. Die Veränderungen im Knochenmark beginnen einen gemischten Charakter anzunehmen, wobei natürlich das normale quantitative Verhältnis zwischen den leukocyten- und lymphocytenähnlichen Zellen sich wieder etablieren kann. Im letzteren Falle resultiert ein hyperplasiertes, normal-lymphoides Knochenmark, welches Walz aus irgendwelchen Gründen als besonders charakteristisch für die perniciöse Anämie betrachtet. Steigt die Einwirkung des pathologischen Agens noch weiter an, so beginnt die Hyperplasie der leukocytenähnlichen Zellen zu prävalieren, und das gemischte Knochenmark geht nach und nach in ein myelocytisches über.

Wir sehen also, daß zwischen den beschriebenen drei Typen von Knochenmarksveränderungen kein spezifischer Unterschied existiert. Da ein jeder von ihnen bei den verschiedenartigsten Erkrankungen angetroffen werden und da andererseits bei einer jeden Krankheit irgend ein beliebiger Typus sich ausbilden kann, so folgt hieraus, daß bei dem Auftreten dieser oder jener Knochenmarksveränderungen nicht so sehr die Spezifität des ätiologischen Faktors, als vielmehr die Dauer und der Intensitätsgrad seiner Einwirkung eine entscheidende Rolle spielt.

Dieser Satz führt mit zwingender Konsequenz zu der Überzeugung, daß die Veränderungen des Knochenmarkes bei der Leukämie nichts für diese Krankheit Spezifisches darstellen.

Nicht allein das: diese Veränderungen, sowie die Veränderungen des Knochenmarkes bei verschiedenen anderen Erkrankungen repräsentieren nichts für das Knochenmark selbst Spezifisches. Daß dem so ist, davon überzeugt uns das Studium der bei verschiedenen Affektionen in der Milz vor sich gehenden Veränderungen. In diesem Organ wird dieselbe Reihenfolge in dem Befallenwerden der parenchymatösen Zellen beobachtet wie im Knochenmarke. In der Milz prävalieren bekanntlich die lymphocytenähnlichen Zellen in den Malpighischen Körperchen, während der Hauptbestandteil der Pulpa sich aus leukocytenähnlichen Zellen zusammensetzt. Die Gebiete dieser und jener Zellen sind demgemäß streng gegeneinander abgegrenzt, obwohl in den Malpighischen Körperchen eine gewisse Anzahl von leukocytenähnlichen Zellen vorhanden ist, und in der Pulpa auch lymphocytenähnliche Zellen angetroffen werden.

Das Bild der Milzveränderungen bei Infektionskrankheiten zeichnet sich nicht durch Gleichförmigkeit aus. Bald finden wir Hyperplasie der Malpighischen Körperchen, bald wieder Abnahme der Follikel an Zahl und Umfang. Allem Anscheine nach hyperplasieren am frühesten die Follikel bzw. die lymphocytenähnlichen Zellen. Daraus resultieren Veränderungen, welche dem lymphocytischen Knochenmarke, d. h. seiner lymphoiden Degeneration entsprechen. Mit dem Übergreifen des hyperplastischen Prozesses auf die leukocytenähnlichen Zellen beginnen die Grenzen zwischen der Pulpa und den Follikeln sich zu verwischen, da in den letzteren die Zahl der eben genannten Zellen beträchtlich anwächst. Es entwickelt sich nun ein gemischtes Bild, das dem gemischten Knochenmark vollkommen analog ist.

Die von uns angenommene Aufeinanderfolge in dem Befallenwerden der parenchymatösen Zellen der Milz findet ihre Bestätigung und Bekräftigung in dem Umstande, daß man in der Milz nach Infektionskrankheiten gleichzeitig mit vergrößerten Malpighischen Körperchen häufig auch auf Körperchen stößt, welche so sehr verkleinert sind, daß sie bloß aus einigen konzentrischen Reihen von lymphocytenähnlichen Zellen bestehen. Dasselbe wird auch bei experimentellen Infektionen

vermerkt. Dominici¹⁾ infizierte Tiere mit Typhus, wobei er die Milzfollikel je nach dem Zeitpunkte der Untersuchung bald vergrößert, bald verkleinert fand. Van der Stricht²⁾ erklärt mit vollem Recht die Verkleinerung der Follikel durch die Wucherung der uninukleären Leukocyten, d. h. der leukocyten-ähnlichen Zellen.

In der Milz werden bisweilen Vorgänge beobachtet, welche der myeloiden Metaplasie des Knochenmarkes analog sind. Als Dominici seine Versuchstiere lange Zeit hindurch infizierte, gelang es ihm, in der Milz das Auftreten von myeloidem Gewebe zu konstatieren. Außerdem fand Hirschfeld³⁾ bei sehr vielen Infektionskrankheiten myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. „Nicht immer findet man“, sagt Hirschfeld, „die myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen bei den genannten Infektionskrankheiten, und wo sie vorhanden ist, kann sie sehr verschieden stark ausgebildet sein. Es kommt offenbar auf die Art, Dauer und Schwere der Infektion, sowie auf die Reaktionskraft des befallenen Individuums an.“

In bezug auf die Milz müssen wir dasselbe wiederholen, was wir gelegentlich der Besprechung der Knochenmarksveränderungen gesagt haben. Kein einziger der eben beschriebenen Typen der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Milzparenchym ist nämlich für irgendwelche Krankheit spezifisch. Ein jeder von ihnen kann bei vielen Erkrankungen vorkommen. Andererseits wieder kann bei einer jeden Erkrankung irgendein beliebiger Typus der erwähnten Veränderungen angetroffen werden. Als die Hauptmomente, welche für das Auftreten dieser oder jener Veränderungen im Milzparenchym bestimmend sind, haben die Dauer und der Intensitätsgrad der Einwirkung des pathologischen Faktors zu gelten.

Die Entwicklung von myeloidem Gewebe in Milz und Lymphdrüsen, die bei der sog. myeloiden Leukämie zur Beobachtung kommt, darf demnach keineswegs etwa als eine meta-

¹⁾ Archives de Médecine expériment., 1900, No. 6.

²⁾ Zit. nach Dominici.

³⁾ a. a. O.

statische Erscheinung seitens des myeloid metaplasiierten Knochenmarkes angesehen werden. Sie ist eine vollkommen selbstständige Erscheinung, bedingt durch dieselbe Ursache, welche auch die myeloide Umwandlung des Knochenmarkes hervorruft.

Mit obigen Darlegungen ist alles das erschöpft, was wir über die Pathogenese der Leukämie zu sagen hatten. Wir glauben genügend klargelegt zu haben, daß bei der Leukämie zwischen dem hyperplastischen Zustand des Knochenmarks und der übrigen lymphoiden Organe einerseits und der Zunahme der Zahl der farblosen Blutkörperchen andererseits kein kausales Abhängigkeitsverhältnis existiert. Hier kann nur von einem Zusammenhange in bezug auf zeitliche Folge die Rede sein, wobei betont werden muß, daß die Hyperplasie der lymphoiden Organe, darunter auch die des Knochenmarkes, der innerhalb der Blutbahn sich abspielenden Proliferation der farblosen Blutelemente voraufliegt.

Schlußbetrachtung.

Am Schlusse des vorliegenden Aufsatzes halten wir es für angebracht, das zu Anfang desselben Gesagte in die Erinnerung zurückzurufen. Wir haben darauf hingewiesen, es sei logisch undenkbar, daß sämtliche Veränderungen des Blutes bei Erkrankungen desselben einzig und allein durch den pathologischen Zustand der sog. blutbildenden Organe und insbesondere des Knochenmarkes bedingt wären, da das pathologische Agens im Momente seines Eindringens in den Organismus eine gewisse Menge von reifen Blutzellen vorfindet, welche darauf notgedrungen reagieren müssen. Es stellte sich sodann die Notwendigkeit heraus, die Natur dieser Reaktion klarzulegen, damit es so an die Hand gegeben sei, im klinischen Bilde der Bluterkrankungen diejenigen Vorgänge, welche der primären Affektion der Blutzellen ihre Entstehung verdanken, und diejenigen Veränderungen derselben, welche mit den Prozessen in den blutbildenden Organen zusammenhängen, streng gegeneinander abgrenzen zu können. Von dem Satze ausgehend, daß das Blut ein Organ ist, suchten wir zu bestimmen, inwiefern bei der primären Affektion der zelligen Blutelemente die

Folgenreihe und die Form der Zellaffektion statthat, welche wir für sämtliche parenchymatöse Organe gefunden und unter der Bezeichnung „pathologische Trias“ formuliert haben. Wir konnten uns dabei überzeugen, daß es mit Hilfe der der pathologischen Trias zugrunde liegenden Prinzipien gelingt, für fast alle bei den Bluterkrankungen zur Beobachtung kommende Erscheinungen eine vortreffliche und sehr natürliche, ungezwungene Erklärung zu finden. Demnach bleibt für die problematische Rolle der sog. blutbildenden Organe nur sehr wenig übrig. Wir suchten diese Rolle klarzulegen und kamen zu dem Schluß, daß sie sich bloß in der kompensatorischen Tätigkeit des Knochenmarkes äußert. Diese besteht in einer gesteigerten Produktion von kernhaltigen roten Blutkörperchen, wobei sie eine besonders hohe Entwicklung bei denjenigen klinischen Formen von Bluterkrankungen erreicht, welche mit hochgradigen Störungen von seiten der Erythrocyten einhergehen, d. h. bei der perniziösen Anämie. Es versteht sich von selbst, daß die erwähnte kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarkes nachlassen muß, je mehr man sich der Leukämie nähert, wo der parenchymatöse Prozeß im Blute bereits mehr oder weniger abgeschlossen ist und wo die Proliferation der farblosen Blutzellen, d. h. die den interstitiellen Vorgängen analoge Erscheinung, in den Vordergrund tritt. Was die bei den Bluterkrankungen zur Beobachtung kommende Hyperplasie der kein Hämoglobin enthaltenden Knochenmarkszellen betrifft, so ist sie durch die unmittelbare Einwirkung desselben pathologischen Faktors bedingt, welcher die Erkrankung der Blutzellen selbst verursacht, und darf nicht mit den Veränderungen des Knochenmarkes infolge seiner kompensatorischen Tätigkeit zusammengeworfen werden.