

## XVI.

**Beiträge zur Kenntnis der Leukämie.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich.)

Von

Dr. E. Fabian,	Dr. O. Naegeli,	Dr. P. Schatiloff,
früher I. Assistent des	Privatdozent in	Privatdozent aus
Pathologischen	Zürich.	Charkow.
Instituts Zürich.		

Es ist eine bekannte, vielfach als empfindlicher Mangel erwähnte Tatsache, daß die feinere pathologische Anatomie der Blutkrankheiten noch nicht genügend untersucht worden ist; insbesondere war man bis in die letzte Zeit ganz ungenügend unterrichtet über das Zustandekommen und die Zusammensetzung leukämischer Formationen in den verschiedenen Organen. Genauere Kenntnisse konnten erst erworben werden, als es gelang, mit den neuen Färbemethoden die verschiedenen Zellarten, insbesondere auch die Myelocyten im Gewebe, zur Darstellung zu bringen. Solche Untersuchungen mußten ganz besonders verlangt werden, um einen neuen Einblick zu erhalten in der Frage, ob der von Ehrlich behauptete Gegensatz zwischen lymphatischem und myeloidischem Gewebe tatsächlich vorhanden sei.

Von diesen Gesichtspunkten aus haben wir seit mehreren Jahren eingehende Untersuchungen der Organe bei allen Blutkrankheiten vorgenommen. Mittlerweile sind auch die gleichen Probleme von Sternberg<sup>1)</sup> und in letzter Zeit von Erich Meyer und Heineke<sup>2)</sup> studiert worden.

Unsere prinzipielle Übereinstimmung mit der zuletzt erwähnten Arbeit erscheint uns um so wichtiger, als unsere Untersuchungen vollkommen unabhängig vorgenommen und bereits im März 1906, wenigstens für die Fälle H. (2), B. (3), U. (4), K. (9), H. (10), abgeschlossen waren. So konnte denn das Prinzipielle der Ergebnisse bereits in dem Lehrbuche von Naegeli<sup>3)</sup> gleichzeitig mit der Arbeit von Erich Meyer und Heineke im

<sup>1)</sup> C. Sternberg, Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates, Lubarsch-Ostertag 1903. II.

<sup>2)</sup> E. Meyer u. A. Heineke. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 88, 1907.

<sup>3)</sup> Naegeli, Blutdiagnostik und Blutkrankheiten, Leipzig 1907.

Drucke erscheinen. Wir erwähnen dies nicht aus Prioritätsansprüchen, sondern nur deshalb, weil uns wichtig erscheint, daß die gleichen Tatsachen von verschiedenen Autoren unabhängig gefunden worden sind, wodurch natürlich die Sicherheit der Ergebnisse bedeutend erhöht ist.

Besonderes aktuelles Interesse hat dann ferner die von Sternberg bestrittene Frage der Einheitlichkeit der lymphatischen Leukämie, die auf seine Anregung hin in der jüngsten Literatur schon eine weitere Bearbeitung erfahren hat. Obwohl uns für die vorliegende<sup>1)</sup> Untersuchung keiner der von ihm als „Leukosarkomatose“ bezeichneten Fälle zur Verfügung stand, hatten wir an unserem Material doch reichlich Gelegenheit, die in Betracht kommenden Punkte auf ihre Gültigkeit hin zu prüfen:

Wir beginnen mit der Wiedergabe der Protokolle<sup>2)</sup>.

Zunächst wollen wir ein paar Bemerkungen über die von uns benutzte Technik der Granulafixierung und Granulaschnittfärbung vorausschicken. Es wird ihr unseres Erachtens noch immer nicht die ihr gebührende Bedeutung zuerkannt; es müssen aber ohne sie angestellte histologische Untersuchungen über Blutkrankheiten als unvollkommen bezeichnet werden.

Angaben über Granulafärbungen im Schnitte liegen vor von Arnold, Sternberg, Schridde, Helly, Zieler, Assmann und Naegeli-Fischer.

Wir haben uns hier vornehmlich an die Angaben von Arnold, Sternberg, Schridde und Helly gehalten. Die besten Resultate erzielten wir bei Fixierung mittels des Orthschen Gemisches und bei Färbung mit Triacid und May-Grünwald. Möglichst frühe Fixierung der Gewebe nach dem Tode halten wir für das wesentlichste Erfordernis zum Zustandekommen einer brauchbaren Granulafärbung, wenigstens haben wir in dem Falle K. (9), in dem die Sektion ausnahmsweise schon 2½ Stunden post mortem ausgeführt werden konnte, die Granula (bei Fixierung mit Pikrin-Sublimat) ganz besonders leicht und schön darstellen können; die Färbung gelang hier selbst Ungeübten stets beim ersten Versuche, während sonst, wie wir betonen müssen, im allgemeinen eine große Übung für diese so einfach scheinende Technik notwendig ist. Außerdem ist es sehr wichtig, den Schnitt vor der Entwässerung in Alkohol mög-

<sup>1)</sup> Unter Naegelis Leitung wurden von Fischer zwei Fälle groß-zelliger lymphatischer Leukämie (Sternbergs Leukosarkomatose) bearbeitet, Fabian untersuchte einen entsprechenden Fall von Chlorom.

<sup>2)</sup> Krankengeschichte und Sektionsprotokoll sind stets stark verkürzt wiedergegeben.

lichst sorgfältig mit Fließpapier abzutrocknen, um ihn rasch durch den Alkohol ziehen zu können. Die Dauer der Färbung betrug bei Triacid  $\frac{1}{4}$  bis höchstens 1 Minute, bei May-Grünwald in konzentrierter Lösung bis zu 10 Minuten, in mäßig verdünnter Lösung bis zu 2 Stunden.

Für Plasmazellen haben wir mit Alkohol fixiert und mit Pappenheims Methylgrün-Pyronin und Unnas polychromem Methylenblau gefärbt. Wir müssen darauf aufmerksam machen, daß nach mancherlei Erfahrungen die Unterscheidung zwischen Plasmazellen und neutrophilen Myelocyten im Schnitt bei den gewöhnlichen Färbungen, ja, sogar noch bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin die allergrößten Schwierigkeiten machen kann, und daß in allen solchen Fällen eine Verwechslung nur durch Darstellung der neutrophilen Granula verhütet werden kann. Ebenso hält es zuweilen recht schwer, Plasmazellen und Erythroblasten voneinander zu unterscheiden, eine Schwierigkeit, auf die schon Pappenheim für den Fall von Myelom bzw. Erythroblastom, den Ribbert beschrieb, hingewiesen hat. Der Befund großer, ein- und blaßkerniger protoplasmareicher Zellen bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin usw. darf nicht ohne weiteres auf Myelozyten bezogen werden; es kommen dafür in Lymphdrüsen unter Umständen (Sinuskatarrh) außer den Plasmazellen auch noch die Lymphgefäßendothelien in Betracht.

Für die Überlassung von Krankengeschichten sind wir den Direktoren der medizinischen Klinik in Zürich, Herrn Prof. Eichhorst, und der Kinderklinik in Zürich, Herrn Prof. Wyß (ihm auch für Überlassung des Sektionsprotokolls), sowie Herrn Dr. Schwarz, Zürich, zu großem Danke verpflichtet.

## A. Lymphatische Leukämien.

### 1. Krankengeschichte (Dr. Schwarz, Zürich).

Herr R., 56 Jahre. Wegen seiner hamsterartig vorspringenden Ohrspeicheldrüsen seit langen Jahren bei Verwandten und Freunden bekannt.

Erstmalige Entdeckung der Leukämie durch Dr. Schwarz (Zürich) am 18. Juni 1899: Milzschwellung mit palpablem Rande, Schwellung zerstreuter, isolierter Lymphdrüsen (bis pflaumengroß) zervikal, submandibular, supraklavikular. Deutliche, wenn auch noch recht geringe Vermehrung der weißen Blutzellen, große und kleine (keine Zählung). Hämoglobin 75 %.

Ernährungszustand gut bis vor etwa zwei Jahren. Stetige Zunahme des Milztumors, so daß dieser schließlich am rechten Beckenkamm palpabel wird. Auch kubitale, aber keine inguinalen Lymphdrüsen fühlbar. Hinzutritt leichter Leberschwellung.

Immer stärkere Vermehrung der weißen Blutzellen, schließlich 1:39 Erythrocyten. Genaue Zählung und Klassifikation: 2. Oktober 1906 durch Dr. Liermberger in Levico (Tirol).

Hgb. (Fleischl) . . . 60 %,  
Erythrocyten: . . . 4 505 000,

Leukocyten: . . . 115 900.  
L : E = 1 : 39, Färbeindex : 0,66.

	%	absolut
Polymorphkernige neutrophile Leukocyten . . . . .	1,47	1 703
„ „ eosinophile „ . . . . .	0,11	127
Lymphocyten (kleine und mittelgroße) . . . . .	98,29	113 920
Große uninukleäre Leukocyten } . . . . .	0,11	127
Große Übergangsformen (Ehrlich) }		
Mastzellen . . . . .	0,02	23

Rote Blutzellen in Form und Größe ziemlich gleich. Färbung etwas vermindert. Hin und wieder eine polychromatische Zelle. Keine Erythroblasten.

Interkurrente Erscheinungen: wiederholt phlegmonöse Entzündung der bis in letzter Zeit sehr hypertrophischen Tonsillen, so daß mehrmals die Eröffnung peritonsillärer Abszesse nötig wurde. — Zeitweise Neigung zu Epistaxis, jedoch nie profuser Weise. — Einmal Purpura haemorrhagica beider Beine. — Im Harn nie Eiweiß oder Zucker.

Erst in den letzten zwei Jahren langsame Abmagerung.

Angeblich seit Neujahr 1907 immer wieder rückfälliger Lungenkatarrh, aber leidliche Arbeitsfähigkeit bis 3. Mai 1907: Erscheinungen einer rechtsseitigen croupösen Pneumonie, die am 8. Mai auch auf die linke Lunge übergriff und sich am 11. Mai noch mit einer Perikarditis komplizierte. Ausgedehnte Hauteckchymosierung der Unterbauchgegend, Nasen- und Darmblutung, Thrombose der rechten Schenkelvene.

Exitus letalis 18. Mai 1907, morgens.

Privatsektion 18. Mai, nachmittags 4 Uhr (Dr. Fabian).

#### Protokoll.

Haut frei von Knötchen, sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Schädeldach unregelmäßig verdickt, die Verdickung betrifft vornehmlich die Diploë; Dicke 3—9 mm, davon bis 6 mm Diploë. Das Knochenmark unter der Sella turcica tiefrot, himbeergeléeartig.

In der Bauchhöhle liegt die Milz doppelhandbreit vor, ihr unterer Pol erreicht nahezu die Symphyse. Auf der Innenfläche des Manubrium sterni eine bohnen große Drüse mit stark gespannter Kapsel, auf dem Schnitt rötlich, zum Teil markig. Herzblut flüssig, dunkelschwarzrot, daneben blasse, graugelbliche bis weiße Speckhautgerinnsel. Herzklappen frei von Auflagerungen. Herzfleisch nahezu lehmfarben. In der Gegend der Thymus liegen etwa 10 über kirschgroße, weiche Lymphdrüsen, scharf voneinander abgegrenzt, auf dem Schnitt tiefrot; Thymusreste lassen sich nicht auffinden.

Milz: 36 : 20 : 8 cm, Kapsel grauweiß, zum Teil milchig verdickt; Konsistenz sehr fest, die Schnittfläche mit deutlichen Trabekeln, besonders

in den peripheren Partien; das übrige Gewebe vollkommen gleichartig rot, ohne jede Follikel; an einigen Stellen stecknadelkopf-, bis erbsengroße dunkle Herde, aus denen auf Druck rote Thromben herausquellen. Die Pulpa mit dem Messer mäßig abstreifbar. Die bronchialen Drüsen rechts kirschgroß, graurötlich, links bis pflaumengroß, in ihrer Mitte ein erbsengroßer, völlig verkalkter Knoten.

Leber: 31:24:10 cm, Serosa glatt, Schnittfläche hellgelb, mit völlig verwaschener Zeichnung, nur einzelne, etwa stecknadelkopfgroße, hellweiße, unscharf begrenzte Knötchen.

Tonsillen klein, nahezu geschrumpft; die rechte mit ein paar stecknadelkopfgroßen gelben Pfröpfen. Die Balgfollikel des Zungengrundes sehr stark geschwellt. Ösophagus mit deutlichen Follikeln.

Die supraklavikularen und zervikalen Drüsen bis bohngroß, ebenso die mesenterialen, auf dem Schnitt blaßgelblich, mit einem leichten rötlichen Schimmer. Die Axillardrüsen links bis pflaumengroß, auf dem Schnitt rot, gelbweiß gefleckt; rechts etwas kleiner. Längs der Bauch-aorta bis pflaumengroße, tiefrote miteinander ausgedehnt verwachsene, weiche, fast breiige Lymphdrüsen.

Das Knochenmark in der rechten Femurdiaphyse, in Lendenwirbelsäule, Sternum und Rippen dunkelrot, weich, auf Druck vorquellend, nahezu breiig.

Anatomische Diagnose: Leukämie mit Hyperplasie von Milz, Leber, Lymphdrüsen (zervikal, supraklavikular, mediastinal, bronchial, retroperitonäal, inguinal und axillar). Rotes Knochenmark in Femur, Sternum, Wirbelsäule und Rippen. Hämatom im linken Musculus rectus abdominis. Serofibrinöse Pericarditis. Pleuropneumonie des rechten Unterlappens. Serofibrinöse Pleuritis links. Chronische interstitielle Nephritis. Herz-dilatation.

Herzblut: Bouillonkultur: Fränkelsche Diplokokken.

Ausstrich (May-Grünwald): rote Blutkörperchen, daneben vorwiegend kleine Lymphozyten, einzelne neutrophile polymorphkernige Leukozyten, keine Myelozyten, keine eosinophilen oder Mastzellen, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Blutgerinnsel (Schnitt-Triacid): ganz dominierend kleine Lymphozyten, seltener rote Blutkörperchen und einzelne neutrophile Leukozyten.

#### Mikroskopischer Befund.

Knochenmark (Femurdiaphyse):

Abstrichpräparat (Triacid): dominierend Lymphozyten und rote Blutkörperchen, wenig kernhaltige, recht zahlreich neutrophile Myelozyten, selten eosinophile Myelozyten, scholliges Blutpigment. May-Grünwald: Mastzellen vereinzelt, eosinophile Myelozyten etwas zahlreicher, zum Teil mit basophiler Granulation, viele neutrophile Myelozyten mit violetter basophiler Jugendquote. Oft Myeloblasten, vereinzelt Megakariozyten. Methylgrün-Pyronin: Die meisten Myelozyten zeigen ein stark baso-

philes Protoplasma, zerstreut Plasmazellen vom großen Typus (deutlich vakuoläres Protoplasma, exzentrischer Kern, ein großer Nukleolus, zuweilen zweikernig).

Schnittpräparate (Giemsa, Triacid, May-Grünwald, Methylgrün-Pyronin): Zellmark, gewöhnlich mit Vorherrschen dicht gedrängter kleiner Lymphozyten, stellenweise reichlich eingestreut neutrophile Myelozyten; in einzelnen Partien neutrophile Myelozyten dominierend oder sogar ausschließlich vorhanden, eosinophile Myelozyten weit seltener, aber immerhin sehr schön, nicht selten Riesenzellen mit ganz abenteuerlichen Kernen. Rote Blutkörperchen vielfach sehr zahlreich. Die rein myeloischen Komplexe sind locker gebaut, die rein lymphatischen zeigen eng aneinander gedrängte Lymphozyten. Zahlreiche Pigmentzellen. Vereinzelt Mastzellen; vereinzelt Plasmazellen.

Lymphatisches Mark mit bedeutenden myeloischen Resten. Die Unterscheidung zwischen neutrophilen Myelozyten (mit stark basophiler Quote!) und Plasmazellen war im Schnittpräparate außerordentlich schwierig und eigentlich nur möglich durch Vergleich mit den Abstrichpräparaten. Ausschlaggebend war für uns das Nebeneinandervorkommen von typischen Plasmazellen und großen blaßkernigen Myelozyten, die man als lymphoblastische Plasmazellen hätte ansprechen müssen, und dann namentlich der Umstand, daß schon das Ausstrichpräparat die stark basophile Jugendquote der Myelozyten festgestellt hatte.

Milz: Abstrich: May-Grünwald und Triacid: massenhaft Lymphozyten, fast durchgehends kleine, selten etwas größere, ziemlich zahlreich neutrophile Leukozyten, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Methylgrün-Pyronin: massenhaft kleine Lymphozyten mit einem zentralen Nukleolus, sehr selten Plasmazellen mit deutlichem perinukleären Hof und einer deutlichen Nukleole, selten Lymphoidzellen mit etwas breitem Protoplasmasaum auf einer Seite und 3 Nukleolen.

Schnitt (Triacid, May-Grünwald, Methylgrün-Pyronin): Struktur verwischt, nur hier und da noch follikelähnliche Bildungen, Kapsel verdickt; große streifenförmige Bezirke mit viel Blut. Die ganze Milz von kleinen Lymphozyten erfüllt, starke Verdickung und Vermehrung des Bindegewebes, an einzelnen Stellen überaus viel scholliges Blutpigment; ziemlich viele neutrophile multinukleäre Zellen.

Lymphdrüsen: a) retroperitonäale (rote) Drüse. Abstrich (Triacid): massenhaft rote Blutkörperchen und ungefähr ebenso zahlreich kleine Lymphozyten, nicht selten multinukleäre neutrophile, vereinzelt neutrophile Myelozyten. Die Lymphozyten in der Größe sehr mäßig variierend, nicht selten kernhaltige rote (Normoblasten) mit karyorrhektischem Kern, keine eosinophilen Zellen. Methylgrün-Pyronin: viele kernhaltige rote zeigen deutliche Polychromasie.

Schnittpräparat (Haematoxylin-Eosin): Man findet außerordentlich ausgedehnte lymphatische Bildungen, die vielfach Lymphdrüsen ähnlich sehen, im retroperitonealen Fettgewebe. Da sichere Lymphdrüsenkapseln

nur selten vorkommen, handelt es sich wohl zur Hauptsache um Lymphomentwicklung im Fettgewebe, bzw. um Konfluenz von Lymphdrüsen, deren Umgebung außerordentlich stark von Blutungen und Lymphocytenhaufen durchsetzt ist. Sehr häufig sieht man noch einzelne Fettareolen. Das reichliche Bindegewebe ist auch ziemlich stark infiltriert. Die Blutungen sind vielfach zirkulär um Lymphomhaufen angeordnet. Die lymphatischen Wucherungen umgeben vollständig ein sympathisches Ganglion, und Nervenfasern sind darin vollkommen aufgegangen. Man überzeugt sich, daß die Wucherungen nahezu ausschließlich aus kleinen Lymphocyten bestehen.

In einem anderen Präparate erkennt man noch deutlich eine Lymphdrüse. Die Struktur ist aber außerordentlich verwischt, am deutlichsten sind noch die Randsinus, die sehr mit Blutkörperchen angefüllt sind, und die durch große Blutstraßen mit der gegenüberliegenden Seite in Verbindung stehen, so daß zwischen diesen Blutstraßen große Haufen kleiner Lymphocyten erhalten bleiben. Auch hier ist die Infiltration des anliegenden Fettgewebes ganz außerordentlich stark. Bei Triazid ganz selten ein eosinophiler Myelozyt und polynukleärer Leukozyt. Bei Methylgrün-Pyronin ab und zu Plasmazellen, im ganzen aber wenig.<sup>1)</sup>

b) (weiße) zervikale Drüse unterscheidet sich histologisch von der roten sofort dadurch, daß die großen Blutungen fehlen. Bei Triazid sehr vereinzelt eosinophile Myelozyten und polynukleäre Leukozyten. Die Lymphdrüsenstruktur aufgehoben. Man sieht kleine Herde kernhaltiger roter Blutkörperchen, deren Protoplasma sehr starke Polychromatophilie zeigt. Selten finden sich isolierte kernhaltige rote. Eine Beziehung zu Kapillaren scheint zu fehlen. Stellenweise reichlich scholliges Blutpigment. Methylgrün-Pyronin: nicht all zu selten Plasmazellen, zuweilen zweikernige, eine in Mitose.

Eine kleine, weiße Drüse erweist sich als scharf begrenzt; der Zwischenraum zwischen ihr und einer benachbarten Drüse nicht infiltriert. Diese Drüse enthält mehr polynukleäre Leukozyten, eosinophile und neutrophile.

Wieder andere Drüsen (axillare) zeigen sehr beträchtliche extrakapsuläre Wucherungen.

Für die weißen Drüsen bleibt es fraglich, ob die kernhaltigen roten Plasmazellen sind. (Cf. Ribberts Fall von Myelom, bzw. Erythroblastom, nach Pappenheim Plasmom).

Abstrich (May-Grünwald): sehr viele kleine Lymphocyten, hier und da kernhaltige rote, einzelne neutrophile polynukleäre, sehr wenig Mastzellen, manchmal Haufen von Fränkelschen Diplokokken.

Tonsille: fast ausschließlich kleine Lymphocyten.

<sup>1)</sup> Das infiltrative Wachstum war hier so stark, daß man versucht sein könnte, z. B. bei Vergleich mit Fall X (Sternberg, Über lymphatische Leukämie, l. c.) von Lymphosarkom zu sprechen.

Leber: interstitielle Lymphome; vorwiegend aus kleinen Lymphozyten zusammengesetzt; die Kapillaren nicht stark erweitert, enthalten viele rote Blutkörperchen und kleine Lymphozyten; einige große interstitielle Haufen, an anderen Stellen kleinere Häufchen, mit viel sklerotisiertem Bindegewebe. Sehr vereinzelt Plasmazellen.

Im Abstrich (Triacid): vorwiegend kleine Lymphozyten; isoliert, aber gar nicht selten neutrophile Leukozyten, keine kernhaltigen roten.

Niere: ein kleines lymphozytäres Infiltrat in der Rinde; eine kleine streifenförmige Blutung im Mark.

Gehirn: Leptomeningen und Dura mater o. B.

Myokard ohne Lymphome, das subepikardiale Fettgewebe in der Umgebung von Gefäßen mit Lymphozytenansammlungen mäßigen Grades.

Zusammenfassung: Höchst chronische (Dauer: 8 Jahre!), vorwiegend klein-, daneben nur mittelgroßzellige lymphatische Leukämie, lymphatisches Knochenmark mit bedeutenden myeloischen Resten. Lymphatische Milz mit ganz spärlichen Follikelresten, ziemlich starker Sklerosierung. Teils rote (stark hämorrhagische), teils weiße strukturlose Lymphdrüsen mit oft außerordentlich ausgedehnter extrakapsulärer Wucherung. Interstitielle Lymphome der Leber. Kleinste Lymphome der Niere. Kleines Lymphom im subepikardialen Fettgewebe. Myelo-Erythropoëse in Lymphdrüsen.

## 2.

H., älterer Mann, genaues Alter nicht zu ermitteln. Klinische Beobachtungen fehlen. Der Mann ist auf dem Transport ins Spital gestorben.

Sektion: 20. März 1906 (Dr. Fabian). Zahlreiche Kratzeffekte auf Brust und Bauch. Im Gehirn zahlreiche Blutpunkte. Mesenterialdrüsen blaß, etwa linsengroß. Herz groß. Aortenklappen leicht verdickt. Die hintere Klappe auf dem Schließungsrand mit sandkornartigen Wärzchen. Mitralis mit ganz feinen Auflagerungen auf der Schließungslinie. Herzmuskel etwas gelblich gefärbt. Die Wanddicke der einzelnen Herzhöhlen entsprechend. Bronchialdrüsen grau, etwas anthrakotisch. Milz  $19 \times 11 \times 4$ . Die Kapsel mit grauweißlichen umschriebenen Verdickungen. Schnittfläche mit sehr deutlichen Trabekeln, stellenweise deutliche Blutungen. Tonsillen leicht vergrößert. Die Balgfollikel der Zunge geschwellt. Die Zervikaldrüsen und Submaxillardrüsen beiderseits erbsen- bis bohnergroß, zu 10—15 miteinander verwachsen (nicht isoliert!), auf dem Schnitt homogen, markweiß bis gelblich, stellenweise mehr rötlich weich, schwammig bis walnußgroß. Iliakaldrüsen beiderseits geschwollen. Die Inguinaldrüsen von der gleichen Größe und der gleichen Beschaffenheit wie die Zervikaldrüsen. Axillardrüsen bis haselnußgroß. Kubitaldrüsen nicht zu fühlen. Trachea gerötet mit deutlichen Follikeln. Die Mediastinalen und trachealen Lymphdrüsen bis pflaumengroß. Leber groß. Schnittfläche blaß, rötlichgrau mit undeutlicher Zeichnung. In der



Peripherie bis stecknadelkopfgröße Knötchen. Mesenterialdrüsen bohnen- groß. Die portalen Drüsen bis walnußgroß, markweiß. Die Lymphdrüsen längs der Bauchaorta beiderseits bis Walnußgröße, weich, auf dem Schnitt hellweiß ohne Zeichnung. Ileum und Magen mit deutlicher Follikel- schwellung.

Anatomische Diagnose. Leukämie oder Pseudoleukämie mit Hyperplasie der zervikalen, supraklavikularen, axillaren, tracheobronchialen, mediastinalen, retroperitonealen, iliakalen, inguinalen und mesenterialen Lymphdrüsen, der Milz, der Follikel vom Magen und Darm, sowie der Leber, Leukozyteninfiltrate der Leber. Fibröse, adhäsive Pleuritis links. Pneumonie des linken Oberlappens teils in roter, teils in grauer Hepati- sation.

#### Mikroskopischer Befund.

Leber: Schon bei Betrachtung mit bloßem Auge fallen zahlreiche bis stecknadelkopfgröße bläuliche Flecken in dem roten Grunde auf. Bei schwacher Vergrößerung erweisen sich diese Flecken, als kleinzellige Infiltrationsherde in dem interazinösen Bindegewebe; sie sind meist rund- lich, nur selten länglich. Mit starker Vergrößerung erkennt man in ihnen deutlich kleine runde Zellen mit relativ großem, dunklem Kern, kleine Lymphozyten, kein einziger Myelozyt und keine polynukleären Zellen. Außer diesen Zellen finden sich feine Kapillaren und manchmal quer- und längsgetroffen Gallengänge. Das benachbarte Lebergewebe mit deut- lichen wohlerhaltenen Zellbalken. Die Kapillaren im ganzen Azinus stark erweitert mit sehr zahlreichen kleinen Lymphozyten erfüllt, nirgends Ery- thropoëse, aber öfters polynukleäre Leukozyten; die Leberzellbalken im intermediären Bezirke des Azinus vielfach verschmälert bis auf die Hälfte oder ein Drittel der gewöhnlichen Breite. Die interstitiellen Lym- phome sind von den Leberzellen ganz scharf und rundlich abgegrenzt; kein Hineinwuchern der Lymphome in die Leberkapillaren; kein Durchbruch in den Azinus hinein. Nie intraazinöse Lymphome. In der Kapsel Eisenpigment in länglichen Streifen.

Milz: Die Milz mit stark verdickter Serosa und Trabekeln. Follikel nicht zu sehen. In den Venen fast nur einkörnige Leuko- cyten mit dunklem Kern, nur wenige Erythrocyten, manchmal daneben spärliche Fibrinfäden. Die Zellen der Milz sind ausschließlich und ganz gleichmäßig dicht gedrängte kleine Lymphocyten, die nur ab und zu von Trabekeln und Kapillaren unterbrochen werden, keine Spur von Follikeln. Ganze Milz lymphatisch; keine Eosinophilen. Bei Immersion Größe aller Lymphocyten nahezu gleich; Unterschiede äußerst geringfügig. Keine granulierten Leukocyten, außer innerhalb der Kapillaren bei May-Grün- wald-Färbung.

Lymphdrüse: Struktur aufgehoben. Es finden sich überall und ganz gleichmäßig kleine Lymphocyten mit ziemlich dunklem Kern, zwischen ihnen zahlreiche Kapillaren, die, wie die größeren Gefäße der Drüse, reich an Lymphocyten sind, aber auch einige multinukleäre Zellen

enthalten. Die Kapsel stellenweise und ziemlich oft von den gleichen Lymphocyten durchsetzt, wie sie sich in der Drüse finden; an diesen Stellen geht die diffuse Wucherung noch ziemlich weit und gleichmäßig ins periglanduläre Gewebe hinein. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau finden sich zahlreiche Mastzellen. Bei genauem Nachsehen nirgends myeloische Herde oder intrakapilläre Erythropoëse, auch keine eosinophilen Zellen.

Niere: Unter der Kapsel einige leukämische Infiltrate von geringer Ausdehnung; alle Gefäße voll Lymphocyten; in der Nähe einiger Glomeruli kleine lymphocytäre Infiltrate.

Herz: In allen Gefäßen und Kapillaren viele Lymphocyten. Keine Lymphome im Herzmuskel. Braunes Pigment um die Pole der Kerne.

Lunge: Pneumonische Infiltrate. Ödemflüssigkeit; die Zellen der Pneumonie nahezu alle multinukleäre Leukocyten. Lungenkapillaren voll Lymphocyten neben einzelnen multinukleären Zellen.

Schilddrüse o. B.

Darm. Die großen lymphocytären submukösen Haufen bestehen gleichmäßig und ausschließlich aus kleinen Lymphocyten.

Die Kapillaren und Gefäße der Niere, Lunge und Schilddrüse reich an Lymphocyten und vereinzelt multinukleären Zellen.

Zusammenfassung: Kleinzellige lymphatische Leukämie mit scharf abgegrenzten Lymphomen der Leber. Milz völlig lymphatisch. Lymphome der Nieren. Lymphdrüsenstruktur verwischt. Alle Lymphome bestehen aus kleinen Lymphocyten. Nirgends myeloische Zellen. Keine Erythropoëse. Häufig Auf-faserung der Lymphdrüsenkapsel und Fortsetzung der lymphatischen Wucherung in das periglanduläre Fettgewebe.

### 3.

#### Krankengeschichte:<sup>1)</sup>

Knabe von 6½ Jahren, war mit Ausnahme von Keuchhusten (im vierten Jahre) immer gesund. Jetzige Erkrankung begann vor etwa fünf Monaten mit allgemeiner Müdigkeit. Verlust des guten Aussehens. In Behandlung seit 14. September 1904. Über rechter Lunge H. U. Dämpfung, bronchiales Atmen, über Mitral. und Tricuspidal. deutliche Geräusche. Großer Milztumor bis zur Mittellinie und unterhalb des Nabels reichend; keine auffallenden Drüsenvergrößerungen. Blutuntersuchung zirka 15 0/0 Hämoglobingehalt, im mikroskopischen Bild übertrafen die weißen Blutkörperchen die roten an Zahl. 11. Oktober 1904 exitus.

#### Sektionsprotokoll (verkürzt):

Pleurahöhle beidseitiger Erguß. Die Thymus am Sternum adherent, stark knotig verdickt. Knotenkuppe verwachsen. Länge 18,

<sup>1)</sup> Cf. Brandenburg, Über akute Leukämie im Kindesalter Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1906, Nr. 8.

Breite 9,5 cm. Herz. Subepikardiale Ekchymosen. Mitralis: Endocarditis verrucos.

Lungen: flächenhafte Ekchymosen und pneumonische Herde.

Milz  $18 \times 9 \times 4,5$ . Mesenterialdrüsen geschwellt, auf dem Durchschnitt blutig. Nierenbecken vollständig mit Blut angefüllt. Bluterguß reicht bis ins Parenchym.

#### Mikroskopischer Befund:

Milz: Serosa leicht verdickt, nicht infiltriert, Trabekel dünn. Das Milzparenchym ohne jede Struktur, setzt sich bei starker Vergrößerung aus einem feinen Retikulum, in das kleine protoplasmaarme Rundzellen mit großem chromatinreichem Kern diffus eingestreut sind, zusammen; nur ganz vereinzelt läßt sich an der Gabelungsstelle von Gefäßen noch eine unscharf abgegrenzte follikelähnliche Bildung nachweisen (kleine Lymphocyten). Die Pulpa besteht aus Rundzellen ungleicher Größe manchmal von der der kleinen, dann auch aus größeren Lymphocyten und vereinzelter Plasmazellen.

Niere: Das Nierenbecken enthält große leukämische Infiltrate, die aus kleinen und großen Lymphocyten bestehen, in ihnen vielfach Blutungen, außerdem bestehen kleinere interkanalikuläre und mehrere streifenförmige Infiltrate.

Leber: Acini sehr groß. Kapillaren weit, mit kleinen Lymphocyten und vereinzelter größeren angefüllt, dieselben Zellen in rundlichen Häufchen (Follikeln) und manchmal auch breite, streifenförmige Infiltrate im interazinösen Bindegewebe. Zentroazinöse fettige Degeneration.

Thymus: Struktur so verändert, daß man die Diagnose Thymus aus dem mikroskopischen Präparate nicht stellen konnte, sie ist aus zumeist gleichgroßen kleinen und einigen größeren Lymphocyten zusammengesetzt. Retikulum sehr spärlich. Keine Hassalschen Körperchen.

Zusammenfassung: Leukämie mit interstitiellen Lymphomen der Leber, vollständig lymphatischem Bau der Milz, Verwischung der Struktur der Thymus, große leukämische Infiltrate des Nierenbeckens. Die Leukämiezellen sind zumeist kleine, aber überall auch größere Lymphocyten.

#### 4. (U.)

Chronische lymphatische Leukämie mit akutem hämorrhagischem septischem Endstadium. Klinische Beobachtung (Dr. Naegeli):

17jähriger Knabe. Zuerst vor einem Jahr allgemeine Lymphdrüenschwellung. Drüsen indolent, isoliert und verschieblich. Zunächst nicht in ärztlicher Behandlung. Neujahr 1906 große Mattigkeit, ab und zu in der Gegend der Milz Stechen. Appetit stets gut.

16. März 1906. Patient legt sich ins Bett wegen Erschöpfung. Man beobachtet kleine Purpuraflecken auf der Haut. Mäßiges Fieber.

23. März 1906. Der heute gerufene Arzt konstatiert zahlreiche Purpuraflecken, besonders auf dem Rumpf, weniger an den Extremitäten. Milz sehr groß. Alle äußeren Lymphdrüsen vergrößert. Keine Herzgeräusche, aber dumpfe Töne. Tonsillen und Zahnfleisch normal; keine Geschwüre und keine Blutungen. Urin ohne Eiweiß und ohne Zucker. Diagnose: Purpura haemorrhagica. Seit 24. März Temperaturen zwischen 39—40° C. Puls 120. Die Purpuraflecken werden immer größer, bis über Erbsengröße, besonders auf der Brust; viele konfluieren miteinander. An den Extremitäten nur sehr kleine Purpuraflecken. Leber nicht palpabel.

27. März 1906. Puls 150, Temperatur 38,5° C, Hämoglobin 70% (Sahli-Gowers). Der Arzt fand keine multinukleären Leukocyten und hielt die nicht besonders zahlreichen kleinen Lymphocyten im ungefärbten Präparate für blasse rote Blutkörperchen, behauptete deshalb, es sei kein einziger Leukocyt da und schloß damit Leukämie aus. Im gefärbten Präparate beträgt die Lymphocytenzahl schätzungsweise 10000—15000; alles sind kleine Lymphocyten, nur 2% etwas größere uninukleäre Zellen; diese erweisen sich als Phagocyten und enthalten Streptokokkenketten und einzelne Streptokokken. Tod abends 4 Uhr; Pupillendifferenz und Symptome von Gehirnreizung lassen an meningeale Blutung denken. Blutentnahme zwei Stunden post mortem: Leukocyten 10000—15000, alles Lymphocyten und Makrophagen, letztere sind große Zellen, der Kern ist oval und relativ sehr klein; das Protoplasma hat ein deutliches basophiles Netzwerk; während die Lymphocyten sehr deutlich ein bis zwei Nukleolen aufweisen, sind solche Nukleolen in Makrophagen absolut nicht aufzufinden. Die Makrophagen enthalten prachtvolle Streptokokkenketten, auch freie Streptokokken sind im Blut vorhanden. Rote Blutkörperchen normal, keine basophil granulierten, höchst selten polychromatische. Unter Tausenden von Leukocyten keine einzige eosinophile oder neutrophile Zelle, ebensowenig Übergangsformen (!), Myelocyten oder kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Zahl der Makrophagen mit Streptokokken ist viel größer als in den Präparaten vor dem Tode. Blutungen aus Zahnfleisch, Mund, Darm und Nase haben gefehlt.

Sektion (Privatdozent Dr. Naegeli): Milz enorm groß: 28×14×8 cm, weicher als normale Milz. Aussehen rotgrau. Trabekel deutlich, Follikel diffus, undeutlich. Ausstrichpräparate: massenhaft Lymphocyten, auch größere Lymphocyten, Phagocyten und rote Blutkörperchen; keine Myelocyten, keine neutrophilen oder eosinophilen Zellen. Kirschgroße Nebenmilz: kirschrot, ziemlich fest, Ausstriche völlig wie von der Milz.

Leber: Größe ungefähr normal. Farbe gelblich blaß. Azinöse Zeichnung sehr deutlich durch grauliche leukämische interstitielle Infiltrate; graue Streifen verlaufen auch parallel den Gefäßen.

Pankreas fest, derb, makroskopisch normal.

Niere normal groß. Rinde auffällig blaß.

Alle Lymphdrüsen groß, sehr derb, grau-rötlich auf dem Schnitte; nirgends Nekrosen. Hier und da einige Blutungen. Die Inguinaldrüsen besonders groß (walnußgroß). Abstrichpräparate der Inguinaldrüsen ergeben massenhaft Lymphocyten und rote Blutkörperchen, keine anderen Zellen. Mesenterialdrüsen nicht besonders vergrößert. Im Darm keine sehr starke Follikelschwellung, zerstreut blutige Sugillationen.

#### Mikroskopischer Befund:

Leber: Große Lymphome in der Peripherie des Acinus, gegenüber dem Lebergewebe nicht immer scharf abgegrenzt, ausschließlich aus kleinen Lymphocyten bestehend. In der Nähe der interstitiellen Lymphome werden die Leberzellbalken sehr häufig aufgesplittert, so daß völlig isolierte Leberzellen in den Lymphocytenhaufen liegen. In diesen Lymphomen öfters neugebildete Gefäße, zum Teil mit enormer Bakterienthrombose. Kapillaren erweitert, enthalten zahlreiche kleine Lymphocyten.

Pankreas zeigt Bakterienthrombosen und mehrfach in dem Bindegewebe zwischen den Läppchen rundliche oder streifenförmige lymphatische Herde, die zum Teil abgegrenzt sind. Neben den kleinen Lymphocyten auch einige größere. Keine eigentlichen Lymphome, aber größere Lymphocytenhaufen innerhalb der Gefäße.

Niere: Im Nierenbecken streifenförmige lymphatische Infiltrate, alles kleine Rundzellen.

Milz: Follikel nur andeutungsweise vorhanden, sonst fast gleichmäßige lymphatische Struktur des ganzen Organes, das überall kleine Lymphocyten enthält. Größere Zellen sind vereinzelt und nicht ganz selten, aber niemals in Gruppen. Das Bindegewebe zeigt entschiedene Verdickung der Fibrillen (Neigung zur Sklerose). Milzkapsel stellenweise mit Lymphocyte-einlagerungen, an einigen Orten durch lymphomatöse Einlagerungen aufgefasert.

Mächtige lymphatische Infiltration des anliegenden Fettgewebes in der Nähe der Milzgegend, die sich auf weite Strecken allmählich von der Milz weg verliert. Auch die Infiltrate des Fettgewebes enthalten vereinzelt größere Zellen, die wie große Lymphocyten aussehen. Ein Teil der Gefäße des lymphomatös infiltrierten Fettgewebes durch Kokken vollkommen thrombosiert.

Lymphdrüse: Sehr gleichmäßige Struktur. Follikelzeichnung völlig verwischt, in den Lymphdrüsen überall massenhaft rote Blutkörperchen (Blutungen). Lymphkapsel an einigen Stellen durchbrochen mit Einlagerungen großer lymphatischer Herde, perilymphatisches Fettgewebe stellenweise stark von Lymphocyten infiltriert. Es finden sich auch einzeln oder in kleinen Gruppen größere Zellen mit viel Protoplasma, wahrscheinlich Myelocyten (Färbung gelingt nicht), unter den kleinen Lymphocyten.

Zusammenfassung: Typische lymphatische kleinzellige Leukämie; ganz lymphatische Milz mit starker Wucherung

der Lymphocyten in das der Milz anliegende Fettgewebe. Lymphdrüsen in lymphatischer Hyperplasie, oft Durchwucherung der Lymphdrüsenkapsel. Leberlymphome den Acinus infiltrierend. In Lymphdrüsen, Leber und Milz keine Erythropoëse und keine Myelopoëse. Kein einziger polymorphkerniger Leukocyt und kein Myelocyt.

## 5.

E. M.<sup>1)</sup>, dreijähriges Mädchen. Künstliche Ernährung mit großen Schwierigkeiten. Im zweiten Lebensjahre stets gesund. Anfangs Sommer 1906 Verdauungsstörung.

18. Juli 1906: wegen Varicellen beim Arzt, damals leichte Anämie. Tonsillen stark hypertrophisch. Halsdrüsen nicht geschwollen. Leber und Milz nicht vergrößert.

7. August: Zahnschmerzen. Zahnfleisch stark gerötet und geschwollen mit breitem, schwarzgrauem Saum, der jedoch nicht leicht blutete. Starker foetor ex ore. Milz und Leber nicht palpabel. Gingivitis langsam gebessert und am 16. August geheilt.

Oktober 1906: Tonsillotomie, viel Blut verloren, am folgenden Tag kein auffallender Befund.

22. Oktober: Der Arzt wird konsultiert wegen häufigen nächtlichen Fiebers. Urindrang. Befund: sofort auffallend außerordentliche Blässe des Gesichts und der Schleimhäute. Puls 132, dicrot. Temperatur 37,3 (3 Uhr nachmittags). Leber vergrößert, palpabel, 3 cm unterhalb des Rippen bogens. Die Milz reicht zungenartig bis über die linke linea mammaris und etwas unterhalb Nabelhöhe. Urin schwach getrübt, enthält Eiterkörperchen, kein Eiweiß. Diagnose: akute Leukämie und Cystitis.

23. Oktober: Kind ziemlich lebhaft, verlangt zu spazieren. Am rechten Bein und unterhalb der Axilla je sechs stecknadelkopfgroße Petechien. Temperatur 3 Uhr 37,7° C. Puls 128. Peripherische Lymphdrüsen palpabel, aber mäßig vergrößert.

28. Oktober: Erbrechen ohne Blut.

29. Oktober: Urin wieder trüber.

30. Oktober: Alle Nahrung erbrochen. Kind völlig apatisch. Puls 132. Respiration 40, Angstanfälle. Organbefund gleich.

Blutuntersuchung: Blut sehr wässerig. Hämoglobin (Talquist) zwischen 20 und 30. Rote Blutkörperchen 2100500. Leukocyten 70000. Viele Mikro- und Makrocyten, viele Pessarformen und polychromatische, wenig kernhaltige. 44% große Lymphocyten, 33% kleinere, 3% multinukleäre Neutrophile, neutrophile Myelocyten 7%, eosinophile Myelocyten 2%.

31. November: Lungenödem. Exitus vormittags 11 Uhr.

<sup>1)</sup> cf. A. Stirnimann, Über akute Leukämie und Adenotomie, Jahrbuch für Kinderheilkunde. LXIV, H. 5. 1906.

## Sektionsprotokoll (Dr. Stirnimann, Luzern):

Miliare Petechien der Haut. Thymus blaß  $7 \times 3 \times 0,7$ . Sämtliche Mediastinaldrüsen bohnen- groß, tiefblaurot und stark bluthaltig. Subperikardiale Petechien, stellenweise sehr zahlreich. Milz  $15 \times 7 \times 2,3$  tiefblaurot, sehr blutreich, nicht erweicht, deutliche Trabekel und Follikel. Leber  $16,5 \times 11,7$ , blaß, stark verfettet. Follikel des Darms geschwellt, ohne Ulcera. Sämtliche Lymphdrüsen des Abdomens bohnen- bis haselnußgroß, weich, blaurot.

Nieren anämisch. Infarkt der rechten Nierenspitze. Nierenbecken enthält trüben Schleim und ist stark injiziert. Tonsillen stark gebuchtet, starke Hypertrophie der Follikel. Sternum ebenso die Rippen enthalten hellrosafarbenes Knochenmark.

## Mikroskopischer Befund:

Lymphdrüse: Kapsel scharf begrenzt. Keine Infiltrate, Struktur der Lymphdrüsen fast verwischt, nur noch eine schwache Andeutung von Follikeln in der Peripherie, indem die peripherischen an die Sinus angrenzenden Follikelschichten erhalten sind; sonst die ganze Lymphdrüse ziemlich gleichmäßig durch lymphocytäre Elemente gebildet, die teils kleine, teils große Lymphocyten sind.

Bei Ölimmersion in den zentralen Partien ziemlich viele Gefäße mit vielen roten Blutkörperchen, innerhalb und außerhalb der Gefäße auch sehr große Zellen und alle Zwischenformen von großen zu den kleinen Lymphocyten; die großen Zellen sind in den Follikeln fast nicht vorhanden. Eosinophile und neutrophile polymorphkernige Zellen nur ganz vereinzelt vorhanden. Die Follikelreste aus ganz gleichmäßigen kleinen Lymphocyten gebildet.

Milz: Auf fünf verschiedenen Schnitten durch die Milz fällt eine nur mäßige Verdickung der Serosa sowie der Trabekel auf. Die Milzstruktur ist stark verwischt, überall sind größere und kleinere Lymphocyten mit roten Blutkörperchen gemischt. Die Follikel sind nur stellenweise angedeutet, klein und nur daran erkennbar, daß eine größere Zahl kleiner Lymphocyten in der Nähe eines Gefäßes vorkommt, aber immer enthalten auch diese Follikelreste größere Lymphocyten eingestreut; es fehlen aber rote Blutkörperchen und der dichtere geschlossenere Zellaufbau unterscheidet diese Follikelreste vom übrigen Gewebe. Die Zellen der Milz, mit Ausnahme der Follikel, sind meistens große Lymphocyten mit großem, blassem Kern, überall gemischt mit kleinen Lymphocyten; vereinzelte eosinophile und neutrophile Myelocyten und polymorphkernige Leukocyten sind vorhanden, aber niemals finden sich Formationen von Myelocyten. Riesenzellen fehlen. An einigen Stellen sind die Follikel zum Teil homogen, blaß rötlich, nur mit vereinzelt Kernen, im Zentrum findet man Kerntrümmer. Von diesen Nekrosen abgesehen handelt es sich nicht um eine Erdrückung der Follikel durch wucherndes Pulpagewebe, sondern vielmehr um eine Auflösung der ge-

schlossenen Struktur der Follikel durch Auftreten großer Lymphocyten zwischen den kleinen Lymphocyten und gleichsam um eine Auflösung des Follikels nach der Peripherie in ein lockeres Gewebe mit Vorherrschen großer Lymphocyten. Milzkapsel nicht infiltriert.

Knochenmark (Sternum) (Formalin-May-Grünwald). Zellmark: zahlreiche Zellen, kein Fett. Vorwiegend kleine Zellen mit schmalen Protoplasma, auch einzelne größere (große Lymphocyten oder neutrophile Myelocyten); im allgemeinen nicht gerade selten, aber zumeist vereinzelt, manchmal etwas zahlreicher, eosinophile Myelocyten und Riesenzellen, Periost nicht infiltriert.

Leber: Azinöser Bau ziemlich deutlich. Die Kapillaren überall mit großen und kleinen Rundzellen erfüllt, die einen großen hellen oder dunkleren Kern bald mehr, bald wenig Protoplasma aufweisen, seltener sind multinukleäre Zellen. An manchen Stellen die Kapillaren deutlich und stark erweitert. Die Kerne der großen Zellen sind fast immer blaß und sehr häufig nicht rund, sondern etwas eingebuchtet oder unregelmäßig gekerbt (atypische große Lymphocyten). Die Kapillarvenen mit vermehrten weißen Blutkörperchen von gleichem Typus, wie in Kapillaren vorwiegend große Zellen. Die Leberzellbalken in den peripherischen Teilen der Acini mit ziemlich großen, blasigen Einlagerungen (Fetttröpfchen); rundliche oder streifenförmige Anhäufungen von Lymphocyten sind nirgends vorhanden, nur an wenigen Stellen Lymphocyten in den Interstitien.

Tonsillen: anscheinend normal. Struktur nicht verwischt, Follikel mit hellem Zentrum sind vorhanden. Bei der starken Vergrößerung sieht man keine starken Unterschiede der Lymphocytengröße. Bei Ölimmersion an manchen Stellen gleichgroße Lymphocyten, an anderen Stellen große Zellen zwischen den kleinen eingestreut, keine eosinophilen. Die Abgrenzung der Tonsillen ist sehr scharf, keine Andeutung von maligner Wucherung.

Thymus: gut entwickelt, viele Hassalsche Körperchen; Bindegewebe um die Thymus vollständig normal, ohne Zellinfiltrate; Abgrenzung ganz scharf; kein malignes Wachstum, Gefäße ohne myeloide perivaskuläre Zellager, Marksubstanz viel mächtiger als Rindenssubstanz, in beiden überall unter den dominierenden kleinen Lymphocyten auch größere Lymphocyten eingestreut (Atypie aber nicht sehr stark), Triazidfärbung: Zahlreiche eosinophile Zellen überall zerstreut, besonders im Bindegewebe an der Grenze der sekundären Follikel in der Nähe der Gefäße und so weiter auch mitten zwischen Lymphocyten.

Herz: Leukämische Gefäße. Im subperikardialen Fett findet sich eine geringfügige leukämische Wucherung aus großen und kleinen Lymphocyten.

Niere: Ein kleiner subkapsulärer Herd mit zwei völlig verödeten hyalinen Glomerulis, in der Nachbarschaft sieben Glomeruli mit stark verdickter Kapsel, das Zwischengewebe kleinzellig infiltriert, zum Teil auch mehr spindelige Zellen.



Zusammenfassung: Klein- und großzellige lymphatische Leukämie. Klein- und großzellige lymphatische Wucherung in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark unter Verwischung der Strukfur, fast gar nicht in Thymus und Tonsillen. Follikel nur in Resten vorhanden. Keine Lymphome der Leber! Kleines Lymphom im subepikardialen Fettgewebe. Keine Spur malignen Wachstums. Zellbild der Leukosarkomatosis, aber kein aggressives Wachstum.

6. J.<sup>1)</sup> G., 29 Jahre.

#### Krankengeschichte.

Früher Chlorose, aber leicht. Nie Lymphdrüenschwellungen. 13. Mai 1905 normale Geburt. Zunächst Temperatur normal.

23. Mai: Thrombose des linken Beines, unter Fieber bis 39,3<sup>0</sup>, das mehrere Tage andauert. 5. Juni. Thrombose des rechten Beines. Temperatur bis 40<sup>0</sup>; längere Zeit Fieber bis zum 19. Juni. Dann fieberfrei bis 25. Juni.

23. Juni: Zahnfleischblutungen. 25. Juni: flächenhafte, talergroße Blutungen der rechten Wange in der Gegend des Mundwinkels. Kleine Petechien im Gesicht, am Vorderarm und auf den Beinen. Abendtemperatur: 37,7<sup>0</sup>. Ausgezeichnetes Allgemeinbefinden.

26. Juni: Ohnmacht, Bluterbrechen, Stuhl schwarz, pechfarben, kopiös Allgemeinbefinden gut.

Neue feine Blutungen auf der Haut. Große Blässe. Trockene Blutborken an den Lippen, Cruor am Zahnfleische. Zahnfleisch am Rand der Zähne fast beständig blutend. Tonsillen nicht vergrößert, ebenso wenig die submaxillaren Drüsen. Einzig in der rechten Axilla eine sehr kleine Lymphdrüse palpabel, ausgesprochen druckempfindlich.

Sternum auf Beklopfen etwas empfindlich. Puls 120, klein. Herztöne rein. Milz nicht palpabel, Dämpfung nicht intensiv und nicht groß. Oberarmknochen etwas druckempfindlich, die Rippen aber nicht. Urin ohne Eiweiß. Temperatur im Laufe des Tages zwischen 37,3<sup>0</sup> und 38<sup>0</sup>.

#### Blutuntersuchung.

Neutrophile Myelocyten . . . . .	1½ %
multinukleäre neutrophile Leukocyten . . . . .	73⅓ „
dunkelkernige kleine Lymphocyten . . . . .	5⅓ „
etwas größere blässere Lymphocyten . . . . .	15,0 „
Übergangsformen . . . . .	2½ „
mononukleäre . . . . .	1⅓ „
Reizungsformen und Vakuolen . . . . .	½ „

1) Eine Bearbeitung des gleichen Falles ist von Plotke-Grünberg unter dem Titel „Ein Beitrag zur Ätiologie der Purpura Werlhofii“, der medizinischen Fakultät in Zürich als Inaugural-Dissertation eingereicht worden.

Zwei Normoblasten, bei Methylenblau Polychromasie recht häufig, sehr geringe Poikilocytose, basophil granuliert Rote häufig.

Große Lymphocyten sind vorhanden, zwischen den einzelnen Formen eine strenge Differenzierung unmöglich; große : kleine etwa wie 1 : 6.

Leukocytenzahl: 7500.

Fibrin normal. Hgb. 50,0 %.

27. Juni: Puls 112. Temperatur 37,1°. Ganz plötzlicher komatöser Zustand, der allmählich intensiver wird und nach zwei Stunden zum Exitus führt.

Privatsektion (Dr. Binder): Sehr blasse Leiche, viele Petechien der Haut, des Peritoneum und Epikard.

Knochenmark des Sternum und der Rippen graurot, mit grauroten, knötchenförmigen Einlagerungen, schmierig.

Milz etwas vergrößert, Konsistenz gut; Durchschnitt graurot, Follikel sehr groß, grauweiß, prominent, zackig in die Umgebung übergehend; Pulpa ausgesprochen rot und weich. Nieren sehr anämisch.

Leber hellbraun, azinöse Zeichnung deutlich. Darmfollikel groß, ohne hämorrhagische Höfe.

Nirgends vergrößerte Lymphdrüsen; man kann nur nach längerem Suchen einige erbsengroße Lymphdrüsen in der Nähe der Wirbelsäule finden.

Viel Blut im Darm. Ursprung der Blutung nicht zu finden.

Anatomische Diagnose: Schwere Anämie. Petechien der Haut und serösen Häute. Geringer Milztumor. Darmblutung. Thrombose der rechten Vena femoralis, fortgesetzt in die linke Vena femoralis und in die Cava inferior. Starke Vergrößerung der Milzfollikel. Graue Knötchen im Knochenmark von Sternum und Rippen. Lymphdrüsen sehr klein.

#### Bakteriologische Untersuchung des Herzblutes.

Von 4 Kulturen nur in einer Streptokokken, für Tiere pathogen.

Leichenblut aus dem Herzen: Die Leukocytenzahl hat gewaltig zugenommen (leukämischer Blutbefund). Massenhaftes Vorkommen von Myelocyten und sehr zahlreichen kernhaltigen roten. Sehr viele Lymphocyten. Verschiedene Blutpräparate zeigen:

Neutrophile Myelocyten (Minimalwerte) . . . . .	16—22 %
multinukleäre neutrophile Leukocyten . . . . .	42—47 „
eosinophile . . . . .	0 „
Lymphocyten . . . . .	26—35 „
mononukleäre . . . . .	3 „
Übergangsformen . . . . .	1—2 „
kernhaltige rote . . . . .	0,33 „

Auf 660 Leukocyten 73 Normo- und 12 Megaloblasten.

Milz: Die Follikel mikroskopisch sehr groß und zackig, so daß etwa  $\frac{2}{3}$  des Gewebes auf Follikel,  $\frac{1}{3}$  auf Pulpa entfällt; die Follikel schon mikroskopisch im Schnitt sichtbar. Sie bestehen fast ausschließlich

aus kleinen, dunkelkernigen Lymphocyten, ganz wenig Keimzentren aus größeren, blasseren Zellen. Die Gefäßquerschnitte enthalten ausnahmslos sehr viele Leukocyten. Bei starker Vergrößerung sieht man von den Follikeln aus die Lymphocyten sehr oft in geschlossenen Kolonnen in das Pulpagewebe hineindringen. In der Pulpa ganz selten eosinophile Zellen, die im Blut gefehlt haben, und kernhaltige rote.

Ausstrich. Dominierend kleine Lymphocyten, sehr häufig Erythrocyten, ganz spärlich Riesenzellen, oft neutrophile multinukleäre Leukocyten und auch ab und zu sehr schöne Myelocyten, kernhaltige rote viel seltener als im Blute.

Leber: Azinöse Zeichnung undeutlich, Bindegewebe nicht vermehrt, periazinös nur selten kleine Lymphocytenansammlungen. Leberkapillaren ziemlich weit, mit massenhaften Leukocyten, aber keine Kapillarektasien. Durchaus leukämisches Bild der Leber.

Niere: In den Blutgefäßquerschnitten sehr viel Leukocyten.

Knochenmarkabstrich (Sternum): Myelocyten vermindert, ungranulierte Zellen stark vermehrt, sehr zahlreiche Megakaryocyten, selten Makrophagen; sehr viele kernhaltige rote, meist mit Kernzerfall, dominierend Normoblasten, sehr wenig eosinophile Myelocyten. Die lymphoiden Zellen sind klein, dunkelkernig, hier und da sind Türksche Reizungsformen mit Vakuolen. Lymphoidzellen manchmal zahlreich beieinander; bei Methylenblaufärbung typische kleine Lymphocyten mit einem sehr deutlichen Nukleolus.

Rippe: Riesenzellen spärlicher, kernhaltige rote nicht häufig, etwas mehr Myelocyten (eosinophile), aber immerhin ungranulierte Zellen, bedeutend dominierend und oft in Komplexen beieinander.

Lymphdrüsen: Struktur ziemlich stark verwischt; peripherische Follikel zwar erkennbar, aber ihre Abgrenzung sehr undeutlich. Kapsel wird im allgemeinen respektiert, an einigen Stellen aber diffuses Durchwuchern der Kapsel. Gefäße in der Nähe der Drüse hochgradig leukämisch. In den anderen Lymphdrüsen Kapsel respektiert, aber extrakapsuläre Lymphocyteninfiltration des Fettgewebes, das allmählich durch lymphatische Wucherung ersetzt wird.

Zusammenfassung: Schwere Anämie mit starker Erythro-poëse. Enorme Wucherung der Milzfollikel. Lymphocytenknötchen im Knochenmark. Lymphdrüsenstruktur verwischt. Durchwucherung der Kapsel und extrakapsuläre Lymphocyteninfiltrate. Geringe Lymphome der Leber. Verlauf bis zum 26. Juni: Pseudoleucaemia lymphatica, bei der Obduktion nach Blut- und Organbild Übergang in lymphatische Leukämie mit starker Myelocytose.

7. W. F., 8 Jahre.

Aufnahme in die Kinderklinik zu Zürich: 1. April 1907.

Krankengeschichte (Prof. Wyß).

Vor 5 Wochen starke Drüsenschwellung hinter den Ohren, später auch in den Leisten, kolossaler Milztumor, poliklinische Behandlung. Vor

8 Tagen Purpura haemorrhagica an den Beinen. Seit 4 Wochen sehr müde. Zahnfleisch bläulich verfärbt (Skorbut?). Erbrechen.

Kräftig gebaut, blühendes Aussehen, Allgemeinbefinden, außer Schwäche, wenig gestört. Überall Purpuraflecken bis zu Fünffrankstückgröße, besonders an Ellenbogen und Knien. Zahlreiche Halsdrüsen. Sehr große Inguinaldrüsen beiderseits, außerdem geschwellte Axillar- und Kubitaldrüsen. Leber enorm vergrößert. Mächtiger Milztumor bis Nabelhöhe. Blutungen aus dem Zahnfleische und der rechten Tonsille. Beide Tonsillen hypertrophisch. Urin ohne Eiweiß. Keine Retinablutungen. Starkes Nachbluten aus der kleinen Fingerwunde bei der Blutuntersuchung.

#### Arsentherapie.

8. April: Patient hat 850 g zugenommen, Appetit sehr gut. Tonsillen noch größer als beim Eintritt. Sternaldämpfung. Dyspnoë. Beständige heftige Schweiß.

11. April: Puls 120, arrhythmisch. Heftiges Erbrechen. Zahnfleischblutungen. Temperatur bis dahin höchstens 38°.

12. April: Patient somnolent; Krämpfe ähnlich denen bei Jacksonscher Epilepsie, beginnend in den Fingern, dann an Unter- und Oberarm links, daneben choreaartige Zwangsbewegungen, linkes Bein in tonischem Starrkrampf. Nach 3 Stunden Koma Cheyne-Stokes, Temperatur 39°, 2 Stunden später Exitus unter allgemeinen Krämpfen des Körpers.

#### Blutbefund vom Kinderspital.

Hgb. . . . . 60 0/0,

Erythrocyten . . 4344 000,

Leukocyten . . . 74 000,

L. : E. = 1 : 59.

	Färbeindex 0/0
Lymphocyten: a) kleine . . . . .	53,66
„ b) mittelgroße . . . . .	29,5
„ c) große . . . . .	11,1
„ d) Riesen- . . . . .	3,66
neutrophile Leukocyten . . . . .	1,—
Myelocyten: a) neutrophile . . . . .	0,16
„ b) eosinophile . . . . .	0,66
Mastzellen . . . . .	0,16
Normoblasten 3 . . . . .	—

Viele Zellkerne der Lymphocyten stark gebuchtet und gelappt, besonders unter den großen (Riederformen). Protoplasma nahezu aller Zellen sehr schmal.

## Sektionsprotokoll (Prof. Wyß).

Hautblutungen. Stark vergrößerte Hals- und Leistendrüsen Ekchymosen auf dem Peritoneum. Submaxillare Lymphdrüsen, kastanien-groß, weiß, markig. Blutungen in Perikard, Pleura, Zwerchfell und Mediastinum antic. Thymus stark vergrößert, 11,5 : 9 cm, Schnittfläche blaßrötlich, markig, viele Blutungen, Konsistenz weich, — dem Perikard adhärent.

Tonsillen beiderseits groß, stellenweise schwärzlich verfärbt, mit Ekchymosen.

Im Herzen blaßrötliche Coagula. Subendokardiale Ekchymosen. Schwellung der Drüsen um Trachea (Bifurkation) und Lungenhilus. Drüsen sehr weich, hyperämisch und ekchymosiert. In der linken Pleurahöhle 130 ccm einer trüben, braunroten Flüssigkeit.

Leber: Ekchymosen, enorm groß, 24,5 : 20 : 6 cm; Portaldrüsen bohngroß. Leberschnitt blaßrot, dunkles Zentrum, weiß infiltrierte, der Peripherie entsprechende netzförmige Flecken.

Milz 19 : 11 : 5 cm, dünner Fibrinüberzug, ziemlich weich. Schnitt blaßviolett, weiße, wenig scharf umschriebene Follikel, Pulpa weich.

Nieren groß, rechts: 11 : 5,5 : 3,5 cm, links: 12 : 5 : 4 cm.

In der Kapsel zahlreiche Blutextravasate. Speckige Einlagerungen in der Rinde, wie Tumoren vorspringend; frankenstückgroß auf dem Durchschnitt. Trübung und Infiltration der ganzen Niere. Harnsäureinfarkte. Blutungen im Nierenbecken und Ureter.

Mesenterialdrüsen: Große Konvolute, oft mit hyperämischem Hof.

Im Magen und Darm Ekchymosen, Peyersche Plaques stark geschwellt und infiltrierte. Unteres Ileum starke Follikelschwellung.

Dura: Ekchymosen.

Knochenmark: Sternum hellrot, Femurdiaphyse dunkelrotbraun, himbeergeleeartig, weich.

Anatomische Diagnose: Akute lymphatische Leukämie. Generalisierte Lymphdrüenschwellung. Große Thymus. Leukämische Infiltrate der Leber und Nieren. Follikelschwellung im Darm. Milztumor. Pleuritis exsudativa haemorrhagica sinistra. Parenchymatöse Nephritis. Hypertrophische Tonsillen. Ekchymosen der Haut und serösen Häute, der Blasen, Ureteren, Magen usw. Große Gehirnblutung im linken Centrum. Vieussensii mit Perforation in den Ventrikel.

## Mikroskopischer Befund.

Herzblut: Abstrich (May-Grünwald): sehr viele kleine Lymphocyten, nahezu ebenso reichlich wie die roten Blutkörperchen, ein kernhaltiges. Große Lymphocyten selten, ebenso neutrophile, multinukleäre Leukocyten. Keine eosinophilen oder Mastzellen. Häufchen von Fränkelschen Diplokokken.

Knochenmark (Femurdiaphyse): Abstrich (May-Grünwald): fast lauter Lymphocyten, und zwar vorwiegend kleine, vereinzelt neutrophile und eosinophile Myelocyten und Mastzellen, keine Plasmazellen.

Abstrich des Sternums: gar nicht selten eosinophile Myelocyten mit Riesengranula (Morulaformen).

Schnitt (Triazid, May-Grünwald, Giemsa, Methylgrün-Pyronin): Zellmark ohne Andeutung von Fett; ganz dominierend kleine Lymphocyten, öfters etwas größere, mitunter auch Riesenlymphocyten, keine Riederformen, hier und da einmal eine Gruppe von 4—8 Riesenlymphocyten nahe beieinander, aber nicht follikelartig; alle Lymphocyten scheinen 1—2 Nukleolen zu besitzen. Ziemlich häufig auch rote Blutkörperchen, kernhaltige schwer zu erkennen, ganz selten Knochenmarksriesenzellen; zerstreut, fast stets einzeln, selten 3—4 beieinander, neutrophile Myelocyten, einzelne multinukleäre, neutrophile Zellen. Eosinophile Myelocyten vereinzelt, ebenso und weit seltner noch eosinophile, polymorphkernige. An den Gefäßwänden nur Lymphocyten. Einzelne Mastzellen. Bei Methylgrün-Pyronin zeigen die als große Lymphocyten gedeuteten Zellen einen schmalen, leuchtend roten Protoplasmahof. Typische Plasmazellen nicht vorhanden.

Ausgesprochen lymphatisches Mark mit kümmerlichen Resten myeloischer Zellen.

Sternum (Fischersche Färbung): sehr viel mehr myeloische Zellen, namentlich zahlreiche eosinophile, die öfters in Herden zusammenliegen.

Milz: Ausstrich (May-Grünwald): massenhaft kleine Lymphocyten, selten große und rote Blutkörperchen, vereinzelt multinukleäre, neutrophile.

Schnitt. Ganz gleichmäßige Struktur, von Follikeln nichts mehr zu erkennen, dicht gedrängte Scharen von kleinen Lymphocyten, nur ganz selten etwas größere Zellen, das Bindegewebe erheblich vermehrt. Plasmazellen fehlen.

Lymphdrüse: Ausstrich (May-Grünwald): weitaus dominierend kleine Lymphocyten, selten etwas größere eingestreut, vereinzelt eosinophile und neutrophile Myelocyten, seltener multinukleäre.

Schnitt. Kolossale Lymphocytenwucherung, so daß die Struktur völlig verwischt ist; dicht gedrängte Lymphocyten, einzig am Rande vielleicht einige Follikelreste ohne Keimzentren sichtbar, die ohne scharfe Grenze in die diffusen, dicht gedrängten Lymphocytenhaufen übergehen.

May-Grünwald: nicht so sehr selten, aber stets isoliert Mastzellen und noch spärlicher eosinophile Myelocyten und multinukleäre Zellen.

Methylgrün-Pyronin: vereinzelt lymphocytäre und etwas seltener lymphoblastische Plasmazellen, an manchen Stellen besonders perivaskulär, herdförmig.

Die Lymphdrüsenkapsel stellenweise nicht infiltriert, an anderen Orten aber in ausgedehnter Weise von Lymphocytenlagern durchsetzt, die auf weite Strecken die Kapsel auffasern und weit in das anliegende Fettgewebe hineinwuchern. Auch in diesen Infiltraten des Fettgewebes finden sich zerstreut Plasmazellen. An der Stelle, wo zwei Lymphdrüsen

aneinander stoßen, ist das Bindegewebe außerordentlich stark von Lymphocyten infiltriert.

Thymus: Abstrich (May-Grünwald): fast lauter kleine Lymphocyten, in der Größe etwas variabel, ein neutrophiler Myelocyt, eine Mastzelle, ein Normoblast.

Schnitt. Sie ist ein strukturloser Haufen von Lymphocyten, die peripher dicht gedrängt sind und zentral lockerer liegen. Die lockere Partie ist außerordentlich viel umfangreicher, die dichtere bildet nur einen schmalen Saum. Die Grenzen der Thymus sind durchaus scharf; das anliegende Perikard ist absolut nicht infiltriert, auch mikroskopisch ohne jede Beziehung zur Thymus. Die Septen sind vielfach deutlich und nicht infiltriert, andere etwas infiltriert, aber überall noch zu sehen. Von Follikeln ist keine Spur mehr vorhanden. Bei Immersion auch in den zentralen Partien einzelne dicht gedrängte Lymphocytenherde, wenige Hassalsche Körperchen, ganz vereinzelt multinukleäre, eosinophile Leucocyten. Die Lymphocyten entsprechen vorwiegend den kleinen, doch kommen auch größere Formen hier und da eingestreut vor, keine Riederformen. Gefäße nicht zahlreich.

In einem anderen Präparate findet sich doch eine Stelle, wo die Umgebung der Thymus freilich in mäßiger Weise auf größere Strecken infiltriert ist.

Tonsillen: Vorwiegend kleine Lymphocyten; im angrenzenden Bindegewebe und zum Teil in den lymphocytären Massen darin große Mengen von Mastzellen.

Leber: Große, oft rundliche Infiltrate des Interstitiums. Sehr zahlreiche Lymphocyten, ganz vorwiegend kleine, auch in den Kapillaren. Sehr vereinzelt Plasmazellen. Die Lymphocyten variieren intrakapillär doch nicht ganz unerheblich in der Größe. In den interstitiellen Herden, außer den Lymphocyten, eosinophile Zellen innerhalb eines sehr feinen Reticulums.

Dünndarm: Follikel vollkommen erhalten, bestehen aus kleinen Lymphocyten, nirgends Andeutung einer aggressiven Wucherung, hier und da lymphoblastische Plasmazellen, selten lymphocytäre, diese mehr in der Submucosa. Bei Triazid vereinzelt eosinophile, multinukleäre Leucocyten.

Niere: Enorme Wucherung von kleinen Lymphocyten, vorwiegend kleine und mittelgroße, die weite Komplexe allein ausfüllen; an anderen Orten zwischen den Lymphocytenhaufen Glomeruli und isolierte Harnkanälchen, deren Epithel vielfach vollkommen nekrotisch ist, an einzelnen Stellen nur geringe diffuse Infiltration. Keine Plasmazellen, keine Granulocyten.

Zusammenfassung: Akute klein- und großzellige lymphatische Leukämie. Ausgesprochen lymphatisches Mark mit kümmerlichen Resten myeloischer Zellen. Rein lymphatische Milz. Lymphatische Thymus mit nahezu aufgehobener Struk-

tur, nur an einer Stelle unbeträchtliches infiltratives Wachstum. Strukturlose Lymphdrüsen mit ausgedehnter Wucherung im anliegenden Fettgewebe. Rundliche interstitielle Leberlymphome. Hyperplasie der Dünndarmfollikel. Diffuse Lymphome beider Nieren.

## 8.

## Klinische Beobachtung (Prof. Eichhorst),

S., 28 J., fühlt sich krank seit dem 14. Nov. 1906 (Kopfweh, Drüenschwellungen, Appetitverlust). Seit dem 21. Nov. hämorrhagische Diathese (Nasen-, Zahnfleisch-, Hautblutungen). 22. Nov. Aufgabe der Berufstätigkeit.

Befund vom 28. Nov. (Eintritt in die medizinische Klinik in Zürich): Zahlreiche Hautblutungen, starke Drüenschwellungen am Halse, in der Axilla größere Pakete, weniger in den Schenkelbeugen. Kleine Retinablutungen Foetor ex ore. Zahnfleischblutungen. Kein Knochenschmerz. Herz und Lungen normal. Puls zwischen 70 und 80. Temperatur höchstens bis 37,4°.

Tonsillen nicht geschwollen.

Deutliche Dämpfung des Manubrium sterni. Milz bei tiefer Inspiration palpabel. 5 p. m. Eiweiß im Harn.

Blut: 138000 Leukocyten. Hämoglobin 125% Gowers.

Dominierend Lymphocyten, kleine, mittelgroße und sehr große; neutrophile und eosinophile Myelocyten in mäßiger Zahl.

Erythrocyten: 4800000 Normo- und Megaloblasten.

2. Dezember: Hämoglobin 70%, Leukocyten 212000, davon ca. 90% lymphatische Zellen, kleine nur ca. 3,5%, sonst mittelgroße und große, bis Riesenlymphocyten, auch Riederformen; daneben neutrophile und eosinophile Myelocyten, Normoblasten und noch mehr Megaloblasten. (Dr. Schindler, Zürich).

Verlauf: Harn blutig, Petechien in Zunahme, ebenso die Drüenschwellungen, beträchtliches Zahnfleischbluten, heftigste Kopfschmerzen.

Seit dem 5. Dezember mäßiges Fieber.

11. Dezember Hämoglobin 50%, Rote Blutkörperchen 3000000, Leukocyten 56000. Kleine Lymphocyten 30%, größere 60%, neutrophile 5%, vereinzelt Myelocyten, also Verminderung aller Zellen, namentlich der großen Zellen, und starke Zunahme der kleinen. Ganz große Zellen nahezu völlig verschwunden.

13. Dezember: Schüttelfrost, Fieber bis 40°.

14. Dezember: Exitus.

Gegen den Tod hin in den letzten Tagen bedeutende Abnahme der Drüenschwellungen.

Klinische Diagnose: akute lymphatische Leukämie (sehr rapider Krankheitsverlauf mit starker hämorrhagischer Diathese, konstantem Fieber, starker Lymphdrüenschwellung und mäßiger Milzvergrößerung). Blutbild: starke Lymphocytenvermehrung.



## Sektionsprotokoll (Prof. Ernst):

Streifenförmige Blutungen auf der Brust, im Nacken, an beiden Oberarmen. Ausgedehnte streifige Blutungen den Gefäßen entlang fast überall auf der Innenfläche der dura mater, am stärksten an den basalen Flächen der Frontallappen, besonders aber der Schläfenlappen. Der rechte Okzipitallappen zeigt an der medialen Fläche einen hämorrhagischen Herd von 3,5 cm Länge und 3 cm Höhe (frische dunkelrote Blutung): Halblinsengroße Blutung in den rechten Stammganglien. Kleinere Blutungen mehrfach. Starke Retinablutungen. Knochenmark des Sternum rot, aber nicht ungewöhnlich hellrot. Geringe hämorrhagische Ergüsse in Pleura und Perikard. Epikardiale Blutungen. Herzblut lackfarben. Herzmuskel fahl, welk, vereinzelte Blutungen. Geringe Tuberkulose der Hilusdrüsen und subpleuralen Lymphdrüsen. Milz  $15 \times 11,5 \times 4$ . Schnittfläche himbeerrot bis graurot, weich, überquellend, abstreifbar, auch ausgedehnte flächenhafte Blutungen vorhanden. Die Nieren zeigen starke Blutungen um und in den Nierenbecken. In den Markkegeln Harnsäure-Infarkte. Im Mesenterium und über dem Psoas Blutungen. Leber ausgesprochen braun. Gewicht 1700 g. Schnittfläche rehbraun mit gelblichen Zügen. Magenmucosa fleckige Blutungen.

Mesenterialdrüsen nicht geschwellt, einige hämorrhagische Flecken. Keine Schwellung, aber Erweichung der Retroperitonäaldrüsen. Über dem Kopfnicker rechts eine große Drüse. Thymus ziemlich ansehnlich  $8 \times 8 \times 2$ , aus dem Fett herauspräpariert wiegt sie 40 g. Sie ist weich, abstreifbar, trüb, grau und rot.

Uvula dick. Beide Tonsillen mit Hämorrhagien. Lymphadenoide Vegetationen im Pharynx. In beiden Axillae zahlreiche Lymphdrüsen, die meist bohnergroß, die größte taubeneigroß sind, alle weich. Inguinaldrüsen vergrößert, mit starker Erweichung, Spongiosa der Lendenwirbel hellgraurot, nicht auffällig verändert.

Coecum: flächenhafte Blutungen. Femurdiaphyse hellgelb, fettreich, gegen die Epiphyse zumeist reines Fettmark, geringe grauliche Markstreifen. Zahnfleisch: zahlreiche Blutungen.

## Anatomische Diagnose.

Geringe [für Leukämie] Lymphdrüsenanschwellung in beiden Achselhöhlen, links mehr als rechts, Inguinaldrüsen beiderseits. Erweichung einzelner Lymphdrüsen, z. B. einer rechtsseitigen Inguinal-, einer retroperitonäalen Drüse. Lackfarbenes Blut, sehr ausgedehnte blutige Imbibition im Endokard und in der Intima von Arterien und Venen, in der Bronchialschleimhaut. Mediastinale Lymphdrüsen nicht vergrößert. Große Milz. Knochenmark wenig affiziert (Fettmark im Femur). Hochgradige hämorrhagische Diathese. Hyperplasie der Thymus.

## Mikroskopischer Befund.

Leber: Die azinöse Zeichnung deutlich. Bindegewebe nicht vermehrt. Im periportalten Bindegewebe sehr zahlreiche Lymphocyten, viel-

fach in Häufchen. Diese enthalten nahezu ausschließlich kleine Lymphocyten, nur bei Methylgrünpyroninfärbung einzelne größere sichtbar, doch sind die Kerne dieser kleinen Lymphocyten oft nicht rund, sondern unregelmäßig und länglich und in ihrer Größe sehr ungleich. In den Herden auch einzelne typische Plasmazellen. Die Leberzellen o. B.

In den Kapillaren vielfach mit Hämatoxylin bläulich gefärbte Pfröpfe, feingekörnt, die sich bei Betrachtung mit Immersion aus Kokken zusammengesetzt erweisen; sie sind Gram positiv. Manchmal sieht man bei starker Vergrößerung drei solcher Bakterienkapillarausgüsse im Gesichtsfeld, oft findet man sie verästelt. Die Durchschnitte der Gefäße sind leer. In den Kapillaren eine erheblich vermehrte Zahl von Leukocyten; die Leukocytenhaufen alle in der Peripherie, aber stets unscharf begrenzt, oft auch streifenförmig; große Gefäße von einem Mantel aus Lymphocyten umschieden. Die Lymphome nie sehr groß und die Abgrenzung der Lymphome von den Leberzellbalken nicht scharf; manchmal dringen die Zellen zwischen die Leberzellbalken hinein. Mit Triazidfärbung sieht man in der Nähe der lymphatischen Knötchen hie und da eine eosinophile und einige neutrophile polymorphkernige Zellen.

Milz: Serosa leicht verdickt, ebenso die Trabekel. Follikel ganz vereinzelt noch andeutungsweise vorhanden. Die Milzpulpa besteht aus kleinen Lymphocyten, zwischen die vereinzelt größere mit blasserem Kern eingestreut sind; in den Kapillaren vielfach die gleichen mit Hämatoxylin gefärbten Pfröpfe wie in der Leber. Triazidfärbung: ausgenommen die roten Blutkörperchen sind fast alle Zellen kleine Lymphocyten; die Milz ist also vollständig lymphatisch umgewandelt. Milzausstrichpräparat: nichts als kleine Lymphocyten und Streptokokken. Mit Methylgrünpyronin heben sich fast überall zwischen den kleinen und großen Lymphocyten kleine und größere Plasmazellen heraus mit sehr starker Basophilie des Protoplasmas und außerordentlich typischem Kern; manchmal liegen sie in Häufchen in der Nähe der Trabekel ohne Beziehung zu Follikeln, an anderen Stellen werden sie nur vereinzelt getroffen. Kapillaren vielfach mit Kokkenpfröpfen voll gestopft. Polymorphkernige Zellen nicht zu sehen. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau ist die Basophilie des Protoplasmas wenig deutlich, hingegen die Radspeichenstruktur der Kerne und der perinukleäre Hof besonders scharf. Keine Knochenmarkriesenzellen.

Lymphdrüse: Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung läßt sich keinerlei Lymphdrüsenstruktur erkennen. Die Kapsel ist entsprechend dick, an einer Stelle ist sie aufgeblättert; zwischen ihren einzelnen Lamellen finden sich kleine Lymphocyten, daneben vereinzelte größere. Die Lymphdrüsen ziemlich reich an Kapillaren, besonders in den zentralen Teilen, im übrigen bestehen sie fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten und zahlreichen roten Blutkörperchen.

Inguinaldrüse: Struktur völlig verwischt; ganze Drüse voll Lymphocyten, alle klein; Kapsel deutlich, stellenweise von den gleichen

Zellen sehr stark infiltriert, stellenweise fast durchbrochen und in der Nähe der Kapsel im Fettgewebe lymphocytäre Haufen. Bei Immersion sieht man, daß die Größenunterschiede der Lymphdrüsenzellen doch häufig und nicht unbedeutend sind; es gibt tatsächlich nicht selten erheblich größere Formen, fast noch deutlicher ist das im Fettgewebe außerhalb der Kapsel; die extrakapsulären Herde sind vielfach perivaskulär gelegen, besonders deutlich ist das an den Infiltraten, die am meisten von der Kapsel entfernt sind.

**Axillardrüse:** Die leukämischen Infiltrate in der Kapsel und außerhalb der Lymphdrüsenkapsel im Fettgewebe bestehen ausschließlich aus kleinen Lymphocyten, auch die Lymphdrüse selbst ist ganz gleichmäßig aus zumeist kleinen Lymphocyten aufgebaut; in der Drüse selbst sehr deutliche Unterschiede in der Zellgröße; Struktur der Lymphdrüsen fast ganz verwischt. In der Peripherie Reste von Follikel erhalten, sie zeichnen sich aus durch den geschlossenen Zellbau und durch die große Gleichmäßigkeit aller Zellen, während in den übrigen Partien die Zellen lockerer stehen und ungleichmäßiger sind. Bei nochmaliger sorgfältigerer Durchmusterung gelingt es, vier Knochenmarkriesenzellen und einen eosinophilen Myelocyten aufzufinden.

**Mesenterialdrüse:** Zahlreiche Streptokokken und Lymphocyten auf dem Ausstrich.

**Femurknochenmark.** Zwischen Fettzellen reihen sich an vielen Orten Lymphocyten ein, die stellenweise Häufchen bilden; besonders zahlreich sind sie in der Umgebung von Gefäßen. Stellenweise um Gefäße kleine und vereinzelt große Lymphocyten, in den Gefäßen aber auch größere Zellen.

Lymphocytenentwicklung um Gefäße und stellenweise zwischen den Fettzellen.

Vereinzelt Zellen 3- bis 4mal so groß wie Leukocyten, die Kerntrümmer von solchen einschließen. Myelocyten fehlen. Knochenmarkriesenzellen spärlich.

**Sternumknochenmark (Polychromes-Methylenblau).** Die Kapillaren stellenweise vollkommen angefüllt von Bakterien. Prachtvolle Zellen mit gelbem, scholligem Pigment, und ebenso auch andere Phagocyten voll roter Blutkörperchen. Ab und zu schöne Riesenzellen. Die übrige Zusammensetzung des Markes fast nur kleine und seltener größere Lymphocyten und vereinzelt große Zellen (wohl Myelocyten); vereinzelt Knochenmarkriesenzellen mit sprossendem Kern. Plasmazellen nur vereinzelt.

**May-Grünwald-Färbung.** Viele Lymphocyten, selten Riesenzellen, vereinzelt, neutrophile und eosinophile Myelocyten.

**Rippenmark (Methylgrün-Pyronin):** Das Mark ist ausschließlich aus kleinen Lymphocyten zusammengesetzt, die sich gewöhnlich dicht aneinander drängen; ab und zu vereinzelt oder in kleinen Haufen größere Zellen vom Charakter der Myelocyten, besonders an lockeren Stellen, in deren Kern sehr deutlich 4—6 Nukleolen gesehen werden können;

die Lymphocytenkerne sind gewöhnlich rot, das Protoplasma ist ganz schmal und leicht bläulich. Bei den Myelocyten ist der Kern blaß, bläulich, die Nukleoli leuchtend rot, fast in jedem Gesichtsfelde sieht man 1 bis 2 prachtvollrot gefärbte Plasmazellen; mitunter ist das Protoplasma deutlich vakuolisiert, vielfach ist der Kern schön radiär aufgebaut und fast immer exzentrisch; die Plasmazellen liegen ganz zerstreut, niemals in Gruppen, stellenweise sind sehr häufig blutkörperchenhaltige Zellen, die große Mengen von roten Blutkörperchen in sich enthalten. Gefäßschnitte oft wahrzunehmen. Bakterien an vielen Stellen und manchmal in Häufchen vorhanden.

May-Grünwald. Dominierend Lymphocyten, dazwischen isolierte neutrophile und selten eosinophile Myelocyten. Die Lymphocyten fast alle klein, selten größere. Stellenweise Blutungen. Auch subperiosteal finden sich Lymphocytenstreifen.

Rippenmark - Ausstrichpräparat nach May-Grünwald. Enorm häufig kleine und weniger reichlich große Lymphocyten, ganz wenige neutrophile, ganz vereinzelt eosinophile Myelocyten; Mastzellen und kernhaltige rote Blutkörperchen (meist Normoblasten) selten. Fein basophil granuliert Myelocyten (basophile Jugendquote) nicht selten. An den gut erhaltenen Lymphocyten sieht man sehr schön einen einzigen Nukleolus, selten zwei, selten Riesenzellen. In jedem Gesichtsfelde fallen reichlich Bakterien auf. Mit Methylgrünpyronin oft Plasmazellen, immer mit einem Nukleolus. Normo- und Megaloblasten, oft Kernzerfall.

Gehirn: Hier fällt bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin der Reichtum der Arachnoides an Plasmazellen auf, die sich zwischen kleinen und großen Lymphocyten finden und manchmal nesterartig vorkommen. Gruppen von Plasmazellen finden sich auch im Gehirn, und zwar im adventitiellen Bindegewebe. In den Kapillaren und Venen vermehrte Lymphocyten. Ziemlich zahlreiche und große Blutungen, die roten Blutkörperchen deutlich zu erkennen. Keine Bakterien.

Herz: Das subepikardiale Fettgewebe stark leukämisch infiltriert, fast ausschließlich kleine Lymphocyten, selten größere.

Herzblut - Ausstrichpräparat nach May-Grünwald. Rote Blutkörperchen. Massenhaft Lymphocyten, fast alle kleine, einige etwas größere. Keine granulierten Zellen. Massenhaft Streptokokken in jedem Gesichtsfelde, zumeist in Ketten, bis zu 4 bis 8 Gliedern, zum Teil gewunden. Mit Triazid auch keine granulierten Zellen.

Lunge (Methylgrün-Pyronin): Weite Kapillaren. Die interalveolären Kapillaren zum Teil voller Kokkenpfropfe, daneben ganz vereinzelt kurze, plumpe Stäbchen, die manchmal zu langen Fäden ausgewachsen sind. Die Stäbchen liegen zuweilen gekreuzt. Manchmal liegen die Kokken auch im Lumen des Alveolus innerhalb von einkernigen Leukocyten. Hier und da Plasmazellen in interalveolären Septen. Die Alveolen zum Teil mit etwas körnigen Massen, meistens aber leer. In den Kapillaren reichlich einkernige Leukocyten, selten Übergangsformen.

Niere: Glomeruli mit weitem Kapselraum und guter Kernfärbung. Die gewundenen Kanälchen überall ohne jede Spur von Kernfärbung der Epithelien, diese vielmehr in völligem Zerfall begriffen. Die geraden Kanälchen mit wohlerhaltener Kernfärbung der Epithelien. Im Becken ein größeres Infiltrat, das sich zum größten Teil aus kleinen Lymphocyten zusammensetzt, daneben auch vereinzelte größere, mehrkernige, manchmal sogar Riesenzellen vom Typus der Knochenmarkriesenzellen; in einem Gesichtsfeld lassen sich bei Ölimmersion vier Knochenmarkriesenzellen einstellen. An das Infiltrat schließt sich eine Blutung an; zwischen den roten Blutkörperchen zahlreiche Lymphocyten. Außerhalb der Nieren findet sich eine große Blutung; in ihrer Nähe lymphatische Bildungen, die an manchen Stellen das Fettgewebe vollständig infiltrieren. Bei Immersion erweisen sich diese Infiltrate außer einigen Knochenmarkriesenzellen, ausschließlich aus Lymphocyten zusammengesetzt. Nur in der Nähe der Blutung sehr selten einige granulierten Leukocyten; schon in der Rinde zahlreiche, aber kleine Lymphocyteninfiltrate, sehr große sodann zwischen den Tubuli recti und im Nierenbecken.

Mit Methylgrünpyronin vereinzelte Plasmazellen, in Häufchen nur in der Umgebung des Infiltrats, und zwar um Gefäße.

Die Thymus enthält zahlreiche Blutungen, keine Follikelbildung, nur ein gleichmäßiges lymphatisches Gewebe, und nur fast ausschließlich kleine Lymphocyten, selten und vereinzelt eosinophile. Fettgewebe um die Thymus stark leukämisch infiltriert.

Thymus-Ausstrichpräparate: vereinzelt sehr große Megakaryocyten zwischen kleinen Lymphocyten.

Tonsillen: Follikel, nur noch angedeutet, sind in der diffusen Wucherung aufgegangen. Alles kleine Lymphocyten, in enormer Zahl, in das Peritonsillargewebe sich ausbreitend.

Tonsillar-Ausstrichpräparat: vereinzelt eosinophile Myelocyten, viele Plasmazellen, sehr selten Kokken (May-Grünwald- und Methylgrün-Pyronin-Färbung).

Zusammenfassung: Allgemeine Streptokokkensepsis. Groß- und kleinzellige lymphatische Leukämie. Allgemeine Wucherung aller lymphatischen Gewebe mit Untergang der Struktur und Infiltration der Kapsel und ihrer Umgebung. Lymphatische Wucherungen im Fettgewebe um Lymphdrüsen, Thymus und Tonsille. Die Wucherungen bestehen ganz vorwiegend aus kleinen Lymphocyten, überall aber große Elemente eingestreut. Milz ganz lymphatisch. Knochenmark der kurzen Knochen fast ganz lymphatisch; in den langen Knochen Fettmark mit beginnender lymphatischer Umwandlung. Infiltrate in der Arachnoides und im subepikardialen Fettgewebe. Subperiosteal (Rippen) Lymphocytenstreifen.

## B. Myeloische Leukämien.

9.

A. K., 37 Jahre.<sup>1)</sup>

## Krankengeschichte.

Aufgenommen in die medizinische Klinik zu Zürich 11. Januar 1905.

Im Februar 1904 Milztumor entdeckt. Besserung durch Arsen. Verschlimmerung im Oktober 1904. Sternum jetzt druckempfindlich. Milz reicht 3 Querfinger breit unter den Nabel, Leberdämpfung in der rechten Mammillarlinie 4 cm unterhalb des Rippenbogens. Inguinal-, Axillar- und Kubitaldrüsen nicht palpabel.

12. Januar: Augenhintergrund streifig, gelblich; zahlreiche Blutungen, einzelne mit weißem Zentrum.

16.—19. Januar: Starke Kopfschmerzen. Mattigkeit.

20. Januar, 7 Uhr morgens: Exitus letalis.

Klinische Diagnose: chronische myeloische Leukämie.

Das Blutbild typisch mit vielen neutrophilen und eosinophilen Myelocyten; relativ recht wenig ungranulierte Knochenmarkzellen bei hochgradiger Leukocytose.

## Sektionsprotokoll (Prof. Ernst).

Bei der Sektion fällt die Farbe des Blutes auf; obwohl die Leiche noch warm ist, ist das Blut trübbräunlich oder graurot.

Gehirn: Über den Zentralwindungen, Frontalwindungen und dem Lobus infraparietalis findet sich eine flächenhafte subarachnoideale Blutung links. Ausgedehnte frische Blutung im Gebiete des linken Thalamus und Linsenkerns und am Boden des linken Ventrikels.

Blutungen auf beiden Retinae.

Sternum: helles, graugeflecktes Knochenmark.

Herzblut ist trüb und sieht aus wie Himbeermarmelade. Flachschnitt durch den Herzmuskel etwas fleckig. Endokarditische Knötchen auf der Mitrals.

Milz sehr fest adhärent, muß herausgeschält werden. Organ ungeheuer groß,  $35,5 \times 20 \times 7,5$ . Gewicht 3815 g. Kapsel pergamentartig. Schnittfläche konsistent; Randpartien hämorrhagisch fleckig, rotgrau, keine deutliche Zeichnung.

Nieren sehr groß. Zeichnung sehr deutlich.

Leber sehr stark vergrößert, 4517 g Gewicht.

Leberdurchschnitt: lobuläre Zeichnung deutlich, netzförmig angeordnete leukämische Herde mit Knotenpunkten, aber niemals größere Knötchen. Portaldrüsen etwas vergrößert und hell, rahmgelb. Im Duodenum blutige Flüssigkeit. Retrogastrische Drüsen auch etwas vergrößert. Halsdrüsen gering geschwellt. Balgfollikel der Zunge sind ausgeprägt. Im Darm keine Schwellung der Peyerschen Plaques und solitären Follikel. Knochenmark der Rippen, der Femora und Wirbel pyoid graugelb.

<sup>1)</sup> Cf. Schneiter, Über Leukämie, Inaugural-Dissertation, Zürich 1907.

## Mikroskopischer Befund:

Milz: Bei schwacher Vergrößerung zeigt sich die Struktur völlig verwischt. Follikel fehlen, Trabekel klein und spärlich, goldgelbes, körniges und scholliges Eisenpigment. Die verdickte Kapsel besteht aus einigen Lagen kernarmen Bindegewebes. Die ganze Milz stellt ein gleichmäßiges, lockeres, myeloisches Gewebe dar und kann von Knochenmarkgewebe fast nur wegen der Trabekel unterschieden werden. Die Gefäße weit, außerordentlich reich an Leukocyten. Das Milzgewebe besteht aus sehr verschieden geformten Zellen, es sind vorhanden große einkernige mit einem ziemlich hellen Kern, etwas entsprechend kleinere Übergangsformen mit deutlich gebuchtetem Kern, daneben gelappt- und mehr dunkelkernige gleichgroße; manchmal begegnet man auch noch kleineren Zellen mit einem runden, dunklen Kern, doch treten diese an Zahl gegenüber den zuerst beschriebenen Formen bei weitem zurück. Zwischen den Zellen findet sich ein matt mit Eosin gefärbtes, kernarmes, lockeres Stroma, in dem sich vereinzelt spindlige Elemente erkennen lassen, die manchmal plattgedrückten Endothelien ähnlich sind. Die Fibrillen sind vielfach verdickt: auch hier besteht Neigung zur Sklerose. Bei Färbung nach May-Grünwald und bei Immersion zeigen die großen einkernigen Zellen prachtvollste eosinophile Granulationen. Man sieht bei Ölimmersion bis zu 20 eosinophile Myelocyten in einem Gesichtsfeld. Die neutrophilen Granula sind nur selten deutlich zu sehen. Dagegen lassen sie sich in einem anderen mit Triazid gefärbten Präparate geradezu prachtvoll sowohl in großen einkernigen, als auch in den etwas kleineren polymorphkernigen Zellen nachweisen. Im myeloiden Gewebe lassen sich bei der Triazidfärbung wegen der außerordentlich schön gelungenen Granulafärbung auch große und kleine ungranulierte Zellen (Myeloblasten) mit allen Übergängen zu Myelocyten nachweisen. Diese ungranulierten Zellen sind nie in Haufen vorhanden, sondern stets einzeln in dem lockeren Gewebe eingestreut. Dasselbe enthält ferner überall kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen, von denen viele polychromatisch sind. Endlich trifft man pigmenthaltige Zellen. Kapillaren sind nur wenige vorhanden und meist von roten Blutkörperchen ausgefüllt. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind zu sehen. An einer Stelle werden dicht beieinander zwei Riesenkernzellen, deren Größe das Fünf- bis Sechsfache eines eosinophilen Myelocyten ausmacht, gesehen. Das Protoplasma hat einen rotvioletten Ton ohne eigentliche Körnelung. In einem anderen Gesichtsfelde finden sich vier ebenso große Riesenkernzellen. Mit Methylgrünpyroninfärbung lassen sich bei Ölimmersion fast in jedem Gesichtsfelde große, außerordentlich unregelmäßig gestaltete, bald mehr rundliche, bald mehr dreieckige, häufig auch in die Länge gezogene, zuweilen leicht gebogene Zellen mit stark rot gefärbtem Protoplasma und stets exzentrisch gelagertem rundem Kern nachweisen, das Kerngerüst oft radspeichenartig, um den Kern nicht selten ein heller Hof (Plasmazellen).

Knochenmark. (Femurdiaphyse): Zahlreiche, ziemlich dicke Knochenbälkchen, zwischen denen Zellmark sich findet. Nirgends mehr Maschen von Fettgewebe wahrzunehmen.

Bei Ölimmersion sieht man sehr zahlreiche, große Rundzellen mit einem ziemlich großen, blassen Kern, daneben auch etwas kleinere, einkernige Formen; kleine, Lymphocyten ähnliche Zellen selten zu erkennen. Übergangsformen ziemlich zahlreich mit mandelförmigem Kern. Zahlreiche Knochenmarkriesenzellen. Manchmal in einem Gesichtsfelde bis zu vier und mehr. Die großen einkernigen Zellen lassen schon im Hämatoxylin-Eosin-Präparat oft eosinophile Granula wahrnehmen. Die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen schwer festzustellen. Die Kapillaren sehr spärlich und eng.

Lymphdrüse: Ein Übersichtsbild einer etwa bohnergroßen Lymphdrüse läßt eine starke Erweiterung der mit Rundzellen erfüllten Lymphsinus erkennen. Follikel sind nur stellenweise noch vorhanden, sie liegen weiter auseinander als gewöhnlich und sind klein. Außer dem adventitiellen Bindegewebe sind nur ganz feine Fäserchen zwischen den Zellen manchmal zu erkennen. In anderen Bezirken fehlen auch diese feinsten Fäserchen. Die Blutkapillaren sind weit, im Innern finden sich Rundzellen mit großem, hellem Kern etwa doppelt so groß als die im lymphadenoiden Gewebe vorhandenen kleinen Lymphocyten. Der größte Teil der Lymphdrüsen befindet sich in ausgesprochener lymphatischer Wucherung und besteht ausschließlich aus kleinen Lymphocyten, was besonders deutlich aus dem Gegensatz der Zellgröße zu den intrakapillären großen Zellen hervorgeht. Im Zentrum sind Partien, die sich sehr deutlich von den lymphatischen Gewebspartien abheben und der myeloiden Metaplasie sehr verdächtig sind wegen der Anwesenheit großer blaßkerniger Zellen im lockeren Gewebe (Granulafärbung gelingt nicht wegen der Formalinfixation). Lymphdrüsenkapsel vollkommen intakt.

2. Präparat. Starke lymphatische Wucherung in den peripherischen Zonen. Große myeloische Herde am Hilus. Follikelsinus enthalten auch myeloische Zellen und sehr reichlich Knochenmarkriesenzellen. Kapsel infiltriert und aufgefaserst; extrakapsuläre Herde vorhanden.

3. Präparat. Starke lymphatische Wucherung zweifellos aus den Follikeln hervorgegangen, die nur noch angedeutet vorhanden sind; hier drängt sich dicht geschlossen ein kleiner Lymphocyt an den anderen. In den zentralen Partien myeloisches Gewebe, zum Teil ganz scharf abgesetzt; in den peripherischen Sinus myeloische Zellen und sehr viele Riesenzellen.

4. Präparat. Total myeloisch. Keine Spur lymphatischer Bildungen. Massenhaft neutrophile und eosinophile Myelocyten. Viele rote Blutkörperchen, Riesenzellen usw. Zahlreiche Plasmazellen im myeloischen Gewebe, typische kleine und auch größere.

Leber: Die azinöse Zeichnung sehr deutlich. Die Zentralvenen liegen weit auseinander, d. h. die Acini sehr stark vergrößert. Die Kapillaren außerordentlich weit mit verschiedenen großen Rundzellen erfüllt,



die kleinen von ihnen mit einem mehr dunklen, die größeren mit einem blassen Kern. Die Leberzellbalken vielfach verschmälert, in die Länge gezogen. Die Zentralvenen sowohl wie die interazinösen Gefäße weit, überall mit sehr zahlreichen weißen Blutkörperchen, gegen die die roten zurücktreten, manchmal nur schwer sichtbar sind. Zuweilen fallen auch mehr streifige Anhäufungen von Rundzellen in der Umgebung von Gefäßschnitten auf.

Bei der Färbung mit Triazid erweisen sich die in den weiten Kapillaren und häufig auch im Gebiet der Pfortaderäste in perivaskulären Streifen und Haufen vorhandenen Rundzellen, zum Teil als einkernige mit eosinophilen Granulis, auch neutrophil granuliert und ungranulierte Formen. In manchen Gesichtsfeldern der perivaskulären Herde finden sich fast ausschließlich Zellen mit eosinophilen, in anderen mit neutrophilen Granulis. Zellen mit gelappten Kernen selten getroffen. Mehrkernige Zellen fehlen. Die einkernigen Zellen mit eosinophilen und neutrophilen Granulis sind vielfach doppelt so groß wie Erythrocyten, die ungranulierten Zellen sind nur wenig größer als Erythrocyten. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind schwer nachweisbar. Die Größe der roten Blutkörperchen ist im ganzen die gleiche. Kleine Plasma- und Mastzellen (Methylgrün-Pyroninfärbung). Die interstitiellen myeloischen Herde erinnern absolut nicht an die lymphatischen Herde der früheren Fälle, und es fehlt irgendwelche Abgrenzung gegenüber dem Acinus.

Lunge: Alle Kapillaren sind ausgedehnt, enthalten massenhaft Leukocyten, und zwar sehr viele granuliert, vereinzelte Riesenzellen.

Herz: Leukämische Gefäße. Kapillaren enthalten sehr viele Leukocyten. Keine perivaskuläre Lymphocytenbildung. Keine leukämischen Infiltrate. In den Gefäßen und Kapillaren nach May-Grünwald-Färbung finden sich eosinophile und neutrophile Myelocyten.

Darm: In der Submucosa vereinzelte größere Lymphocytenhaufen, alle bestehen ausschließlich aus kleinen, gleichmäßig großen Lymphocyten; keine Spur einer myeloischen Umwandlung; sehr schön ist der Gegensatz zu den Gefäßen und Kapillaren, die diese lymphatischen Bildungen durchsetzen, indem man hier den großen Unterschied der intravaskulären von den extravaskulären Zellen erkennen kann; diese Zellen sind in ihrer Größe viel variabler und gewöhnlich in der Mehrzahl weit größer als Lymphocyten, außerdem granuliert; eine Reihe von sehr großen Gefäßen sind ganz von leukämischen Zellen ausgefüllt.

Hoden o. B. Leukämische Gefäße. Keine Infiltrate.<sup>1)</sup>

Zusammenfassung. Typische myeloische Leukämie.

#### 10.

H., 1. Klinische Beobachtung: Dr. Leuch und Dr. Naegeli, Zürich. 35jähriger Förster. Mitte Juli 1905 trockener Husten ohne ob-

<sup>1)</sup> Unser Befund weicht von dem Schneiters in einigen Punkten ab; das Herz schien makroskopisch Infiltrate aufzuweisen, mikroskopisch erwies sich dies als Täuschung.

jektiven Befund. Mattigkeit. Blässe. Kur in den Hochalpen im August ohne Erfolg. Blässe und Mattigkeit nehmen zu, dennoch konnte er noch mehrstündige Touren ausführen. 15. September: Druck in der Leber und Milzgegend, Temperatur 37,8.

19. September: Arzt konsultiert. Befund: sehr blaß, kachektisch; Lungen ohne Befund, außer spärlichem Rasseln über dem Unterlappen. Herzdilatation nach links 0,5 cm.; Herztöne leise, rein. Leber enorm groß, von der fünften Rippe bis zum Nabel; Palpation schmerzhaft; Milz sehr groß, von der siebenten Rippe bis dreifingerbreit unterhalb Rippenwand, ebenfalls sehr schmerzhaft; Urin o. B.; keine palpablen Lymphdrüsen, keine Petechien.

20. September: Beiderseits mehrere, kleinere und größere, frische Retinablutungen und mehrere weißlichgelbe Degenerationsherde.

21. September: Hämoglobin 55% (Sahli-Gowers). Im ungefärbten Präparate keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Arsentherapie.

22. September: Durchfälle. Diazoreaktion negativ,

23. September: Hämoglobin 47%. Leukocyten 20400. Rote Blutkörperchen 2294000. Guajakreaktion negativ!

Blutbild. 10,3% neutr. Myelocyten, 7,6% eosinophile Myelocyten. 33,2% polym. Neutrophile, 17,6% polym. Eosinophile, 6,6% kl. Lymphocyten. 4,3% Mastzellen, 5,3% Übergangsformen, 13,3% kl. und 1,7% gr. Myeloblasten. 2% kernhalt. Rote, fast nur Normoblasten. Oft Megalocyten. Starke Anisocytose und Polychromasie.

Neutrophile, oft arm an Granula, ebenso eosinophile. Viele Übergänge der Myeloblasten zu Myelocyten. Vereinzelt Reizungsformen.

Diagnose: akute myeloische Leukämie.

25. September: Fortwährend intensive Schmerzen in der Milz, die schon bei Inspektion deutlich vorgewölbt erscheint.

27. September: Zahlreiche neue Retinablutungen. Degenerationsherde nicht wesentlich vermehrt. Einer im linken Auge bedeutend größer.

Bis zum 30. Oktober Temperatur immer zwischen 38,0 und 39,3 Puls um 120.

4. Oktober: Temperatur zwischen 37,8 und 38,3. Puls 132. Dilatation des Herzens 3 cm nach links.

5. Oktober: Pleuraler Erguß rechts hinten bis zum achten Brustwirbel. Leichte Ödeme. Hämoglobin 45%. Harn beständig ohne Eiweiß, Zucker und Diazoreaktion.

8. Oktober: Hämoglobin 45%. Kernhaltige Zellen 134000.

Normoblasten  $4\frac{3}{4}$ %. Megaloblasten 2%. Myelocyten neutrophile  $5\frac{3}{4}$ %, eosin.  $3\frac{1}{4}$ %. Polym. neutrophile  $15\frac{3}{4}$ %, eosin.  $5\frac{1}{4}$ %, Myeloblasten große  $4\frac{3}{4}$ %, mittlere 5%, kleine 52%. Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelocyten  $1\frac{3}{4}$ %. Erythrocyten wie früher<sup>1)</sup>.

Guajakreaktion negativ. Thrombose des linken Beines.

1) Abbildungen siehe Naegeli, Blutkrankheiten.

Starker Zerfall der Kräfte. Dyspnoë.

11. Oktober: Thrombose des rechten Beines. Anasarka am Rücken.

14. Oktober: Puls ab und zu aussetzend. Milz und Leber nicht größer als früher.

15. Oktober: Exitus.

In den letzten Tagen Temperatur nicht über 37,8.

Privatsektion (16. Oktober 1905. Dr. Fabian).

Leber ist groß. Gewicht 4500 g. Schnittfläche blaß, rötlichgelb mit verwaschener Zeichnung, nur sind bis stecknadelkopfgroße, weißrötliche Knötchen, daneben noch zahlreiche punktförmige rötliche Herdchen eingestreut.

Herz: Schließungslinien der Mitral- und der hinteren Aortenklappen mit kaum stecknadelkopfgroßen, grauweißen, weichen Wärzchen. Herzfleisch sehr blaß. Hilusdrüsen nicht vergrößert.

Milz:  $28 \times 15 \times 12$ ; Gewicht 3000 g. Kapsel streifig verdickt. Konsistenz derb. Schnittfläche in einer 2—4 cm breiten Randpartie blaßgelb, im übrigen blaß bis dunkelrot, ohne erkennbare Zeichnung: weder Trabekel, noch Follikel zu sehen. Beide Femoralvenen durch einen gerippten Pfropf verschlossen.

Im Duodenum mehrere 10 cm große, dunkelrote Blutungen nahe dem Pylorus, die zum Teil mehr zentral im Acinus zu liegen scheinen und ausgesprochen rund sind.

Mesenterialdrüsen linsengroß, blaßrötlich, ebenso einzelne retroperitonäale Lymphdrüsen. Inguinaldrüsen blaßweiß, von gleicher Größe. Knochenmark in den Wirbelkörpern und Rippen blaßrötlich, weich; Corticalis und Spongiosa in gewöhnlicher Entwicklung. Linkes Femur nahe der oberen Epiphyse vorwiegend mit blaßrotem, fettarmem Marke, in der Diaphyse etwa  $\frac{1}{3}$  Fettmark. Schädel und Femur zeigen enorm dicke Kompakta.

Anatomische Diagnose. Myeloische Leukämie mit sehr starker Hyperplasie von Milz und Leber. Ausgedehnte Infarzierungen der Milz. Endocarditis acuta verrucosa. Thrombose beider Schenkelvenen. Rötliches Knochenmark.

#### Mikroskopischer Befund.

Leber: Die azinöse Zeichnung nicht deutlich, einzig bei der Alaunkarmin-Färbung sehr leicht zu beurteilen. Das periportale Bindegewebe manchmal ziemlich breit. Die Kapillaren stark erweitert, aber nicht überall gleichmäßig, im Lumen sehr zahlreiche Rundzellen mit großem oder kleinem, dunklem Kern und zumeist schmalen Protoplasmasaume. Sehr geringe Anhäufungen von solchen Zellen, öfters nur vereinzelte Exemplare in der Nähe des periportaln Bindegewebes. Die Leberzellbalken nur zum Teil noch voll ausgebildet, vielfach verschmälert, manchmal fast fadenförmig. In dem Protoplasma der Leberzellen reichlich feinkörniges Pigment ohne bestimmte Lokalisation innerhalb des Acinus. Keine Vermehrung des Bindegewebes. Die Anhäufungen der Leukämiezellen sind außerordentlich verschieden groß, manchmal finden

sich nur wenige in den Kapillaren, dann wieder so viele, daß die Kapillaren außerordentlich ausgedehnt sind, endlich ganze Haufen von Leukämiezellen, unter denen isolierte Leberzellen gefunden werden. Hier handelt es sich um absolut sichere Zerstörung der Leberzëllbalken, durch intrakapilläre leukämische Wucherung. Die größten dieser Herde sind schon makroskopisch sehr deutlich sichtbar. Man kann mit Sicherheit feststellen, daß die großen Herde intraazinös entstanden sind, besonders bei der Alaunkarmin-Färbung, weil sie keine großen Gefäße oder Gallengänge enthalten, weil man in vielen Acinis den gleichen Prozeß sich entwickeln sieht. Das interstitielle Gewebe ist meistens von Leukämiezellen vollständig frei; weit seltener sieht man einige streifenförmige Herde, nie follikelartige Bildungen. Die Leukämiezellen sind in ihrer Größe außerordentlich verschieden, kleine und mittelgroße lymphocyten-ähnliche Zellen herrschen vor, aber es gibt alle Übergänge zu sehr großen Formen; untermischt findet man überall bald häufiger, bald spärlicher eosinophile Zellen, die meistens große Myelocyten sind, auch in den rein leukämischen Herden sind diese eosinophilen nicht selten; neutrophile Zellen kommen auch vor, sind aber meistens nicht genügend gefärbt. In den myeloischen Herden fehlen rote Blutkörperchen. Vereinzelt kommen große Knochenmarkriesenzellen vor, keine Mastzellen und Plasmazellen. Einige Gefäße sind vollständig von Bakterien ausgefüllt. Während manche Stellen der Leber enorm verändert sind, erscheinen andere fast normal; eine erhebliche Zahl Leukocyten in den kaum dilatierten Kapillaren ist dann bemerkbar. Alle Leberzellen enthalten scholliges Eisenpigment.

Intrakapilläre myeloische Bildungen, zur Hauptsache Myeloblastome mit vorwiegend kleinen und mittelgroßen Zellen; alle anderen myeloischen Zellen aber eingestreut; ganz geringe Andeutung perivaskulärer myeloischer Bildungen. An einigen Stellen finden sich Blutungen.

Das Knochenmark (Triazidfärbung) ist ungeheuer zellreich, besteht ganz vorwiegend aus weißen Blutkörperchen. Die Zahl der roten weniger bedeutend, von einigen Stellen abgesehen. Gefäßschnitte nicht häufig, Von den Knochenmarkzellen ist ein großer Teil prachtvoll neutrophil granuliert, ein anderer Teil eosinophil und schließlich ein sehr erheblicher Teil ungranuliert; nebenbei bemerkt man kernhaltige rote Blutkörperchen, zum Teil mit dem Charakter der Megaloblasten. Diese verschiedenen Zellen sind alle bunt durcheinander gewürfelt, aber natürlich findet man doch auch sechs bis acht Zellen derselben Art nebeneinander. Der ganze Zellaufbau ist ein lockerer und entspricht vollkommen dem normalen Knochenmarkbild. Die ungranulierten Formen (Myeloblasten) sind teilweise sehr groß, teilweise, und zwar häufig, klein. Dazwischen existieren alle Übergänge, aber niemals kommt es zur Alleinherrschaft der Myeloblasten oder zu Follikelbildungen; immer sind granulierten Myelocyten wieder eingestreut. Zwischen allen Knochenmarkzellen findet man kleine Fibrillen. Noch müssen wir erwähnen die enorme Zahl von Makrophagen, die viele rote Blutkörperchen, aber auch sehr deutlich

neutrophile Zellen und Kerne in sich aufgenommen haben. Von adventitieller Lymphopoëse ist absolut keine Rede. May-Grünwald-Färbung zeigt ebenfalls, daß das Mark sehr viele neutrophil granulierten und noch mehr ungranulierten Zellen enthält; sehr selten sind Mastmyelocyten. Man sieht hier noch deutlicher die große Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen, besonders oft auch Megaloblasten, aber hier fallen auch die starken Unterschiede der Myeloblasten auf; keine Spur von perivaskulärer Lymphocytenansammlung. Man erkennt hier in den Makrophagen auch goldgelbes Eisenpigment. Myelocytisch-myeloblastisches Zellmark, sehr viele Makrophagen mit hauptsächlich roten Blutkörperchen. Methylgrünpyronin-Färbung. Einige Plasmazellen, manchmal in kleinen Häufchen, gewöhnlich vermischt mit Myelocyten und Myeloblasten.

Inguinales Fettgewebe, eingelegt, um ev. mikroskopisch Drüsengewebe aufzufinden. Im Fettgewebe typische myeloische Formationen; prächtige eosinophile und neutrophile Myelocyten, perivaskulär vermischt mit Knochenmarksriesenzellen und Myeloblasten verschiedener Größe.

Milz: Mächtige, unregelmäßige, leukämische Wucherungen. Keine Spur von Follikel. Ganze Struktur vollkommen verändert. Stellenweise Vermehrung des Bindegewebes. Einige nekrotische Partien von geringem Umfang, nur leukämische Zellen, kaum gefärbt im Absterben. Eosinophile Zellen, und zwar fast immer Myelocyten, sind häufig, stellenweise massenhaft, ebenso neutrophile auch vorhanden (Färbung nicht immer gelungen). Überall eingestreut auch große und kleine ungranulierte Zellen, aber stets vereinzelt und weniger zahlreich als im Knochenmark. Man findet ganz ausgedehnte myeloische Formationen; viele rote Blutkörperchen; kernhaltige rote Blutkörperchen, keine Knochenmarksriesenzellen, keine Mastzellen. Die Struktur ist eine lockere und weicht vollkommen ab von derjenigen einer lymphatischen Milz.

Blut der Vena cava:  $3\frac{1}{2}\%$  neutrophile,  $1\frac{3}{8}\%$  eosinophile Myelocyten.  $8\%$  neutrophile,  $2\frac{3}{8}\%$  eosinophile polym. Zellen.  $74\frac{1}{2}\%$  Myeloblasten, zumeist kleine.  $1\frac{5}{8}\%$  Riesenzellen.  $7\%$  Normoblasten,  $\frac{4}{8}\%$  Megaloblasten.

Lymphdrüsen: Struktur sehr verändert. Kapsel normal, nicht infiltriert. Periadenoïdes Gewebe ohne Infiltrate. Im Zentrum der Lymphdrüse große Gefäße und induriertes Bindegewebe. In der Peripherie zumeist kleine Zellen als Follikelreste (Lymphocyten). Im Zentrum meistens größere Zellen, viel polymorpher als die Peripheriezellen; stellenweise große und kleine durcheinander. Im Zentrum myeloische Metaplasie und sehr viele Gefäße. Eosinophile Myelocyten (neutrophile?), Knochenmarksriesenzellen, viele Plasmazellen, keine Mastzellen.

Die Ausdehnung der myeloischen Partien ist eine sehr verschiedene; in manchen Lymphdrüsen groß, in anderen geringer. In einer Lymphdrüse fehlte die Follikelentwicklung, in den anderen ist sie nur noch schwache erhalten. Das zentrale myeloische und das peripherisch lymphatische Gewebe ist nicht scharf abgegrenzt, weil viele Kapillaren,

von myeloischen Zellen begleitet, ins lymphatische Gewebe hineingehen. Im Zentrum der Lymphdrüsen in den Kapillaren viele Normo- und Megaloblasten.

Herz: Keine leukämischen Herde. Manche Gefäßschnitte enthalten reichlich weiße Blutkörperchen. Perivaskuläres Gewebe ohne oder mit vereinzelt leukämischen Zellen. In den Kapillaren überall starke Leukocytenvermehrung. In den Gefäßen große und kleine Rundzellen ohne Granulation, seltener multinukleäre Zellen (neutrophile und eosinophile); die meisten Zellen in den Herzgefäßen sind einkernig. Deutliche und schöne eosinophile Myelocyten.

Lunge: Alle Gefäße voll Leukocyten, unter denen oft eosinophile vorkommen. An einer Stelle in der Nähe eines Gefäßes ein kleiner Lymphocytenherd (Knötchen) ohne myeloische Zellen.

Niere: Keine leukämischen Infiltrate (ungefähr normal).

Zusammenfassung: Akute myeloische Leukämie. Myeloische Formationen in den Lymphdrüsen. Myeloische Milz. Starke myeloische intrakapilläre Wucherungen in der Leber bis zur Entwicklung myeloischer Knötchen. Alle myeloischen Gewebe enthalten zahlreiche Myeloblasten, besonders Leber und Knochenmark.

Klinisch: akute Myeloblasten-Leukämie.

## I. Über die feinere Struktur, besonders der blutbildenden Organe bei der lymphatischen und myeloischen Leukämie.

Aus unseren vorliegenden Untersuchungen<sup>1)</sup> scheint uns mit Notwendigkeit hervorzugehen, daß ein vollendeter Gegensatz besteht zwischen den Gewebsveränderungen bei lymphatischer und myeloischer Leukämie.

Dieser Gegensatz zeigt sich darin, daß bei allen Leukämien, mögen sie typisch oder atypisch verlaufen, die Gewebsveränderungen entweder nach lymphatischem oder myeloischem Charakter auftreten.

### A. Lymphatischer Typus.

Es wuchert das ganze lymphatische Gewebe, wo es vorhanden ist (Systemaffektion).

Zunächst wohl hyperplasieren die Follikel aller lymphatischen Organe (Lymphdrüsen, Tonsillen, Milz [siehe Fall J., (6)])

<sup>1)</sup> Für die folgenden Ausführungen stützen wir uns, außer dem hier vorliegenden Material, auf eine größere Zahl von Fällen, die einer von uns (Naegeli) in früheren Jahren beobachtet hat.

hier ganz besonders augenfällig), Magen und Darm, ferner hyperplasiert das von Helly als „diffuses“ bezeichnete Lymphgewebe, das sind die hypothetischen Follikel aller Organe von Arnold und Ribbert; die kleinen erhalten gebliebenen Reste der Thymus des Erwachsenen entwickeln sich mächtig und rekonstruieren das Organ.<sup>1)</sup> In der Leber kommt es zu einer überaus typischen, rein interazinösen Ausbildung von rundlichen Knötchen. Das Knochenmark wandelt sich in ein Gewebe um, das aus dicht gedrängten Lymphocyten besteht. Auch an jenen Stellen, die anscheinend reines Fettmark enthalten, ergibt die histologische Untersuchung, daß doch auch schon kleine Lymphocytenwälle um Gefäße herum vorhanden sind und anfangen, Ausläufer zwischen die Fettzellen hineinzusenden. In der Niere entwickeln sich streifenförmige oder im Nierenbecken diffuse Infiltrate [Fälle B. (3), W. (7) und S. (8)]. Im Epikard finden sich [Fälle M. (5) und S. (8)] mitunter deutliche Infiltrate, ähnliche auch in der Arachnoides [Fall S. (8)], einmal im Pankreas [Fall U. (4)]. Schließlich ist nicht einzusehen, in welchem Organe solche Herde nicht sollten auftreten können (z. B. Haut, Gehirn, Hoden, Zunge, Schilddrüse, Ovarium, Nebenniere usw.).

### B. Myeloischer Typus.

Es hyperplasiert das Knochenmarksgewebe auf Kosten des Fettmarkes; es bilden sich myeloische Herde in der Milzpulpa. In der Leber sieht man eine starke intrakapilläre Wucherung, wodurch die Leberzellenbalken verschmälert, eventuell erdrückt werden [Fall H. (10)]. Kleine streifenförmige Herde, nie rundliche, follikelartige, entwickeln sich auch im intraazinösen Gewebe perivaskulär. In den Lymphdrüsen trifft man myeloische Bezirke, oft große Formationen im Zentrum der Drüsen (adventitiell); auch im inguinalen Fettgewebe [Fall H. (10)] fanden wir zufällig typische myeloische Bezirke.

Ein Vergleich ergibt mithin folgende Gegensätze:

Milz. a) Lymphatische Wucherung: Vergrößerung der Follikel und allmähliche Substitution des Pulpagewebes durch lymphatisches.

<sup>1)</sup> Fall B. (3), W. (7) und S. (8), nicht aber in Fall R. (1) und H. (2).

b) Myeloische Wucherung geht von der Pulpa aus, verkleinert und erdrückt die Follikel bis zur rein myeloischen Milz.

**Leber.** a) Lymphatische Wucherung: ausschließlich interazinös, oft ungemein scharf abgegrenzt [Fall H. (2)].

b) Myeloische Wucherung: ganz vorwiegend intrakapillär und intraazinös, extraazinöse geringfügig, stellenweise ganz fehlend.

**Lymphdrüsen.** a) Lymphatische Wucherung verwandelt schließlich die Drüsen in einen strukturlosen lymphatischen Zellhaufen, in dem Follikelreste oft kaum mehr nachzuweisen sind.

b) Myeloische Wucherung läßt die Follikel zunächst intakt, zeigt oft nur geringfügige zentrale adventitielle Herde, kann aber schließlich die ganze Drüse unter Erdrückung der Follikel myeloisch umwandeln.

**Knochenmark.** a) Lymphatische Wucherung läßt ein dicht geschlossenes lymphatisches Gewebe entstehen, erst knötchenförmig, dann diffus, in dem myeloische Reste vorhanden sind oder auch ganz erdrückt wurden [Fälle R. (1), U. (4), W. (7)].

Kapillaren und erythropoëtische Herde selten.

b) Myeloische Wucherung: es bleibt der gewöhnliche lockere Zellaufbau unverändert erhalten mit zahlreichen Kapillaren, reichlichem Reticulum und Erythropoëse.

An gar keiner Stelle konnten wir uns überzeugen, daß lymphatisches Gewebe (und zwar Follikel) sich in myeloisches umwandle, und umgekehrt, wohl aber erkannten wir vielfach die strenge Gegensätzlichkeit aus der Erdrückung und Vernichtung des nicht in Wucherung befindlichen Gewebes.

In diesem Befunde befinden wir uns in völliger Übereinstimmung mit **Erich Meyer** und **Heineke** und pflichten vollkommen ihrer Äußerung bei, daß der histologische Organbefund gerade so gut wie der hämatologische Befund die Leukämie in zwei Gruppen trennt.

**Kaufmann**<sup>1)</sup> erwähnt nur, daß bei der myeloischen Leukämie Myelocyten auch in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden, und erörtert die Frage, ob es sich dabei um Metaplasie oder um Metastase handle. Er vermeidet eine bestimmte Stellung-

<sup>1)</sup> Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie, 4. Auflage. 1907.



nahme, sagt aber, daß, „die Richtigkeit der Metastasierung vorausgesetzt, eine gewisse Annäherung an das Verhalten einer malignen Geschwulst entstände, wenn es auch bei malignen Geschwulstmetastasen nicht vorkommt, daß dieselben lokal begrenzt bleiben und nicht destruierend in die Umgebung vordringen“. Er macht gar keine Angaben darüber, wo in Milz und Lymphdrüsen die Myelocyten (und Riesenzellen) beobachtet werden, und in welche Beziehungen sie zum normalen Milz- und Lymphdrüsengewebe treten.

Für die chronische lymphatische Leukämie führt er das Auftreten leukämischer Infiltrate in folgenden Organen an: Leber, Niere, Herzmuskel (hier auch in diffuser Form), seröse Häute (Perikard, Pleura, Peritoneum, Dura), selten in der Haut, im Nebenhoden, in den zarten Häuten des Gehirns, im Pankreas usw.

Ziegler<sup>1)</sup> dagegen bemerkt ausdrücklich, daß im Pulpagewebe der Milz bei myeloischen Leukämien Myelocyten, bei lymphatischem Lymphocyten überwiegen. Vom Verhalten der Follikel bei lymphatischer Leukämie spricht er nicht ausdrücklich, an anderer Stelle freilich (S. 103) betont er, daß bei chronischer lymphatischer Leukämie eine Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes, so auch der Milz einträte; für die myeloische Leukämie schreibt er, daß die vergrößerten (!) Milzfollikel neben Lymphocyten auch Myelocyten enthalten können. Für die Lymphdrüsen gibt er an, daß die Struktur erhalten (Lymphadenome) oder verwischt (Lymphosarkome) sein kann; besondere Befunde für lymphatische und myeloische Leukämie beschreibt er nicht.

Von den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie werden spezielle Angaben über eine Gegensätzlichkeit der beiden Gewebssysteme also nicht gebracht.

Banti<sup>2)</sup> betont den Gegensatz zwischen dem neuen myeloischen Gewebe der Milz und zwischen dem ursprünglichen, das zugrunde gehe.

Bei Sternberg<sup>3)</sup> treffen wir trotz eingehender Schilderung keine präzisen Ausführungen, die diesen Gegensatz beleuchten. Er bemerkt für die myeloische Leukämie, daß in der Milz die

<sup>1)</sup> Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie, 11. Auflage. 1906.

<sup>2)</sup> Die Leukämien, Zentralblatt für allgemeine Pathologie 1904, Bd. 15. Seite 1.

<sup>3)</sup> A. a. O.

Follikel- und Pulpastränge vergrößert sein können, und daß die Grenze zwischen Follikel und Pulpa häufig ganz verwischt ist. Die Follikel sollen auch Myelocyten enthalten können.

In unsern eigenen Beobachtungen konnten wir nie Vergrößerung der Follikel wahrnehmen, wohl aber häufig Verkleinerung; Myelocyten trafen wir ausschließlich in der peripherischen Follikelzone, wo Follikel- und Pulpagewebe sich durchflechten. Daher bestreiten wir entschieden eine Bildung der Myelocyten in den Follikeln und fassen das Vorkommen vereinzelter Myelocyten in der Randzone so auf, daß das myeloische Gewebe unregelmäßig vordringend die Follikel infiltriert.

Für die Leber erwähnt Sternberg diffuse und knötchenförmige Myelocyteninfiltrate im interazinösen Bindegewebe, mitunter sind die Bildungen nur intrakapillär. Für die Lymphdrüsen beschreibt er eine Vergrößerung der Follikel und Markstränge, wobei die Grenzen bisweilen undeutlich sind. Hier hebt er nun aber auch selbst hervor, daß die Follikel aus Lymphocyten bestehen, daß aber, namentlich in ihren peripherischen Anteilen, Myelocyten vorkommen.

Für die lymphatische Leukämie beschreibt Sternberg ziemlich deutliche Abgrenzung der Follikel und Pulpastränge in der Milz, obwohl beide größtenteils aus kleinen Lymphocyten bestehen. In den Lymphdrüsen ist die Struktur gewöhnlich verwischt.

Daraus ergibt sich wohl, daß Sternberg auf den von uns behaupteten prinzipiellen Gegensatz zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe noch nicht aufmerksam gemacht hat. In seinem bekannten Falle von Chloromyelosarkomatose<sup>1)</sup> allerdings wird speziell hervorgehoben, daß die myeloische Wucherung nirgends in genetische Beziehung zu den Follikeln trat, weder im Darm, noch in Milz oder Lymphdrüse; die Follikel enthielten aber in ihrer Randzone Myelocyten.

Ebensowenig wie bei Sternberg (abgesehen von dieser kurzen Notiz) finden wir bei Helly<sup>2)</sup> diesbezügliche Angaben.

1) Zur Kenntnis des Chloroms (Chloromyelosarkom), Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 37, Heft 3. 1905.

2) Die hämatopoëtischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes, Nothnagels spez. Pathologie und Therapie, VIII. Bd., I. Teil. Wien 1906.

Dagegen betonen nun *Erich Meyer* und *Heineke*<sup>1)</sup> aufs schärfste, daß „das Myeloidgewebe in lymphatischen Organen nicht aus den Lymphocyten der Follikel stamme, sondern aus andern undifferenzierten Elementen, die den lymphocytenähnlichen Zellen des Knochenmarkes gleichzustellen sind“. Sie finden bei lymphatischer Leukämie eine allgemeine Hyperplasie des follikulär-lymphatischen Gewebes (Milz, Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark), bei myeloischer treffen sie sekundäre Veränderungen in Milz, Lymphdrüsen und Leber, dabei „die Vergrößerung der Milz stets durch Wucherung des in der Pulpa lokalisierten Myeloidgewebes“ bedingt, die follikulären Apparate traten ebenso, wie bei den Lymphdrüsen vollkommen in den Hintergrund. Fälle, wie sie *Sternberg* erwähnt, bei denen auch die Follikel vergrößert waren, haben sie nicht gesehen. In der Leber fanden sie bei lymphatischer Leukämie rundliche, scharf umschriebene, interazinöse Lymphome, die der myeloischen vollkommen fehlen; diese zeigte nur streifenförmige myeloische Herde, als Hauptveränderung aber eine interazinöse und intrakapilläre Anhäufung myeloischer Zellen.

*Erich Meyer* und *Heineke* betonen den Mangel aller Angaben der Literatur in dieser Frage des Gegensatzes zwischen den beiden Systemen, der auch für die Monographie von *Ehrlich*, *Lazarus* und *Pinkus* gilt. Auch das Lehrbuch von *Grawitz* enthält nicht die geringste Angabe darüber. Dagegen sind in dem Lehrbuche von *Naegeli* (Teil 1) die für uns geltenden Gesichtspunkte bereits aufs schärfste ausgesprochen.<sup>2)</sup>

In der Literatur gibt es überhaupt nur ganz wenig histologisch genau bearbeitete Einzelfälle von typischer chronischer myeloischer Leukämie außer den oben erwähnten von *Meyer* und *Heineke*. Am ehesten käme noch die Arbeit von *Hindenburg*<sup>3)</sup> in Betracht, der für jene Zeit ungewöhnlich sorgfältige histologische Befunde in Milz und Lymphdrüsen aufgenommen hat. Bei seinem ersten Falle, einer akuten Leukämie, sind die

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

<sup>2)</sup> Ich habe bereits im Sommer 1904 in meiner Vorlesung an Hand von Präparaten den Gegensatz ausdrücklich betont. (*Naegeli*.)

<sup>3)</sup> Zur Kenntnis der Organveränderungen bei Leukämie, Inaugural-Dissertation, Jena 1894, und Deutsches Archiv für klinische Medizin, 54. Band.

Lymphdrüsenfollikel und Malpighischen Körperchen der Milz vorhanden. Mitosen fehlen aber in ihnen nahezu, dagegen wuchern große Zellen in den Lymphbahnen, in der Milzpulpa, in Thymus und Leberinterstitien und weisen viele Mitosen auf. Es ist das der früheste Fall, in dem bei scheinbar lymphatischer Wucherung die Nichtbeteiligung der Follikel (vgl. die sofort zu zitierende Beobachtung von Walter Schultze) nachgewiesen wurde. Für zwei myeloische Fälle erwähnt er außerordentlich kleine oder fehlende Malpighische Körperchen der Milz, obwohl man nach dem Sektionsprotokoll einen andern Befund erwarten sollte, dagegen enthielten Milzpulpa und Lymphdrüsensinus myeloische Zellen.

Außerdem finden wir bestimmte Hinweise nur in zwei atypischen Fällen, von denen wir Sternbergs Chloromyelosarkomatose bereits oben angeführt haben. Der theoretisch außerordentlich wichtige Fall akuter Leukämie von Walter Schultze<sup>1)</sup> zeigt in bezug auf Darm, Milz und Lymphdrüsen den gleichen Befund wie der Sternbergs, nur waren die wuchernden Zellen keine Myelocyten, sondern ungranulierte Uninukleäre, die Schultze für Myeloblasten erklärt. Im Anschluß an die Mitteilung von Walter Schultze sind einige Fälle akuter Leukämie publiziert worden (Aubertin<sup>2)</sup>, Elfer<sup>3)</sup>, Veszprémi<sup>4)</sup>), für die die histologischen Veränderungen im Sinne des Gegensatzes zum lymphatischen System als myeloische Wucherungen gedeutet worden sind, obwohl im Blute eine Vermehrung der „großen Lymphocyten“ nachweisbar war.

Wir können uns aus Mangel an eigenem Material zu dieser Frage nicht bindend äußern, aber wir sind sehr geneigt, hier an besondere Leukämieformen zu denken, bei denen die Zellwucherung adventitieller Genese ist.

<sup>1)</sup> Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie, 39. Bd. 1906.

<sup>2)</sup> Aubertin, Sem. médicale, 1905. Schon vorher also hatte Aubertin gleiche Befunde erhoben und die Fälle als Embryonalzellenleukämie erklärt.

<sup>3)</sup> Elfer, Folia haematol., 1906, S. 246. Ein besonderer Fall von Leukämie.

<sup>4)</sup> Veszprémi, dieses Arch., Bd. 184. Beiträge zur Histologie der sog. „akuten Leukämie“.

In der eben erschienenen Dissertation von S c h n e i t e r<sup>1)</sup>, in der unser Fall K.(9) schon veröffentlicht ist, wird der Gegensatz der beiden Gewebe auch bereits, für die Milz wenigstens, hervorgehoben.

Außer diesen spärlichen Literaturhinweisen müssen wir noch darauf aufmerksam machen, daß unsere Auffassung sich auch im Einklange befindet mit der Embryologie. In der Embryonalzeit sind lymphatische und myeloische Bildungen, auch wenn sie sich im gleichen Organe begegnen, wie die Untersuchungen N a e g e l i s<sup>2)</sup> ausführen, jederzeit ganz prinzipiell getrennt.

Außer den schon lange bekannten typischen chronischen myeloischen Leukämien gibt es nun aber nach den Erfahrungen der letzten Jahre auch eine akute Form, der übrigens die bereits besprochenen atypischen Fälle von S t e r n b e r g (Chloromyelosarkomatose) und von W a l t e r S c h u l t z e in gewissem Sinne zuzurechnen sind; selbstverständlich müßte auch diese in Milz, Lymphdrüsen usw. den Gegensatz aufweisen.

Wenn wir nun die bisher veröffentlichten Fälle daraufhin ansehen, so fehlt in den Fällen von G r a w i t z<sup>3)</sup>, B i l l i n g s und C a p p s<sup>4)</sup>, S c h l e i p und H i l d e b r a n d<sup>5)</sup>, S a b r a z è s<sup>6)</sup> (I und II), P l e h n<sup>7)</sup> und F l e s c h<sup>8)</sup> die Sektion, zum Teil lebten die Patienten zur Zeit der Veröffentlichung noch. An Ausstrichpräparaten der Sektionsorgane sind untersucht die Fälle von T h o m p s o n und E w i n g<sup>9)</sup>, H i r s c h f e l d und A l e x a n d e r<sup>10)</sup>, E l d e r und F o w l e r<sup>11)</sup>, L a z a r u s und F l e i s c h -

1) Über Leukämie, nach Beobachtungen auf der medizinischen Klinik in Zürich, Inaugural-Dissertation, Zürich 1907.

2) Naegeli, Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe, Verhandlg. d. Kongresses f. innere Medizin, 1906.

3) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes, III. Auflage, 1906, Seite 415.

4) Billings und Capps, American Journal 1903, Acute myelogenous leukaemia.

5) Schleip und Hildebrand, München. Med. Wochenschrift, 1905, Nr. 9.

6) Sabrazès, Gaz. hebdom. de Bordeaux, 1904, Nr. 36—37.

7) Plehn, Deutsche Med. Wochenschrift, 1906, Nr. 15.

8) Flesch, ebenda, 1906, Nr. 16.

9) Thompson and Ewing, New York med. Record, 1898.

10) Hirschfeld und Alexander, Berl. Klinische Wochenschrift, 1902, Nr. 11.

11) Elder und Fowler, Edinburg Med. Journal, 1904, Dez.

mann<sup>1)</sup>. Pfannkuch<sup>2)</sup> erwähnt nur große uninukleäre Zellen in allen Organen, bei Ewing scheint myeloische Umwandlung zu fehlen. In allerletzter Zeit sind dann noch Mitteilungen über vier Fälle von Ziegler und Jochmann<sup>3)</sup>, Mager und Sternberg<sup>4)</sup> (1) und von Hirschfeld<sup>5)</sup> (2) erschienen. Ziegler und Jochmann heben in ihrer Beobachtung den Gegensatz der Gewebe sehr scharf hervor. Es handelte sich um eine Myeloblastenleukämie, bei der in Milz, Lymphdrüsen, in den Leberkapillaren und in der Nebenniere myeloische Formationen sich entwickelt hatten, während die lymphatischen Apparate in der Milz direkt verkleinert, ja nekrotisch (!) waren, auch in den Lymphdrüsen fand sich keine Follikelwucherung. Im Knochenmarke dominierten neben zahlreichen Myelocyten die Myeloblasten. Hirschfeld stellt in zwei neuen Fällen akuter myeloischer Leukämie eine Reihe von Organveränderungen (namentlich in Milz und Lymphdrüsen) fest, welche den Gegensatz zwischen dem wuchernden myeloischen und dem nicht affizierten lymphatischen Gewebe (Follikel) enthalten.

Es liegen also nur wenige histologische Untersuchungen vor, meist nur Ausstrichpräparate von Sektionsorganen, die natürlich einen histologischen Gegensatz nie beweisen können. Wir sind nun in der Lage, durch unsern Fall H. (10)<sup>6)</sup> eine typische akute Myeloblastenleukämie, den Beweis für den Gegensatz besonders deutlich erbringen zu können:

Zunächst sehen wir in markantester Weise eine geradezu enorme intrakapilläre Wucherung in der Leber, die zu hoch-

<sup>1)</sup> Lazarus und Fleischmann, Deutsche Med. Wochenschrift, 1905, Nr. 30.

<sup>2)</sup> Pfannkuch, München. Med. Wochenschrift, 1904, Nr. 23.

<sup>3)</sup> Ziegler und Jochmann, Deutsche Medizin. Wochenschrift, 1907, Nr. 19.

<sup>4)</sup> Mager und Sternberg, Wiener Klinische Wochenschrift, 1906, Nr. 45.

<sup>5)</sup> Hirschfeld, Berliner Klin. Wochenschr., 1905, Nr. 3 und 1907, Nr. 25.

<sup>6)</sup> Der Fall kommt eben, weil er in unsere Serie aufgenommen werden sollte, recht spät zur Veröffentlichung (Sektion: 16. Oktober 1905); es ist die erste hämatologisch intra vitam diagnostizierte akute Myeloblastenleukämie.

gradigster Kompression und Isolierung der Leberzellen führt, eine typische myeloische Umwandlung der ganzen Milz (Follikel untergegangen), myeloische Herde in nicht vergrößerten Lymphdrüsen, in denen noch Follikelreste vorhanden oder gar keine Follikel mehr nachweisbar sind.

Einen Widerspruch zu unserem Befunde könnte man sehen in dem Fall von Lazarus und Fleischmann, bei dem die Milzfollikel stark vorsprangen und die Solitärfollikel und Peyerschen Plaques im Darm vergrößert waren. Doch erscheint uns dieser Befund ohne histologische Untersuchung nicht ohne weiteres beweisend, da man makroskopisch zuweilen bei der Sektion Follikelhyperplasie der Milz vor sich zu haben glaubt, eine Annahme, die sich bei mikroskopischer Kontrolle als irrig erweist; die geschwellten Darmfollikel traf Hirschfeld in einem seiner letzten Fälle in myeloischer Umwandlung.

Aus diesem sonst stets gefundenen scharfen Gegensatze ergibt sich nun, daß es sich bei den beiden Leukämieformen um die Wucherung zweier verschiedener Gewebe handelt, des lymphatischen und des myeloischen. Es wären also die beiden Leukämien Systemaffektionen, bei denen in den allerverschiedensten Organen Veränderungen, entweder im Sinne lymphatischer oder myeloischer Wucherung auftreten. Freilich erweisen sich in den einzelnen Fällen die Organe oft verschieden stark affiziert: am ausgeprägtesten scheint stets die Milz (eine Ausnahme bildet vielleicht ein Fall Hirschfelds) befallen zu sein, die Beteiligung der andern Organe variiert; nahezu regelmäßig findet sich Beteiligung der Leber und der Lymphdrüsen, oft der Thymus und der Tonsille, selten schon, aber manchmal hochgradig ist die Niere affiziert, sonst sind noch, wie schon oben aufgezählt, in Darm, Herz, Hoden, Pankreas, Gehirn, Nebennieren, Schilddrüse, Ovarium usw. leukämische „Infiltrate“ gefunden worden.

Aus unsern histologischen Untersuchungen kommen wir zu dem Schlusse, daß gemischte Leukämien — lymphatische und myeloische — wohl kaum vorkommen dürften; jedenfalls sind derartige Fälle histologisch durchaus nicht bewiesen. Hirschfeld suchte diesen Beweis zu liefern durch eine Mitteilung<sup>1)</sup>, in

1) Hirschfeld, Berl. Klinische Wochenschrift, 1906, Nr. 32.

der er angibt, bei lymphatischer Leukämie myeloisches Gewebe (?) in den Lymphdrüsen gefunden zu haben; es liegt aber, wie bereits Erich Meyer und Heineke, Naegeli und Pappenheim übereinstimmend hervorheben, gewiß viel näher daran zu denken, daß das aus dem Knochenmark verdrängte myeloische Gewebe an anderen Orten sich zu entwickeln sucht, also vikariierende Bildung, nicht leukämische Hyperplasie.

Wir sehen, welche Schwierigkeiten sogar im histologischen Bilde für die Deutung einer Leukämie entstehen können, hämatologisch gar ist die Lage oft noch komplizierter. Das beweist gerade unsere Beobachtung des Falles H. (10), der akuten Myeloblastenleukämie, wo man noch vor wenigen Jahren zweifellos Kombinationen zweier Leukämien angenommen hätte. Wenn eben durch die rapide Wucherung des myeloischen Systems ganz unreife granulafreie große und kleine Zellen, Myeloblasten, massenhaft in die Zirkulation gelangen, dann gleicht das Blutbild in hohem Grade einer lymphatischen Leukämie, und die Differentialdiagnose ist hämatologisch nur möglich:

1. durch die Altmann-Schridde'sche Färbung,
2. durch den Nachweis von 4—6 Nukleolen bei Methylgrün-Pyronin-Färbung,
3. durch das zahlreiche Vorkommen aller Zwischenstufen zwischen Myeloblasten und Myelocyten,
4. durch die große und nicht rasch sinkende Zahl anderer myeloischer Elemente, namentlich regelrechter eosinophiler und neutrophiler Myelocyten,
5. durch das Vorkommen (in manchen Fällen) geradezu massenhafter kernhaltiger roter Blutkörperchen,
6. durch den Nachweis von Knochenmarksriesenzellen.

Aus diesen Argumenten wurde denn auch im Falle H. (10) sofort bei Lebzeiten die Diagnose Myeloblastenleukämie gestellt.

Histologisch lehnt sich der Befund durchaus prinzipiell an die bei typischen myeloischen erhobenen an und weicht von den lymphatischen Leukämien grundsätzlich ab.

Es zeigen allerdings akute lymphatische Leukämien häufig im Anfange einen gewissen Prozentsatz von Myelocyten (Reizungsmyelocytose), wie eben alle fremdartigen Zellwucherungen im Knochenmarke bei Verdrängung des normalen Gewebes Myelo-



cyten im Blute erscheinen lassen (Karzinom, Granulom, Tuberkulose). Die Myelocyten nehmen aber mit der Weiterentwicklung des Leidens im Blute immer mehr und mehr ab.

In dieser Weise, glauben wir, sind wohl alle atypischen Fälle so zu erklären, daß der Gegensatz zwischen beiden Leukämien doch unüberbrückbar prinzipiell bestehen bleibt, indem eben noch nicht jede Neubildung einer der beiden Gewebsarten auch eine leukämische Wucherung ist.

Damit erfährt die Diagnose Leukämie eine ganz bedeutende Erschwerung, insofern als der histologische Befund mitunter einmal ein gemischter sein kann, ferner eine große Zahl anderer Krankheiten auch zu myeloischen Reaktionen, oft sogar von großer Ausdehnung, Veranlassung geben kann: [die stärksten myeloischen Metaplasien findet man bei Anaemia pseudoleucaemia infantum (A. Furrer)<sup>1)</sup>], ferner zahlreiche schwere Anämien (Meyer und Heineke), Karzinomanämien (Kast, Kurpjuweit, Fresse), schwere Kinderanämien, schließlich sehr häufig auch akute Infektionskrankheiten, wenn auch gewöhnlich nicht gerade umfangreich. Endlich müssen wir sagen, daß der histologische Befund beim normalen Embryo durchaus identische Veränderungen aufweist. Wir kommen damit zu dem Ergebnisse, daß die Diagnose Leukämie im wesentlichen eine quantitative ist — zum mindesten gilt dies für die myeloische —, für die lymphatische kommen noch andere Gesichtspunkte bei der jetzigen Nomenklatur in Frage.

Es ist nun naheliegend, daß das quantitative Moment ganz besonders im klinisch-hämatologischen Bilde zum Ausdruck kommen muß und daher die klinische Diagnose zumeist viel leichter gestellt werden kann. Ausnahmen gibt es aber auch hier; wir erinnern nur an die hochgradigen Remissionen beider Leukämien bei interkurrenten Krankheiten, Röntgenbestrahlungen, Arsenkuren, außerdem sind spontane Remissionen bekannt geworden (Senator, Hans Kohn). Dann erinnern wir an die sublymphämischen und submyelämischen Affektionen. Selbstverständlich leidet der Patient trotz der Remission an Leukämie, wie dies ja auch der spätere Verlauf in jedem Falle ergibt. Wie sehr dieses quantitative, funktionelle Moment bestimmend für die Diagnose ist, ersieht

<sup>1)</sup> Furrer, Inaug.-Dissert., Zürich 1907.

man recht gut aus dem Falle M. (5), bei dem die histologischen Veränderungen wegen der Akuität überhaupt nur geringe sind, während das Blutbild vollkommen typisch war. Nun haben wir gerade von diesem Falle alle möglichen Abstufungen zu dem histologischen Vollbilde der chronischen lymphatischen Leukämie (Fall R. (1) und H. (2)). Im Fall J. (6) war sogar das Blutbild im Leben nichtssagend, das Leichenblut freilich enthielt nun entschieden reichlich Lymphocyten, das histologische Bild zeigte Hyperplasie der lymphatischen Bildungen im Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen, die Leber aber bot nur geringe Spuren leukämischer Lymphome. Der Tod trat in dem Moment ein, als die Ausschwemmung der Zellen ins Blut bei vorhandener Hyperplasie eben begann, und damit das leukämische Stadium der bis dahin als „echte Pseudo-leukämie“ zu bezeichnenden Erkrankung eingesetzt hatte. Eine eben wahrnehmbare lymphocytäre Infiltration der Leber, aber ohne Lymphombildung, zeigt der Fall M. (5), weiter vorgeschritten, aber immerhin noch unbedeutend ist die Leberveränderung im Fall S. (8), wo auch die langen Röhrenknochen noch Fettmark aufweisen, und die Beteiligung der Milz makroskopisch eine geringe ist, so daß man geneigt sein könnte, den Fall als akute Lymphomatose bzw. Lymphosarkomatose mit leukämischem Blutbefunde zu deuten. So führen unsere Fälle gradatim von fast fehlenden zu unbedeutenden bis zu ausgesprochenen und endlich hochgradigen Veränderungen, und diese Serie beweist denn, daß auch bei der lymphatischen Leukämie das quantitative Moment diagnostisch erst die Sicherheit für das oft erst in der Entwicklung begriffene Krankheitsbild verleiht, und wir vermissen jedes Argument, das prinzipiell bei beiden Leukämien histologisch eine scharfe Sonderstellung der Leukämie ermöglichte; beweisender erscheint zunächst der Blutbefund, doch vergesse man nicht, daß jeder Blutbefund die Funktion hämatopoëtischer Organe widerspiegelt, und Funktionen sind natürlich alle quantitativ. So können wir erwähnen, daß ja auch bei Pneumonien bis zu 10% Myelocyten im Blute gefunden werden können, und daß auch bei anderen Prozessen, wie Variola, Typhus, perniziöse Anämie und manchen Lymphomatosen hohe Myelocytenwerte im Blute zur Beobachtung kommen. Wir sehen deshalb keine Möglichkeit, gewisse kritische Fälle mit Sicherheit zu klassifizieren. Diese Feststellung hat für die Auf-

fassung des Wesens der Leukämie unseres Erachtens sehr große Bedeutung.

## II. Zur Frage der sogenannten „Leukosarkomatose“ Sternbergs, bzw. der „Sarkoleukämie“ Pappenheims.

Während man bisher im allgemeinen in den Leukämien rein hyperplastische Prozesse gesehen hat, will Sternberg<sup>1)</sup> in scharfem Gegensatz dazu die großzelligen lymphatischen Formen als Leukosarkomatosen oder als „auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates mit ‚leukämischem‘ Blutbefund“ abgrenzen. Wir wollen im folgenden in eine Kritik dieser Auffassung eintreten. Unsere Fälle rein oder vorwiegend kleinzelliger lymphatischer Leukämie sind ganz speziell auf ihr Verhalten hinsichtlich infiltrativen Wachstums, hinsichtlich des Vorkommens heterotoper Bildungen und in bezug auf eine Atypie der wuchernden Zellen untersucht worden. Wir sind der Ansicht, daß erst eine derartige Nachprüfung der Sternbergschen Kriterien ein richtiges Urteil über seine Theorie der großzelligen lymphatischen Leukämie erlaubt. Bisher hat man sich in einseitiger Weise immer nur an die großzelligen Formen gehalten.

### 1. Fall M. (5).

Klinisch: groß- und kleinzellige lymphatische Leukämie.

Anatomisch: groß- und kleinzellige Wucherung.

Histologisch: nirgends (Thymus, Tonsillen, Lymphdrüsen) infiltratives Wachstum.

Heterotopien: kleines Lymphom im subepikardialen Fettgewebe.

### 2. Fall B. (3).

Klinisch: im mikroskopischen Bilde übertrafen die weißen Blutkörperchen die roten an Zahl.

Anatomisch: vorwiegend kleinzellige Wucherung.

Histologisch: Ausbreitung der leukämischen Wucherung in das die Thymus umgebende mediastinale Fettgewebe.

Heterotopien fehlen.

<sup>1)</sup> Über Pappenheims in mancher Hinsicht abweichende Anschauung siehe S. 27 folgende.

## 3. Fall J. (6).

Klinisch: Pseudoleukämie, agonal Vermehrung der kleinen Lymphocyten.

Anatomisch: vorwiegend kleinzellige Wucherung.

Histologisch: überall aggressiv, die Wucherung greift über die Kapsel der kleinen unvergrößerten Lymphdrüsen hinaus.

Heterotopien fehlen.

## 4. Fall H. (2).

Klinisch: nicht in ärztlicher Beobachtung, stirbt auf dem Transport ins Spital.

Anatomisch: rein kleinzellige, chronische Wucherung.

Histologisch: Auffaserung der Lymphdrüsenkapsel, periglanduläre Infiltrate (Drüsen makroskopisch untereinander verbacken).

Heterotopien fehlen.

## 5. Fall U. (4).

Klinisch: kleinzellig, chronisch.

Anatomisch: vorwiegend kleinzellige Wucherung.

Histologisch: periglanduläre Infiltrate.

Heterotopien fehlen.

## 6. Fall S. (8).

Klinisch: groß-, später kleinzellig, mit Rieder-Formen, akut.

Anatomisch: vorwiegend kleinzellige Wucherung.

Histologisch: ausgesprochenes infiltratives Wachstum in das umgebende Fettgewebe von Lymphdrüsen, Thymus, Tonsille.

Heterotopien: Arachnoides und subepikardiales Fettgewebe, subperiosteal (Rippen) Lymphocytenstreifen.

## 7. Fall W. (7).

Klinisch: klein- und großzellig, akut.

Anatomisch: vorwiegend kleinzellige Wucherung.

Histologisch: ausgedehnte periglanduläre Wucherung im anliegenden Fettgewebe, nur geringes infiltratives Wachstum der Thymus.

Heterotopien fehlen.

## 8. Fall R. (1).

Klinisch: kleinzellig, enorm chronisch, Dauer 8 Jahre.

Anatomisch: klein- und mittelgroßzellig.

Histologisch: außerordentlich ausgedehnte extrakapsuläre Wucherung der retroperitonäalen Lymphdrüsen.

Heterotopien: kleines Lymphom im subepikardialen Fettgewebe.

Daraus folgt, daß wir in fast allen unseren Fällen [Ausnahme: Fall M. (5), perakute Leukämie!] aggressives Wachstum insofern fanden, als von Lymphdrüsen oder auch von Thymus und Tonsille aus das angrenzende Fettgewebe zum Teil ganz erheblich infiltriert war, zum Teil allerdings nur eine Infiltration der Lymphdrüsen-

kapsel bestand. Im Fall R. (1) könnte man sogar nach dem makro- und mikroskopischen Befunde beinahe von einem Lymphosarkom der retroperitonäalen Drüsen bei eminent chronisch verlaufender (Dauer 8 Jahre) (kleinzelliger) Lymphocytenleukämie sprechen. Ein Einwuchern in Muskulatur konnten wir jedoch nie nachweisen. Hinsichtlich der von Sternberg als heterotop aufgefaßten Bildungen konnten wir folgende Befunde erheben: in drei Fällen [M. (5), R. (1) und S. (8)] subepikardiale Infiltrate, einmal [Fall S. (8)] kleinzellige Wucherungen in der Arachnoides (Lucksch (a. a. O.) erwähnt „Infiltration der inneren Meningen mit Zellen, die einen großen, runden, blassen Kern aufwiesen“, also ebenfalls eine kleinzellige Heterotopie) und einmal [Fall S. (8)] subperiosteal Lymphocytenstreifen.

Wir schließen daraus, daß infiltratives Wachstum in dem von uns beobachteten Umfange und „heterotope Wucherungen“ der serösen Häute nicht an die großzellige lymphatische Leukämie gebunden sind, sondern offenbar recht häufig auch bei sehr chronischen, nahezu rein kleinzelligen Formen, die aber doch nichts mit der Lymphosarkomatose zu tun haben, vorkommen.

Wir können gemäß unseren Befunden die Ansicht Sternbergs, der, wie oben kurz erwähnt, außer der weitgehenden Atypie der Zellen auch den Nachweis aggressiven Wachstums in dem Umfange, wie wir ihn feststellen konnten, als Argument für den Tumorcharakter der großzelligen Formen verwendet, nicht teilen. Sehen wir einmal den Grad dieser Aggressivität in den von Sternberg selbst veröffentlichten Fällen<sup>1)</sup> nach, so erweisen sich Fall V und VII laut Protokoll als überhaupt nicht infiltrativ. Seite 33 schreibt er allerdings, daß in Fall V „die Zellproliferation in einzelnen Lymphdrüsen nicht mehr streng auf diese begrenzt blieb, sondern bereits auf das umgebende Fettgewebe übergriff“. Fall VI (Chlorom) kommt für unsere spezielle Abhandlung überhaupt nicht in Betracht<sup>2)</sup>, und Fall IV zeigt lediglich eine „innige Verwachsung des der Thymus entsprechenden mediastinalen Tumors mit dem Perikard“ außer der Ausbreitung der Wucherung ins mediastinale Fettgewebe, die wir auch in drei

<sup>1)</sup> Über lymphatische Leukämie, Zeitschrift für Heilkunde, XXV. Band, Heft VII, 1904.

<sup>2)</sup> Ich werde in Bälde a. a. O. zwei einschlägige Fälle mitteilen. (Fabian.)

unserer Fälle [B. (3), W. (7) und S. (8)] nachweisen konnten, überall scharf waren die Grenzen der Thymus im Falle M. (5), in den vier anderen Fällen war keine Thymus vorhanden.

Um diese strittigen Fragen des aggressiven Wachstums und der Heterotopien möglichst gut zu beleuchten, geben wir im folgenden eine Übersicht über die Literatur, wie sie in Lehrbüchern und einigen Monographien niedergelegt ist.

Orth<sup>1)</sup> unterscheidet einfach hyperplastische und maligne Lymphome: von diesen letzteren gehört ein Teil der Leukämie an. Seine malignen leukämischen Lymphome sind eventuell auch über die Drüsenkapsel ins anliegende Zellgewebe reichende Hyperplasien, entsprechen also den in unseren Fällen oft erhobenen Befunden.

Kaufmann<sup>2)</sup> schreibt, daß hauptsächlich bei chronischen (!) lymphatischen Leukämien an anderen Stellen des Körpers, wo überhaupt lymphatisches Gewebe sich findet, Anschwellungen auftreten, welche „die Grenzen des lymphoiden Gewebes überschreiten können“; so entwickeln sich an zahlreichen Stellen (Leber, Nieren, Lungen, Haut, Peritonaeum, Dura, Herz usw.) knötchenförmige oder diffuse lymphatische Herde.

Borst<sup>3)</sup> nimmt für die Leukämie eine „echte Hyperplasie“ an und stützt sich dabei auf die Injektionsversuche von Rindfleisch, der zeigte, daß die Lymphsinus selbst bei stärkster leukämischer Schwellung sowohl von zu- als von abführenden Lymphgefäßen her wegsam waren. In Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark bleibt die Hyperplasie auf die Grenzen dieser Gewebe beschränkt, propagiert nicht in die Umgebung. Eine Verschmelzung von Lymphdrüsen ist lediglich durch irritative entzündliche Vorgänge zustande gekommen. Die „heteroplastischen“ (d. h. in Leber, Niere, Lunge) leukämischen Lymphome sind diffuse oder umschriebene Infiltrate.

Ribbert<sup>4)</sup> faßt die lymphatische Leukämie nur als eine Variation des Lymphocytoms auf und damit als direkte maligne Neubildung. Desgleichen betrachtet er auch die myeloische Leuk-

<sup>1)</sup> Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 73. 1887.

<sup>2)</sup> A. a. O.

<sup>3)</sup> Die Lehre von den Geschwülsten, 1902.

<sup>4)</sup> Geschwulstlehre, 1904.

ämie als Tumorbildung, die vom Knochenmark ausgehe, eine Ansicht, die er später in einem eigenen Aufsätze noch schärfer präzisiert, indem er teilungsfähige Leukocyten, die Myelocyten, auf dem Blutwege in alle Organe gelangen und dort Metastasen bilden läßt, die denen der echten Geschwülste meist deutlich an die Seite zu stellen seien.

Grawitz<sup>1)</sup> sagt von den leukämischen Lymphdrüenschwellungen, „daß sie stets intrakapsulär bleiben und wohl manchmal große Konglomerate verschieden großer Knoten bilden, jedoch nie auf das umgebende Gewebe übergreifen“.

Sternberg<sup>2)</sup> selbst führt aus, daß bei der myeloidischen Leukämie die Kapsel der Lymphdrüsen sehr häufig von den gleichen (myeloidischen) Zellen dicht infiltriert ist, nicht selten auch das umgebende Zellgewebe, besonders wenn die Lymphdrüsen zusammenhängende Pakete bilden, innerhalb deren sie nicht mehr deutlich abgrenzbar sind. Bei der lymphatischen Leukämie ist nach Sternberg die Wand der kleinen Blutgefäße in den Lymphdrüsen oft von Lymphocytenzügen durchsetzt (Lymphome in der Blutgefäßwandung), die bisweilen frei in das Gefäßlumen hineinragen. Manchmal ist auch die Drüsenkapsel von Lymphocyten streckenweise infiltriert (!).

Nach Helly<sup>3)</sup> mangelt den leukämischen Lymphdrüenschwellungen im allgemeinen die Tendenz, auf das fremde Gewebe der Umgebung übergreifen; außerdem bestreitet er entschieden das Vorhandensein leukämischer Metastasen. Er will den Tumorcharakter der lymphatischen Leukämie wohl anerkennen, „sie aber nicht in eine Linie mit den pathologisch-anatomisch als bösartig bezeichneten Geschwülsten stellen, sondern sie etwa den Myomen, Adenomen usw. anreihen“.

Die größte Übereinstimmung mit unserer oben gegenüber der Sternbergs kurz skizzierten Auffassung treffen wir bei M. B. Schmidt<sup>4)</sup>, der sich in den Schlußsätzen seiner Ab-

<sup>1)</sup> Klinische Pathologie des Blutes, 3. Auflage, 1906, pag. 406.

<sup>2)</sup> A. a. O.

<sup>3)</sup> A. a. O.

<sup>4)</sup> Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen, Jena, 1903.

handlung dahin ausspricht, daß enge Berührungspunkte zwischen leukämischen, pseudoleukämischen und lymphosarkomatösen Neubildungen bestehen. Er weist darauf hin, daß infolge des von ihm geführten Nachweises einer diffusen lymphatischen Wucherung im Periost bei echter chronischer kleinzelliger lymphatischer Leukämie wohl alle als Sarkomatosen des Periosts beschriebenen Beobachtungen als Systemerkrankungen zu betrachten und in das Gebiet der lymphomatösen Prozesse einzureihen seien<sup>1)</sup>. „Bei dieser Betrachtungsweise muß man sich an das grobanatomische Verhältnis halten, nach ihm beurteilen, ob ein Übergreifen der Wucherung auf die Umgebung stattgefunden hat oder nicht, und somit dieselbe als Lymphosarkom oder bloß als hyperplastisches Lymphom leukämischer oder pseudoleukämischer Art zu bezeichnen ist. Läßt man die mikroskopische Untersuchung maßgebend sein, so kann man überaus häufig an den scheinbar einfachen Hyperplasien bei Leukämie einen Übergang des lymphadenoiden Gewebes von dem normalen Standort auf die Nachbarteile konstatieren, so von Lymphdrüsen auf das einhüllende Fettgewebe und von den Tonsillen auf die Muskulatur der Gaumenbögen, also den Zustand, welcher streng genommen als Ausdruck des lokal bösartigen Tumors, des Lymphosarkoms, gilt. Unsere jetzige Einteilung ist berechtigt und notwendig, um die verschiedenen anatomischen Erscheinungsweisen dieser lymphomatösen Neubildungen zu charakterisieren. Aber eine Lösung des inneren Zusammenhanges zwischen Lymphosarkom und den Lymphombildungen der Leukämie und Pseudoleukämie ist nicht möglich.“

Ferner weist Banti<sup>2)</sup> darauf hin, daß die Begrenzung aller lymphatischen Wucherungen, auch der kleinzelligen, nicht scharf sei, sondern daß z. B. die Lymphdrüsen unter Kapsel-

<sup>1)</sup> So dürfte auch der kürzlich publizierte Fall von Gluziński und Reichenstein, das Myelom und Leucaemia lymphatica (plasmocellularis), Polnisches Archiv für biologische und medizinische Wissenschaften, Bd. III, 1907, nicht als Myelom und Leukämie, sondern als Leukämie mit periostalen Infiltraten zu deuten sein.

<sup>2)</sup> A. a. O.



schwund mit der Umgebung verwachsen. Es gibt nach ihm alle Übergänge von abgegrenzter zu infiltrativer Leukämie.

Pappenheim hat an vielen Orten (Kritiken und Fußnoten der *Folia haematologica* 1904—1907) und namentlich in seiner letzten umfangreichen Studie<sup>1)</sup> zu diesen Fragen Stellung genommen und ist dabei zu folgenden uns hier interessierenden Ergebnissen gelangt:

1. Es gibt:

a) echte Leukämien als reine Hyperplasien,

b) Sarkoleukämien = Scheinleukämien = stark aggressive Fälle (in Wirklichkeit wohl Tumoren).

2. Es gibt unter den großzelligen lymphatischen Leukämien:

a) echte, rein hyperplastische,

b) Sarkoleukämien = Sternbergs Leukosarkomatosen, ausgezeichnet durch das häufige Vorkommen von Rieder-Formen<sup>2)</sup>.

3. Der nur mikroskopisch erhobene Befund aggressiven Wachstums ist nicht so prinzipiell entscheidend; es handelt sich eventuell nur um „entzündliche Kapselgranulationen“.

Obwohl Sternberg im Literaturverzeichnisse seiner Monographie die eben zitierte Arbeit von M. B. Schmidt aufführt, nimmt er im Text nirgends auf den darin enthaltenen höchst bemerkenswerten Fall Feldmann Bezug, der, obwohl echte Lymphocytenleukämie, und zwar fast ausschließlich kleinzellige (sowohl nach dem Blutbefunde, wie nach der zelligen Zusammensetzung der lymphatischen Neubildungen) neben einer leukämischen Hyperplasie des Periosts an den Vorderenden aller knöchernen Rippen, die doch zweifellos zu den Heterotopien (in Sternbergs Sinne) gehört, folgenden mikroskopischen Befund in den Lymphdrüsen aufwies:

„In das umgebende Fettgewebe geht oft eine dichte kleinzellige Infiltration hinein, welche ebenfalls aus Lymphocyten,

1) Über die Stellung der akuten großzellig-lymphocytären Leukämie im nosologischen System der Leukämien usw., *Folia haematologica*, 1907, Nr. 1—4.

2) = stark eingekerbte, eventuell mehrklappige Zellen, die aber nicht zu den Leukocyten, sondern zu den Lymphocyten gehören, und durch die plumpen, blassen Kerne von den multinukleären, bzw. polymorphkernigen Leukocyten zu unterscheiden sind (vgl. Ehrlich, *Anämie*, I, S. 47, Fig. 3).

nicht Leukocyten besteht, also nicht entzündlicher, sondern sicherlich ebenfalls leukämischer Natur ist; die Drüse selbst hat dabei ihre scharfe Abgrenzung gewahrt, ihre dünne Kapsel ist vollkommen erhalten, obschon ebenfalls von Lymphocyten durchsetzt.“

K. Ziegler<sup>1)</sup> überträgt die von Borst und Pappenheim den Verwachsungen der Lymphdrüsen untereinander gegebene Deutung als einer entzündlich-reaktiven Wucherung auch auf die Verwachsung der Thymus mit dem Perikard, die Sternberg in seinem typischen Falle (IV) von „Leukosarkomatose“ als maligne Wucherung auffaßt.

So verschieden nun auch die Auffassungen der von uns eben angeführten Autoren im einzelnen sein mögen, so scheint doch zwingend daraus hervorzugehen (vgl. Orth, Kaufmann, Borst, Helly, M. B. Schmidt, Banti, Pappenheim), daß aus derartigen, doch immerhin geringfügigen infiltrativen Prozessen, wie es das Einwuchern der Lymphome in das Tonsillen, Thymus und Lymphdrüsen umgebende Fettgewebe darstellt, und aus den sogenannten „heterotopen“ Wucherungen ein so weitgehender Schluß wie der auf die Zugehörigkeit zu den Tumoren, den Sternberg macht, nicht gezogen werden darf.

Wenn wir uns nun die von ihm in seiner Monographie als Typen der Leukosarkomatose hingestellten Fälle auf den Grad des infiltrativen Wachstums hin ansehen, so ergibt sich, daß vorlag in den Fällen von Israel und Strauß eine peri- und parastale Sarkomatose mit Einwuchern in die Muskulatur (Israel) und Metastasen in Pleura, Lungen, Rippen (Strauß), im Falle Palma ein „Thymussarkom“ mit Durchwucherung des Perikards und Übergreifen auf die Pleura, im Falle Askanazy ein Infiltrat des weichen Gaumens, im Falle Brandenburg<sup>2)</sup> ein Lymphosarkom des Mediastinums, mit Übergreifen auf den Herzbeutel und Metastasen in Zwerchfell und Herz, im Falle Drozda ein Lymphosarkom des Magens, Duodenums und der

1) Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese myeloider Leukämie, Jena 1906.

2) Brandenburg selbst hält seinen Fall trotz der anatomischen Diagnose nicht für Lymphosarkom, sondern für eine allgemeine Lymphocytenwucherung.

Dura mater, im Falle Türk endlich ein Lymphosarkom der retroperitonäalen Drüsen.

Wir geben zu, daß es sich in allen diesen Fällen um lokal aggressives Wachstum, wie wir es sonst nur von den Lymphosarkomen kennen, gehandelt hat. Ob man aber diese Fälle bei dem im übrigen charakteristischen Blut- und wohl auch Organbefunde prinzipiell von den Leukämien sondern darf, erscheint uns zum mindesten fraglich.

Für das Einwuchern der Leukämien ins Fettgewebe, das Sternberg für seinen Fall V neben der Atypie der Zellen als beweisend für den Tumorcharakter des Prozesses hinstellt, leugnen wir auf Grund unserer Untersuchungen aufs bestimmteste, daß diesem Argument bereits eine solche Beweiskraft zukommt, hingegen gestehen wir zu, daß ein Einbruch in die Muskulatur, den wir in keinem unserer Fälle beobachten konnten, oder Veränderungen, wie wir sie eben in den Fällen aufgezählt haben, die Sternberg als Typen der Leukosarkomatose anführt, einen Vergleich mit der Lymphosarkomatose Kundraťs zulassen, freilich nur in dem Sinne, daß es sich dabei um partiell tumorartiges Wachstum, nicht aber um einen von vornherein völlig tumorartigen Prozeß handelt. Es besteht nur lokal aggressives Wachstum einer Leukämie, nicht etwa eine von vornherein atypische, geschwulstähnliche Systemerkrankung, wie Sternberg will.

Eine scharfe Trennung der klein- und großzelligen lymphatischen Leukämie, wie Sternberg sie durchführt, geht nicht an; es sind das nicht zwei völlig wesensverschiedene Prozesse, sondern es sind Leukämien, die sich nur hinsichtlich ihres lokalen Verhaltens voneinander unterscheiden.

Die kleinzelligen Formen sind im allgemeinen vorwiegend hyperplastisch und zeigen nur geringe Tendenz ins Nachbargewebe einzubrechen oder heterotope Wucherungen hervorzubringen, die großzelligen Formen dagegen zeigen gewöhnlich an einer oder auch an mehreren Stellen grob-aggressives, manchmal schon makroskopisch als infiltratives wahrnehmbares Wachstum, wie es sonst nur den Lymphosarkomen eigen ist, und bringen viel häufiger und ausgedehnter heterotope Wucherungen hervor. Doch

sind diese Unterschiede, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, keine prinzipiellen, sondern nur graduelle.

Sternberg macht nun noch außer den eben besprochenen beiden Punkten, dem infiltrativen und heterotopen Wachstum, unter Hinweis auf eine Mitteilung von Babes<sup>1)</sup> ganz besonders auf die weitgehende Atypie der Zellen in den Fällen großzelliger lymphatischer Leukämie aufmerksam. Er behauptet, daß „sie keine echten Lymphocyten sind, sondern geschwulstähnliche Elemente, die normalerweise den betreffenden Organen fremd sind“. Man dürfe sie keinesfalls mit den typischen Lymphocyten identifizieren, müsse sie vielmehr von ihnen trennen, wie schon Askanazy hervorgehoben habe. Allerdings ständen sie in gewisser Beziehung zu ihnen und hätten den Entstehungsort gemein. Sternberg ist jedoch nicht imstande, ein sicheres Kennzeichen, durch das sich die Atypie verrät, anzugeben. Wir gestehen nun zu, daß der Eindruck, es handle sich um „organfremde Zellen“, im Schnittpräparat bis zu einem gewissen Grade erweckt wird, für Abstrichpräparate jedoch ist es unmöglich, eine Grenze zu ziehen zwischen diesen „atypischen Zellen“ und den großen Lymphocyten Ehrlichs. Selbst das Vorkommen von Rieder-Formen (vgl. S. 492, Anmerkung 2) beweist in der Hinsicht nichts.

In seinem Fall VII sieht Sternberg das Vorhandensein „atypischer Zellen“ in Blut, Knochenmark, Leberinfiltraten, Milz und Lymphdrüsen allein schon als ausreichend an zur Diagnose „Leukosarkomatose“; aggressives und heterotopes Wachstum fehlte in diesem Falle. Allerdings rechnet Sternberg, was er ganz besonders in seiner letzten Veröffentlichung<sup>2)</sup> hervorhebt, auch mit der Möglichkeit, daß bei sehr akutem Verlaufe oder zufällig frühzeitigem Tode die lymphatischen Bildungen noch lokal begrenzt sein können, eine Annahme, welche freilich auf seinen Fall VII (Dauer der Erkrankung etwa 4 Wochen) kaum Anwendung finden dürfte. Außerdem würde diese Einschränkung aber auch

1) Neoplastische Leukämie, Zentralblatt für allgemeine Pathologie, XIII. Band. 1902.

2) Bemerkungen zu dem Aufsätze „Zur lymphatischen Leukämie“ von Dr. Franz Lucksch und zur angefügten „Anmerkung des Herausgebers“, Folia haematologica, 1906, Nr. 10, S. 651.

Übergänge von rein hyperplastischen Wucherungen in aggressive zulassen; es würde dann die strenge Trennung der beiden Prozesse nicht mehr aufrecht zu erhalten, sondern darin eine Annäherung an unsere Auffassung zu sehen sein.

Nun können wir aber auch die von Sternberg in letzter Linie unter allen Umständen geltend gemachte Zellatypie nicht als Ausdruck einer von der Leukämie prinzipiell verschiedenen Affektion anerkennen, und zwar aus folgenden Gründen:

1. zeigen alle lymphatischen Leukämien, auch jene Fälle, die, selbst histologisch, kein infiltratives Wachstum haben, abnorm große Lymphocyten (Sternbergs Leukosarkomatosezellen) im Blute, freilich zumeist in geringer Zahl (Türk, Naegeli); von unseren Fällen wies der Fall S. (8) anfänglich fast lauter große Lymphocyten oder Riederformen auf bei nur 3,5 % kleinen Lymphocyten, der Fall M. (5) 44 % große, 33 % kleine Lymphocyten, der Fall W. (7) zahlreiche große Lymphocyten, der Fall J. (6) vereinzelt, der Fall U. (4) wenig, der Fall R. (1) allerdings gar keine großen Lymphocyten.

2. findet man durchaus nicht selten einen Wechsel während des Lebens; in unserm Falle S. (8) war er ganz besonders ausgeprägt: Verschwinden der Riederformen und nahezu aller großen, bei Vermehrung der kleinen Lymphocyten, ähnlich wohl in den Fällen von Dennig<sup>1)</sup>, Lustgarten<sup>2)</sup>, MacCrae<sup>3)</sup> und Seelig<sup>4)</sup> (anfänglich überwiegend große, im Leichenblute hingegen kleine Lymphocyten).

Umgekehrt ist aber auch ein Übergang von kleinzelliger Leukämie in großzellige beobachtet worden. Fälle von Lucksch<sup>5)</sup> und Fleisch<sup>6)</sup> und ein noch in Beobachtung befindlicher Fall Naegelis, der drei Jahre lang nahezu ausschließlich kleine Lymphocyten aufwies und später (d. h. jetzt) ohne ersichtliche Ursache und ohne Änderung des Allgemeinbefindens sehr zahlreiche große Formen darbietet.

<sup>1)</sup> Münchener Medizinische Wochenschrift, 1901.

<sup>2)</sup> Inaugural-Dissertation, Bukarest 1903.

<sup>3)</sup> British Medical Journal, 1905, 25. Febr.

<sup>4)</sup> Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1895, Bd. 54, S. 537.

<sup>5)</sup> Folia haematologica, 1906, S. 325.

<sup>6)</sup> Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1907, Nr. 8, S. 399.

Es hält zudem gar nicht selten schwer, im Blutbilde zu unterscheiden, von welcher Größe an man eine Zelle als großen Lymphocyten zu bezeichnen hat, da eine scharfe Grenze nicht existiert. Außerdem ist es doch gewiß ungemein auffallend, daß neben den großen Lymphocyten ganz gewöhnlich auch die kleinen beträchtlich vermehrt sind, namentlich wenn man die absoluten Zahlen berücksichtigt, die ja allein für die Mehrbildung in den Organen maßgebend sind. Sternberg gibt ja die Schwierigkeit selbst zu, diese Fälle zu klassifizieren; man müßte ja eigentlich eine Kombination von kleinzelliger lymphatischer Leukämie und Leukosarkomatose annehmen. Sternberg deutet nun diese Fälle (vgl. Fall Lucksch<sup>1)</sup>) als in der Entwicklung begriffene Leukosarkomatosen und schreibt, es könne niemand entscheiden, ob sich hier eine Leukosarkomatose aus einer lymphatischen Leukämie entwickelt habe. Das ist allerdings so lange unmöglich, als der Begriff der Leukosarkomatose nicht schärfer präzisiert ist.

Wie aber will Sternberg damit jene oben angeführten Fälle erklären, bei denen umgekehrt, wie in unserem Falle S. (8), die großen Zellen verschwinden und nur die kleinen zurückbleiben? Für unseren Fall S. (8) könnte man ja wohl höchstens an einen Rückgang der Leukosarkomatose unter dem Einflusse der Sepsis denken. Wir möchten eher annehmen, daß die Lymphocytenbildung durch die Sepsis gehemmt worden ist, und daß die vor der Teilung stehenden großen Lymphocyten spärlich geworden sind. Daraus würde dann aber wiederum hervorgehen, daß die großen Formen nicht prinzipiell von den kleinen abzutrennen sind. Nun war die in Sternbergs Sinne aggressive Wucherung in diesem Falle an Lymphdrüsen, Thymus und Tonsille vorhanden, außerdem (heterotope) Infiltrate in der Arachnoides und im subepikardialen Fettgewebe, sowie subperiosteal; man müßte dann, wenn man sich Sternberg anschließt, diesen Fall entweder als kleinzellige Leukosarkomatose, was es nicht gibt, oder als Lymphosarkomatose<sup>2)</sup> mit leukämischem Blutbefunde deuten. Dagegen spricht aber eben für uns die geringfügige, nur mikroskopisch

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

<sup>2)</sup> Die Existenz einer kleinzelligen echten Lymphosarkomatose leugnet Sternberg übrigens gar nicht, wie er letzthin (a. a. O.) noch einmal Pappenheim gegenüber scharf betont hat.

nachweisbare infiltrative Wucherung, die wir in viel stärkerem Grade bei außerordentlich chronischem Verlauf [(z. B. Fall R., Krankheitsdauer 8 Jahre, aber ebenso unsere übrigen Fälle, ausgenommen M. (5)] beobachten konnten, und deshalb als eine der des Lymphosarkoms ähnliche nicht anerkennen. Wir fordern dafür einen stärkeren Grad von Bösartigkeit (zum mindesten Einbruch in die Muskulatur oder Übergreifen auf andere Organe). Nimmt man aber hier Lymphosarkom an, so bleibt das zeitweilige Auftreten fast ausschließlich großer Lymphocyten im Blute (= leukosarkomatöser Blutbefund Sternbergs) dennoch unerklärt.

Sternberg rechnet allerdings den Fall Seelig zur Leukosarkomatose, obwohl sich „im Leichenblut vornehmlich kleine, einkernige Lymphocyten, die die roten Blutkörperchen an Größe nur um ein geringes übertrafen, fanden“. Hier bleibt ja dann aber sein wichtigstes Postulat, das der Zelltypie, unerfüllt. Wenn 16 Tage vor dem Tode einmal Überwiegen der großen Leucocyten vom Charakter der sogenannten Markzellen (?) im Blute nachweisbar gewesen ist, so muß doch vor dem Tode eine Änderung der Zellart erfolgt, also zum mindesten ein Übergang der Leukosarkomatose in lymphatische Leukämie eingetreten sein. Man ist aber, wenn ein Umschlag der Zellart erfolgt ist, schwerlich berechtigt, die „zahlreichen weißen Knoten an der ganzen vorderen Fläche des Perikards“ als Heterotopien, die eine Leukosarkomatose beweisen könnten, aufzufassen.

In diesem Zusammenhange müssen wir schließlich noch eines Falles von O g a w a <sup>1)</sup> Erwähnung tun, bei dem die kleinen Lymphocyten 90 % ausmachten, die aber trotzdem vom Autor als eine allgemeine Sarkomatose der lymphatischen Apparate neben primärem Thymussarkom aufgefaßt wird, ja sogar zu dem verallgemeinernden Schlusse Veranlassung gibt, daß die lymphatische Leukämie vielleicht besser mit Banti an die Sarkome angereiht wird. Daß wir diesen Schluß durchaus nicht für richtig halten, haben wir schon zur Genüge hervorgehoben.

<sup>1)</sup> Ein Fall von akuter lymphatischer Leukämie, entwickelt auf der Basis von primärem Thymussarkom (Original japanisch), zitiert nach einem Referat in den *Folia haematologica*, 1906, Nr. 7 u. 8.

3. Ist der Gegensatz zwischen histologischem und hämatologischem Befunde überaus auffällig, z. B. Fall W. (7) [z. T. auch Fall S. (8)], wo intra vitam größere Lymphocyten sich fanden, während in den Organen danach gesucht werden mußte.

Gerade der Wechsel der kleinen und großen Lymphocyten, oder auch umgekehrt ist ein zwingendes Argument für unsere Auffassung, daß kein prinzipieller Unterschied zwischen klein- und großzelligen Lymphämien besteht, sondern daß sie Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit darstellen. Es ist jedenfalls durchaus nicht angängig, so wie Sternberg es tut, beim Auftreten von großen Lymphocyten in größerer Zahl sofort von „Leukosarkomatose“ zu sprechen. Sternberg muß dann sicherlich unseren Fall M. (5), der im Blute und in den Geweben viele große Lymphocyten enthält, als Frühstadium einer Leukosarkomatose auffassen, während wir bei Vergleich mit unseren andern Fällen einen durchgreifenden Unterschied, der dazu berechnete, nicht zu erkennen vermögen. Leider ist man ja über das Vorkommen der großen Lymphocyten im Blute bei anderen Prozessen, besonders bei infektiösen und septischen Erkrankungen, noch zu wenig orientiert, wie auch die jüngsten Beobachtungen von Türk<sup>1)</sup> und Morawitz<sup>2)</sup> (Bild einer akuten großzelligen Lymphämie, dennoch ganz unerwartet und ziemlich rasch Heilung) beweisen.

Übrigens hat schon K. Ziegler gegen Sternbergs „Leukosarkomatose“ Stellung genommen, indem er einmal die Zellatypie nicht als Beweis für den Geschwulstcharakter anerkennt, sondern nur das „Bestehen krankhafter, die normale Zellbildung störender Zustände“ annimmt, und zum andern betont, daß diese Fälle im übrigen den Charakter hyperplastischer Prozesse, wie alle Leukämien, haben. Dann hat Naegeli in seinem Lehrbuche es schon ausgesprochen, daß manche Zellen bei der großzelligen Leukämie „einen abnorm pathologischen Charakter haben, deshalb aber noch nicht gerade Tumorzellen zu sein brauchen“.

1) Türk, Wiener Medizinische Wochenschrift, 1907, Nr. 8, S. 399.

2) Morawitz, Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1907, 88. Band, Seite 493.

3) A. a. O.



Eine der unsrigen sehr genäherte Auffassung hat vor allem schon Türk in seinem „System der Lymphomatosen“<sup>1)</sup> vertreten: er unterscheidet dort die kleinzellige, chronische lymphatische Leukämie, die akuten Lymphomatosen und das Lymphosarkom, bzw. die Lymphosarkomatose, nimmt aber für sie alle eine „innige Familienverwandtschaft“ in dem Sinne an, daß alle denkbaren Übergänge möglich sind. Er läßt nun freilich das Auftreten maligner Wucherung abhängig sein von dem Mangel einer Ausfuhr der Zellen ins Blut, eine Ansicht, die wir in keiner Weise für bewiesen halten können. Vielmehr möchten wir umgekehrt annehmen, daß eine hochgradig atypische Wucherung in Lymphdrüsen, wie sie beim Lymphosarkom statthat, eine Ausschwemmung ins Blut verhindert, weil die Beziehungen zu den Ausfuhrwegen atypische geworden sind<sup>2)</sup>.

Daß die Lymphwege bei leukämischen Wucherungen offen bleiben, hat Rindfleisch<sup>3)</sup> durch seine Injektionsversuche bewiesen; auch nach den Untersuchungen von W. Müller<sup>4)</sup> stehen die Lymphwege in hyperplastischen Lymphdrüsen offen. Für das Lymphosarkom und die „Leukosarkomatose“ wären die gleichen Versuche sehr erwünscht. Mit der Deutung, die Türk den großzelligen lymphatischen Leukämien, den Leukosarkomatosen Sternbergs, gibt als „einer akuten Lymphomatose mit teilweise aggressivem (lymphosarkomatösem) Lokalcharakter“, stimmen wir vollkommen überein.

Ferner hat sich Weinberger<sup>5)</sup> allerdings speziell für das Chlorom, das Sternberg ja aber gerade als Typus seiner

1) Wiener Klinische Wochenschrift, 1903, S. 1073.

2) Es ist verschiedentlich behauptet worden, daß das Zustandekommen der Leukämie von Einbrüchen der Zellwucherungen in Gefäße abhinge. Dagegen wendet schon Sternberg mit Recht ein, daß sich dann die höchsten Grade von Leukämie beim Lymphosarkom finden müßten, was noch niemand beobachtet hat.

3) Nach Borst, Geschwulstlehre.

4) Zur Kenntnis des Baues gesunder und krankhaft veränderter Lymphdrüsen, Zeitschrift für rationelle Medizin, 1863, 3. Reihe, 20. Bd., S. 117 (zitiert nach Hindenburg [a. a. O.]).

5) Über lymphoides und myeloides Chlorom sowie dessen Beziehungen zur lymphoiden und myeloiden Leukämie, Zeitschrift für Heilkunde, XXVIII. Bd., 1907, Heft II.

„Leukosarkomatose“ hinstellt, zur Frage der (Chloro-) „Leukosarkomatose“ geäußert: „Er legt vor allem auf die klinische und pathologische Erscheinungsform des Krankheitsbildes als Leukämie besonderes Gewicht und bezeichnet das Chlorom als Kombinationsform der Leukämie mit lympho- bzw. myelosarkomatöser Wucherung (Neoplasie).“ Seine Auffassung entspricht also nahezu der unseren.

P a p p e n h e i m <sup>1)</sup> äußert sich dahin, daß die Formen der Lymphocyten im Verlaufe einer Leukämie sich ändern können, es könne sich auf eine kleinzellige eine großzellige aufpfropfen. Sodann behauptet er das Vorkommen kleinzelliger aggressiver Lymphosarkome mit leukämischem Blutbefund. Unseres Wissens liegt hierfür allerdings bisher nur ein einziger einwandfreier Fall (von T ü r k) vor, wenn man nicht den Fall S t a u ß - V i r c h o w, den S t e r n b e r g als Leukosarkomatose, also großzellige Wucherung, anspricht, hierher rechnen will.

H e l l y <sup>2)</sup> steht auf einem ähnlichen Standpunkte wie S t e r n b e r g, insofern als er den Tumorcharakter der „Leukosarkomatose“, allerdings, wie oben erwähnt, mit gewissen Einschränkungen, anerkennt, jedenfalls sieht er in den großen, ungranulierten Zellen keine Lymphocyten<sup>3)</sup>, aber auch keine Leukocyten. Er verwirft deshalb den von S t e r n b e r g vorgeschlagenen Namen des „Leukosarkoms“, „weil er nicht imstande ist, die richtige Vorstellung von dem betreffenden Prozesse zu erwecken“. Da es sich um „Leukocyten lymphocytären Charakters“ handelt, spricht er von „leukocytoidem Lymphosarkom.“

Wir haben auf Grund unserer Fälle keine Veranlassung auf diesen Punkt näher einzugehen. Nur kam es uns darauf an, den Nachweis zu führen, daß die von S t e r n b e r g angegebenen Kriterien für den Tumorcharakter der großzelligen lymphatischen Leukämie nicht stichhaltig sind, weil sie auch zum Teil für Fälle zutreffen, die sicherlich typische Lymphocytenleukämien sind, daß demnach eine prinzipielle Trennung der klein- und groß-

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

<sup>2)</sup> A. a. O.

<sup>3)</sup> Die großen Lymphocyten werden auch von Banti (a. a. O.) für mehr weniger atypisch erklärt.

zelligen Formen nicht durchführbar ist, da, wie schon Türk es aussprach, „alle möglichen Übergänge vorkommen“.

Eine gewisse Übereinstimmung mit unsern Ausführungen weist übrigens auch die Entgegnung auf, die Benda dem Vortrage Sternbergs „über lymphatische Leukämie“ auf der Naturforscherversammlung in Kassel 1903<sup>1)</sup> auf Grund seiner ausgedehnten Untersuchungen der bekannten Fälle A. Fraenkels unmittelbar folgen ließ. Er erklärt, daß sich bei jeder aktiven Lymphdrüsenhyperplasie die großen Lymphocyten (= Lymphogonien), die den Keimzentrumszellen morphologisch gleichen, vermehren, und daß eine Vergrößerung der Lymphdrüsen, bei der nur die kleinen Lymphocyten wuchern, überhaupt nicht vorkommen<sup>2)</sup>. „Die verschiedenen Formen der Lymphämien seien deshalb nur graduell verschieden.“

Sternberg betonte in seiner Erwiderung, daß in seinen Fällen von großzelliger lymphatischer Leukämie Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark usw. fast ausschließlich aus den großen Zellen beständen, wobei die normale Struktur vollkommen verloren gehe: eine Umwandlung, wie sie bei andern hyperplastischen Veränderungen des lymphatischen Apparats niemals vorkomme. Einen völligen Verlust der Lymphdrüsenstruktur bei Vorhandensein kleiner und großer Lymphocyten (vgl. z. B. Inguinal- und Axillar-drüse) haben wir nun außer im Falle M. (5) in unserm so merkwürdigen Falle S. (8) [angedeutet auch in den Fällen K. (7) und R. (1)] gesehen, in dem noch während des Lebens ein Umschlag der großen in die kleinen Lymphocyten im Blutbilde eintrat, so daß man hier nicht von Leuko-, sondern höchstens vor Lymphosarkomatose reden könnte, was aber, wie wir oben auseinanderzusetzen haben, auch nicht angeht.

Walter Schultze<sup>3)</sup> spricht sich für seinen Fall akuter großzelliger Leukämie, den er allerdings als myeloischen deutet

1) Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 1903 S. 33, Diskussion.

2) Über diesen Punkt wären allerdings wohl noch weitere ausgedehntere Untersuchungen sehr erwünscht; vgl. hierzu auch Pietrowskis gleich zu erwähnende Arbeit.

3) A. a. O.

obwohl er weitgehende Ähnlichkeit mit den früher als großzellige lymphatische Leukämie bezeichneten Fällen hat, in bezug auf die Atypie der Zellen zugunsten der Sternbergschen Auffassung aus; er bezeichnet die Zellen in „Kern und Protoplasma, Gestalt und Tinktion als grundverschieden von den echten Lymphocyten“. Auch fanden sich in den Organen im Gegensatze zur lymphatischen Leukämie zwei verschiedenartige Zellen. Wir haben nun aber gezeigt, daß sich dieser Befund, wenngleich sehr viel weniger ausgesprochen, auch bei der gewöhnlichen kleinzelligen lymphatischen Leukämie erheben läßt. Im übrigen ist Schultze geneigt, Sternbergs Leukosarkomatose als eine Art Myeloblastenleukämie, eine Art myeloischer Leukämie zu erklären. Uns erscheint sein Fall deshalb besonders wichtig, weil er auch mikroskopisch nichts von aggressivem oder heterotopem Wachstum hat erkennen lassen, obwohl die Zellform die für die Leukosarkomatose charakteristische war. Es dürfte daher wohl dieser Fall als Beispiel einer großzelligen, rein hyperplastischen Leukämie bezeichnet werden, deren Vorkommen von Lehdorff bezweifelt wird.

Ganz ähnlich verhielt sich dann der erste der von Pietrowski<sup>1)</sup> beschriebenen Fälle, in dem die wuchernden Zellen gleichfalls den Sternbergschen Forderungen entsprachen, maligne Wucherung jedoch sowohl von seiten der Lymphdrüsen, wie von seiten der in den übrigen Organen des Körpers angebotenen Infiltrate fehlte. Er publizierte außer diesem gleichzeitig noch drei andere für uns hier weniger wichtige Fälle und resümiert schließlich, daß „zwischen der lymphatischen Leukämie, sowohl der typischen, wie der atypischen, und dem Lymphosarkom eher ein gradueller Unterschied bestehe, und daß es von beiden Arten der lymphatischen Leukämie Übergänge zum Lymphosarkom geben dürfte“.

Für die Sternbergsche Auffassung ist unter Mitteilung dreier einschlägiger Fälle Lehdorff<sup>2)</sup> eingetreten; seine Ansicht geht dahin, „daß man vorderhand neben der hyperplastischen essentiellen Leukämie eine symptomatische Form derselben

1) Zur lymphatischen Leukämie. Zeitschrift für Heilkunde, XXVII. Band, Heft IV, 1906.

2) Über Lymphocytenleukämie im Kindesalter. Wien. Kl. Wochenschrift, 1906, No. 7.

unterscheidet; denn es gibt zweifellos sarkomatöse Prozesse, die unter dem klinischen Bilde der Leukämie verlaufen (*Leucaemia sarcomatosa*, *Lymphosarcomatosis leucaemica* oder *Pseudo-leukämie*).“ Vor allem wendet er sich gegen die Überschätzung, die dem Blutbefunde, „der etwas Akzidentelles, nur ein klinisch wichtiges und interessantes Symptom darstellt“, zuteil wird. Er verlangt zur schärferen Bestimmung der Grenzen zwischen den verschiedenen mit lymphämischen Blutbildern einhergehenden Krankheitsformen weitere nach jeder Hinsicht genau studierte Beobachtungen. Nach ihm gibt es für den lymphocytären (symptomatischen) Blutbefund (zum mindesten) zwei, anatomisch absolut verschiedene Substrate, eben die echte Lymphämie und die Leuko-sarkomatose. Anatomische Unterschiede seien zweifellos vorhanden, über die Konstanz des Blutbefundes hält er ein abschließendes Urteil für verfrüht. Sicher findet er sich in den weitaus meisten Fällen. Einwandfreie Fälle mit makrolymphocytärem Blutbefund und einfacher Hyperplasie existieren nicht in der Literatur, oder die ausgeführte histologische Untersuchung ist anfechtbar<sup>1)</sup>. *Lehndorff* erkennt also die von *Sternberg* durchgeführte scharfe, prinzipielle Trennung der makro- und mikrolymphocytären Formen im allgemeinen an.

Was seine eigenen Fälle anlangt, so ist für uns an ihnen interessant, daß es sich im ersten um einen Tumor des vorderen Mediastinums handelte, der Thymus und mediastinale Lymphdrüsen in sich einbezog, auf den Herzbeutel, die linke Lunge und Pleura übergriff und histologisch als Lymphosarkom zu deuten war. Im zweiten Falle ergab die Obduktion nicht den Befund eines eigentlichen Tumors, dagegen zeigte sich mikroskopisch ein diffuses Infiltrat des Wurmfortsatzes, aggressives Wachstum der sonst normalen Thymus und beginnende atypische Wucherung in Tonsille und Lymphdrüsen (hier unter Überschreiten der Kapsel).

Im dritten Falle war bei der Sektion weder ein Tumor, noch eine besonders starke Hyperplasie der lymphatischen Organe nachweisbar, mikroskopisch ließ sich jedoch bereits beginnendes atypisches Wachstum in der scheinbar unveränderten Tonsille und in den abgegrenzten, leicht geschwollenen Lymphdrüsen erkennen.

<sup>1)</sup> Vgl. S. 32, Fälle von *Walter Schultze* und *Pietrowski*.

Wir geben zu, daß im ersten Falle lymphosarkomartiges Verhalten der Thymus, im zweiten Falle des Wurmfortsatzes vorlag, können aber in dem aggressiven Wachstum der Thymus und Lymphdrüsen im zweiten Falle nichts Besonderes sehen, wenn wir uns unserer eigenen ähnlichen, bei kleinzelligen lymphocytären Leukämien erhobenen Befunde erinnern. Die beginnende atypische Wucherung in Tonsille und Lymphdrüsen des dritten Falles halten wir nicht für eine so charakteristische Veränderung, um eine Diagnose wie die der Leukosarkomatose genügend zu stützen. Im ganzen haben wir also gegen Lehdorffs Schlußfolgerungen die gleichen Einwände wie gegen die Sternbergs.

Unsere Untersuchungen lehren ebenso wie die von uns gegebene Literaturübersicht, daß es unbedingt nötig ist, weiterhin noch zahlreiche Fälle von lymphatischer Leukämie, klein- wie großzelliger,

a) fortlaufend hämatologisch auf das Verhalten der kleinen und großen Lymphocyten während der ganzen Krankheitsdauer zu untersuchen und

b) den hämatopoëtischen und lymphatischen Apparat sowie sämtliche leukämische Infiltrate einmal auf ihre Zusammensetzung aus kleinen und großen Lymphocyten, sodann auf ihr Verhalten zur Umgebung hin eingehend zu prüfen. — Nur so werden sich die von Steinberg aufgeworfenen, wie wir gezeigt zu haben glauben, aber durchaus noch strittigen Fragen endgültig beantworten lassen.

Nun ist die Geschwulsttheorie der Leukämien besonders von Banti<sup>1)</sup> neuerdings auch von Ribbert<sup>2)</sup> und Schneider<sup>3)</sup> auf die myeloischen Formen ausgedehnt worden auf Grund einmal der Zellatypie (abnorm große und oft in der Granulation mangelhafte Formen), dann der Wucherungen im Periost und schließlich auf Grund der als Metastasen aufgefaßten leukämischen Veränderungen in Milz, Lymphdrüsen usw.

Wir können die Atypie der Zellen hier erst recht nicht als etwas Besonderes gelten lassen, weil man hinsichtlich der myeloischen Umwandlungen in Milz, Lymphdrüsen usw. bei vielen In-

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

<sup>2)</sup> Deutsche Medizinische Wochenschrift 1907, Nr. 9, S. 329.

<sup>3)</sup> A. a. O.

fektionskrankheiten die gleichen Beobachtungen macht; über die periostalen Infiltrate haben wir unsere Ansicht bereits bei der lymphatischen Leukämie angeführt, wir sehen in ihnen nichts Besonderes. In bezug auf die „Metastasen“ ist die Argumentation unseres Erachtens ganz unglücklich, denn gerade das Vorkommen zahlreicher und ausgedehnter myeloischer Herde bei vielen Infektionskrankheiten und zahlreichen schweren Anämien beweist mit aller Sicherheit, daß es sich hier ganz entschieden nicht um Tumorbildungen handeln kann. Für die myeloische Leukämie hat nun schon K a u f m a n n <sup>1)</sup> in Übereinstimmung mit V e s z p r é m i die Geschwulsttheorie (B a n t i s) abgelehnt, weil „eine geringe Ähnlichkeit im histologischen Bilde noch nicht zu einer solchen berechtige“. Wir glauben, daß man die gleiche Kritik auf einige der als Leukosarkomatose gedeuteten Fälle der lymphatischen Leukämie anwenden darf. Allerdings ist der Streit, ob man die Leukämien und die ihnen verwandten Lymphomatosen bzw. Lymphosarkomatosen wegen der Art ihres Wachstums und ihrer Verbreitung im Körper eher zu den Infektionsgeschwülsten als zu den echten Neubildungen zu rechnen habe, so lange nicht zu schlichten, als der oder die Erreger nicht gefunden sind.

Erwähnen möchten wir noch, daß R i b b e r t, H i r s c h l a f f und L i t t e n Infiltrate im Netz bei myeloischer Leukämie gefunden haben, doch jedenfalls heterotope Wucherungen im Sinne S t e r n b e r g s. Das würde dann durchaus auch dafür sprechen, daß Heterotopien überhaupt nichts so Besonderes sind, wie S t e r n b e r g meint, zum mindesten nichts der Leukämie Fremdes.

Als letzten wichtigen Punkt unserer Beobachtungen erwähnen wir das überaus häufige Vorkommen von akuter E n d o k a r d i t i s [Fälle H. (2), B. (3), K. (9), H. (10)], daneben wiederholt den mikroskopischen Nachweis von K o k k e n im Blut, teils durch Kultur [R. (1) F r a e n k e l s c h e Diplokokken], teils durch Kokkenembolien in verschiedenen Organen [Fall S. (8)], teils in Ausstrichpräparaten des Blutes [Fall N. (4) intravital, Fall S. (8) postmortal: Streptokokken, (7) F r a e n k e l s c h e Diplokokken]. Auffallend war, daß die klinischen Symptome dabei oft wenig dem

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

Bilde der Sepsis entsprachen, und auch das makroskopische Verhalten der Milz nicht direkt charakteristisch war. Doch handelte es sich stets um eine sekundäre, im Verlaufe der Leukämie auftretende Infektion, niemals konnte die Sepsis als Ätiologie der Leukämie in Anspruch genommen werden. Einmal war die Todesursache eine fibrinöse Pneumonie [Fall H. (2)], ein anderes Mal fibrinöse Perikarditis im Anschluß an fibrinöse Pneumonie mit Fraenkelschen Diplokokken im Blute [Fall R. (1)].

Es ergab sich mithin auch in unseren Fällen eine durch die Leukämie bedingte Disposition zu allgemein-septischen wie zu infektiösen Erkrankungen der serösen Häute.

Wir haben uns bemüht, in unseren möglichst knapp gehaltenen Darlegungen fest auf dem Boden der Tatsachen stehen zu bleiben und nirgends einer müßigen Spekulation Raum zu geben, was in hämatologischen Arbeiten leider nur noch allzu oft geschieht. Im zweiten Teile unserer Arbeit wollten wir nicht eine umfassende theoretische Kritik der Sternbergschen Anschauungen über die lymphatische Leukämie geben, sondern nur die von ihm aufgestellten Sätze an unseren Fällen auf ihre Richtigkeit hin prüfen.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen fassen wir in folgenden Schlußsätzen zusammen:

#### A.

1. Die lymphatische und myeloische Leukämie sind durch bestimmte Gewebsveränderungen charakterisiert und durch diese ebenso voneinander zu unterscheiden, wie durch den Blutbefund.

2. Die akute myeloische Leukämie verhält sich histologisch im wesentlichen wie die chronische, hämatologisch ist sie durch den größeren Reichtum an ungranulierten Knochenmarkszellen (Myeloblasten) ausgezeichnet.

#### B.

1. a) Die lymphatische Leukämie (akute und chronische, klein- und großzellige) kann



heterotopes und in gemäßigter Form auch aggressives Wachstum zeigen, d. h. es können sich bei ihr auch leukämische Infiltrate in den serösen Häuten und Wachstum über die Grenzen von Lymphdrüsen, Thymus und Tonsille hinaus ins angrenzende Fettgewebe hinein (Orths malignes leukämisches Lymphom) finden.

b) Es gibt Fälle (wohl vorwiegend großzelliger!) lymphatischer Leukämie = Sternbergs Typen der „Leukosarkomatose“, in denen lokal stark aggressives Wachstum, wie es sonst nur dem Lymphosarkom zukommt, auftritt; es sind das Leukämien mit partiell lymphosarkomähnlichem Wachstum.

2. Das Auftreten sog. atypischer Zellen = großer, ungranulierter Einkerniger im Blute und in den Geweben (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Tonsillen, Darmfollikel und leukämische Infiltrate) kann nicht als prägnantes Merkmal einer besonderen, von der echten kleinzelligen lymphatischen Leukämie abzutrennenden Erkrankung, der „Leukosarkomatose“, Sternbergs, gelten.

3. Aus 1. und 2. folgt, daß sich eine scharfe Grenze nicht ziehen läßt zwischen der echten kleinzelligen, rein hyperplastischen, lymphatischen Leukämie und zwischen der großzelligen, lymphatischen Leukämie, die „auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen des lymphatischen und hämatopoëtischen Apparates“ setzt, = Sternbergs „Leukosarkomatose“, daß es also nicht zwei vollkommen selbständige, nicht zwei prinzipiell, sondern nur zwei graduell verschiedene Prozesse sind.

4. Der Grund für das Zustandekommen oder Ausbleiben der Blutveränderung bei Lymphomatosen ist unbekannt.

5. Bei schwer zu klassifizierenden Fällen von Lymphomatosen sind hämatologischer und histologischer Befund in gleicher Weise zu berücksichtigen.

6. Die Geschwulsttheorie der myeloischen Leukämie ist noch weniger haltbar, als die der großzelligen lymphatischen Leukämie, die wenigstens gelegentlich partiell lymphosarkomähnlichen Wachstumscharakter annimmt.

7. Die lokale (Lunge, seröse Häute usw.) wie die allgemein-septische Infektion sind Folgezustände der Leukämie, durch die eine Disposition zur Infektion geschaffen worden ist.

Zum Schlusse sprechen wir dem früheren und dem jetzigen Direktor des Pathologischen Instituts in Zürich, Herrn Professor P. Ernst, Heidelberg, und Herrn Professor M. B. Schmidt, unseren besten Dank aus für die Überlassung des Materials.

#### Zusatz bei der Korrektur:

Nach Abschluß unserer Arbeit sind einige weitere Veröffentlichungen über Leukämie erschienen, die sich, wenigstens teilweise, mit den gleichen Fragen beschäftigen:

- 1) Moritz, Zur Frage der akuten Lymphozytenleukämie und Pseudoleukämie, *Folia haematologica*, 1907, Nr. 5.
- 2) Lehndorff und Zak, Myeloische Leukämie im Greisenalter mit eigenartigen histologischen Befunden, *ibidem*.
- 3) Goldschmidt, Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie, *ibidem*.
- 4) Mayer, Zur Klinik der Erkrankungen des lymphatischen Apparates, *Naturforscherversammlung, Dresden 1907*.

Wir begnügen uns damit, auf die Arbeit von Moritz hinzuweisen, der sich in ähnlicher Weise wie wir gegen Sternberg aus-

spricht. Er fragt: „Wo hört die leukämische Hyperplasie auf, und wo beginnt der Tumor?“ Das ist dieselbe Fragestellung wie die, die wir dem zweiten Teile unserer Arbeit zugrunde gelegt und die wir an der Hand unserer Fälle in dem Sinne beantwortet haben, daß sich zwischen leukämischer Hyperplasie und atypischer Wucherung (= Tumor) eine scharfe Grenze nicht ziehen läßt. Allerdings gehen wir insofern noch über Moritz hinaus, als wir einen Durchbruch der Wucherung durch die Lymphdrüsenkapsel keineswegs als malign gelten lassen; und er bezweifelt andererseits, ob man ein diffuses Infiltrat der Darmwand ohne Durchbruch durch die Serosa als Tumor auffassen kann. Er gibt allerdings zu, daß man alle Fälle großzelliger (akuter) lymphatischer Leukämie, in denen kein Tumor nachweisbar ist, als erstes Stadium der „Leukosarkomatose“ betrachten kann; dann bekennt man sich aber zu nahezu derselben einheitlichen Anschauung, wie wenn man die „Leukosarkomatose“ als besonderes Krankheitsbild völlig in Abrede stellt.

---

## XVII.

### Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Hernien der Regio duodenojejunalis.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Erlangen.)

Von

Richard Basset,

Assistenzarzt am Stadtkrankenhaus in Hof i. B.

---

Um uns an der Leiche die Regio duodenojejunalis sichtbar zu machen, schlagen wir Magen, Netz und Colon transversum nach oben und ziehen das Dünndarmschlingenpaket auf die linke Seite. Es tritt dann das Peritoneum parietale posterior zutage, d. h. das Peritoneum, welches die hintere Bauchwand überzieht. In diesem Peritoneum kommen nach Broesike folgende sieben Bauchfelltaschen vor:

1. Recessus duodenojejunalis sinister,
2. Recessus duodenojejunalis posterior,
3. Recessus duodenojejunalis superior,