

## V.

# Über die akute Pseudoleukämie und die Wechselbeziehungen zwischen den Blutkrankheiten.

(Aus dem Marien-Krankenhaus in Moskau.)

Von

Dr. S. M. Zypkin, Privatdozenten der Universität Moskau.

(Hierzu 1 Textfigur.)

Die akute Pseudoleukämie hat sich bisher in der Hämatologie das Bürgerrecht nicht in dem Maße errungen wie die akute Leukämie. Das kommt natürlich vor allem daher, daß die Diagnose der akuten Pseudoleukämie weit schwieriger ist als die der akuten Leukämie. Während bei der Diagnose von akuten Pseudoleukämiefällen diese von einer ganzen Reihe anderer Blutkrankheiten differenziert werden müssen, wobei die Diagnose nicht selten erst post mortem, nach einer mehr oder minder eingehenden mikroskopischen Untersuchung der Organe gestellt werden kann, ist die akute Leukämie auf Grund der qualitativen und quantitativen Untersuchung der farblosen Blutkörperchen leicht festzustellen. Allerdings schenkt man gegenwärtig der absoluten Anzahl der Leukozyten im Blute bei der Leukämie keine so große Aufmerksamkeit mehr wie früher, aber dennoch darf man, wie Senator mit Recht bemerkt, nicht dort eine Leukämie annehmen, wo im Blute eine normale oder sogar subnormale Anzahl von farblosen Zellen beobachtet wird.

Da die akute Pseudoleukämie sehr häufig mit einer stark ausgesprochenen hämorrhagischen Diathese einhergeht, so ist sie leicht mit dem Morbus maculosus Werlhoffii zu verwechseln. Das gilt besonders von denjenigen akuten Pseudoleukämiefällen, in denen sowohl eine Milz- als auch eine Lymphdrüsenanschwellung fehlt. In derartigen Fällen vermag nur die mikroskopische Untersuchung der Organe die Natur des Leidens zu enthüllen. Übrigens ist hinzuzufügen, daß die Hoffnungen auf die erwähnte mikroskopische Untersuchung sich nicht stets erfüllen, da Fälle von akuter Pseudoleukämie ohne Milz- und Lymphdrüsenanschwellung vorkommen, wo die mikroskopische Untersuchung der Organe nichts Charakteristisches zutage fördert.

Wegen der hämorrhagischen Diathese gerät man in die Lage die akute Pseudoleukämie auch von der perniziösen Anämie zu differenzieren. Ebstein findet, daß bei der akuten Pseudoleukämie die hämorrhagische Diathese zu den Frühsymptomen gehört, während sie bei der perniziösen Anämie erst dann auftritt, wenn der Prozeß bereits sehr weit vorgeschritten ist. Die akute Pseudoleukämie kann mit der perniziösen Anämie nicht wegen der hämorrhagischen Diathese allein verwechselt werden. Wir wissen, daß die Mehrzahl der akuten Pseudoleukämien mit einer mehr oder minder bedeutenden Abnahme der Erythrozyten

einhergeht. Seitens der farblosen Zellen beobachten wir häufig bei dieser Krankheit eine Verringerung ihrer Anzahl, d. h. eine Leukopenie und außerdem nicht selten im Verein mit dieser auch eine relative Lymphozytose. Indessen wissen wir auch, daß Leukopenie und relative Lymphozytose gegenwärtig beinahe als Kardinalsymptome für die Unterscheidung der perniziösen Anämie von den sogenannten sekundären Anämien gelten. Wir sehen somit, wie fließend eigentlich die klinische Grenze zwischen der akut verlaufenden perniziösen Anämie und der akuten Pseudoleukämie ist.

Zahlreiche Fälle von akuter Pseudoleukämie sind in der Literatur unter der Etikette der sogenannten Leukanämie veröffentlicht. Unter der Bezeichnung Leukanämie, eines von v. Leube in die Hämatologie eingeführten Terminus, werden gewöhnlich solche Fälle von Bluterkrankung rubriziert, bei welchen das Blut Veränderungen darbietet, die teils für die perniziöse Anämie, teils für die Leukämie charakteristisch sind. Sämtliche veröffentlichte Fälle von Leukanämie können in zwei Kategorien eingeteilt werden. Zur ersten Kategorie gehören die Fälle, wo die Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ verändert ist, d. h. wo die Anzahl der Leukozyten die normalen Ziffern (6000 bis 10 000) übersteigt. Hierher gehören die Fälle von Hirschfeld, Luce, Mattiolo, Carducci, Masing, Inada u. a. Die zweite Kategorie von Leukanämien setzt sich aus Fällen zusammen, wo bei der Norm gegenüber veränderten qualitativen Verhältnissen der Leukozyten ihre Gesamtzahl die Norm nicht übersteigt oder sogar ihr gegenüber herabgesetzt ist. Dieser Kategorie sind die Fälle von Kerschensteiner, Weber, Bushnell und Hall, Margarete Levy, v. Leube, Hurter, Hynek u. a. zuzuweisen.

Was die erste Kategorie von Leukanämien anlangt, so sind dies nichts weiter als Leukämien, von denen ein Teil zur lymphatischen, ein anderer hingegen zur myeloiden Leukämie zuzurechnen ist. Über die in diesen Fällen gefundenen Veränderungen seitens der Erythrozyten ist zu sagen, daß sie durch die Hämolyse bedingt sind, die durch das gleiche Gift hervorgerufen wird, welchem die Veränderungen in der Zusammensetzung der farblosen Blutkörperchen ihre Entstehung verdanken. Der Ansicht, daß es sich in den in Rede stehenden Fällen um eine hämolytische Anämie handle, stellt Luce den Einwand entgegen, es sei in keinem einzigen Falle von Leukanämie Siderosis in der Leber festgestellt worden. Dieser Einwand von Luce wird auf das nachdrücklichste durch die Fälle von Hirschfeld, Inada und Masing entkräftet, in denen in der Leber Hämosiderin in großer Menge nachgewiesen wurde.

Für die in Rede stehende Kategorie ist die Bezeichnung „Leukanämie“ vollständig überflüssig, da überhaupt die Leukämie sehr häufig mit Anämie einherzugehen pflegt. Die Erythrozyten als Zellen mit einer recht komplizierten biologischen Organisation reagieren auf die Einwirkung pathogener Agentien in gleicher Weise wie die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe mit Degeneration

und konsekutivem Zerfall. Gelangt daher ins Blut ein schädigendes Agens, das leukämische Erscheinungen bewirkt, so muß es in erster Reihe die Erythrozyten treffen, die infolge der Kompliziertheit ihrer Organisation in gleicher Weise wie die speziellen Zellen der parenchymatösen Organe für die Einwirkung eines Giftes am empfindlichsten sind. Aus dem Gesagten erhellt, warum die Leukämie häufig mit Anämie einhergeht. Wenn wir jedoch auch Fälle von Leukämie mit einer normalen oder einer unbedeutend herabgesetzten Anzahl von Erythrozyten antreffen, so erklärt sich dies dadurch, daß die Erythrozytenverluste in den bezeichneten Fällen bis zu einem gewissen Zeitpunkte infolge der gesteigerten regenerativen Tätigkeit der erythroblastischen Apparate ersetzt werden. Selbstverständlich tritt ein Nachlaß dieser Regeneration um so eher ein, je akuter der Prozeß verläuft. Deshalb ist es auch begreiflich, warum wir bei der akuten Leukämie weit häufiger eine Anämie vorfinden als bei der chronischen.

Bezüglich des Hämosiderins ist zu sagen, daß seine Anwesenheit in der Leber zugunsten einer hämolytischen Anämie spricht. Sein Fehlen hingegen spricht keineswegs gegen letztere, denn die Bedingungen für das Ausfallen von Hämosiderin in den Zellen sind uns völlig unbekannt. Möglicherweise wird es unter manchen Verhältnissen niedergeschlagen, während es unter anderen irgendwelche löslichen Verbindungen bildet. Außerdem ist zu beachten, daß das beim Zerfall der roten Blutkörperchen freiwerdende Eisen nicht als totes Kapital liegen bleibt, sondern vom Organismus für Zwecke der Regeneration ausgenutzt wird. Infolgedessen ist anzunehmen, daß in einem und demselben Falle Perioden, wo die Leberzellen Hämosiderin enthalten, mit Perioden abwechseln, wo es dort nicht vorhanden ist, mit andern Worten wo es für die Bildung neuer Erythrozyten gänzlich aufgebraucht worden ist. Somit hängt der Befund von Hämosiderinkristallen in den Organzellen überhaupt und in den Leberzellen im besondern davon ab, in welcher von den erwähnten Perioden den Kranken der Tod ereilt hat. Indessen sehen wir, daß viele geneigt sind, nach der Anwesenheit oder dem Fehlen von Hämosiderinkristallen in den Leberzellen in jedem einzelnen Falle über die Natur der betreffenden Anämie zu urteilen. So schließt sich L u c e auf Grund seiner Behauptung, daß bei der Leukanämie niemand Siderosis gefunden habe, der Anschauung von P a p p e n h e i m über das Wesen dieser Krankheit an. Nach P a p p e n h e i m s Ansicht besteht die Leukanämie aus einer medullären Pseudo-leukämie lymphadenoider oder myeloider Natur. Die sich nach P a p p e n h e i m bei dieser Erkrankung bildenden herdförmigen Veränderungen im Knochenmark sollen ebenso wie die metastatischen Knoten beim Karzinom und Sarkom in den anliegenden Bezirken des Knochenmarkgewebes eine Reizung verursachen, als deren Folge im Blute Myelozyten auftreten (Reizungsmelozytose), sowie auch kernhaltige rote Blutkörperchen. Auf diesem Wege resultiert nach P a p p e n h e i m s Meinung eine Anämie, die er als „myelophthisische“ bezeichnet, zum Unterschied von der hämolytischen Anämie.

Gegen die eben dargelegte Anschauung von P a p p e n h e i m hat mit vollem

Recht Hirschfeld Einwendungen erhoben. Warum sollen, fragt vollkommen richtig Hirschfeld, nur zirkumskripte hyperplastische Herde im Knochenmark eine „Reizungsmyelozytose“ hervorrufen? Falls die ganze Ursache in einer mechanischen Reizung des Knochenmarkes enthalten ist, so müßten auch die diffusen Hyperplasien, wie sie z. B. bei der Leukämie statthaben, diese Erscheinung ebenso gut bewirken können. Gegen Pappenheims Ansicht spricht noch der Umstand, daß, wie Hirschfeld betont, zirkumskripte hyperplastische Herde in keinem einzigen der veröffentlichten Leukanämiefälle im Knochenmark konstatiert worden sind. Endlich wenn die Pappenheim'sche Annahme richtig wäre, so würde das hämatologische Bild der Leukanämie unbedingt bei multiplen Myelomen Platz greifen, bei denen in der Tat im Knochenmark umschriebene Bezirke von proliferierendem Knochenmarksgewebe in Form von Tumoren vorkommen. Indessen wird gerade bei dieser Krankheit nur eine sehr mäßige Anämie beobachtet, während die Leukozyten keine mehr oder minder wesentlichen Abweichungen von der Norm darbieten.

Der Hinweis Pappenheims auf die Veränderungen, die sich im Blute beim Auftreten metastatischer (karzinomatöser und sarkomatöser) Knoten im Knochenmark einstellen, ist ebenfalls nicht als besonders überzeugend anzusehen. Man darf vor allem nicht vergessen, daß diese metastatischen Knoten, wenn sie im Knochenmark auftreten, für letzteres ein fremdartiges Element bilden, das eben infolge seiner Fremdartigkeit eine Reizung in den den Knoten unmittelbar benachbarten Knochenmarksbezirken hervorzurufen vermag. Doch diese Erwägung trifft nicht auf die umschriebenen, aus Knochenmarkszellen bestehenden Wucherungen zu, die für das benachbarte Knochenmarksgewebe kein fremdes, sondern gleichartiges Element darstellen. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, daß wir bei Myelomen keine wesentlichen Veränderungen im Blut finden.

Die Berufung Pappenheims auf die metastatischen karzinomatösen oder sarkomatösen Knoten im Knochenmark ist noch aus einem andern Grunde nicht besonders überzeugend. Wir wissen, daß bösartige Neubildungen eine Anämie hervorzurufen vermögen, die mitunter einen recht hohen Grad erreicht, ganz unabhängig davon, ob Metastasen im Knochenmark vorhanden sind oder nicht. Findet man solche vor, so ist es daher recht schwer zu entscheiden, welche Veränderungen im Blute auf Rechnung der Anwesenheit einer bösartigen Neubildung im Organismus überhaupt zu setzen und welche durch die Anwesenheit von metastatischen Knoten im Knochenmark im besonderen bedingt sind. Hirschfeld hält die Anämie bei der Leukanämie für eine hämolytische, dabei nimmt er jedoch keine direkte Hämolyse an, sondern glaubt, daß das bei dieser Krankheit lymphadenoid oder myeloid veränderte Knochenmark Toxine produziere, die auch den Zerfall der Erythrozyten bewirken. Diese Ansicht, die bis zu einem gewissen Grade von Pappenheim geteilt wird, muß man wohl als sehr problematisch bezeichnen. Nach dieser Ansicht besteht, wie Pappenheim sich ausdrückt, eine vollkommene Analogie zwischen der Leukanämie und dem Morbus Banti.

Bei letzterem soll ebenfalls eine hämolytische Anämie vorliegen, die durch ein Gift hervorgerufen wird, welches die veränderte Milz produziert. Gegen die angeführte Analogie kann man vor allem einwenden, daß der splenogene Ursprung der Anämie bei der Bantischen Krankheit nicht als bewiesen gelten kann. Eine Vergrößerung der Milz lange vor dem Auftreten von Veränderungen in der Leber findet bei jeder Leberzirrhose statt. Die Pathogenese des Morbus Banti hat nichts Eigenartiges an sich. Diese Krankheit ist nichts weiter als eine einfache Kombination zweier Erkrankungen: einer Anaemia splenica und einer Leberzirrhose. Der Umstand, daß nach einer Splenektomie im Zustand der Kranken eine Besserung eintritt, spricht noch nicht zugunsten eines splenogenen Ursprungs der Anämie bei der Bantischen Krankheit. Bei der Beurteilung der Resultate der Splenektomie ist in Betracht zu ziehen, daß bei dieser Operation ein kolossales morphologisches Gebilde entfernt wird, für welches der Organismus eine sehr große Menge von Nährmaterial bereitstellen muß.

Wenn wir annehmen, daß beim Morbus Banti die Milz Toxine produziert, die Veränderungen im Blute bewirken, und daß das Blutbild bei der Leukanämie durch ein Zytotoxin bedingt ist, das im Knochenmark produziert wird, so nehmen wir eben dadurch das Vorhandensein einer gewissermaßen zweistufigen Ätiologie an. Man kann noch zugeben, daß ein im Blute zirkulierendes Gift, wenn es irgend ein Organ affiziert, eben dadurch Veränderungen im gesamten Organismus bewirkt, und zwar insoweit, inwiefern die physiologische Funktion dieses Organs gestört ist. Aber glauben, daß das von Gift affizierte Organ nun seinerseits ein Gift produziert, das Veränderungen in anderen Organen hervorruft, das heißt ein Unbekanntes auf das andere türmen. Viel logischer und weniger problematisch ist unseres Erachtens eine direkte Einwirkung des im Blute zirkulierenden Giftes auf verschiedene Organe.

Auf Grund des oben Dargelegten kommen wir somit zu dem Schluß, daß die Leukanämie mit einer der Norm gegenüber vermehrten Leukozytenanzahl nichts weiter als eine Leukämie und daß selbst die Bezeichnung „Leukanämie“ hier völlig überflüssig und sogar unerwünscht ist. Was die Fälle von Leukanämie mit einer die Norm nicht übersteigenden Leukozytenzahl oder mit Leukopenie anlangt, so ist bei ihnen die Bezeichnung „Pseudoleukanämie“ besser angebracht als Leukanämie, da, wie wir bereits oben bemerkten, eine Leukämie dort nicht anzunehmen ist, wo im Blute eine normale oder sogar subnormale Leukozytenmenge zur Beobachtung kommt.

Diese Erwägung gewinnt besondere Bedeutung heutzutage, wo man die Pseudoleukämie nicht mehr als bloß aleukämisches Prodromalstadium der Leukämie betrachtet, sondern wo im Gegenteil das Wesen der Erkrankung gerade auf die Pseudoleukämie und die bei ihr beobachteten Veränderungen in den blutbereitenden Organen zurückgeführt wird und wo man die leukämische Blutzusammensetzung nur als Begleitsymptom auffaßt, das, ohne von wesentlicher Bedeutung zu sein, vorliegen oder auch fehlen kann.

Über die die Pseudoleukanämie begleitende Anämie brauchen wir uns natürlich nicht besonders auszulassen. Für sie haben in vollem Umfang alle diejenigen Erwägungen zu gelten, welche wir bezüglich der die erste Kategorie von Leukanämien begleitenden Anämie ausgesprochen haben. Somit ist es klar, daß während die erste Kategorie von Leukanämien gänzlich der Leukämie zuzurechnen ist, die zweite Kategorie nichts anderes darstellt als eine Pseudoleukämie. Hinzuzufügen ist noch, daß da unter der zweiten Kategorie von Leukanämien nicht wenige Fälle mit akutem Verlauf beschrieben worden sind, so z. B. von v. Leube, Kerscheneiner, Bushnell und Hall u. a., eben dadurch die Richtigkeit der von uns oben ausgesprochenen Meinung bestätigt wird, daß zahlreiche Fälle von akuter Pseudoleukämie unter der Bezeichnung Leukanämie veröffentlicht worden sind.

In der Literatur sind noch Fälle von unzweifelhafter akuter Pseudoleukämie zu finden, die als Fälle von „aplastischer Leukämie“ figurieren. Ein derartiger Fall ist von A. Wolff veröffentlicht worden. In diesem akut verlaufenen Falle betrug die Anzahl der Erythrozyten eine Million und zum Schluß sank sie bis auf 500 000. Der Hämoglobingehalt betrug 30 %, in der Folge ging er bis auf 20 % herunter. Leukozyten waren anfangs 3000, sodann an die 5000 vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab in der Leber eine große Menge von Lymphomen. Das Knochenmark (der Rippen) war von gelb-grauer Farbe und enthielt vereinzelte Lymphozyten und Normoblasten. Die Milz war nicht vergrößert. Die Lymphdrüsen erwiesen sich ebenfalls als nicht vergrößert. Der Autor diagnostizierte in diesem Falle eine Leukämie auf Grund des Vorwiegens von großen Lymphozyten im Blute. Aplastisch nannte er sie jedoch einerseits wegen der von ihm konstatierten Aplasie der blutbereitenden Organe, andererseits wegen der geringen Menge von Leukozyten im Blute. In dem in Rede stehenden Falle waren die Lymphdrüsen offenbar mikroskopisch nicht untersucht worden. Außerdem ist der mikroskopische Bau der Milz äußerst unklar charakterisiert. Der Umstand, daß die Milz nicht vergrößert war, schließt einerseits die Möglichkeit ihres hyperplastischen Zustandes nicht aus, während er andererseits durchaus nicht zugunsten ihrer Aplasie spricht, da die Größe der Milz, eines mit Blut ja außerordentlich reichlich versehenen Organs, allein infolge der Verringerung der Gesamtblutmenge abnehmen kann, die im vorliegenden Fall auch wahrscheinlich Platz hatte.

Von sämtlichen hämatopoetischen Organen spricht der Autor mehr oder weniger bestimmt nur von dem Bau des Knochenmarks. Deshalb konnte er bloß von der Aplasie dieses Organs reden. Aber andererseits von einer aplastischen Leukämie nur deshalb zu reden, weil das Knochenmark keine lymphoide Umwandlung erfahren hat, halten wir für unbedingt unzulässig. Diese unsere Erklärung steht in vollkommener Übereinstimmung mit den modernen Anschauungen über die Leukämie, denen zufolge sie eine Blutkrankheit darstellt, welche nicht durch die Affektion ausschließlich des Knochenmarks bedingt ist, wie man früher

glaubte, sondern das Ergebnis einer Systemerkrankung der blutbildenden Organe überhaupt darstellt. Vom modernen Gesichtspunkte aus ist für das Auftreten einer leukämischen Blutzusammensetzung eine Affektion des Knochenmarkes nicht obligatorisch. Hierfür genügt die Affektion eines beliebigen blutbereitenden Organs, wie dies der Fall von *Lehndorf* und *Zak* gezeigt hat. In dem Falle von *Wolff* genügt bereits die eine Tatsache, daß in der Leber Lymphome in großer Anzahl gefunden wurden, was von einer mehr oder minder lebhaften lymphadenoiden Proliferation zeugt, um bei der Annahme einer aplastischen Leukämie Vorsicht zu gebieten. Aber es existiert noch ein Umstand, der *Wolff* veranlaßt hat bei seiner Patientin eine Aplasie der hämatopoetischen Organe zu vermuten, nämlich die bei ihr beobachtete Leukopenie. Wir halten diese Erwägung für völlig unbegründet. In der Literatur sind nicht wenig Fälle von akuter Bluterkrankung beschrieben, in denen eine bedeutend hochgradigere Leukopenie zur Beobachtung gelangte und nichtsdestoweniger eine Aplasie der blutbildenden Organe keineswegs gefunden wurde. Als Beispiel kann der Fall von *Walter Carl* dienen, wo die Anzahl der Leukozyten im Blute zwischen 1200 und 1500 schwankte.

Zu allem Gesagten ist noch hinzuzufügen, daß *Wolff* überhaupt keinen Grund gehabt hat, seinen Fall als Leukämie zu bezeichnen. Obwohl es öfters zu entscheiden recht schwierig ist, wo die Pseudoleukämie aufhört und die Leukämie anfängt, so ist doch nichtsdestoweniger zu beachten, daß die scharfe Grenze zwischen beiden Bluterkrankungen sich jedenfalls jenseits der normalen Leukozytenmenge befindet. In dem Falle von *Wolff* jedoch war die Anzahl der Leukozyten beträchtlich niedriger als die Norm. Deshalb müssen wir wohl auf Grund aller oben angeführten Erwägungen annehmen, daß *Wolffs* Patientin an akuter Pseudoleukämie gelitten hat.

Ein „Fall von akuter aplastischer Leukämie“ ist auch jüngst von *M. Newiadomsky* veröffentlicht worden. Dieser Autor hatte noch weniger Grund als *Wolff* seinen Fall als aplastische Leukämie zu bezeichnen, da bei der Sektion in diesem Falle eine „Hyperplasia pulpae lienis“ und eine „Hyperplasia rubra medullae osseae“ festgestellt wurde. Die Diagnose Leukämie muß überhaupt in diesem Falle abgelehnt werden, weil die Anzahl der Leukozyten bei der ersten Blutuntersuchung 3270 betrug und bei der zweiten bis auf 2800 herunterging. Der Fall von *Newiadomsky* muß unseres Erachtens ebenfalls der akuten Pseudoleukämie zugezählt werden.

Wir müssen *Pappenheim* beipflichten, wenn er selbst die Existenz einer aplastischen Leukämie in Abrede stellt. Wie dieser Autor, dem wir uns hierin voll und ganz anschließen, mit Recht bemerkt, liegt den Fällen von sogenannter aplastischer Leukämie eine „lymphadenoide Pseudoleukämie medullären Sitzes, eine lymphadenoide medulläre Aleukämie“ zugrunde.

Dem Falle von *Newiadomsky* analoge Fälle beobachtete *Walter Carl*, die er jedoch unter der Bezeichnung „akute Lymphämie“ beschrieb.

Walter Carl beobachtete zwei Fälle einer akuten Bluterkrankung. In dem einen von ihnen fand sich neben einer hochgradigen Anämie (1 510 000 bis 615 000 Erythrozyten) eine Leukopenie (1200 bis 1500 Leukozyten.) Der Hämoglobingehalt schwankte zwischen 19 % und 11 %. Unter den Leukozyten bestand die überwiegende Mehrzahl aus Lymphozyten. In dem andern Falle von Walter Carl waren 650 000 Erythrozyten, 18 % Hämoglobin und 3600 Leukozyten (zu je 46 % große und kleine Lymphozyten) vorhanden. Es unterliegt natürlich keinem Zweifel, daß die beiden angeführten Fälle ebenfalls der akuten Pseudoleukämie angehörten.

Aus alledem ist zu ersehen, wie bunt eigentlich die Rubrik ist, unter der notorische Fälle von akuter Pseudoleukämie beschrieben worden sind. Es darf daher kein Wunder nehmen, daß in die echte Rubrik eine so sehr bescheidene Anzahl von Fällen hineingelangt ist. Dieser Umstand veranlaßt uns einen von uns beobachteten Fall von akuter Pseudoleukämie zu veröffentlichen. Dazu bewegt uns auch die Erwägung, daß die akute Pseudoleukämie in ganz besonderem Maße eine Reihe sehr wichtiger prinzipieller Fragen aufrollt, die die Pathogenese der Blutkrankheiten betreffen und die wir weiter unten des genaueren erörtern werden. Wir gehen nun zur Beschreibung unseres Falles über.

Patientin Maria P., 24 Jahre alt, aufgenommen in das Marien-Krankenhaus zu Moskau den 6. Oktober 1910 mit Klagen über allgemeine Schwäche, einen Ausschlag an den oberen und unteren Extremitäten und an den Wangen, sowie über Schmerzen im linken Epigastrium. Patientin ist verheiratet, kinderlos. Sie lebt in vollkommen günstigen Verhältnissen. Bezüglich der Heredität ist zu bemerken, daß die Mutter der Patientin an Tuberkulose gestorben ist. Patientin hält sich für krank seit etwa drei Wochen. Vor drei Wochen trat zuerst an den Beinen, sodann an den Armen ein kleinfleckiges rotes Exanthem auf. Vor fünf Tagen stellte sich ein gleicher Ausschlag auf beiden Wangen ein. Während derselben Zeit hatte sie mehrmals Nasenbluten, sowie Blutspeien. Im Jahre 1909 (vom 10. September bis zum 18. Oktober) verweilte Patientin im Moskauer Marien-Krankenhaus, wo ihr wegen Endometritis eine Uterusausschabung gemacht wurde. Sie verließ das Krankenhaus vollkommen erholt. Im Mai 1910 suchte sie das Pauls-Krankenhaus wegen Lungenentzündung auf. Aus der uns zugestellten Kopie des Kranknebogens erfuhren wir, daß Patientin am 2. Mai unter Schüttelfrost und Stechen in der rechten Seite erkrankte. Ins Pauls-Krankenhaus wurde sie am 6. Mai aufgenommen. Dort wurde bei ihrer Aufnahme eine kruppöse Ertzündung des untern rechten Lungenlappens festgestellt. Die Krisis trat am 11. Mai ein, und den 1. Juni verließ Patientin das Krankenhaus vollständig genesen. In der im Pauls-Krankenhaus aufgezeichneten Krankengeschichte fanden wir keinen Hinweis auf eine Milzvergrößerung.

Status praesens: Ernährungszustand und Körperbau völlig befriedigend. Unterhautfettgewebe gut entwickelt. Reichliches, kleinfleckiges petechiales Exanthem an den Beinen, der Streckseite der Arme und an den Wangen.

Verdauungsorgane: Zunge rein. Schluckakt frei. Abdomen mäßig aufgetrieben. Empfindlichkeit im linken Epigastrium. Ein Gefühl von Schwere und Schmerzen in der Magen-grube nach dem Essen. Sodbrennen. Obstipation. Leber nicht palpabel.

Milz derb, empfindlich, ragt zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen hervor.

Harn- und Sexualorgane: Harnlassen normal. Menstruation seit zwei Monaten ausgeblieben, bis dahin normal. Im Urin kein Eiweiß.



**Atmungsorgane:** Unbedeutender trockener Husten. Bei der Untersuchung nur eine etwas herabgesetzte Beweglichkeit der rechten Lunge zu konstatieren.

**Kreislauforgane:** Rechte Herzgrenze an der Lin. sternal. dextra. Spitzenstoß nicht bestimmbar. Akzentuation des 2. Tones an der Auskultationsstelle der Art. pulmonalis. An der Herzspitze ein systolisches Geräusch. Arterien weich. Puls 72 in der Minute, regelmäßig, von mittlerer Füllung.

**Nervensystem:** Bewußtsein klar. Schlaf schlecht.

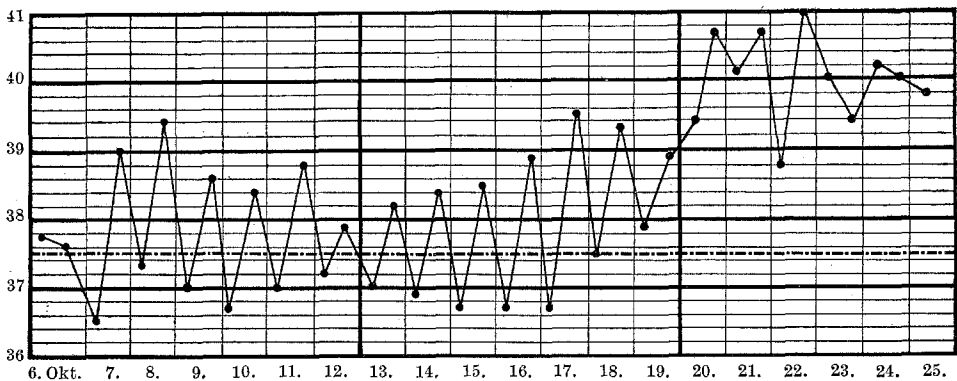
**Lymphdrüsen:** Keine Abweichungen von der Norm.

**Krankheitsverlauf:** (s. Temperaturkurve!) 7. und 8. Oktober: Keine Veränderungen im Zustand der Patientin. Puls 72, Atemzüge 24.

9. Oktober. Um 4 Uhr nachmittags unter leichtem Husten Expektorat etwa eines Eßlöffels reines Blut. Die Milz hat sich etwas vergrößert. Befinden zufriedenstellend.

12. Oktober. Befinden nach wie vor zufriedenstellend. Puls 74. Die Milz hat sich noch etwas vergrößert.

17. Oktober. Befinden gut. Hustet wenig. Appetit recht stark. Exanthem unverändert. Blutbefund: 4 120 000 Erythrozyten, 80 % Hämoglobin und 2400 Leukozyten.



Die Untersuchung der Ausstrichpräparate (Färbung nach Giemsa, May-Grünwald und mit Ehrlichs Triazid) ergab: Anisozytose, geringfügige Poikilozytose, vereinzelte Normoblasten und polychromatophile Erythrozyten. Prozentverhältnisse der einzelnen Leukozytenformen:

Multinukleäre neutrophile Leukozyten.....	40,2 %
Metamyelozyten .....	10 %
Lymphozyten .....	35,2 %
Große einkernige Leukozyten .....	6,4 %
Pappenheims Großlymphozyten .....	2,3 %
Mastzellen .....	1,2 %
Eosinophile .....	0
Myelozyten .....	2,9 %
Türks Reizungsformen .....	1,8 %

Unter den vielkernigen neutrophilen Leukozyten werden in beträchtlicher Anzahl Zwergformen angetroffen.

18. Oktober. Exanthem unverändert. Husten stärker. Geringe Hämoptoe von etwa 30 ccm Blut.

19. Oktober. Husten wird sehr heftig. Patientin expektorierte beim Husten etwa 150 ccm Blut. Das Exanthem tritt noch schärfer hervor. Es stellten sich Kopfschmerzen ein. Puls 93.

20. Oktober. Puls 114. Zahl der Atemzüge 30. Husten ohne Blutausscheidung. Darm-entleerungen blutig. Die Blutuntersuchung ergab 2400 Leukozyten; darunter:

Vielkernige neutrophile Leukozyten .....	64,5 %
Metamyelozyten .....	7,2 %
Lymphozyten .....	12,5 %
Pappenheims Großlymphozyten .....	2,1 %
Türks Reizungsformen .....	2,4 %
Mastzellen .....	0,3 %
Eosinophile .....	0
Myelozyten .....	3,5 %
Ehrlichs große einkernige Leukozyten .....	7,5 %

21. Oktober. Puls 126, Zahl der Atemzüge 48. Links hinten unterhalb des untern Skapulawinkels Knisterrasseln. Leber vergrößert und empfindlich. Harn von braunroter Farbe. Spez. Gew. 1015. Harn trübe. Reaktion sauer. Eiweiß 0,5 pro Mille. Im zentrifugierten Sediment sehr zahlreiche granulierte Zylinder und rote Blutkörperchen.

22. Oktober. Puls 120, Zahl der Atemzüge 34. Hochgradige allgemeine Schwäche. Links hinten von der Mitte des Schulterblattes an bis unten starke Dämpfung des Perkussionsschalls. Beim Auskultieren innerhalb dieses Gebietes Bronchialatmen, sowie Knisterrasseln.

23. Oktober. Puls 123, Zahl der Atemzüge 38. Schmerzen in der linken Seite. Die Dämpfung links hinten breitet sich auf die Axillargegend aus und fließt mit der Herzdämpfung zusammen. Der Harn weist beträchtliche Blutbeimengungen auf. Das Exanthem ist unverändert.

24. Oktober. Sensorium frei. Harn mit Blutbeimengungen. Puls 130, Zahl der Atemzüge 36. Rechts hinten unterhalb des untern Skapulawinkels Dämpfung des Perkussionsschalls. Beim Auskultieren dieses Bezirkes Bronchialatmen.

25. Oktober. Puls 140, Zahl der Atemzüge 42. Das Exanthem hat einen zyanotischen Charakter angenommen. Patientin deliriert. Um 4 Uhr nachmittags Exitus letalis.

Die von Herrn Dr. J. M. Rachmaninow ausgeführte Sektion ergab folgendes: Purpura. Cyanosis. Synechiae pleurarum later. dextr. Pleuritis fibrinosa sin. Pneumonia crupposa duplex (der gesamte Unterlappen der linken Lunge und der hintere Abschnitt des Ober- und Unterlappens der rechten Lunge befinden sich im Zustand der roten Hepatisation; in der linken Lunge ist der beginnende Übergang in graue Hepatisation wahrzunehmen), Oedema pulmonum. Endocarditis chronica fibrosa retrahens valvulae bicuspidalis. Insufficiencia valvulae. Endocarditis acuta verrucosa valvulae bicuspidalis (sehr frischen Ursprungs). Hypertrophia ventriculi sin. cordis. Hyperplasia lienis. Infarctus haemorrhagicus lienis. Masse der Milz:  $17 \times 10 \times 5,5$  Hyperaemia venosa hepatis. Petechiae cort. renum. Perimetritis chronica adhaesiva. Oophoritis et perioophoritis chronica. Salpingitis chronica.

Das der Oberschenkel-diaphyse entnommene Knochenmark erwies sich von roter Farbe.

Zum Schluß halten wir es für notwendig, die Ergebnisse der von uns ausgeführten mikroskopischen Untersuchung der Organe mitzuteilen.

Knochenmark: Die Untersuchung der Ausstrichpräparate und Paraffinschnitte ergab folgendes: Hochgradige Hyperämie. Die Anzahl der Fetträume ist bedeutend herabgesetzt. Beim Mikroskopieren mit dem Zeißschen System Nr. 7 sind sie in einer Anzahl von 20 bis 25 im Gesichtsfeld vorhanden. Die Zwischenräume zwischen ihnen sind mit Zellen erfüllt. Unter diesen Zellen fällt eine enorme Anzahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen auf. Ihre Größe ist verschieden, es herrschen jedoch die nicht großen Exemplare vor, die einen normalen Erythrozyten an Umfang nicht übertreffen. Die Kerne sind in den einen pyknotisch, in den anderen hingegen verhältnismäßig chromatinarm. Die Mehrzahl der Karyozyten enthält pyknotische Kerne. In einigen von ihnen sind 2 bis 4 in einer Reihe angeordnete runde Kerne vorhanden. Eine Polychromatophilie ist nicht wahrzunehmen. In den Ausstrichpräparaten erreicht die Anzahl der

kernhaltigen roten Blutkörperchen (bei Anwendung der Ölimmersion) 10 bis 15 im Gesichtsfeld. Auf den Schnittpräparaten stößt man sehr häufig auf Karyozytenhaufen aus 15 bis 20 Zellen. Was die farblosen Blutkörperchen anlangt, so ist die bedeutende Anzahl der Myelozyten hervorzuheben. Außerdem wird eine verhältnismäßig große Anzahl von Riesenzellen (3 bis 4 Exemplare im Gesichtsfeld bei Benutzung der Ölimmersion) beobachtet. Einige von ihnen enthalten in ihrem Innern je 1 bis 2 Leukozyten. Außerdem werden in geringer Anzahl freiliegende pyknotische Riesenzellen angetroffen. Auf den Ausstrichpräparaten stößt man zwischen den farblosen Zellen auf große Mengen von Zellen mit chromatinarmem Kern, der sich vom Protoplasma schwer abgrenzen läßt. Eine Körnelung in Form eines zarten rosigen Staubes wird nur in einigen von ihnen wahrgenommen. Die Mehrzahl der bezeichneten Zellen jedoch besitzt keine Granula. Ihre Größe ist verschieden und schwankt zwischen der etwa eines normalen Erythrozyten und der von fünf- bis sechsmal größeren Zellen. Den beschriebenen Zellen scheinen auf den Schnittpräparaten solche mit rundem hellem Kern und außerordentlich schmalem Protoplasmasaum zu entsprechen. Eosinophile Zellen, meist einkernige, werden in einer Anzahl von 10 bis 15 im Präparat angetroffen, Mastzellen in einer Anzahl von 5 bis 10.

**Milz:** In den Ausstrichpräparaten wird die Hauptmasse der Zellen von Leukozyten gebildet, die an Größe  $1\frac{1}{2}$  bis 2 mal einen normalen Erythrozyten übertreffen. Alle diese Zellen sind basophil und besitzen keine Granula. Ihr Kern läßt sich vom Protoplasma nur schwer abgrenzen. Außer den bezeichneten Zellen werden in bedeutender Anzahl Myelozyten und kleine Lymphozyten angetroffen. Sodann sind in mäßiger Anzahl kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden.

Die Untersuchung der Paraffin- und Zelloidinschnitte ergab folgendes: Die Kapsel der Milz ist verdickt. Die Lymphknötchen sind meist verkleinert. Keimzentren werden in ihnen nicht unterschieden. Die Pulpa ist sehr hochgradig hyperämisch. Die Lymphknötchen bestehen fast ausschließlich aus kleinen Lymphozyten. Was die Pulpa anlangt, so prävalieren in ihr Zellen mit einem hellen Kern und einem sehr schmalen Saum von basophilem Protoplasma. Die Größe dieser Zellen übertrifft ungefähr um das zwei- bis dreifache die eines kleinen Lymphozyten. Von anderen Zellen sind solche vom Myelozytentypus, kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie kleine Lymphozyten hervorzuheben. Alle diese Zellen sind in der Pulpa in mäßiger Anzahl vertreten. In geringer Menge sind Knochenmarksriesenzellen und solche Zellen vorhanden, die in ihrem Innern rote Blutkörperchen einschließen.

**Mesenterialdrüsen:** Die Lymphdrüsen haben ein ziemlich buntes Aussehen. Das kommt daher, daß die Sinus mit Blut erfüllt sind. Die Lymphknötchen sind verhältnismäßig gut nur in den peripherischen Teilen der Drüsen erhalten, obwohl sie stellenweise auch hier einigermaßen atrophisch sind. Was die Medullarstränge anbetrifft, so sind sie dermaßen atrophisch, daß sie innerhalb der recht beträchtlichen Blutmassen sich entweder als schmale Streifen oder als geringe Lymphozytenanhäufungen präsentieren. Auf den mit Ehrlich's Triazid und Gie m - s a flüssigkeit gefärbten Paraffinschnitten ist zu sehen, daß die Lymphknötchen und die Reste der Medullarstränge ausschließlich aus kleinen Lymphozyten bestehen. In den Sinus werden außer Erythrozyten noch folgende Zellarten angetroffen: 1. Lymphozyten in geringer Menge, 2. gequollene Endothelzellen, 3. Zellen, die in ihrem Innern 3 bis 4 Erythrozyten einschließen, in geringer Menge, 4. einkernige Leukozyten mit gut entwickeltem Protoplasma und rundem Kern vom Myelozytentypus in großer Menge, 5. kernhaltige rote Blutkörperchen in gehöriger Menge und 6. eine gewisse Anzahl von Knochenmarksriesenzellen.

**Leber:** Die Intertrabekularräume sind an einzelnen Stellen bedeutend dilatiert und mit Erythrozyten angefüllt. Stellenweise sind diese mit Erythrozyten erfüllten Räume besonders weit und machen den Eindruck eines Gewebes, das einen kavernösen Bau hat. An anderen Stellen schließen die Intertrabekularräume verschiedenartige Zellelemente ein: einkernige Leukozyten vom Myelozytentypus, gequollene Endothelzellen, die in ihrem Innern 1 bis 2 in Zerfall begriffene Erythrozyten oder Leukozyten einschließen. Sodann sind kernhaltige rote Blutkörperchen von

verschiedener Größe mit pyknotischen Kernen und außerdem Knochenmarksriesenzellen vorhanden. Es werden auch Lymphozyten angetroffen. Die Lebertrabekeln sind meist komprimiert und befinden sich im Zustand der Atrophie. In den Leberzellen ist eine parenchymatöse Degeneration wahrzunehmen. In zahlreichen Leberzellen färben sich die Kerne schlecht. Außerdem kommen Bezirke von Leberparenchym zur Beobachtung, die sich im Zustand der Nekrose befinden. Im periportalen Bindegewebe sind hier und da Herde von rundzelliger Infiltration wahrzunehmen.

**Pankreas:** Hochgradige Hyperämie. Die Langerhansschen Inseln treten sehr deutlich hervor.

**Lungen:** Das gewöhnliche Bild der kruppösen Pneumonie. In dem intraalveolären Exsudat herrschen multinukleäre Neutrophile vor.

**Nieren:** Außerordentlich hochgradige Stauungshyperämie. Das Epithel der Harnkanälchen, hauptsächlich in der Kortikalsubstanz, befindet sich im Zustand stärkster parenchymatöser Degeneration, die sich stellenweise bis zum völligen Zerfall steigert.

**Herz:** Die Gefäße sind stark hyperämisch. Die Muskelfasern befinden sich meist im Zustand trüber Schwellung.

**Magen:** Außer Hyperämie nichts Bemerkenswertes.

**Dünn- und Dickdarm:** Hyperämie. Hochgradige Leichenveränderungen in der Schleimhaut.

**Nebennieren:** Das Gewebe der Nebennieren ist etwas sklerosiert. An einer Stelle unterhalb der Kapsel ist ein umfangreicher Herd von fibrösem Bindegewebe wahrzunehmen, der Keilform besitzt und mit seiner Spitze in die Drüse hineinragt.

Resümieren wir alles oben Dargelegte, so müssen wir vor allem konstatieren, daß es sich in unserem Falle um eine **akute Bluterkrankung** gehandelt hat, die sich in einer **Leukopenie**, **Milzvergrößerung** und **hämorrhagischer Diathese** äußerte. Letztere gab sich in einem petechialen Exanthem, sowie in Nasenbluten, Lungen- und Darmblutungen kund. Zu den Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese sind in unserem Falle auch die bei der Sektion festgestellten Petechien der Cort. renum und der mikroskopische Befund der Lymphdrüsen zuzurechnen.

Der Umstand, daß unser Fall eine **akute Erkrankung** darstellt, erhellt schon daraus, daß die Patientin vier Monate vor ihrer Aufnahme in das Marien-Krankenhaus in gesundem Zustande das Pauls-Krankenhaus verlassen hat, nachdem sie dort eine kruppöse Pneumonie durchgemacht hatte. Aus dem Krankenbogen, der uns aus dem Pauls-Krankenhaus zur Verfügung gestellt wurde, ist nicht zu ersehen, daß in jener Zeit bei der Patientin die Milz vergrößert gewesen wäre. Endlich weist der günstige Ausgang der kruppösen Pneumonie ebenfalls mit ziemlicher Sicherheit darauf hin, daß während ihres Aufenthalts im Pauls-Krankenhaus die Patientin an einer Blutkrankheit nicht gelitten hat. Die Kranke verstarb an einer kruppösen Pneumonie, die allem Anscheine nach am 19. Oktober begonnen hat und mit außerordentlich hohen Temperaturen (40 bis 41 °) einhergegangen ist. Die Temperatur war übrigens, wenn auch nicht in ebendemselben Grade, auch während der ganzen Zeit vor dem Auftreten der Lungenentzündung (vom 6. bis zum 19. Oktober) hoch. Während die Morgentemperatur zwischen 36,7 ° und 37,5 ° schwankte, erreichte die Abendtemperatur bisweilen 39,5 °.

Dieser Abschnitt der Temperaturkurve war durch den Verlauf der Grundkrankheit bedingt und zeugt ebenfalls bis zu einem gewissen Grade von der akuten Natur dieser Affektion.

Bevor wir zu der Frage übergehen, mit welcher klinischen Form von Blut-erkrankung wir es in unserem Falle zu tun hatten, halten wir es für notwendig die Frage zu berühren, welche Rolle in dem klinischen Bilde die bei der Sektion konstatierte Endokarditis gespielt hat. Die Sektion ergab eine Endocarditis chronica fibrosa et acuta verrucosa valvulae bicuspidalis. Die akute verruköse Endokarditis erwies sich als sehr frischen Ursprungs und bildete sich, wie wohl anzunehmen ist, im Verlaufe der Lungenentzündung als Komplikation derselben aus. Was die chronische fibröse Endokarditis anlangt, so hat sie in dem klinischen Krankheitsbilde keine Rolle zu spielen vermocht. Hierfür spricht der Umstand, daß der Puls der Patientin bis zum Auftreten der Pneumonie 72 bis 74 betrug.

Mit welcher Art von Blutkrankheit hatten wir es nun in unserem Falle zu tun? Vor allem taucht natürlich die Annahme eines Morbus maculosus Werlhoffii auf, angesichts der beobachteten stark ausgeprägten hämorrhagischen Diathese. Aber gegen diese Annahme spricht die bei der Kranken beobachtete Leukopenie, während man ja beim Morbus maculosus Werlhoffii stets eine vergrößerte Anzahl von Leukozyten findet. Außerdem spricht gegen die bezeichnete Annahme die bedeutende Vergrößerung der Milz ( $17 \times 10 \times 5,5$ ); beim Morbus maculosus Werlhoffii ist die Milz entweder gar nicht verändert oder nur ganz unbedeutend vergrößert.

Mit der perniziösen Anämie unseren Fall zu verwechseln ist schon deswegen allein unmöglich, weil die Anzahl der Erythrozyten und der Hämoglobingehalt nur sehr geringfügig der Norm gegenüber herabgesetzt waren, mit andern Worten, eine Anämie überhaupt gar nicht vorlag. Aus ebendenselben Erwägungen ist der Gedanke an eine Leukanämie abzulehnen. Auch kann von einer Leukämie gar keine Rede sein, da seitens der Leukozyten weder dieser Krankheit eigentümliche quantitative noch qualitative Veränderungen beobachtet worden sind. Somit kommen wir schon allein per exclusionem zu dem Schluß, daß in unserem Falle eine Pseudoleukämie und, kraft der oben ausgesprochenen Erwägungen über den Charakter des Krankheitsverlaufs, eine akute Pseudoleukämie vorgelegen hat. Der einzige Einwand, den man in diesem Falle erheben könnte, wäre das Fehlen einer mehr oder weniger ausgesprochenen Anämie, die gewöhnlich jede akute Bluterkrankung zu begleiten pflegt. Als Erwiderung auf einen solchen Einwand halten wir es für möglich die Annahme auszusprechen, daß auch in unserem Falle die Erythrozyten nicht verschont geblieben waren. Wenn jedoch dessenungeachtet ihre Anzahl der Norm gegenüber nur wenig herabgesetzt war, so beweist dies nur, daß die regeneratorsche Tätigkeit der erythroblastischen Apparate die ganze Zeit über sich auf der nötigen Höhe hielt. Die Richtigkeit dieser Erwägung wird durch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks bestätigt, welche in letzterem eine enorme An-

zahl von kernhaltigen roten Blutkörperchen vom Normoblastentypus nachwies. Wenn der Krankheitsverlauf in unserem Falle nicht durch die kruppöse Pneumonie vorzeitig unterbrochen worden wäre, so hätte sich die regeneratorsche Funktion des Knochenmarkes allmählich erschöpft, und sodann wäre selbstverständlich zuletzt eine Anämie aufgetreten.

Jetzt taucht die Frage auf, mit welcher Form der akuten Pseudoleukämie wir es zu tun hatten?

Es gab eine Zeit, und dies sogar verhältnismäßig vor kurzem, wo eine solche Frage nicht nur für überflüssig, sondern sogar für sonderbar gegolten hätte. Zu jener Zeit wurde eine *myelogene* Pseudoleukämie nicht anerkannt, von einer *myeloiden* war schon gar keine Rede. Es wurde eine einzige Pseudoleukämie anerkannt, nämlich die lymphatische resp. die durch Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes in der Milz und in den Lymphdrüsen bedingte. Ein Übergang der lymphadenoiden Hyperplasie auf das Knochenmark führte nach den Vorstellungen jener Zeit unausweichlich zum Auftreten einer Lymphozytenleukämie.

Gegenwärtig jedoch, wo man die Leukämie als *Systemerkrankung* betrachtet, die durchaus nicht an ein bestimmtes blutbereitendes Organ gebunden ist, und folglich nicht als eine Krankheit, die ausschließlich durch eine Affektion des Knochenmarkes bedingt ist, wo das Vorhandensein nicht nur einer akuten lymphadenoiden, sondern auch einer akuten myeloiden Leukämie anerkannt wird, ist es überaus natürlich bereits *a priori* das Vorhandensein auch von *zwei* akuten Formen der Pseudoleukämie (einer lymphadenoiden und einer myeloiden) anzunehmen. Zur akuten *myeloiden* Pseudoleukämie sind einige von den Fällen akut verlaufender Leukämien zuzurechnen, welche wir bereits oben der akuten Pseudoleukämie zugezählt haben. Als Paradigma kann der Fall von *Kerschens teiner* dienen. In diesen Falle befanden sich im Blute 8,6 % Myelozyten, und das Knochenmark bot das volle Bild einer myeloiden Hyperplasie dar. In der Leber wurde eine Erweiterung der Kapillaren beobachtet, in denen stellenweise Anhäufungen von Myelozyten und Erythroblasten sich vorfanden. Zur akuten myeloiden Pseudoleukämie gehört zweifellos auch der Fall von *v. Leube*. Die Resultate der mikroskopischen Untersuchung der Organe legen den Gedanken nahe, daß auch in unserm Falle eine akute *myeloide* Pseudoleukämie vorgelegen hat. Im Knochenmark bildeten den Hauptbestandteil der Zellen Myelozyten und Myeloblasten. In der Milz erwiesen sich die Follikel als verkleinert. Eine hochgradige Hyperplasie wurde nur in der Pulpa gefunden, die hauptsächlich aus einkernigen ungranulierten Leukozyten bestand, unter denen auch Myelozyten, Karyozyten und Knochenmarksriesenzellen angetroffen wurden. Wenn somit auch in der Milz eine hochgradige myeloide Umwandlung nicht zur Beobachtung kam, so hatten wir es doch jedenfalls mit einer *splenoïden* Hyperplasie zu tun, d. h. mit der Proliferation eines Gewebes, das zum myeloiden System gehört. In der Leber verdienen die Intertrabekularräume Beachtung, die an mehreren Stellen Zellen vom Typus der Myelozyten, Karyozyten und

Knochenmarksriesenzellen einschlossen. Zellelemente der gleichen Art fanden wir in den Sinus der Mesenterialdrüsen.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung der oben erwähnten Organe sprechen somit entschieden dafür, daß unser Fall der akuten myeloiden Pseudoleukämie zuzuzählen ist. Was den Blutbefund anlangt, so zeichnet er sich hinsichtlich der Feststellung der Natur der Pseudoleukämie durch gänzliche Unbestimmtheit aus. Bei der ersten Untersuchung, die dem Auftreten der Pneumonie voranging, wurde eine geringfügige relative Lymphozytose konstatiert, sodann fanden wir eine ziemlich große Anzahl von Ehrlichs großen einkernigen Leukozyten (letztere müssen offenbar mit der in der Milz gefundenen splenoiden Hyperplasie der Pulpa in Zusammenhang gebracht werden). Bei der zweiten, im Verlaufe der Pneumonie ausgeführten Blutuntersuchung wurde eine ziemlich stark ausgeprägte relative neutrophile polymorphkernige Leukozytose nachgewiesen. Diese Leukozytose ist natürlich mit der Pneumonie in Zusammenhang zu bringen. Wie es scheint, war das Knochenmark infolge der Grundkrankheit dermaßen verändert, daß es sich als unfähig erwies, auf die Pneumonie mit einer absoluten Leukozytose zu reagieren. Sein Vermögen reichte nur zur Schaffung einer relativen Leukozytose aus. Sodann wurden bei der zweiten Blutuntersuchung große einkernige Leukozyten Ehrlichs in bedeutenderer Anzahl gefunden als bei der ersten Untersuchung.

Wenden wir uns nun zur Betrachtung des hämatologischen Bildes, das in den veröffentlichten Fällen von akuter Pseudoleukämie beobachtet wurde, sowie in allen denjenigen Fällen dieser Krankheit, welche in der Literatur unter andern Bezeichnungen figurieren, so überzeugen wir uns von ihrer außerordentlichen Buntheit in Hinsicht der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Leukozyten. Bei all dieser Buntheit jedoch kann man die akuten Pseudoleukämien nach der Zusammensetzung der Leukozyten im Blute in vier Kategorien einteilen. Zur ersten Kategorie gehören die Fälle, wo die leukozytäre Blutzusammensetzung entweder mehr oder weniger wesentlich nicht verändert ist, weder quantitativ noch qualitativ, oder eine neutrophile Leukozytose sich bemerkbar macht. Ein Fall von akuter Pseudoleukämie mit neutrophiler Leukozytose ist von Herz veröffentlicht worden. In diesem Falle betrug die Anzahl der Leukozyten 14 000, unter denen sich 74,3 % polymorphkernige Neutrophile befanden. In eben diesem Falle wurde übrigens ebenso wie in unserem eine bedeutende Vermehrung der Anzahl der großen einkernigen Leukozyten (9,1 %) beobachtet.

Die zweite Kategorie der akuten Pseudoleukämien bilden die Fälle mit Leukopenie, aber ohne irgendwie wesentliche Veränderungen seitens der qualitativen Zusammensetzung der Leukozyten. Hierher gehören der Fall von Ewald und der unsrige. In dem Falle von Ewald wie in dem unsrigen machte sich eine durch Pneumonie bedingte relative neutrophile Leukozytose bemerkbar.

Die dritte Kategorie setzt sich aus Fällen zusammen, wo neben der Leukopenie ziemlich starke Veränderungen seitens der qualitativen Zusammensetzung der Leukozyten entweder nach der Seite der Lymphämie oder nach der der Myelämie hin beobachtet wurden. Als Beispiele der ersten Art können die Fälle von Moritz (der 2. und 3.), zwei Fälle von Walter Carl, sowie der Fall von Hameldien. Als Beispiel der letzteren Art kann der Fall von Herzdien, den der Autor selbst sonderbarerweise als akute Leukämie bezeichnet hat. In diesem Falle schwankte der Hämoglobingehalt zwischen 55 % und 20 %, die Anzahl der Erythrozyten betrug 3 600 000 bis 875 000, die der Leukozyten 4600 bis 3100. Unter den Leukozyten gab es 55,1 bis 36,6 % neutrophile Myelozyten und 14,76 bis 18,2 % Myeloblasten.

Zur dritten Kategorie der akuten Pseudoleukämien gehört unseres Erachtens auch der Fall, den Wilhelm Mager und Carl Sternberg beschrieben haben. In diesem Falle wurden 3 241 300 Erythrozyten und 3200 Leukozyten gefunden, von welchen letzteren 81 % auf die polymorphkernigen Neutrophilen entfielen. Im Leichenblut wurden 21 % neutrophile Myelozyten konstatiert. Die histologische Untersuchung der Organe ergab eine myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen, sowie myeloide Ablagerungen in den Nieren und in der Leber.

Zur vierten Kategorie der akuten Pseudoleukämien gehören endlich die Fälle, in denen qualitative Veränderungen seitens der leukozytären Blutzusammensetzung im Sinne einer Myelämie (der Fall von v. Leube) oder einer Lymphämie (der 1. Fall von Moritz) vorhanden sind, wobei die Gesamtzahl der Leukozyten entweder normal ist oder die Norm etwas übersteigt. Diese Kategorie steht offenbar der Leukämie bereits sehr nahe und bildet eben dasjenige Grenzgebiet, auf dem es schwer zu entscheiden ist, wo die Pseudoleukämie aufhört und wo die Leukämie anfängt.

Die soeben dargelegte hämatologische Klassifikation der Fälle von akuter Pseudoleukämie dient nicht nur als Beweis für die Buntheit der leukozytären Blutzusammensetzung bei dieser Krankheit, sondern spiegelt auch gleichzeitig mit großer Deutlichkeit und in konsekutiver Folge alle diejenigen Veränderungen wider, welche die normale Leukopoëse erfährt, wenn sie infolge der sich im Parenchym der hämatopoetischen Organe abspielenden hyperplastischen Prozesse allmählich in einen pathologischen Zustand hineingelangt. Innerhalb der ersten Kategorie der akuten Pseudoleukämien erfährt die normale Leukopoese weder in quantitativer noch in qualitativer Beziehung irgendwelche wesentliche Veränderungen. Die in den blutbildenden Organen bei den Fällen dieser Kategorie sich vollziehenden Proliferationsprozesse vermögen bei all ihrer Intensität dennoch nicht die normale Produktion der Leukozyten zu beeinflussen. Infolgedessen bewahrt der Organismus die Fähigkeit, sogar auf ein im Blute zirkulierendes Gift mit einer Leukozytose zu reagieren. Als deutlicher Beweis dafür, daß das pseudoleukämische Gift in gewissen Fällen eine Leukozytose zu bewirken vermag, kann



unter anderem die *Anaemia pseudoleucaemica infantum* von Jacksch dienen.

Bei der zweiten Kategorie der akuten Pseudoleukämien erleidet die leukozytäre Blutzusammensetzung einschneidende Veränderungen, aber ausschließlich quantitativer Natur, als deren Folge eine Leukopenie resultiert. Die normale Leukopoese ist stark gestört, aber die pathologischen Prozesse in den blutbereitenden Organen erreichen noch nicht die Intensität, bei welcher anstatt des herabgesetzten normalen Vorgangs der Leukozytenproduktion ein neuer Typus der Leukopoese platzzugreifen beginnt. Der Organismus ist in den in Rede stehenden Fällen imstande, mit einer neutrophilen Leukozytose zu reagieren, aber nur mit einer relativen (wie in unserm Falle) und überdies ausschließlich auf eine hinzukommende Infektion.

In der dritten Kategorie besteht die Leukopenie fort, aber es kommen bereits in ihr qualitative Veränderungen der leukozytären Blutzusammensetzung zur Beobachtung, die sich in einer gewissen Richtung (entweder nach der Lymphämie oder nach der Myelämie hin) einstellen. Hier handelt es sich offenbar bereits um einen ausgebildeten neuen Typus der Leukopoese, der übrigens noch nicht eine derartige Entwicklung erreicht hat, um sich in einer Anzahl von farblosen Zellen zu dokumentieren, die der normalen Leukozytenmenge im Blute gleichkommt.

Der neue Typus der Leukopoese erreicht seine endgültige Ausbildung in der vierten Kategorie der akuten Pseudoleukämien. Die qualitativen Veränderungen der leukozytären Blutzusammensetzung, die der dritten Kategorie eigentümlich sind, treten hier noch deutlicher hervor, weil die Leukopenie einer normalen Leukozytenmenge platzmacht. Noch mehr, es macht sich sogar eine Neigung zu einer Vermehrung der Leukozytenmenge gegenüber der Norm bemerkbar, wodurch offenbar eine gewisse Annäherung an die Leukämie erreicht wird.

Das Studium der Leukozytenzusammensetzung bei der akuten Pseudoleukämie überzeugt uns demnach davon, daß das den verschiedenen Kategorien dieser Krankheit eigentümliche hämatologische Bild die verschiedenen Stadien des Überganges einer normalen Leukopoese in eine pathologische repräsentiert. In der Tat, wie ist es sonst zu erklären, daß bei einer und derselben Erkrankung so verschiedene hämatologische Bilder angetroffen werden? Logisch ist es anzunehmen, daß diese Verschiedenheiten auf einer Verschiedenheit der in den blutbildenden Organen vor sich gehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen beruhen, mit andern Worten, man muß wohl glauben, daß einem bestimmten hämatologischen Bilde bestimmte Veränderungen in den blutbildenden Drüsen entsprechen. Dieser Gedanke hat eigentlich vom Standpunkte der modernen Anschauungen, nach denen die Veränderungen in den blutbereitenden Organen bei der Leukämie und bei der Pseudoleukämie miteinander vollkommen identisch sind, als Ketzerei zu gelten. Von diesem Standpunkte aus kann man begreiflicherweise keinen Unterschied in den pathologisch-anatomischen Veränderungen der

hämato-poetischen Organe innerhalb der vier Kategorien der akuten Pseudoleukämien zugeben.

„Ein Wesensunterschied zwischen Leukämie und Pseudoleukämie, sagt Hirschfeld, ist nicht anzuerkennen. Beides sind durchaus identische Affektionen mit absolut denselben Veränderungen der Blutbildungsorgane, nur daß der Blutbefund aleukämisch oder subleukämisch ist.“

Aus dem Angeführten ergibt sich somit, daß die Pseudoleukämie eine Leukämie minus einem leukämischen Blutbefunde und die Leukämie ihrerseits eine Pseudoleukämie plus einem leukämischen Blutbefunde ist. Aus demselben Grunde glaubt Pappenheim, daß entsprechend der „akuten großlymphozytären Leukämie“ auch eine „akute großlymphozytäre Aleukämie“ (Pseudoleukämie) existieren muß, wobei die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Blutbildungsorgane in diesem wie in jenem Falle völlig identisch sein müssen.

Gemäß diesen Vorstellungen ist die Hauptsache die Pseudoleukämie, mit andern Worten, die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Blutdrüsen, die mit dieser Affektion verknüpft sind. Der leukämische Blutbefund hingegen ist bloß ein „Begleitsymptom“, das vorhanden sein, aber auch fehlen kann.

Indem wir uns oben bei der Erörterung der Klassifikation der akuten Pseudoleukämien dafür aussprachen, daß den verschiedenen Kategorien dieser Erkrankung verschiedene pathologisch-anatomische Veränderungen in den blutbildenden Organen entsprechen, haben wir uns eo ipso natürlich auch gegen die Identität der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Pseudoleukämie und der Leukämie ausgesprochen, denn der Unterschied hinsichtlich der leukozytären Blutzusammensetzung zwischen der Leukämie und der Pseudoleukämie ist ein weit größerer als zwischen den verschiedenen Kategorien der akuten Pseudoleukämien. Deshalb wird die Klarlegung dessen, wodurch sich der Zustand der Blutbildungsorgane bei der Pseudoleukämie von dem der gleichen Organe bei der Leukämie unterscheidet, gleichzeitig uns auch Aufklärung darüber verschaffen, wodurch der Unterschied in der leukozytären Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Kategorien der akuten Pseudoleukämien bedingt ist. Demnach läßt sich die Frage darauf zurückführen, was nötig sei, damit sich eine Pseudoleukämie in eine Leukämie verwandle oder, mit andern Worten, was bewirkt das Auftreten des obenerwähnten „Begleitsymptoms“? Früher wurde diese Frage im Sinne der Anschauungen von Neumann entschieden, die eine Zeitlang auch von Pappenheim geteilt wurden.

Nach Neumann ist die Pseudoleukämie bedingt durch eine Affektion der blutbereitenden Organe mit Ausnahme des Knochenmarks. Sobald jedoch der pathologische Prozeß auf das Knochenmark übergreift, verwandelt sich die Pseudoleukämie in eine Leukämie.

Gegenwärtig kann man diese Neumannsche Ansicht als endgültig widerlegt betrachten. Nichtsdestoweniger ist die Frage nach der Ursache, die den Übergang einer Pseudoleukämie in eine Leukämie bewirkt, noch immer eine offene.

Pseudoleukämie und Leukämie sind, wie man jetzt allgemein annimmt, Systemerkrankungen, die an eine Lokalisation in einem bestimmten Blutbildungsorgan nicht gebunden sind. Bei dieser wie bei jener Krankheit geht in den hämatopoetischen Organen entweder eine Hyperplasie des lymphadenoiden oder aber eine solche des myeloiden Gewebes vor sich. Die Ausgangselemente für diese wie für jene Erkrankung sind in jedem Blutbildungsorgan vorhanden. In jedem Blutbildungsorgan werden außer den seinem Parenchym eigentümlichen spezifischen Zellen noch als ständiger Bestandteil auch andere Zellen angetroffen, welche die spezifischen Elemente des Parenchyms der andern Blutbildungsorgane darstellen. So trifft man im Knochenmark außer den Myelozyten, die hier an Menge vorherrschen, auch Lymphozyten, die nach Helly hier „einen regelmäßigen Befund“ bilden. Andererseits ist in der Milz außer den Lymphozyten und Splenozyten nach Sternberg normalerweise auch myeloides Gewebe vorhanden. Wenn somit in jedem Blutbildungsorgan sowohl eine Hyperplasie des lymphadenoiden wie auch eine solche des myeloiden Gewebes platzgreifen kann, so ist offenbar der Unterschied zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie in der biologischen Natur der Produkte der Hyperplasie zu suchen.

Wir haben bereits in unsern andern Arbeiten Gelegenheit gehabt, darauf hinzuweisen, daß die Pathologie uns zwei Kriterien zur Beurteilung der biologischen Wertigkeit der Zellen darstellt, nämlich 1. den Grad der Empfindlichkeit der Zelle allen möglichen Reizen gegenüber und 2. ihre Reaktionsweise auf eben diese Reize. Je komplizierter ein Mechanismus ist, desto mehr Umstände sind vorhanden, unter denen sein Funktionieren gestört wird. Dasselbe gilt auch vom Organismus. Je komplizierter die Organisation der Zelle ist, desto empfindlicher verhält sie sich gegenüber dem Einflusse verschiedener Reize und desto früher folglich tritt die Reaktion ein. Was nun die Art und Weise dieser Reaktion anlangt, so weisen die am meisten differenzierten Zellen (die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe) eine Neigung zu degenerativen Prozessen auf, während die Zellen niederer Ordnung, analog den niederen Einzelligen, meist mit einer Hyperplasie reagieren. Je niedriger demnach, je elementarer die biologische Organisation einer Zelle ist, desto weniger empfindlich ist sie für die Einwirkung von Giften und desto schärfer und intensiver macht sich ihre Fähigkeit geltend, auf diese Gifte mit Proliferation zu reagieren. Sodann ist hinzuzufügen, daß die embryonale Zelle einen elementareren Organismus repräsentiert als die ihr entsprechende reife, endgültig differenzierte Zelle. Deshalb stehen die Embryonalzellen hinsichtlich des Grades ihrer Empfindlichkeit für die Einwirkung von Giften und der Art und Weise ihrer Reaktion auf diese Gifte den elementaren Zellen, den Zellen mit einfachster biologischer Organisation, nahe. Selbstverständlich muß sich diese Nähe um so deutlicher kundtun, je weiter die Embryonalzelle von der ihr entsprechenden differenzierten Mutterzelle, die als Ausgangspunkt für den Proliferationsvorgang gedient hat, abstammt.

Wenn eine reife Zelle mit abgeschlossener Entwicklung sich teilt, so resul-

tieren daraus zwei Zellen, die mit der Mutterzelle nicht ganz identisch sind. Jede Tochterzelle gleicht der Mutterzelle mit einem gewissen Minus, das erst bei der weiteren Reifung derselben ersetzt wird. Diese Tochterzellen zeichnen sich bis zu ihrer endgültigen Reifung dadurch aus, daß sie als weniger differenzierte resp. mehr elementare Zellen eine geringere Empfindlichkeit für die Einwirkung des Giftes besitzen, das die Teilung der Mutterzelle veranlaßt hat. Um die Tochterzellen zur Teilung zu veranlassen, ist offenbar eine größere Stärke des Giftes notwendig. Außerdem besitzen die Tochterzellen infolge ihrer im Vergleich mit der Mutterzelle niederen biologischen Organisation die Fähigkeit zu intensiverer Proliferation. Bleibt die Stärke des Infektionsgiftes innerhalb gewisser Grenzen, so vollzieht sich die Proliferation der parenchymatösen Zellen der blutbildenden Organe in einem gemäßigten Tempo, und die Tochterzellen haben genügend Zeit zu endgültiger Reifung, mit anderen Worten, zur Ersetzung des erwähnten Minus. Unter derartigen Verhältnissen ändert sich das zytologische Bild in den blutbereitenden Organen zwar quantitativ, aber nicht qualitativ, und die Funktion dieser Organe, die Leukopoese mit eingeschlossen, erfährt keine mehr oder weniger wesentliche Modifikation. Nimmt jedoch das infektiöse oder toxische Agens progressiv an Stärke zu, so vermögen die Tochterzellen nicht bis zum Zustand der Mutterzellen heranzureifen und teilen sich ihrerseits, ohne reif geworden zu sein, d. h. ohne das Minus ersetzt zu haben. Als Folge dieser Teilung tritt eine neue Zellgeneration auf, die sich von der ursprünglichen Mutterzelle durch ein noch größeres Minus unterscheidet als die Zellen der vorausgegangenen Generation. Bei progressiver Zunahme der Stärke des Giftes resultiert somit ein progressives Abweichen von dem Typus der ursprünglichen Mutterzelle in Form einer langen Reihe von Generationen, in welcher jede folgende Generation von der ihr vorausgehenden sich dadurch unterscheidet, daß zum Auftreten eines Proliferationsprozesses ihrerseits eine größere Giftstärke erforderlich ist als für die Entwicklung einer Hyperplasie. Außerdem reagiert in dieser Generationsfolge jede weitere Generation als eine solche, die den ursprünglichen Mutterzellen immer weniger gleicht und folglich aus mehr embryonalen resp. eine mehr elementare biologische Organisation besitzenden Zellen besteht, auf die Einwirkung eines Giftes von entsprechender Stärke mit einem intensiveren Proliferationsvorgang als die ihr vorausgehende Generation. Man kann sogar annehmen, daß mit der Zunahme der Anzahl der Generationen in arithmetischer Reihe die Zunahme ihrer Proliferationsfähigkeit in geometrischer Progression anwächst. Unter diesen Verhältnissen kann es im Falle einer progressiven Zunahme der Stärke des Giftes natürlicherweise leicht zum Auftreten von Generationen mit einer solch kolossalen Proliferationsfähigkeit kommen, daß die Produkte der Proliferation nicht mehr in den Blutbildungsorganen Platz zu finden vermögen und infolgedessen das periphere Blut zu überschwemmen beginnen. Von diesem Momente an stellt sich eine leukämische Blutzusammensetzung ein.

Das Dargelegte erklärt wohl, wie wir glauben, mit genügender Deutlichkeit,

worin der Unterschied zwischen der Leukämie und der Pseudoleukämie besteht und wodurch der Übergang der letzteren in eine Leukämie bedingt ist. Aus den angeführten Überlegungen folgt direkt, daß der Zustand der hämatopoetischen Organe bei der Pseudoleukämie lange nicht der gleiche ist wie der bei der Leukämie und daß demnach die Leukämie nicht bloß eine Pseudoleukämie plus leukämischer Blutzusammensetzung ist. Wir nehmen an, daß bei der Leukämie die blutbildenden Organe im Vergleich mit der Pseudoleukämie aus Zellen bestehen, die von den normalen parenchymatösen Zellen dieser Organe weiter abstehen, mit andern Worten, aus mehr embryonalen Zellen.

Wenn der Unterschied in der leukozytären Blutzusammensetzung bei der Pseudoleukämie und der Leukämie sich durch den Unterschied in der *O r d n u n g* der Zellgenerationen erklären läßt, aus denen die blutbereitenden Organe bei den genannten zwei Krankheiten zusammengesetzt sind, so taucht unwillkürlich der Gedanke auf, ob nicht die gleiche Ursache der innerhalb der Pseudoleukämie selbst zu beobachtenden qualitativen und quantitativen Schwankungen seitens der Leukozyten zugrunde liege.

Oben haben wir eine Klassifikation der akuten Pseudoleukämien aufgestellt, die auf Grund der Zusammensetzung der Leukozyten im Blute aufgebaut ist. Wir teilten die akuten Pseudoleukämien in vier Kategorien ein. Wir kamen dort zu dem Schluß, daß das Blutbild in den bezeichneten Kategorien eine *k o n s e - k u t i v e* Reihe von Übergängen von normaler Leukozytenzusammensetzung zu einer leukämischen darstellt und daß diese Kategorien die einzelnen Phasen in dem Prozeß der allmählichen Umwandlung der normalen Leukopoese in jene pathologische, die bei der Leukämie Platz hat, repräsentieren.

Die von uns entwickelte Anschauung über das Wesen derjenigen Verschiedenheiten, welche zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie existieren, wirft gleichzeitig ein sehr helles Licht auch auf den engen Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheitsformen. Eigentlich haben wir weit weniger Grund, von zwei verschiedenen Krankheiten zu sprechen, als vielmehr von zwei verschiedenen Stadien eines und desselben pathologischen Prozesses.

Der enge Zusammenhang zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie erhellt zur Genüge auch aus den Ergebnissen der Röntgenbehandlung der Leukämie. Diese Ergebnisse lassen sich vollkommen vom Standpunkt der oben dargelegten Anschauungen erklären und bestätigen ihrerseits die Richtigkeit derselben. Der Einfluß der Röntgenbestrahlung auf die Blutzusammensetzung bei der Leukämie kann nicht davon zeugen, daß wir es in diesen Fällen nur mit einer Zerstörung der Leukozyten im Blute zu tun haben. Wenn alles hier nur auf eine Zerstörung der Leukozyten hinausliefe, so würden wir bloß eine Verminderung der Leukozytenzahl *o h n e* Wiederherstellung der normalen Prozentverhältnisse der verschiedenen Leukozytenarten beobachten, mit andern Worten, wir würden eine quantitative, jedoch keine qualitative Norm erzielen. Indes wissen wir aus zahlreichen Arbeiten, daß unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung auch das

Prozentverhältnis der verschiedenen Leukozytenformen sich ändert. So nimmt die Anzahl der polymorphkernigen Neutrophilen auf Rechnung der pathologischen Formen allmählich zu. Es vollzieht sich somit eine allmähliche Annäherung an die normale Leukopoese. Außerdem wissen wir, daß in denjenigen Leukämiefällen, die mit Anämie einhergehen, die Röntgenbehandlung eine Zunahme der Erythrozytenmenge und des Hämoglobingehalts hervorruft. Alles dies spricht dafür, daß die Röntgenstrahlen bei der Leukämie in hohem Maße auf die Tätigkeit der Blutbildungsorgane selbst einwirken und sie in die normale Bahn einlenken. Auf welchem Wege geschieht dies? Man muß wohl annehmen, daß der therapeutische Effekt der Röntgenbestrahlung in einer allmählichen Abschwächung des leukämischen Giftes besteht. Wenn dem sich so verhält, so haben wir hier a priori Erscheinungen zu gewärtigen, die den von uns bei der progressiven Zunahme der Stärke des Giftes abgeleiteten direkt entgegengesetzt sind.

Während bei der progressiven Zunahme der Stärke des Giftes die Intensität der Proliferation seitens der parenchymatösen Zellen der blutbildenden Organe progressiv zunimmt, was eine progressive Abweichung vom Typus der ursprünglichen Mutterzellen, mit andern Worten, eine *Entdifferenzierung* dieser selben Zellen zur Folge hat, so muß bei der Röntgenbestrahlung, die nach unserer Ansicht eine Abschwächung der Stärke des Giftes bedingt, im Gegenteil eine allmähliche Abschwächung der bezeichneten Proliferationstätigkeit sich einstellen. Infolge der Abschwächung des Proliferationsprozesses werden nun günstigere Bedingungen für das Reifen der Proliferationsprodukte geschaffen, woraus eine allmähliche *Annäherung* an den Typus der ursprünglichen Mutterzellen resultiert. Mit einem Wort, unter dem Einflusse der Röntgenbehandlung geht eine *Differenzierung* der erwähnten Proliferationsprodukte vor sich. Selbstverständlich ändert sich in paralleler Weise auch die Leukopoese selbst, die allmählich ihren pathologischen Charakter verliert und demgemäß sich dem normalen Typus nähert bis zur völligen Wiederherstellung desselben.

Oben haben wir des genaueren auseinandergesetzt, worin nach unserer Meinung der Unterschied zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie enthalten ist. Wir kamen zu dem Schluß, daß dieser Unterschied durch den Blutbefund allein nicht erschöpft ist, sondern sich auch auf die blutbereitenden Organe erstreckt. Im Verfolg von Erwägungen biologischer Natur fanden wir, daß die Blutbildungsorgane bei der Leukämie aus Zellen bestehen müssen, die in höherem Grade embryonal sind als bei der Pseudoleukämie, und daß diese Zellen von dem Typus der parenchymatösen Zellen der hämatopoetischen Organe, die als Ausgangspunkt für den Proliferationsprozeß gedient haben, weiter entfernt sein müssen. Einfach ausgedrückt würde dies heißen, daß der ganze Unterschied in dem Zustand der blutbildenden Organe bei der Pseudoleukämie und der Leukämie in den verschiedenen Nummern der Zellgenerationen besteht, aus denen das Parenchym dieser Organe sich zusammensetzt. Nunmehr halten wir es für notwendig, auch

die Frage nach dem Verhältnis der Pseudoleukämie überhaupt und der akuten Pseudoleukämie im besondern zu der perniziösen Anämie zu berühren.

Eingangs dieses Aufsatzes wiesen wir darauf hin, daß den Krankheiten, die bei der Differentialdiagnose der akuten Pseudoleukämie zu berücksichtigen sind, auch die perniziöse Anämie zugezählt werden müsse. Als besonders eklatanter Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht kann der von H a m e l beschriebene Fall von perniziöser Anämie dienen. Dieser Fall verlief ziemlich akut. Die Krankheit begann im April. Im Mai fand eine Blutung aus „Nase und Mund“ statt, wobei der Blutverlust etwa  $\frac{1}{2}$  Liter betrug. Die Milz ragte um zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen hervor. Im Juli ergab die erste Blutuntersuchung 850 000 Erythrozyten, 25 % Hämoglobin und 3800 Leukozyten. Unter den letzteren waren 43,5 % kleine Lymphozyten und 12,2 % große Lymphozyten vorhanden. Die nach kurzer Zeit ausgeführte zweite Untersuchung ergab 275 000 Erythrozyten, 10 % Hämoglobin und 2400 Leukozyten, unter denen 51,9 % kleine Lymphozyten und 2,6 % große Lymphozyten vorhanden waren.

Es fragt sich nun, warum dies kein Fall von akuter Pseudoleukämie sein soll? Es liegen hier akuter Verlauf, Milzvergrößerung, hochgradige relative Lymphozytose und Leukopenie vor. Alle diese Erscheinungen haben ebenso bei der akuten Pseudoleukämie wie auch bei der perniziösen Anämie statt, und vermögen daher davon Zeugnis abzulegen, daß zwischen den genannten beiden Blutkrankheiten ein noch feinerer Unterschied besteht als zwischen der Pseudoleukämie und Leukämie. Worin besteht nun dieser Unterschied?

Bevor wir diese Frage beantworten, halten wir es für notwendig, kurz einige Erwägungen anzuführen, die wir des genauern bereits vor acht Jahren an dieser selben Stelle (Virch. Arch. Bd. 174, Suppl.-Heft) dargelegt haben. Von dem Gedanken ausgehend, daß das Blut ein Organ ist, fanden wir damals, daß bei der Affektion der Blutzellen eine ebensolche Gesetzmäßigkeit sich geltend macht wie bei der Affektion der Zellen eines beliebigen parenchymatösen Organs. Jedes parenchymatöse Organ besteht aus Zellen von zweierlei Art: aus s p e z i f i s c h e n Zellen, welche die dem betreffenden Organ eigentümliche Funktion ausüben und eine mehr oder weniger komplizierte biologische Organisation besitzen, und aus Bindegewebszellen, welche das Stroma des Organs zusammensetzen und ihrer chemischen Natur und ihrer physiologischen Funktion nach den Typus von e l e m e n t a r e n Zellen repräsentieren. Wir haben bereits wiederholt den Umstand, betont, daß je komplizierter die Organisation der Zelle ist, sie desto geneigter ist auf die Einwirkung von toxischen und infektiösen Agentien mit D e g e n e r a t i o n zu reagieren, und daß Zellen mit einfacher Organisation, analog den niederen einzelligen Organismen, am häufigsten mit H y p e r p l a s i e reagieren. Von diesem Gesichtspunkte aus repräsentieren offenbar die speziellen Zellen der parenchymatösen Organe und die Zellen ihres Stromas zwei äußerste Typen (höchster und niederster Organisation). Die Mitte zwischen ihnen müssen natürlicherweise

die Zellen einnehmen, deren Reaktion auf toxische und infektiöse Agentien einen gemischten Charakter trägt. Hierher gehören die parenchymatösen Zellen der Blutbildungsorgane: der Milz, des Knochenmarks und der Lymphdrüsen. Diese Organe besitzen einen gemeinsamen Bautypus. Alle bestehen sie aus einem retikulären Gewebe, in dessen Maschen lymphoide Zellen eingelagert sind. Letztere besitzen für die genannten Organe die Bedeutung von parenchymatösen Elementen und unterscheiden sich von den gleichen Elementen der andern Organe dadurch, daß sie auf Reizeinwirkungen in zweierlei Weise reagieren: mit Degeneration und Hyperplasie. Die Hyperplasie herrscht übrigens vor. Diese Eigentümlichkeit der bezeichneten Zellen weist ihnen hinsichtlich der biologischen Wertigkeit eine mittlere Stellung zwischen den speziellen Zellen der anderen Organe und den Zellen des Bindegewebsstromas an.

Der Umstand, daß die parenchymatösen Zellen der Milz und der übrigen lymphoiden Organe die Fähigkeit besitzen auf Reizeinwirkungen mit einer Hyperplasie zu reagieren, weist darauf hin, daß sie ihrer Organisation nach niedriger stehen als die speziellen Zellen anderer Organe. Andererseits ist hinzuzufügen, daß sie, infolge ihrer Fähigkeit mit einer Degeneration zu reagieren, im Vergleich mit den Bindegewebszellen des Organstromas organisierte Elemente höherer Ordnung bilden. Die Bindegewebszellen reagieren, wie wir bereits mehrfach hervorgehoben haben, fast ausschließlich mit Hyperplasie. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die biologische Dignität der Zellen nicht nur durch den Charakter ihrer Reaktion auf die Einwirkung reizender Agentien bestimmt wird, sondern auch durch den Grad ihrer Empfindlichkeit Reizen gegenüber, mit andern Worten, durch den Moment der Affektion. Es liegt daher die Annahme sehr nahe, daß auch in dieser Beziehung die parenchymatösen Zellen der lymphoiden Organe eine Mittelstellung zwischen den speziellen Elementen der parenchymatösen Organe und den Bindegewebszellen ihres Stromas einnehmen müssen. Wenn wir in Betracht ziehen, daß je komplizierter die Organisation einer Zelle ist, sie eine desto größere Empfindlichkeit für verschiedenartige Reize besitzt, so vermögen wir a priori den konsekutiven Gang der Affektion verschiedener Zellsysteme im Organismus beim Eindringen eines Giftes beliebigen Ursprungs ins Blut darzustellen. Vor allem müssen natürlich die speziellen Zellen der parenchymatösen Organe der Einwirkung unterliegen (Degeneration), sodann die speziellen Zellen der lymphoiden Organe (Degeneration und Hyperplasie), und zuletzt kommt die Reihe an das Bindegewebsstroma der Organe, das hierbei stets unbedingt hyperplasiert. Das wäre das Schema, welches wir als pathologische Trias bezeichnet haben und nach welchem unser Organismus auf jegliche toxische oder infektiöse Einwirkungen reagiert.

Um uns von der Richtigkeit des aufgestellten Schemas zu überzeugen, wollen wir uns von den apriorischen Annahmen zur Betrachtung der Wirklichkeit zuwenden. Wir wissen, daß die meisten Infektionskrankheiten mit Milzvergrößerung einhergehen. Diese wird nur bei verhältnismäßig schwachen Infektionen, wie z. B.



Masern, Influenza u. a., nicht beobachtet. Aber auch bei den schweren Formen der eben genannten Krankheiten bleibt die Milz nicht unbeteiligt. Krehl und Fischel fanden Milzvergrößerung in 10 % der Fälle. Im Stadtkrankenhaus zu Dresden jedoch kam eine Milzschwellung bei der Influenza in 80 % sämtlicher Fälle zur Beobachtung. Es ist wohl anzunehmen, daß ein Influenzafall, der mit Milzschwellung einhergeht, durch eine stärkere Infektion hervorgerufen ist als ein Influenzafall ohne solche. Wenn verschiedene Autoren Milzvergrößerung bei Influenza ungleich häufig gefunden haben, so ist dies dadurch zu erklären, daß sie es mit Epidemien von verschiedener Schwere zu tun hatten.

Bei sämtlichen akuten Infektionskrankheiten, einerlei ob sie mit Milzschwellung einhergehen oder nicht, erfahren die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe degenerative Veränderungen (trübe Schwellung oder fettige Degeneration). Mit einem Wort, in diesen Fällen hat das erste Stadium der pathologischen Trias statt. Bei mehr oder weniger ernsten Infektionen, sowie bei schweren Verlaufsformen von Krankheiten, die gewöhnlich für leicht gelten, kommt es auch bis zu Veränderungen in der Milz, die sich anfangs in einer Hyperämie derselben und sodann in einer Degeneration und Hyperplasie ihrer parenchymatösen Zellen äußern. Wird die Einwirkung des infektiösen oder toxischen Agens besonders intensiv oder nimmt sie eine chronische Natur an, so kann sodann die Reihe an das dritte Stadium der pathologischen Trias kommen. Es können nämlich in den Organen interstitielle Veränderungen resp. eine Hyperplasie der Bindegewebszellen ihres Stromas auftreten. Als Beispiel hierfür vermag die Leberzirrhose zu dienen. Boix fand stets bei der hypertrophischen Leberzirrhose eine bedeutende Milzvergrößerung, die dem Auftreten der Lebervergrößerung lange vorausging. Letzteren Umstand halten wir für notwendig zu betonen, da er vollkommen der Sukzession in dem Befallenwerden der Zellsysteme entspricht, die in der von uns oben aufgestellten pathologischen Trias formuliert ist. Die Milzvergrößerung bei der Leberzirrhose entspricht augenscheinlich dem zweiten Stadium dieser Trias, die interstitiellen Veränderungen in der Leber dem dritten. Als Bestätigung hierfür kann noch der Hinweis Leichtensterns auf die „präzirrhotische Milzschwellung“ als Prodrom der eben erst beginnenden Leberzirrhose dienen.

Dem zweiten Stadium der pathologischen Trias zählen wir natürlich im Verein mit den Veränderungen im Milzparenchym auch die entsprechende Affektion des Knochenmarks und der Lymphdrüsen zu. Wir tun das auf Grund des annähernd identischen anatomischen Baues aller dieser lymphoiden Organe. Die Lymphdrüsen hyperplasieren sehr häufig bei verschiedenen Infektionskrankheiten. Diese Hyperplasie ist zweifelsohne weit häufiger vorhanden als sie vermerkt wird. Dies erklärt sich vor allem dadurch, daß die Schwankungen ihrer Größe dem unbewaffneten Auge viel weniger zugänglicher sind, als dies z. B. bezüglich der Milz der Fall ist. Während eine Vergrößerung der Milz um etwa 10 bis 20 % sogar auf den ersten Blick leicht wahrnehmbar ist, ist eine gleiche Volumzunahme irgend-

einer Mesenterial- oder Bronchialdrüse sehr wenig auffällig und entgeht daher leicht der Aufmerksamkeit des pathologischen Anatomen.

Was das Knochenmark anlangt, so haben die Untersuchungen zahlreicher Autoren, sowie auch unsere eigenen ergeben, daß das normale Fettmark der Röhrenknochendiaphysen bei den verschiedensten akuten wie chronischen Erkrankungen sich im Lymphoidmark umwandelt. Es muß hervorgehoben werden, daß schon innerhalb des zweiten Stadiums der pathologischen Trias eine gewisse Sukzession in dem Befallenwerden der entsprechenden Organe besteht. So zeigten unsere Beobachtungen, daß wir bei der Sektion häufig eine vergrößerte Milz bei unverändertem Knochenmark finden. Sobald wir jedoch an der Leiche eine lymphoide Umwandlung des gelben Knochenmarkes konstatieren, so ist in derartigen Fällen unbedingt eine hyperplasierte Milz vorhanden. Ponfick, Litten und Orth, sowie Schour und Löwy weisen ebenfalls darauf hin, daß sie in Fällen mit lymphoider Umwandlung des gelben Knochenmarkes gleichzeitig damit auch Milzvergrößerung gefunden haben. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß die Milz hyperplasiert sein kann, auch wenn ihre Maße dabei unternormal sind. Das kann in zwei Fällen stattfinden. Erstens bei Blutkrankheiten. Da die Milz ein Organ ist, das mit Blut am reichlichsten versorgt ist, so muß ihr Volumen in hohem Maße von der in ihr enthaltenen Blutmenge abhängen. Indes ist wohl anzunehmen, daß bei Erkrankungen des Blutes neben den Veränderungen seitens seiner einzelnen Bestandteile auch eine Verringerung der Gesamtblutmenge platzgreift, mit andern Worten das, was unter der Bezeichnung Hypoplasia sanguinis oder Oligaemia vera bekannt ist. Letzterer Umstand nun hat seinerseits eine Abnahme der Blutmenge in der Milz und eo ipso eine Verkleinerung dieses Organs zur Folge. Abgesehen von dieser Ursache kann die Milz ihr normales Volumen trotz einer akuten Hyperplasie nicht erreichen bei Greisen. In diesen Fällen vermag das Auftreten irgendeines infektiösen Agens im Blut eine akute Hyperplasie der Pulpa in einer vorher infolge von Alter atrophisch gewordenen Milz zu bewirken, und nichtsdestoweniger kann die durch die Infektion bedingte Volumszunahme die Milz nicht einmal auf die normale Größe bringen.

Jene Sukzession in dem Befallenwerden der verschiedenen Zellelemente, die wir oben dargestellt haben, findet auch bei den Bluterkrankungen statt. Sobald ins Blut irgendein Agens eindringt, das in ihm pathologische Veränderungen zu bewirken imstande ist, so tut es dies nach jenem Schema, das in der pathologischen Trias sich kundgibt.

Vor allem muß das Agens natürlich die roten Blutkörperchen affizieren, da sie höher organisierte Zellen repräsentieren als die farblosen Blutkörperchen. In dieser Beziehung entsprechen die Erythrozyten den spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe. Infolge ihrer höheren Organisation zeichnen sich die Erythrozyten durch eine gewisse Empfindlichkeit für Giftwirkungen aus, und aus eben diesem Grunde äußert sich ihre Reaktion auf das eingedrungene Gift in Form

von Degeneration. Die pathologische Anatomie der Erythrozyten kennt zahlreiche Entartungsformen dieser Zellen. Hierher gehören die bei Anämien zu beobachtende Poikilozytose, Anisozytose, Polychromatophilie, körnige Degeneration u. a. Die degenerativen Prozesse in den spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe wie auch in den spezifischen Zellen des Blutes resp. den Erythrozyten führen zu einer konsekutiven Aplasie dieser Zellen. Als Folge davon resultiert im Blute eine Verringerung der Anzahl der Erythrozyten. Die Abnahme der Erythrozytenzahl hat, von welcher Ursache sie auch abhängen möge, unbedingt eine gesteigerte kompensatorische Tätigkeit seitens des Knochenmarks zur Folge, das danach strebt, die Erythrozytenverluste zu decken. In reiner Form macht sich die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarks bei einer Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen dann geltend, wenn sie durch wiederholte Aderlässe bewirkt ist. In welcher Form äußert sich nun in derartigen Fällen die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarks? Geelmuyden und Korn fanden bei Tieren nach wiederholten Aderlässen keine Umwandlung des Fettmarks in Lymphoidmark, während die Milz nach derartigen Versuchen sich als bedeutend atrophiert erwies. Litten, der an alten Hunden experimentierte, erzeugte eine posthämorrhagische Anämie, indem er 7 Tage lang täglich je ein Drittel der Gesamtblutmenge entzog. Nach diesen Versuchen waren das Knochenmark und das Blut voll von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Andere Veränderungen waren keine vorhanden. Ehrlich fand in einem Falle von posthämorrhagischer Anämie, wo das Blut sämtliche für schwere Anämien charakteristische Eigentümlichkeiten darbot, keinerlei Veränderungen im Knochenmark der Röhrenknochen. Auf Grund der angeführten Daten kann man bereits bis zu einem gewissen Grade erraten, in Veränderungen welcher Art die kompensatorische Tätigkeit des Knochenmarks sich äußert. Sie besteht offenbar in einer gesteigerten Proliferation von Normoblasten, wobei entsprechend dem Grade der Anämie sich an diesem Vorgange entweder das rote Mark allein beteiligt, oder aber seine regeneratorsche Tätigkeit einen solchen Umfang erreicht, daß eine Überfüllung mit Normoblasten auch im gelben Knochenmark statthat. Ebenso verhält es sich auch bei Anämien toxischen Ursprungs, sobald die Stärke des Giftes keinen mehr oder weniger erheblichen Grad erreicht. Unter derartigen Umständen beschränkt sich alles auf das erste Stadium der pathologischen Trias, d. h. auf eine Degeneration der speziellen Zellen des Blutes resp. der Erythrozyten mit konsekutivem Zerfall derselben. Im Knochenmark hingegen sind hierbei die gleichen Veränderungen zu gewärtigen wie bei den posthämorrhagischen Anämien, d. h. Veränderungen kompensatorischer Natur.

In dieser Beziehung liegt hier eine Erscheinung vor, die derjenigen, welche bei schwachen Infektionen (Masern, Influenza u. a.) zur Beobachtung kommt, analog ist, und zwar ausschließlich degenerative Veränderungen in den speziellen Zellen der parenchymatösen Organe. Die Milz ist bei diesen Erkrankungen meist nicht vergrößert. Aber diesem Satz kommt keine absolute Bedeutung zu. Bei

schwereren Formen dieser Krankheiten hyperplasiert die Milz. Demnach hängt alles von der Stärke der Infektion ab. Dasselbe Prinzip gilt auch in vollem Maße für die Anämien. Auch bei der Anämie bleibt es nicht, sobald die Stärke des Giftes zunimmt, beim ersten Stadium, sondern die Reihe kommt sodann an das zweite. Dasselbe Toxin, das eine Zerstörung der roten Blutkörperchen bewirkt, beginnt auch auf die blutbildenden Organe einzuwirken und ruft in ihnen hyperplastische Prozesse hervor. Hieraus resultiert eine Milzvergrößerung, sowie eine Umwandlung des Fettmarks in Lymphoidmark. Hierbei ist zu bemerken, daß da innerhalb des zweiten Stadiums eine gewisse Sukzession in dem Befallenwerden der Blutbildungsorgane beobachtet wird, die Anämie selbstverständlich in Abhängigkeit von der Stärke des Giftes mit einer Milzvergrößerung ohne lymphoide Umwandlung des Knochenmarks einhergehen kann oder, unter vollständiger Ausprägung des zweiten Stadiums der pathologischen Trias, sowohl mit Milzvergrößerung als auch mit lymphoider Umwandlung des Knochenmarks. Unter lymphoider Umwandlung des Knochenmarks verstehen wir nur die Hyperplasie seiner farblosen Zellen. Von diesem Gesichtspunkt aus darf die lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes bei toxischen Anämien nicht als Erscheinung regenerativer Natur betrachtet werden, sondern ausschließlich als eine Hyperplasie, die durch dasselbe Gift hervorgerufen ist, welches die Zerstörung der roten Blutkörperchen bewirkt, mit andern Worten, als Erscheinung aus dem Gebiete des zweiten Stadiums der pathologischen Trias. Was die kernhaltigen roten Blutkörperchen (Normoblasten) anlangt, so proliferieren sie in diesen Fällen im Knochenmark infolge des regenerativen Impulses, ähnlich wie das bei den posthämorrhagischen Anämien der Fall ist. Dieser Impuls findet jedesmal statt, sobald eine Zerstörung der roten Blutkörperchen vor sich geht, ganz unabhängig von der diese Zerstörung bedingenden Ursache. Aber bei den toxischen Anämien ist an der Proliferation der Normoblasten außer dem bezeichneten regenerativen Impuls noch ein Moment beteiligt, nämlich dasselbe Moment, das die Hyperplasie der farblosen Zellen des Knochenmarks resp. dessen lymphoide Umwandlung bewirkt. Wenn dem sich so verhält, so ist natürlicherweise zu erwarten, daß bei toxischen Anämien die Proliferation der Normoblasten bedeutend intensiver sein müsse als bei Aderlaßanämien. Die Richtigkeit dieses apriorischen Satzes wird durch die Untersuchungen von Ritz vollauf bestätigt. Dieser Autor experimentierte an Hündchen, wobei er bei den einen von ihnen eine Anämie durch Vergiftung mit Phenylhydrazin, bei den andern durch wiederholte Aderlässe hervorrief. Und nun lautet eine von den Schlußfolgerungen Ritz' folgendermaßen: „Die Regeneration des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen erfolgt nach experimentellen Anämien durch Blutgifte regelmäßig schneller als nach Aderlaßanämien.“

Entsprechend den obigen Darlegungen unterscheiden sich sämtliche Anämien voneinander nur quantitativ, d. h. durch den Intensitätsgrad der Prozesse, die in das zweite Stadium der pathologischen Trias fallen. Bei der perniziösen

Anämie gilt es als Regel, daß die Milz eine normale Größe oder eine etwas geringere besitzt (Ehrlich-Lazarus). Dieser Regel kommt unseres Erachtens keineswegs eine absolute Bedeutung zu. Wir schließen uns durchaus der Erklärung von Naegeli an, daß bei der perniziösen Anämie verhältnismäßig häufig „mäßig große, eben deutlich palpable Milztumoren“ vorkommen. Für uns besitzt im vorliegenden Falle eine prinzipielle Bedeutung nicht so sehr eine Milzvergrößerung als vielmehr eine Hyperplasie des Organs. Eine normale oder sogar eine unternormale Größe der Milz bei der perniziösen Anämie schließt aus bereits oben genügend dargelegten Gründen die Möglichkeit nicht aus, daß in ihr hyperplastische Prozesse stattgefunden haben. Eine Milzhyperplasie bei denjenigen Anämieformen, bei denen eine lymphoide Umwandlung des Knochenmarks vorhanden ist, ist eine logische Notwendigkeit, welche aus den Prinzipien der pathologischen Trias resultiert. Wir hatten bereits Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß infolge der innerhalb des zweiten Stadiums der pathologischen Trias zu beobachtenden Sukzession wir eine hyperplasierte Milz ohne eine Hyperplasie des Knochenmarks antreffen können. In derartigen Fällen hat der Prozeß offenbar noch keine Zeit gehabt, auf das Knochenmark überzugehen. Dafür ist jedoch dort, wo eine lymphoide Umwandlung des Knochenmarks vorhanden ist, unbedingt auch gleichzeitig die Milz hyperplasiert.

Die Veränderungen des Knochenmarks, die bei der perniziösen Anämie beobachtet werden und sich makroskopisch in einer Umwandlung des gelben Knochenmarks in rotes äußern, sind ebenso wie bei den andern Anämien durch zwei Faktoren bedingt. Der erste Faktor ist der regeneratorsche Impuls, der als Reaktion auf die Zerstörung der Erythrozyten im Blute auftritt. Der zweite Faktor ist die direkte Reizwirkung des im Blute zirkulierenden Giftes auf das Parenchym des Knochenmarks. Unter dem Einflusse dieser beiden Momente geht im Knochenmark eine gesteigerte Proliferation der Normoblasten vor sich. Aber bei der perniziösen Anämie, die durch ein sehr starkes Gift hervorgerufen wird, vermögen die Produkte der Proliferation der Normoblasten infolge des gesteigerten Proliferationsprozesses nicht bis zum Zustande der Mutterzellen heranzureifen. Die Folge davon ist, daß die proliferierenden Zellen vom Typus der ursprünglichen Mutterzellen sich allmählich immer mehr entfernen, obwohl letztere, in diesem Fall die Normoblasten, als Ausgangspunkt für den Proliferationsprozeß gedient haben. Im Knochenmark bilden sich sodann kernhaltige rote Blutkörperchen von mehr embryonalem Charakter, wie z. B. Megaloblasten, und endlich kann es bei weiterem Anwachsen der Stärke des Giftes zum Auftreten von farblosen Urzellen der roten Blutkörperchen kommen.

Somit wirkt bei der perniziösen Anämie, zum Unterschied von anderen Anämien, infolge der besondern Stärke des Giftes der toxische Impuls nicht gleichsinnig mit dem regeneratorschen auf eine Vergrößerung der Erythrozytenmenge im Blute hin, sondern lähmt im Gegenteil die Regeneration und bewirkt eine Entdifferenzierung der Normoblasten. Was die farblosen Zellen

des Knochenmarks anlangt, so wird ihre Hyperplasie, als deren Folge eben eine Umwandlung des Fettmarks in lymphoides Mark resultiert, ausschließlich durch den zweiten Faktor, d. h. durch den toxischen Impuls, bewirkt. Mit Regenerationserscheinungen hat diese Hyperplasie nichts zu tun. In welchem Maße diese Hyperplasie der farblosen Zellen sich abspielt, hängt natürlich von der Stärke des Giftes ab. Je stärker das Gift ist, desto intensiver ist der Proliferationsprozeß, desto weniger Zeit haben die Proliferationsprodukte zu ihrem Reifen und desto mehr entfernen sie sich folglich während dieses Prozesses vom Typus der normalen parenchymatösen Zellen des Knochenmarks. Mit einem Wort: je stärker das Gift ist, desto intensiver vollzieht sich eine *Embryonalisierung* der Zellen.

Wir sehen somit, daß bei Anämien, die durch ein Gift von genügender Stärke hervorgerufen werden, es auch zu anatomischen Veränderungen kommen kann, die dem zweiten Stadium der pathologischen Trias entsprechen. Es fragt sich nun, wodurch unterscheidet sich dann die perniziöse Anämie von der Pseudoleukämie? Klinisch die perniziöse Anämie von der chronischen Pseudoleukämie zu unterscheiden ist nicht schwer. Sogar in denjenigen Fällen, wo die chronische Pseudoleukämie nicht mit Lymphdrüsenanschwellung einhergeht, sondern nur eine Milzvergrößerung aufweist, mit anderen Worten, in solchen Fällen, die früher unter der Bezeichnung „*Pseudoleucaemia lienal*“ bekannt waren, erreicht die Milz eine derartige Größe wie nie bei der perniziösen Anämie. Überhaupt zeichnet sich diese chronische Pseudoleukämie durch eine hochgradige Hyperplasie der Blutbildungsorgane aus und stellt eine Blutkrankheit mit deutlich ausgeprägtem zweiten Stadium der pathologischen Trias dar.

Die perniziöse Anämie unterscheidet sich von der chronischen Pseudoleukämie noch durch den Blutbefund. Bei der chronischen Pseudoleukämie bietet sehr häufig die Erythrozytenmenge keine Abweichungen von der Norm dar. Ebenso weisen bei dieser Erkrankung auch die Leukozyten keine irgendwie erheblichen Veränderungen, weder hinsichtlich ihrer Gesamtmenge noch hinsichtlich der prozentualen Verhältnisse der einzelnen Leukozytenarten, auf. Wenn sich dem so verhält, so taucht unwillkürlich die Frage auf, weshalb denn nun die Pseudoleukämie eine so schwere Erkrankung ist, die mit einer unfehlbar zum Tode führenden Kachexie einhergeht?

Augenscheinlich ist der pathologische Zustand des Organismus bei dieser Erkrankung nicht durch die Veränderungen im Blute, sondern durch die hyperplastischen Vorgänge bedingt, die sich in den Blutbildungsorganen abspielen. Andererseits ist jedoch zu berücksichtigen, daß zahlreiche Infektionskrankheiten im Organismus Spuren in Form von einer vergrößerten Milz und sogar von diffuser lymphoider Umwandlung des Fettmarks hinterlassen. Und doch erleidet ein Organismus mit derartigen Veränderungen in den Blutbildungsorganen keine Störungen seiner vitalen Funktionen, und Patienten, die einen Typhus, Rekurrens u. dergl. Krankheiten überstanden haben, fühlen sich völlig wohl und erreichen

häufig ein hohes Alter. Zur Erklärung dieses Umstandes kann die Erwägung herangezogen werden, daß nach verschiedenen Infektionskrankheiten die Milz keine solche Größe erreicht wie bei der chronischen Pseudoleukämie und daß somit die Größe der Milzschwellung ausschlaggebend ist. Aber eine derartige Überlegung trifft durchaus nicht für diejenigen Pseudoleukämiefälle zu, welche unter der Bezeichnung „myelogene Pseudoleukämie“ beschrieben sind und welche mit einer lymphoiden Umwandlung des Knochenmarks ohne Lymphdrüenschwellung und erheblichere Milzschwellung einhergingen.

Es bleibt somit die Frage völlig offen, worin eigentlich der Unterschied zwischen den Veränderungen der blutbereitenden Organe nach Infektionskrankheiten und solchen bei der Pseudoleukämie bestehe. Warum, fragt es sich, ruft die Hyperplasie der Milz und des Knochenmarks in den einen Fällen im normalen Zustand des Organismus keine Störung hervor, während sie in andern Fällen eine bösartige Kachexie nach sich zieht? Hier wie dort bestehen ja die Veränderungen in den hämatopoetischen Organen gleicherweise in einer Proliferation ihrer parenchymatösen Zellen!

Angesichts dieser aufdringlichen Fragen taucht die Vermutung auf, ob nicht der ganze Unterschied, vulgär ausgedrückt, durch die Nummer der Zelldegenerationen bedingt sei. Wir wollen unsern Gedanken genauer erklären.

Die Toxine der Infektionskrankheiten, nach denen man eine Hyperplasie der Milz und des Knochenmarks häufig zu finden pflegt, scheinen keine solche Stärke zu besitzen, um den Proliferationsprozeß weit genug gedeihen zu lassen. Infolgedessen haben die Proliferationsprodukte jedesmal genügend Zeit, bis zum Zustand der Mutterzellen heranzureifen, und in den hyperplasierten Blutbildungsorganen erhält sich der biologisch-histologische Typus derjenigen Zellen, aus denen das Parenchym dieser Organe normalerweise besteht. Mit einem Wort, in diesen Fällen kommt es nicht zu einer Embryonalisierung der Zellen, die offenbar erst auf einer gewissen Höhe des Proliferationsprozesses einsetzt, d. h. von einer bestimmten Generationsnummer an. Zu alledem ist noch hinzuzufügen, daß die embryonalen Zellen allem Anscheine nach für den Organismus keine ganz indifferenten Elemente darstellen und sogar eine gewisse Malignität besitzen. Es ist wohl anzunehmen, daß je stärker ausgeprägt die embryonale Natur der Zelle ist, sie um so bösartiger ist.

Im Gegensatz zu den Giften der oben genannten Infektionskrankheiten besitzen die die Blutkrankheiten erzeugenden Gifte das Vermögen in den blutbildenden Organen eine gesteigerte Proliferationsfähigkeit zu bewirken, infolge deren ihre parenchymatösen Zellen eine Entdifferenzierung erfahren. Die Proliferationsprodukte entfernen sich allmählich vom Typus der differenzierten Zellen, die als Ausgangspunkt für den Proliferationsvorgang gedient haben, und nehmen embryonale Eigenschaften an, die sich mit jeder neuen Generation steigern. Mit einem Wort, mit jeder neuen Generation wächst die Malignität der sie zusammensetzenden Zellen. Diese Erwägungen machen es begreiflich, warum die

Pseudoleukämie trotz dem bei ihr häufig zu beobachtenden Fehlen irgendwie erheblicherer Abweichungen vom normalen Blutbefund eine Krankheit darstellt, die mit einer zum Tode führenden Kachexie einhergeht. Gleichzeitig damit erhellt auch, welch eine bedeutende Differenz zwischen dem Zustande der Blutbildungsorgane nach verschiedenen Infektionskrankheiten hinsichtlich der biologischen Organisation der sie zusammensetzenden Zellen und dem Zustand dieser Organe bei der Pseudoleukämie herrscht.

Als Bindeglied können im vorliegenden Falle unsers Erachtens die Veränderungen der blutbereitenden Organe bei den Anämien dienen. Wir wissen, daß es gutartige und bösartige Anämien gibt. Daher müssen wir innerhalb der Grenzen dieser Erkrankung verschiedene Veränderungen der Blutbildungsorgane antreffen, die eine Reihe allmählicher Übergänge von den hyperplastischen Zuständen, welche nach Infektionskrankheiten sich etablieren, zu den Hyperplasien bilden, welche mit einer Embryonalisierung der Zellen einhergehen und mit den malignen Anämieformen eng verknüpft sind. Wir halten es für notwendig, hinzuzufügen, daß die Zellen der verschiedenen Generationen unter dem Mikroskop zu unterscheiden bei dem heutigen Stande der mikroskopischen Technik unmöglich ist. Es ist noch zu berücksichtigen, daß durch die äußere Form allein die biologische Natur der Zelle nicht bestimmt ist. Wenn die Form auch die gleiche ist, so kann doch der biologische Inhalt ein verschiedener sein. Dies gilt insbesondere von den elementaren Organismen. Angesichts dieses Umstandes kann die Richtigkeit unseres theoretischen Kalküls nur auf logischem Wege bewiesen werden.

Indem wir nach dieser kurzen Abschweifung uns wieder zu den Anämien wenden, halten wir es für angebracht, die Frage aufzuwerfen, durch welchen Faktor die Bösartigkeit einer Anämie bedingt ist. Bevor wir diese Frage beantworten, können wir nicht umhin, zu bemerken, daß die Bösartigkeit keineswegs von der Menge der untergegangenen Erythrozyten, mit andern Worten, von dem Grade der Abnahme der roten Blutkörperchen abhängig ist. Dafür sprechen die sogenannten posthämorrhagischen Anämien, d. h. diejenigen Anämien, bei welchen die Abnahme der Erythrozytenanzahl nicht durch Ursachen toxischer Natur bedingt ist. Bekanntlich vermag ein gesunder Mensch einen akuten Blutverlust zu überstehen, wenn er auch die Hälfte seiner gesamten Blutmenge verloren hat. Hayem beobachtete einen Fall, wo nach einem akuten Blutverlust bloß 11 % der normalen Blutmenge nachgeblieben war und nichtsdestoweniger Heilung eingetreten ist. Daß die Schwere der Erkrankung bei jeglicher Anämie ihrem Grade nach nicht durch die Anzahl der zerstörten roten Blutkörperchen bestimmt wird, dafür spricht der Umstand, daß man Gelegenheit hat, Fälle mit beträchtlicher Herabsetzung der Erythrozytenanzahl der Norm gegenüber anzutreffen, die der Behandlung leicht zugänglich sind, und neben ihnen Fälle mit einer weit größeren Menge von roten Blutkörperchen, die jeglicher Behandlung trotzen und unausweichlich zum Tode führen. Die angeführten Tatsachen legen den Gedanken



nahe, daß der Grad der Malignität einer Anämie durch die Intensität des Proliferationsprozesses bedingt ist, der sich in den Blutbildungsorganen überhaupt und im Knochenmark im besondern unter dem Einfluß desselben Giftes entfaltet, welches die Zerstörung der Erythrozyten im Blute bewirkt. Alles hängt somit von dem Grade der Entdifferenzierung der differenzierten Zellen ab, die das Parenchym der Blutbildungsorgane zusammensetzen, resp. von dem Grade der Embryonalisierung dieser Zellen. Die Embryonalisierung der Parenchymzellen der blutbereitenden Organe scheint eben derjenige Faktor zu sein, durch welchen, ebenso wie bei der Pseudoleukämie, der Grad des kachektischen Zustands des Organismus und eo ipso der der Malignität der Erkrankung selbst bestimmt wird.

Aus dem Gesagten erhellt, daß der Charakter der Anämie durch die *Stärke* des sie bewirkenden Giftes bestimmt wird. Von diesem Gesichtspunkt aus können sämtliche Anämien in *drei* Kategorien eingeteilt werden. Zur *ersten* Kategorie gehören die Erkrankungsfälle, in denen das Gift nur soviel vermag, in den Erythrozyten *degenerative* Veränderungen mit konsekutivem Zerfall hervorzurufen. Mit einem Wort, in Fällen dieser Kategorie haben wir es mit Erscheinungen zu tun, die dem *ersten* Stadium der pathologischen Trias entsprechen. Bis zum zweiten Stadium, d. h. bis zu einer Hyperplasie der Blutbildungsorgane, kommt es hier nicht. Das Einzige, was hier stattfindet, das ist die infolge des regeneratorschen Impulses vor sich gehende Proliferation der Normoblasten. Letztere spielt sich hauptsächlich innerhalb des roten Knochenmarks ab, kann sich aber auch natürlich auf das gelbe Mark erstrecken. Dank der geringen Stärke des Giftes haben die Proliferationsprodukte der Normoblasten die Möglichkeit zu reifen. Infolgedessen unterliegen die Normoblasten nicht dem Prozeß der Entdifferenzierung. Die zu dieser Kategorie gehörigen Anämien sind unbedingt gutartig, welche einen Grad die Abnahme der Erythrozytenanzahl im Blute auch erreichen möge. Sie weichen leicht der Behandlung, und wenn eine an einer derartigen Anämie leidende Person an einer zufälligen Ursache, z. B. an einem Trauma, zugrunde gehen und zur Sektion kommen sollte, so würde man bei ihr keine lymphoide Umwandlung des Fettmarks finden. Selbstverständlich würde dieser Umstand uns kein Recht verleihen, in diesem Falle von einer „*plastischen*“ Anämie zu sprechen.

Zur *zweiten* Kategorie von Anämien gehören die Fälle, wo das Gift eine Stärke besitzt, die hinreichend ist, um nicht nur degenerative Veränderungen in den Erythrozyten und eine Verringerung ihrer Menge im Blute zu bewirken, sondern um auch einen hyperplastischen Prozeß in den blutbereitenden Organen hervorzurufen. In diesen Fällen bleibt es also nicht beim ersten Stadium, sondern gleich nach diesem stellen sich Erscheinungen ein, die dem *zweiten* Stadium der pathologischen Trias entsprechen. Diese Erscheinungen äußern sich entweder in einer Hyperplasie der Milz ohne gleichzeitige lymphoide Umwandlung des Fettmarks oder (bei stärkerem Gifte) in dieser und jener. Die Anämien der in Rede stehenden Kategorie besitzen ebenfalls einen gutartigen Charakter, denn

in diesen Fällen hält sich der hyperplastische Prozeß in den blutbildenden Organen höchstwahrscheinlich in denselben Grenzen, wie es bei verschiedenen Infektionskrankheiten der Fall ist. Unter dem Einfluß der letzteren erreicht, wie wir bereits bemerkt haben, der Proliferationsprozeß keinen solch hohen Grad, um eine mehr oder weniger ausgesprochene Abweichung vom Typus der Mutterzellen bewirken zu können. Infolgedessen findet keine Entdifferenzierung der Parenchymzellen der hämatopoetischen Organe statt, mit andern Worten, es fehlt das Moment, das einen kachektischen Zustand des Organismus hervorruft. Was die Proliferation der Normoblasten anlangt, so spielt sie sich hier nicht nur innerhalb des roten Knochenmarks ab, sondern auch in dem lymphoid umgewandelten Fettmark, wobei sie, zum Unterschied von den Anämien der ersten Kategorie, sich nicht nur kraft des regeneratorischen Impulses entwickelt, sondern auch noch durch die direkte Wirkung des im Blute zirkulierenden und die Anämie selbst bewirkenden Giftes auf die Normoblasten bedingt ist. Aber diese Einwirkung reicht, wohl infolge der nicht besonders hochgradigen Stärke des Giftes, nicht dazu aus, um eine Entdifferenzierung der proliferierenden Normoblasten hervorzurufen. Infolgedessen stößt die Regeneration der Erythrozyten auf keine Schwierigkeiten, denn der toxische Impuls hebt den regeneratorischen nicht auf, sondern wirkt eher mit ihm nach einer und derselben Richtung.

Die dritte Kategorie von Anämien setzt sich aus Fällen zusammen, wo der Proliferationsprozeß in den Blutbildungsorganen unter dem Einfluß eines Giftes von entsprechender Stärke eine beträchtliche Intensität erreicht. Der Proliferationsprozeß überschreitet die Grenze, jenseits deren als Folge der Hyperplasie Zellgenerationen auftreten, die in hohem Maße entdifferenziert sind. Das Parenchym der blutbereitenden Organe unterliegt einer Embryonalisierung, durch welche auch die bösartige Natur der Anämien dieser Kategorie bedingt ist. Eben zur dritten Kategorie gehören diejenigen Fälle, welche unter der Bezeichnung „perniziöse Anämie“ bekannt sind.

Hinzuzufügen ist noch, daß bei der perniziösen Anämie nicht nur die farblosen Zellen, sondern auch die Normoblasten einer Embryonalisierung anheimfallen. Die Entdifferenzierung der letzteren führt zum Auftreten von Erythroblasten von ausgeprägter embryonaler Natur resp. von Megaloblasten, und bei weiterer Ausbildung des bezeichneten Prozesses treten als Folge der Proliferation die farblosen Urzellen der Normoblasten, nämlich lymphoide Zellen, mit einem den Normoblasten eigentümlichen Kern auf (Pappenheims „Erythrogenie“), die ihrerseits von den Lymphocyten (Naegelis „Myeloblasten“) abstammen, in welche sie sich auf dem Wege weiterer Entdifferenzierung umwandeln können. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Embryonalisierung der Normoblasten die Regeneration der Erythrozyten in hohem Maße erschwert und eo ipso die Hartnäckigkeit und Intensität der Anämie beeinflusst. Die Bösartigkeit des Falles im ganzen wird jedoch nicht durch den Grad der Störung des Regenerationsprozesses, noch auch durch den Grad der Abnahme

der Erythrozytenanzahl im Blute bestimmt. Sie hängt einzig und allein von dem Grade der Embryonalisierung der farblosen Zellelemente des Parenchyms der blutbildenden Organe ab.

Nachdem wir eine Klassifikation der Anämien aufgestellt haben, halten wir es für notwendig, hinzuzufügen, daß zwischen den einzelnen Kategorien dieser Krankheit scharfe Grenzen nicht existieren. Da im Verlaufe einer jeden Erkrankung, der ein infektiöses oder toxisches Agens zugrunde liegt, Schwankungen im Grade der Giftintensität vorkommen, so können natürlich Grenzfälle während der Schwankungen der Giftstärke von einer Kategorie in die andere übergehen. So vermag in Fällen der zweiten Kategorie, die an der Grenze der dritten stehen, der Proliferationsprozeß in den hämatopoetischen Organen sogar bei geringfügiger Zunahme der Giftstärke sich zu steigern und die Grenze zu überschreiten, jenseits welcher die Proliferationsprodukte ihres Differenzierungsvermögens verlustig zu gehen anfangen und infolgedessen ihren embryonalen Charakter beibehalten, der mit jeder neuen Generation immer deutlicher in die Erscheinung tritt. Eben dieser Umstand markiert den Übergang einer gutartigen Anämie in eine maligne. Andererseits nimmt in Grenzfällen der dritten Kategorie bei Abschwächung des infektiösen oder toxischen Agens der Proliferationsprozeß an Stärke ab, was den Proliferationsprodukten die Möglichkeit gewährt, in höherem Grade zu reifen. Der Grad der Entfernung von den Mutterzellen verringert sich, das Parenchym der Blutbildungsorgane verliert seinen embryonalen Charakter und gewinnt von neuem die biologische Organisation, die bei den Anämien der zweiten Kategorie und überhaupt in allen denjenigen Fällen vorhanden ist, in welchen die blutbereitenden Organe unter dem Einfluß verschiedener Infektionskrankheiten hyperplasieren. Infolgedessen gewinnen auch die embryonalen erythroblastischen Elemente das Vermögen, bis zum Zustande der Normoblasten heranzureifen, was natürlich auf die Blutregeneration günstig zurückwirken muß. Mit einem Wort, die maligne Anämie geht für die Zeit der Abschwächung der Giftstärke in eine benigne über. Nach diesen Erwägungen können wir uns leicht die Tatsache erklären, daß bei der perniziösen Anämie häufig ziemlich langdauernde Remissionen vorkommen, während welcher die Patienten sich völlig wohl fühlen und sogar sich als geheilt betrachten.

Aus alledem erhellt, daß die von uns entwickelte Anschauung über die Pathogenese der perniziösen Anämie zu den in der Hämatologie darüber herrschenden Vorstellungen in schroffem Widerspruch steht. Nach der Lehre Ehrlich's und seiner Schüler ist die perniziöse Anämie durch eine primäre Affektion des Knochenmarks bedingt, welche die dieser Erkrankung eigentümlichen qualitativen und quantitativen Veränderungen der Erythrozyten zur Folge hat. Andererseits nehmen Neumann, Litten u. a. an, daß die perniziöse Anämie sich infolge einer durch irgendein Gift hervorgerufenen Hämolyse entwickelt. Die bei dieser Krankheit im Knochenmark zu findenden Veränderungen betrachten sie hingegen als eine sekundäre Erscheinung, die sich aus seiner kompensatorischen Tätigkeit

ergebe und zum Zwecke habe, die mit dem gesteigerten Zerfall der Erythrozyten verbundenen Verluste zu decken. Unsere Vorstellungen von der perniziösen Anämie unterscheiden sich demnach von der Lehre Ehrlichs darin, daß wir die Bösartigkeit der Anämie ausschließlich zu der Hyperplasie der farblosen Zellen des Parenchyms der Blutbildungsorgane überhaupt und des Knochenmarks im besonderen in Beziehung setzen und dennoch diesem Prozeß jeglichen Einfluß auf die Erythrozytenmenge im Blute absprechen. Letztere hängt unsers Erachtens hauptsächlich von der unmittelbaren zerstörenden Einwirkung des im Blute zirkulierenden Giftes auf die roten Blutkörperchen ab. Übrigens steht die Anzahl der Erythrozyten im Blute bei den Anämien auch in Abhängigkeit von dem Intensitätsgrade der regeneratorischen Tätigkeit der erythroblastischen Apparate, die sich in einer Proliferation der Normoblasten äußert. Wenn letztere während der Proliferation einer Entdifferenzierung unterliegen, so vollzieht sich die Regeneration der Erythrozyten mit weit geringerem Erfolg, als wenn dies nicht der Fall ist.

Von der Lehre Neumanns weichen wir darin ab, daß wir zwar als unmittelbare Ursache jeglicher Anämie die Hämolyse anerkennen, es aber ablehnen, den Grad der Malignität einer Anämie von der Intensität dieser Hämolyse in Abhängigkeit zu setzen. Außerdem erblicken wir in den Veränderungen des Knochenmarks keine Erscheinung regeneratorischer Natur. Eine regeneratorische Bedeutung schreiben wir nur der Proliferation von hämoglobinhaltigen Zellen zu. Die Proliferation der farblosen Zellen des Parenchyms der blutbildenden Organe dagegen halten wir zwar für eine konsekutive Erscheinung, aber für konsektiv nur der Zeit nach.

Nach unserer Auffassung ist die perniziöse Anämie eine ebensolche Systemerkrankung, wie die Pseudoleukämie und die Leukämie. Über das Wesen des Unterschieds zwischen diesen beiden letzteren Blutkrankheiten haben wir uns bereits oben genügend geäußert. Was nun die Frage anlangt, worin der Unterschied zwischen der perniziösen Anämie und der Pseudoleukämie enthalten sei, so können wir darauf antworten, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen ihnen nicht existiert. Wie bei der perniziösen Anämie, so besteht auch bei der Pseudoleukämie das Wesen der Krankheit in einer Embryonalisierung der farblosen Zellen des Parenchyms der hämatopoetischen Organe, durch welche die Bösartigkeit der genannten Krankheiten bedingt ist. Eine Anämie, d. h. eine Verringerung der Erythrozytenmenge infolge Zerstörung durch ein im Blute zirkulierendes Gift, ist sowohl bei der perniziösen Anämie als auch bei der Pseudoleukämie und Leukämie vorhanden; denn damit muß, gemäß den Prinzipien der pathologischen Trias, jegliche Bluterkrankung toxischen Ursprungs beginnen. Wenn diese Anämie nicht immer bei der Pseudoleukämie und Leukämie in die Erscheinung tritt, so kommt dies bloß daher, daß die Resultate der zerstörenden Wirkung des Giftes auf die Erythrozyten häufig durch die Ergebnisse der regeneratorischen Tätigkeit der erythroblastischen Apparate maskiert werden. Diese

Tätigkeit äußert sich, wie wir wissen, in einer Proliferation der Normoblasten. Der Normoblast jedoch, als Zelle, die Hämoglobin enthält, repräsentiert ein morphologisches Element mit einer viel komplizierteren biologischen Organisation als die farblosen Zellen des Parenchyms der blutbereitenden Organe. Deswegen muß seine Fähigkeit zur Proliferation eine weit geringere sein als die der farblosen Parenchymzellen der blutbildenden Organe. Dementsprechend muß auch natürlicherweise der Normoblast einem Entdifferenzierungsprozeß schwieriger anheimfallen. Die Richtigkeit dieser Annahme wird noch durch die Überlegung bekräftigt, daß zwischen dem reifen und dem embryonalen Zustand einer Zelle mit mehr oder weniger komplizierter biologischer Organisation ein weit größerer Abstand vorhanden ist als zwischen den gleichen Zuständen einer elementaren Zelle. Wenn sich dem so verhält, so ist kein strenger Parallelismus zwischen der Entdifferenzierung der Normoblasten und derjenigen Zellen, die kein Hämoglobin enthalten und das Parenchym der Blutbildungsorgane zusammensetzen.

Im Verfolg der angeführten Erwägungen können wir a priori die Möglichkeit einer solchen Kombination zugeben, daß bei einer Hyperplasie, sagen wir, des Knochenmarks unter dem Einfluß eines Giftes von bestimmter Stärke eine Embryonalisierung der farblosen Zellen dieses Organs eintritt und daß gleichzeitig damit ein Gift von gleicher Stärke zwar eine Proliferation der Normoblasten hervorruft, aber doch nicht ausreicht, um ihre Entdifferenzierung zu bewirken. Unter diesen Umständen wird das Gift natürlich nicht nur die Regeneration der Erythrozyten, die durch ihre Zerstörung im Blute bedingt ist, nicht stören, sondern noch verstärken und die Proliferation der Normoblasten durch seine unmittelbare Einwirkung auf sie steigern. Dank diesem Umstande werden die Verluste an Erythrozyten reichlich gedeckt werden. Noch mehr, aus der gesteigerten Proliferation der Normoblasten werden Zahlen resultieren, die die Norm sogar übertreffen. Ein derartiges Verhältnis, nämlich daß unter dem Einfluß eines Giftes eine Embryonalisierung der farblosen Parenchymzellen der Blutbildungsorgane vor sich geht und daß gleichzeitig im Blute die Anzahl der Erythrozyten der Norm entspricht oder sogar sie übersteigt, findet sich häufig bei der Pseudoleukämie und Leukämie. Derselben Klasse von Erscheinungen ist ohne Zweifel auch die *Polycythaemia vera* zuzuzählen, die nach unserer Überzeugung nichts anderes darstellt als das, was man früher *Pseudoleucaemia lienalis* nannte. Bei der *Polycythaemia rubra vera* findet, wie paradox dies auch klingen mag, ebenfalls eine Zerstörung der Erythrozyten unter dem Einfluß eines im Blute zirkulierenden Giftes statt. Aber die Folgen dieser Zerstörung werden in noch höherem Maße als bei der gewöhnlichen Pseudoleukämie durch eine besonders intensive Regeneration der Erythrozyten verwischt, die durch den regenerativen Impuls und die direkte Einwirkung des Giftes auf die infolge dieses Impulses proliferierenden Normoblasten bewirkt wird. Aus dem Zusammenwirken der bezeichneten beiden Faktoren resultiert eine *Polyglobulie*. Somit ist der Unterschied zwischen der *Pseudoleucaemia lienalis* und der *Polycythaemia*

vera rein q u a n t i t a t i v e r Natur. Die Pathogenese dieser wie jener Erkrankung ist völlig identisch. Die M a l i g n i t ä t beider Krankheiten ist nicht durch die Veränderung der normalen Erythrozytenmenge im Blute nach dieser oder jener Richtung hin bestimmt, sondern durch den Grad der Embryonalisierung der farblosen Parenchymzellen der Blutbildungsorgane. Wie bei der Pseudoleukämie, so findet auch bei der Polycythaemia vera eine gesteigerte Proliferation der Normoblasten statt, aber o h n e ihre Entdifferenzierung. Daß die Polycythaemia vera keine selbständige Blutkrankheit ist, sondern bloß ein Symptom, das nicht allein der Pseudoleukämie zukommen kann, beweist der von B l u m e n t h a l beschriebene Fall, wo eine myeloide Leukämie mit Polyglobulie einherging.

Die perniziöse Anämie unterscheidet sich von der chronischen Pseudoleukämie nur dadurch, daß bei ihr in den blutbildenden Organen sich eine Embryonalisierung nicht nur der f a r b l o s e n Parenchymzellen, sondern auch der hämoglobinhaltigen Zellen resp. der Normoblasten vollzieht. Infolge dieses Umstandes findet keine Steigerung des regeneratorschen Impulses durch das im Blute zirkulierende Gift statt. Im Gegenteil, das letztere wirkt aus dem bezeichneten Grunde auf die Regeneration l ä h m e n d ein, und die Resultate der Zerstörung der Erythrozyten werden durch sie nicht verwischt, sondern treten im Gegenteil besonders deutlich hervor.

Die Entdifferenzierung der Normoblasten — das ist das einzige Moment, wodurch die perniziöse Anämie sich von der chronischen Pseudoleukämie unterscheidet. Auf nichts anderem kann dieser Unterschied begründet werden, am allerwenigsten auf dem Leukozytenbefund. Als ein charakteristisches Symptom der perniziösen Anämie gilt die Leukopenie und relative L y m p h o z y t o s e. Wir wissen jedoch sehr gut, daß dies für die Pseudoleukämie nicht weniger pathognomisch ist. Außerdem ist zu bemerken, daß man nicht selten Gelegenheit hat, Fälle von perniziöser Anämie mit Leukozytose und ohne relative Lymphozytose anzutreffen. Überhaupt stellt der quantitative und qualitative Leukozytenbefund bei der perniziösen Anämie nichts streng Bestimmtes dar und hängt ebenso wie bei der Pseudoleukämie von dem Grade des hyperplastischen Zustands der hämatopoetischen Organe ab. Deswegen ist auch bei der perniziösen Anämie in dieser Hinsicht eine gewisse Buntheit unvermeidlich, und müssen folglich ungefähr ebensolche Schwankungen des quantitativen und qualitativen Leukozytenbefundes statthaben, wie wir sie bei der Klassifizierung der akuten Pseudoleukämien vermerkt haben. Eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose kann weder ausschließlich für eine perniziöse Anämie noch auch zugunsten einer Pseudoleukämie sprechen. Sie kann auch nicht von einem a p l a s t i s c h e n Zustand der blutbereitenden Organe sprechen, da sie eben eine Folge sehr tiefer hyperplastischer Veränderungen dieser Organe ist.

Zu unserem obigen Hinweis, daß die Embryonalisierung der Normoblasten eben die Erscheinung ist, durch welche sich die perniziöse Anämie von der chronischen Pseudoleukämie unterscheidet, haben wir noch hinzuzufügen, daß die

Grenze zwischen diesen beiden Erkrankungen keineswegs eine scharfe sein kann. Wir nehmen an, daß Übergänge von der einen Krankheit in die andere möglich sind. Falls im Verlaufe einer perniziösen Anämie eine Abschwächung der Stärke des Giftes eintritt, und zwar keine so bedeutende, als daß sie die Embryonalisierung der farblosen Parenchymzellen der Blutbildungsorgane lähmen könnte, aber immerhin eine vollkommen ausreichende, um die Entdifferenzierung der Normoblasten abzuschwächen, so tritt unausweichlich eine Umwandlung der perniziösen Anämie in eine Pseudoleukämie ein. Die Proliferationsprodukte der Normoblasten gewinnen sodann die Möglichkeit heranzureifen, wodurch eine Zunahme der Erythrozytenmenge im Blute in hohem Maße gefördert wird. Dank diesem kann die Anzahl der roten Blutkörperchen die Norm erreichen oder sie sogar überschreiten. Aber die Krankheit an und für sich bleibt dabei eine bösartige, da die farblosen Parenchymzellen der blutbereitenden Organe im Zustande der Entdifferenzierung verharren.

Falls im Verlaufe einer chronischen Pseudoleukämie ein Anwachsen der Giftstärke eintritt, so kann dieser Umstand nicht nur eine Steigerung des Proliferationsprozesses seitens der farblosen Parenchymzellen der blutbildenden Organe, sondern auch eine Embryonalisierung der Normoblasten bewirken. Letztere bildet natürlich ein bedeutendes Hemmnis für die Regeneration der Erythrozyten, und infolge davon tritt mehr oder weniger deutlich eine *Anämie* in Erscheinung, die früher durch die Folgen der gesteigerten Proliferation der Normoblasten zurückgedrängt war. Stellt sich dieses Anwachsen der Giftstärke bei derjenigen Form der chronischen Pseudoleukämie ein, die früher unter der Bezeichnung *Pseudoleukaemia medullaris* bekannt war, so wird die Folge dieses Anwachsens offenbar der Übergang der chronischen Pseudoleukämie in eine perniziöse Anämie sein.

Nunmehr halten wir es für angebracht, die Frage nach dem Verhältnis der *akuten* Pseudoleukämie zur perniziösen Anämie zu berühren. Nach allen unsern Darlegungen bietet die Lösung dieser Frage keinerlei Schwierigkeiten dar. Da die akute Pseudoleukämie ebenso wie die akute Leukämie meist mit einer Anämie einhergeht, und da die Anämie in diesen Fällen eine Folge der Embryonalisierung der Normoblasten ist, d. h. eben desselben einzigen Faktors, durch welchen die perniziöse Anämie sich von der chronischen Pseudoleukämie unterscheidet, so folgt hieraus mit logischer Notwendigkeit der Schluß, daß zwischen der akut verlaufenden perniziösen Anämie und der akuten Pseudoleukämie gar kein Unterschied existiert, daß diese beiden Termini Synonyma sind, die die gleiche Wesenheit bezeichnen.

Unser Fall von akuter Pseudoleukämie, in welchem keine Anämie beobachtet wurde oder, richtiger, in welchem die Anämie maskiert war, bildet eine Seltenheit. Das Fehlen der Anämie in unserm Falle trotz seines akuten Verlaufs erklären wir dadurch, daß im Knochenmark eine gesteigerte Proliferation der Normoblasten vor sich ging, während die Stärke des Giftes anscheinend nicht dazu aus-

reichte, um sie zu entdifferenzieren. Diese Annahme findet ihre vollkommene Bestätigung in den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks, die das Vorhandensein einer enormen Anzahl von Normoblasten ergab. Infolge dieses Umstandes waren die Bedingungen für eine intensive Regeneration der Erythrozyten gegeben, welche die Anämie nicht in Erscheinung treten ließ, mit andern Worten, die Möglichkeit benahm, die direkten Folgen der zerstörenden Einwirkung des im Blute zirkulierenden Giftes auf die Erythrozyten wahrzunehmen.

Auf Grund alles dessen, was wir im vorliegenden Aufsatz ausgeführt haben, kommen wir zu dem Schluß, daß sämtliche uns bekannte Blutkrankheiten (die verschiedenartigen Anämien, Pseudoleukämie und Leukämie) auf einem einheitlichen pathologischen Prozeß beruhen und verschiedene Stadien dieses Prozesses, der sich unter dem Einfluß im Blut zirkulierender giftiger Agentien nach dem Schema der pathologischen Trias abspielt, darstellen. Oben haben wir mit genügender Deutlichkeit gezeigt, wie schwankend die Grenze zwischen der Pseudoleukämie und der Leukämie ist. Eben davon haben wir uns hinsichtlich der perniziösen Anämie und der Pseudoleukämie überzeugen können, zwischen denen die schwankende Grenze in den akuten Formen derselben völlig verwischt wird.

Gemäß den Prinzipien der pathologischen Trias muß jegliche Bluterkrankung mit einer Anämie beginnen, d. h. mit einer Zerstörung der roten Blutkörperchen. Je nach der Stärke des Giftes kann es dabei bleiben, oder aber das pathologische Agens beginnt eine Hyperplasie des Parenchyms der Blutbildungsorgane hervorzurufen. Diese Hyperplasie kann, wiederum je nach der Stärke des Giftes, verschiedene Grade annehmen. Sie kann sich innerhalb der Grenzen halten, die ihr bei den verschiedenen Infektionskrankheiten gesteckt sind, oder aber sie wird so sehr intensiv, daß sie mit einer Entdifferenzierung der Parenchymzellen der Blutbildungsorgane einhergeht. Im erstern Falle resultiert eine gutartige Bluterkrankung. Im letztern Falle stellt sich infolge der Embryonalisierung der Zellen ein kachektischer Zustand ein, wie er bei der perniziösen Anämie, der Pseudoleukämie und Leukämie statthat.

Beschränkt sich die Embryonalisierung auf die farblosen Parenchymzellen der hämatopoetischen Organe, so werden die Resultate der zerstörenden Wirkung des Giftes auf die Erythrozyten durch die Ergebnisse der gesteigerten Proliferation der Normoblasten verdeckt; letztere ist mit keiner Entdifferenzierung derselben verbunden und durch zwei Faktoren bedingt: den regenerativen Impuls und den direkten Einfluß des Giftes auf die Normoblasten. Kraft dieser beiden Faktoren werden die Erythrozytenverluste leicht bis zur Norm gedeckt, ja manchmal sogar noch mit einem bedeutenden Überschuß, wie dies bei der Polycythaemia vera der Fall ist, die folglich keine selbständige Blutkrankheit darstellt, sondern bloß ein Symptom, das sich sowohl der chronischen Pseudoleukämie wie auch der chronischen Leukämie hinzugesellen vermag.



Beschränkt sich die Embryonalisierung nicht auf die farblosen Zellen, sondern greift auch auf die kernhaltigen roten Blutkörperchen über, so wird der Regenerationsprozeß der Erythrozyten hochgradig gestört, und infolgedessen treten die unmittelbaren Resultate der zerstörenden Wirkung des Giftes auf die Erythrozyten deutlich hervor, ohne durch irgendetwas maskiert zu sein. Passiert dies bei der Leukämie, so resultiert eine mit Anämie einhergehende Leukämie. Dasselbe gilt auch von der Pseudoleukämie, und zwar von denjenigen Formen dieser Krankheit, die unter den Bezeichnungen Pseudoleucaemia lymphatica und Pseudoleucaemia lienalis bekannt waren. Was dagegen diejenige Form betrifft, die unter der Bezeichnung Pseudoleucaemia medullaris bekannt ist, so schafft bei ihr die Embryonalisierung der Normoblasten einen solchen Zustand, welcher von der perniziösen Anämie sich in nichts unterscheidet.

### L i t e r a t u r.

1. Mosse, Zur Kenntnis der Pseudoleukämie und der Werlhoffschen Krankheit. Festschrift f. Senator, 1904. — 2. Senator, Über lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarks. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 54. — 3. Hirschfeld, Über Leukanämie. Folia haematol. 1906. — 4. Luce, Über Leukämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. — 5. Mattiolo, Les leucanémies. Fol. haematol. 1905. Zit. nach Levy. — 6. Margarete Levy, Über leukanämioide Blutbefunde auf nicht leukämischer Basis. Fol. haematol., Bd. IX, H. 1. — 7. Carducci, Akute Lymphadenie mit leukämischem Syndrom. Fol. haematol., Bd. VIII, H. 5. — 8. Masing, Zur Leukanämiefrage. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, H. 3 u. 4. — 9. Inada, Zur Leukanämiefrage. Zit. nach Fol. haematol. Bd. VII, H. 7. — 10. Kerschensteiner, Zur Leukanämiefrage. Münch. med. Wschr. 1905, Nr. 21. — 11. Weber, A case of leukanaemia. The Brit. med. Journ. 1904. Zit. nach A. N. Krjukoff, Zur Leukanämiefrage. Praktischesky Wratsch 1907, Nr. 15 (russisch). — 12. Bushnell and Hall, Leukanaemia. The Edinburgh Med. Journ., April 1906. Zit. nach M. Levy. — 13. v. Leube, Über Leukämie. D. Klinik Bd. III. — 14. Litten, Die hämorrhagischen Diathesen. D. Klinik Bd. III. — 15. Hurter, Leukanaemia. Zit. nach Fol. haematol. Bd. VII, H. 7. — 16. Hynek, Über leukanämische Blutveränderungen. Klin.-therap. Wschr. 1907. Zit. nach Fol. haematol. Bd. VII, H. 7. — 17. Pappenheim, Fol. haematol., 1905, p. 762. — 18. Ebstein, Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. — 19. A. Wolff, Über aplastische lymphatische Leukämie usw. Berl. klin. Wschr. 1905, Nr. 2. — 20. M. Newiadomsky, Ein Fall von akuter aplastischer Leukämie. Medizinskoje Obosrenije 1910, Nr. 17 (russisch). — 21. Ewald, Leukämie ohne leukämisches Blut? Berl. klin. Wschr. 1906, Nr. 26. — 22. O. Moritz, Über akute Pseudoleukämie. St. Petersburger med. Wschr. 1906, N. 36. — 23. Walter Carl, Über akute Lymphämie. Med. Klin. 1910, Nr. 38. — 24. S. M. Zypkin, Zur Pathogenese der Bluterkrankungen. Virch. Arch. Bd. 174, Supplementheft. — 25. Hamel, Über einen bemerkenswerten Fall von perniziöser Anämie. D. med. Wschr. 1902, Nr. 16. — 26. Albert Herz, Die akute Leukämie. Leipzig u. Wien 1911, S. 38 u. 49. — 27. Wilhelm Mager und Carl Sternberg, Zur Kenntnis der akuten myeloiden Leukämie. Wien. klin. Wschr. 1906, Nr. 49. — 28. Hirschfeld, Fol. haematol. Bd. VII, H. 5, p. 277. — 29. Pappenheim, Fol. haematol. Bd. VII, H. 5, p. 280. — 30. Helly, Die hämatopoetischen Organe. Wien 1906. — 31. Boix, Soc. de biol. 1898. — 32. Leichtenstern, Penzoldt und Stintzing, Handbuch d. spez. Therapie Bd. IV. — 33. Geelmuyden, Virch. Arch. Bd. 105. — 34. Korn, Virch. Arch. Bd. 86. — 35. Litten, Verh. d. Kongr. f. inn. Medizin 1892, Diskussion. — 36. Ehrlich, Verh. d. Kongr. f. inn. Medizin 1892. — 37. Ritz, Studien über Blutregeneration bei experimentellen Anämien. Fol. haematol. Bd. VIII, H. 3. — 38. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. — 39. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. Wien 1900. — 40. Krehl und Fischel, zit. nach Leichtenstern, Influenza und Dengue. — 41. Ponfick, Virch. Arch. Bd. 56. — 42. Litten und Orth, Berl. klin. Wschr. 1877, Nr. 51. — 43. Schour und Löwy, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 40. — 44. Hayem, zit. nach Ehrlich und Lazarus. — 45. Pappenheim, Fol. haematol. Bd. X, H. 4, p. 311. — 46. Neumann, Ztbl. f. d. med. Wissensch. 1869. — 47. Litten, Berl. klin. Wschr. 1877, Nr. 19. — 48. Blumenthal, Journ. méd. de Bruxelles 1901, Nr. 35. Zit. nach Naegeli.