

Die ausgedehnten degenerativen Prozesse in den Gefäßwänden und im Zwischengewebe finden wohl am einfachsten ihre Erklärung darin, daß der relativ große Tumor einen ziemlich schmalen Stiel besaß, so daß Ernährungsstörungen als wahrscheinlichste Ursache der ausgedehnten Degeneration wohl anzunehmen sind.

Jedenfalls bietet der geschilderte Tumor in seiner Lokalisation, seiner ganzen Form und im histologischen Aufbau so viele Eigentümlichkeiten, wie ich sie noch nirgends vereint beschrieben fand. Es erschien daher eine eingehende Beschreibung, wie sie im Vorhergehenden gegeben wurde, wohl berechtigt!<sup>1)</sup>

---

## XV.

### Über die Leukanämie.

Von

Prof. Carlo Martelli,

Assistent und Privatdozent am Pathologischen Institut der Universität Neapel<sup>2)</sup>.

(Hierzu Taf. III.)

---

#### I.

Zwischen der schweren perniziösen Anämie und der Leukämie besteht eine Übergangsform, an welcher beide Krankheiten teilhaben. Leube hat sie zuerst 1900 beschrieben und Leukanämie genannt als „eine schwere Krankheit des Blutes,“ für die Veränderungen bei der Bildung roter und weißer Blutkörperchen charakteristisch sind. Es ist eine Mischform aus perniziöser Anämie und Leukämie, vielleicht auf infektiöser Basis. Obwohl auch bei ausgesprochener Leukämie bisweilen Zeichen der perniziösen Anämie vorhanden sind, wie die Megaloblasten und die Hämosiderosis der Eingeweide, andererseits auch bei perniziöser Anämie in geringer Zahl Myelozyten angetroffen werden, ohne daß die Diagnose der Grundkrankheit irgendwelchem Zweifel unterliegt, so gebrauchte er den Namen Leukanämie allein für die Formen, bei denen eine sehr schwere Veränderung gleichzeitig die Hämoglobintätigkeit und die Blutbildung ergriffen hatte, so daß es schwer, ja sogar bisweilen unmöglich war zu sagen, welches die Grund- und Hauptkrankheit war.

---

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Belegpräparate sind der Mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

<sup>2)</sup> Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn.

Wie gewöhnlich genügten die von andern Forschern mitgeteilten weiteren Fälle nicht, um völlige Klarheit zu schaffen, auch gab es so viele verschiedene Ansichten, Streitpunkte und persönliche Meinungen, daß die Leukanämie erschüttert und von einigen direkt geleugnet wurde. In der Sucht nach Neuem überschritten sie die von *Leube* gezogenen Grenzen, dadurch wurden auch die wenigen wirklichen Fälle, die den neuen Namen verdient hätten (*Drysdale*), einer alles negierenden Kritik ausgesetzt.

Man muß eingestehen, daß die Frage bei der Unsicherheit der Ätiologie fast stehen geblieben ist; obwohl nicht immer eine exakte Diagnose der Leukanämie zu geben war, da es trotz der immer weiter fortschreitenden hämatologischen und anatomischen Feststellungen noch immer eine stets geringer werdende Zahl atypischer Formen von Leukämie, Pseudoleukämie, perniziöser Anämie gibt, wurde die Berechtigung einer neuen Krankheitsart trotzdem von vielen Forschern anerkannt (*Mosse*, *Masing*, *Magnus-Alsleben*, *Ghiotti* usw.).

Dagegen bekämpfen *Hirschfeld*, *Pappenheim*, *Morawitz*, *Sternberg*<sup>1)</sup> die Existenzberechtigung, indem sie alle Leukanämiefälle als schwere Leukämie- oder Anämiefälle angesehen wissen wollen, und *Nägeli* will die Benennung Leukanämie ganz streichen und lieber „atypische Anämie“ dafür einsetzen.

Wenn die eigentlichen Ursachen der perniziösen Anämie und der Leukämie bekannt wären und davon die Prognose und Therapie abhängig sein würde, dann müßte man zweifellos dem Kliniker und Anatomen zustimmen, in jedem Falle von Leukanämie den Geist zu schärfen, um festzustellen, ob man den Fall der Leukämie oder der Anämie zuzuschreiben hätte.

Da aber die Ätiologie beider Krankheiten noch nicht sicher festliegt und Prognose und Therapie unglücklicherweise nichts von dem Ausgang zu erwarten haben, so ist es schwer, ja meist sogar unmöglich, eine Differentialdiagnose zwischen beiden Krankheiten zu stellen. Deswegen kann ich nicht die Ansicht *Pappenheims*, noch weniger die *Nägelis*, teilen.

Aus der Uneinigkeit der Forscher geht hervor, daß die klinischen und anatomischen Kennzeichen der Leukanämie nicht so scharf begrenzt und beschrieben sind. Verstärkt wird diese Anschauung durch die Kenntnis der hämatologischen Bilder sekundärer Natur bei verschiedenen Krankheiten, welche der in Frage stehenden ähnliche oder völlig gleiche Blutbilder ergeben.

Schon *Leube* meinte, daß einige Fälle der Pseudoleukämie bei Kindern, bei denen Megaloblasten und Myelozyten vorhanden waren, den Leukanämien zugezählt werden müßten, und in der Tat sind die embryonalen Umwandlungen, welche das Hämoglobin und die Leukozyten in einigen Fällen der *Cardarelli*-

<sup>1)</sup> Alle Literaturbelege finden sich im Handbuch von *Martelli* zusammengestellt (vgl. die Literaturübersicht).

Jacksch sehen Krankheit betrifft, so schwer und tief, daß sie außerordentlich den hämatologischen und histologischen Veränderungen der Leukanämie ähneln.

Zeri beschrieb 1904 die Krankheit eines 18 Jahre alten Bauern, der an chronischer Malaria tertiana litt, mit Schwellung der Milz, der zervikalen Lymphdrüsen, Sternalschmerzen und leichter leukanämischer Veränderung des Blutbildes. Alles schwand in kurzer Zeit infolge der Chininbehandlung, und jüngst konnte Roseo bei Tuberkulösen durch Auffinden leukanämischer Symptome, wenn auch nicht schwerer und andauernder, überraschen. Wenn man nun überlegt, daß die Ursache der infantilen pseudoleukämischen Anämie von verschiedenen Faktoren abhängt, von Syphilis, Rachitis, Tuberkulose, Magen-Darmstörungen, Kolibazilleninfektion usw. (Pianese, Petrone usw.), dann muß man schließen, daß die Leukanämie angesehen werden kann als einfach leukanämisches Symptom, das von verschiedenen Ursachen abhängig ist.

Man kann nicht mit Sicherheit behaupten, wenigstens nicht in den Fällen von Roseo und Zeri, wo keine Sektion gemacht ist, daß die leukanämischen Symptome immer von einer Veränderung der Blut- und Lymphorgane abhängen, mir scheint nach sorgfältiger vergleichender Untersuchung der infantilen Anämie auf Leishmanische Körper und der infantilen pseudoleukämischen Anämie (von Dr. Mollica 1912 in einer Dissertation zusammengestellt), daß bei ersterer die blutbereitenden Organe sehr schwer verändert sind, durch Vorhandensein der Parasiten und teilweisen Ersatz der funktionierenden Zellen durch große mesenchymale, von Parasiten vollgestopfte Zellen, bei der pseudoleukämischen Anämie dagegen sind die Veränderungen weniger schwer, häufig aber verschiedenartig, da sowohl die Zellen der leukozytären wie die der hämoglobinhaltigen Folge daran beteiligt sind.

Eine tiefe qualitative Differenz zwischen den Fällen mit bekannter Ätiologie und der wahren Leukanämie mit noch unbekannter Ursache scheint mir daher nicht sehr begründet zu sein, ich bin nicht geneigt, neben einem leukanämischen Symptom von geringem Grade, kurzer Dauer und einer speziellen und passenden Kur folgend, eine Leukanämie zuzulassen, welche wie eine primäre Krankheit der hämopoetischen Organe und des Blutes immer schnell und bösartig verläuft.

Mich bringen von meiner Ansicht auch nicht die schwersten Fälle ab, wie die tödlich verlaufenen von Leube und Mattiolo, bei denen die Krankheit zu Beginn und am Ende wie eine schwere Infektion sich gestaltete. Auch diese Beobachtungen bestärkten mich in dem Glauben, daß die Leukanämie außer durch verschiedene oben angeführte Krankheiten (Syphilis, Tuberkulose usw.), welche lange, aber wenig virulent verlaufen, auch infolge anderer Infektionen zustande kommen kann, vielleicht durch eine Art Septikämie, die mit hoher Pathogenität das Bild einer akuten schweren Infektionskrankheit veranlassen, das Blut zeigt

dabei den Befund der Leukanämie, und die Organe, die der Blutbereitung dienen, sind in gleicher Weise verändert. Ob aber diese supponierten Infektionsträger spezifischer Art sind und ohne Unterschied an jedem Körper sich betätigen können, oder ob sie allgemeiner Natur sind und nur bei besonderer Prädisposition auf den Körper einwirken können, das läßt sich mit Sicherheit noch nicht sagen.

Wenn man der Ansicht Bantis und Pappenheims beitrifft, welche für die Leukämie spezifische Parasiten fordern und verschiedene Arten für die lymphoide und myeloide Form annehmen, dann müßte man auch für die Leukanämie spezifische Erreger zulassen.

Aber ich habe schon in einer früheren Arbeit „Über die Krankheiten des Blutes und der blutbereitenden Organe“ gesagt, ich glaube nicht, daß eine solche Ansicht aufrecht zu erhalten ist, vielmehr meine ich, daß die leukanämischen Symptome Folge verschiedener Einwirkungen auf einen in gewissem Maße besonders prädisponierten Organismus sind.

Worin dies besteht, ist noch nicht zu sagen, wahrscheinlich handelt es sich um gewisse anatomische Abweichungen, die noch nicht genau bestimmt sind, und histochemische Störungen der hämatopoetischen Organe und des ganzen Körpers.

Bei genauer Beobachtung der wenigen Fälle in der Literatur kann man finden, daß bei vielen als Ätiologie die schon für andere Krankheiten bekannten sehr schweren Faktoren in Betracht kommen. So die schweren Blutungen in der Schwangerschaft, welche für die Ätiologie der progressiven perniziösen Anämie zweifellos von großer Bedeutung sind (Luzzati und Viana, Magnus-Alsleben und Cantoni); die schwere Pharyngitis und Tonsillitis necroticans, eine häufige Begleiterin der Leukämie, des Chloroms usw., welche den leukanämischen Symptomen vorausgingen (Mattirolo und Luce); die Erkältungen und der akute Rheumatismus, die in der Anamnese von Kerschensteiner und Ghiotti erwähnt werden.

Sicher ist das ätiologische Moment dieser Krankheiten nicht bewiesen, aber beim Suchen nach spezifischen Parasiten darf man auch nicht ganz darüber hinweggehen.

In der Erwartung, daß diese bisher noch gänzlich unbekannten Parasiten, die auch mit den feinsten und neuesten technischen Verbesserungen der modernen Histologie und Bakteriologie im Dunkel blieben, zutage kommen, meine ich und will in folgendem den Beweis zu führen versuchen, daß die erwähnten Ursachen an sich allein schon imstande sind, bei prädisponierten Personen die schweren Symptome hervorzurufen.

Bei Wechsel der Schwere, der Dauer, der Prädisposition ändern sich auch die Symptome der Leukanämie, sie kann einen akuten Verlauf haben, wie eine sehr schwere Infektionskrankheit, oder einen chronischen Verlauf. Wahrscheinlich

hängt der Verlauf und Ausgang der Krankheit nicht nur von der Virulenz, sondern auch von der Dauer der schädlichen Einwirkung ab.

Nach den interessanten Untersuchungen Sternbergs über die akute myeloische Leukämie muß man jetzt annehmen, daß auch die Symptome der Leukanämie als einfache Blutveränderungen zu betrachten sind, die oft noch vorübergehend und wenig schwer, infolge verschiedener Ursachen, zustande kommen.

Ich glaube, die Frage der Leukämie wird zum großen Teil gelöst sein, wenn man die der Krankheit vorausgehenden Zustände und die vorübergehenden Formen gut erkennt. Das Blutbild der Leukämie oder Leukanämie stellt, wie ich glaube, den Zustand dar, den der Kampf gegen die unbekannten Ursachen schafft und bei dem von dem vollständig niedergedrückten Körper nichts weiter zu erhoffen ist.

Mit der Annahme besonderer Prädisposition infolge mannigfacher Einwirkung kommt man zu den Leitsätzen:

1. für die verschiedenen Arten, Leukämie, perniziöse Anämie, pseudoleukämische Anämie, Leukanämie, ist es unmöglich, eigene Parasiten zuzulassen;

2. die Symptome der leukanämischen Blutveränderungen finden sich auch bei dem Morbus Cardarelli-Jacksch, bei Malaria und Tuberkulose, Krankheiten, bei denen man nicht nach weiteren Erregern zur Erklärung der besonderen Symptome suchen darf;

3. die Leukanämie hat je nach dem Erreger und der Prädisposition des Körpers verschiedenen klinischen Verlauf und Ausgang.

Mein Fall wird, wie ich meine, zur Stärkung der hier wiedergegebenen Ansicht über die Leukanämie beitragen.

## II.

Krankengeschichte (I. Medizinische Klinik, Neapel, Januar 1910). Laura Conc. aus Neapel, 21 Jahre alt, Näherin, ledig.

Anamnese: Die Mutter starb mit 25 Jahren an Lungentuberkulose, auch der Vater mit 40 Jahren an derselben Krankheit, nachdem er zum zweiten Male geheiratet hatte. Ein Bruder von 19 Jahren aus der ersten Ehe lebt seit früher Kindheit in grazilem Zustande mit häufigen Lungenkatarrhen. Aus der zweiten Ehe sind drei Mädchen vorhanden, kräftig und gesund. Die Patientin hat immer in feuchten, schmutzigen Häusern gewohnt, war schlecht genährt, hatte für außergewöhnliche Anstrengung nichts zuzusetzen. Menses mit 16 Jahren, bis zum Beginn der jetzigen Krankheit regelmäßig.

Mit 7 Jahren hat sie eine Nierenentzündung durchgemacht, die nach 1 Monat heilte. Mit 8 Jahren Masern. Mit 10 Jahren steckte sie sich vom Vater durch einen gemeinsamen Gebrauch des Handtuchs mit Blennorrhoe an, wurde nach 1 Monat geheilt. Seitdem litt sie an geringen Schmerzen. Vor 3 Jahren bekam sie Furunkel, die nach 5 Monaten wieder verschwanden. In der ganzen Zeit, die vor der jetzigen Erkrankung lag, befand sie sich gerade nicht in blühendem Gesundheitszustande, sie war stets anämisch, schlecht genährt, kraftlos.

Vor 5 Monaten erkrankte sie nun nach einer heftigen Gemütsregung, sie glaubte, ihr Bruder wäre durch einen Revolverschuß getötet worden; die Schwäche nahm zu, Atemnot trat auf, Schmerzen in der linken Seite, nach 10 Tagen schwoll der Bauch und die unteren Gliedmaßen an. Im Hospital fand sie deswegen Aufnahme, wurde mit Milzextrakt und andern Heilmitteln, die sie nicht mehr weiß, behandelt. Nach 1 Monat trat Fieber auf, es ließ mit Schweißausbruch nach, schwand ganz nach 1 Monat. Im letzten Monat trat eine starke Diarrhöe auf, mit Schmerzen im Epigastrium, die sie immerfort peinigten und ihren schon ziemlich schlechten Zustand noch verschlimmerten.

**Status praesens.** Decubitus, besonders auf der linken Seite. Gesichtsfarbe blaß, Schleimhäute anämisch. Sklera porzellanfarben weiß. Allgemeiner Ernährungszustand schlecht, so daß die Patientin kachektisch aussieht. Muskulatur spärlich entwickelt, Fettpolster sehr gering, trockene, atrophische, leicht in Falten zu legende Haut. Körperbau klein, Ödem am Fußrücken, an den Knöcheln bis zum unteren Drittel des Unterschenkels.

In der seitlichen Halsgegend sind mehrere Drüsen von der Größe eines Hanfkorns bis zu der einer Bohne zu fühlen. In der Leistenbeuge liegen zahlreiche bohnen- bis lambertsnußgroße Lymphdrüsen. Druck auf das Sternum und auf die Tibia löst Schmerzen aus. Temperatur 36,5 °, Puls 82, Respiration 18. Blutdruck 90 mm. Druckkraft rechts 13, links 8.

**Abdomen:** geschwollen, Nabel prominent, Hautvenen treten nicht hervor. Auf der linken Seite sieht man einen besonderen Vorsprung, der nach unten hervortritt und vorn fast bis zum Nabel reicht. Die Palpation ergibt ein massiges Organ, bis 19 cm unter dem Rippenbogen nach unten reichend, nach der Seite bis zur Spina iliaca anterior superior, nach vorn querfingerbreit links vom Nabel. Es stellte dieser Körper die ungeheuer vergrößerte Milz dar, welche besonders von oben nach unten verlängert war, harte Konsistenz, glatte Oberfläche, abgerundete Ränder, keinen Einschnitt aufwies. Bei der Palpation bestanden leichte Schmerzen, bei der Respiration folgte die Milz den Bewegungen des Zwerchfells. Mit der Perkussion konnte die obere Grenze an der 7. Rippe festgelegt werden, nach unten reichte das Organ 4 Querfinger unter dem Nabel hinab; nach vorn 1 Querfinger links vom Nabel, nach hinten verlief sich die Grenze in die Lumbaldämpfung. Auskultatorisch war nichts wahrzunehmen.

Die Leber reichte in der Mamillarinie nach oben bis zur 6. Rippe, nach unten 1 Querfinger unter den Rippenbogen hinab, der kleine Lappen liegt unter dem rechten Rande des Sternums.

**Herz und Gefäße:** Thorax stark abgemagert, Vertiefung der Klavikulargruben besonders auffällig; Schlüsselbein hervortretend, Schulterblätter flügelartig abstehend.

Die vor dem Herzen liegende Gegend zeigt nichts Abnormes, Spitzenstoß weder zu sehen noch zu fühlen. Die Herzdämpfung reicht von der 4. bis zur 5. Rippe, vom linken Sternastrand bis zur linken Mamillarinie. Auskultatorisch sind die Herztöne etwas dumpf. Leichtes Blasen über dem Bulbus jugularis außen vom Sternokleidomastoidmuskel, rechts etwas stärker als links. Puls klein, unterdrückbar, 76—85. Scharfes Vesikuläratmen. Leicht vergrößerte Tonsillen. Starke Müdigkeit besteht, deswegen liegt die Kranke am Tage mehrere Stunden zu Bett. Gegen Abend hat sie Kopfschmerzen. Der Muskeltonus ergab mit dem Myotonometer von *Mosso* eine Verlängerung der Achillessehne auf 175 mm rechts, 197 links, „normal 24“.

In beiden Augen alte Hornhauttrübungen. Augengrund ohne Veränderungen.

**Blutuntersuchung:** Hb. = 65, rote Bl. = 1 920 000, weiße Bl. = 545 100. Ind. = 1 : 3,5. Leukozytenformel: kleine Lymphozyten 3%, große 14, große Uninukleäre ohne Granula 8, Übergangsformen 9, multinukleäre neutrophile 25, eosinophile 7, Mastzellen 5, Neutromyelozyten 3.

Am Trockenpräparat ist leichte Anisozytämie und deutliche Poikilozytose festzustellen, wenige kernhaltige rote Blutkörperchen, vorzugsweise Megaloblasten, einzelne mit 2 bis 3 Kernen in Teilung begriffen. Bei den weißen Blutkörperchen sind die pathologischen Formen reichlich vorhanden, und die normalen zeigen beachtenswerte Eigentümlichkeiten. So sind die Lympho-

zyten entgegen der Norm meist groß, so daß ihr Kern nicht, wie gewöhnlich, dicht, gleichmäßig, chromatinreich ist, sondern blaß und spärlich; die Leukozyten mit gelapptem Kern sind größer als sonst, die Multinukleären dagegen viel kleiner, mit blassem, spärlichem Protoplasma. Auch zahlreiche Vakuolen und Karyolysis konnte festgestellt werden. Keine Blutplättchen und keine Parasiten.

Urin: Menge 1000 ccm, spezifisches Gewicht 1,015. Eiweiß 1 bis  $1\frac{1}{2}\text{‰}$ ,  $\bar{U}$  14,8,  $\bar{U}$  0,951. Indikan reichlich, Urobilin in kaum wahrzunehmenden Spuren. Pepton in Spuren, mehr als normal, Azetessigsäure fehlt. Mikroskopisch: wenige Blasen- und Nierenbeckenepithelzellen, wenig Leukozyten, viel Kristalle oxalsäuren Kalks. Wenige Zylinder, keine Nierenzellen. Während des Aufenthalts in der Klinik bestand Fieber vom Typus serotinus mit Maximaltemperaturen von 37,6°.

Außer vielen tonischen Präparaten und verschiedenen symptomatischen Mitteln wurden 24 Röntgenbestrahlungen vorgenommen, die Zahl der Leukozyten verringerte sich allmählich bis auf 5173 in 1 cmm, die Leukozytenformel blieb im allgemeinen unverändert. Ebenso die Zahl der roten (1 880 000); ihr Hämoglobingehalt (Hb. = 34°) wurde stark vermindert, und nach 5 Monaten starb die Patientin, deren Gesundheit stetig schlechter wurde in dem Maße, in welchem die Leukozytenzahl sich verringerte. Zuletzt bestanden Hautwassersucht und unstillbare Durchfälle.

Die klinische Diagnose lautete: Leukämie und diffuse chronische Nephritis, wahrscheinlich mit Amyloid der Nieren.

Sektion am 8. Juni 1910 (Prof. Schroen). Protokoll Nr. 757 des Pathologischen Instituts: Leiche einer jungen Frau in ganz schlechtem Ernährungszustand, Knochendeformitäten, Glieder relativ kurz. Starke Blässe der Haut und Schleimhäute, bräunliche Verfärbung auf dem Bauch unter dem linken Rippenbogen und an einigen Stellen der unteren Gliedmaßen da, wo die Röntgenstrahlen eingewirkt haben.

Schädel: Dach dünn, Dura mater leicht verdickt, blaß, im Sinus longitudinalis liegt ein Blutgerinnsel und flüssiges Blut im Subduralraum, Blutflecken an den Stirnlappen und an den kleinen Gefäßen der Pia mater. Starkes Ödem des Gehirns. Schädelbasis und Sinus ohne Besonderheiten. Normale Gefäße an der Hirnbasis, Blutflecke an den Rändern der Schläfellen. Ventrikel, Plexus chorioideus, große Ganglien, Zirbeldrüse ohne Besonderheiten.

Thorax: starke Blässe der Muskeln, auffällige Zartheit des Sternums und der Rippen. Thymus geschwunden. Leichte Vergrößerung der Schilddrüse. Lymphatische Organe des Pharynx und der Mundhöhle ohne Besonderheiten. In den Pleurahöhlen hellgelbe klare Flüssigkeit, Lungen frei, die Ränder der rechten gebläht, mit atelektatischen Lobuli, einem größeren grauen Knoten im Oberlappen und mehreren kleineren. Links nur Emphysem, Atelektase, kleine Knoten an der Spitze, Hypostase des Unterlappens. Herzbeutelflüssigkeit vermehrt, klar. Herz klein, konzentrische Hypertrophie links, Muskel und Klappen intakt, Hypoplasie der großen Gefäße.

Abdomen: leicht getrübbte, seröse Flüssigkeit bei normalem Bauchfell, gallertige Umwandlung des Bindegewebes im großen Netz. Die Milz ist aufs Fünffache vergrößert, die Leber hypertrophisch, die Mesenterialdrüsen stark hyperplastisch, ebenso die retroperitonealen, die am Pankreaskopf, an der Leberpforte. Einige Drüsen haben weißliche Knötchen mit verkästem Zentrum.

Die Milz ist mit den Nachbarorganen verwachsen, die Kapsel ist stark gefaltet und verdickt, die Schnittfläche zeigt graubraune Farbe und alle Zeichen der amyloiden Degeneration; die Leber hat eine glatte Kapsel mit kleinen Flecken einer Perihepatitis, die Farbe ist weinrot, auf dem Durchschnitt sieht man einige verfettete Stellen, aber keine leukämischen Infiltrate.

Die Nieren haben normale Größe, das perirenale Bindegewebe ist ganz in gallertiges Gewebe umgewandelt. Die fibröse Kapsel ist verdickt, die Renculifurchen sind deutlich, die Konsistenz ist vermehrt, es sind alle Zeichen einer Nephritis chronica mit amyloider Degeneration vorhanden.

Das Pankreas ist härter als normal, infolge Vermehrung des Bindegewebes, die Ovarien ebenfalls; Nebennieren normal, Uterus etwas atrophisch, im Duodenum sitzt ein kleines Geschwür mit starker Pigmentablagerung.

Das Knochenmark des Humerus und Femur ist etwas härter, rosagrau, sieht ganz so aus wie beim wachsenden Knochen. Die Knochenhöhle ist etwas erweitert infolge zentraler Osteoporose.

**Anatomische Diagnose:** Lungen- und vielleicht auch Darmtuberkulose. Myeloide Leukämie mit Amyloid der Milz und Nieren. Chronische Nierenentzündung.

**Mikroskopische Untersuchung:** Blut- und Lymphgefäßsystem und Blut. Im Knochenmark in den platten Knochen wie in den Röhrenknochen, in den Epi- und Diaphysen: überall bestehen sehr wesentliche Veränderungen, schon bei schwacher Vergrößerung sieht man nicht mehr das normale Fettmark, sondern ein mehr dichtetes Mark infolge Vermehrung der Zellen, milzähnlich sieht das Mark aus, die Blutfüllung ist hochgradig im Gewebe frei wie in den Gefäßen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man deutlich (Taf. III, Fig. 1) als Grund des veränderten Aussehens eine starke Vermehrung der Markzellen, viele Kernteilungen sind an ihnen zu erkennen, die Vermehrung der verschiedenen Zellarten ist eine ungleiche. Die unreifen Formen der hämoglobinhaltigen Zellen (Normoblasten, Mutterzellen zweiter Generation) sind reichlich vorhanden, ebenso einige große Uninukleäre mit basophilem Protoplasma, nach ihrer Gestalt und Färbbarkeit muß man sie für embryonale Megaloblasten oder, nach Engel, für Mutterzellen erster Generation halten oder, nach Pappenheim, für junge Megaloblasten, primitive Zellen, die noch nicht ganz ausdifferenziert sind, sie sind fast pathognomonisch für die perniziöse Anämie und zeigen stets eine Rückkehr zum embryonalen Zustand an; dabei bestehen dann schwere Störungen der Funktion der roten Blutkörperchen.

Auch rote Blutkörperchen von verschiedener Größe finden sich, vom Myelozyten bis zu einer kleiner Blutplättchen, in Chromsäure fixiert nehmen sie in Schnittpräparaten stärker die gelbe Farbe bei Orangefärbung an als die Erythrozyten, sie müssen wohl als überchromierte Makro- und Mikrozyten (Taf. III, Fig. 1 m, n) erklärt werden.

In der myeloiden Reihe zeigen die Myeloblasten eine Vermehrung, auch die Promyelozyten, von denen sich viele im Zustande der Umwandlung befinden. Noch mehr als diese sind die azidophilen Myelozyten vermehrt, einige derselben haben einen dichten, hyperchromierten Kern (lymphogene Myelozyten), andere einen hellen, bläschenförmigen (myelogene Myelozyten), einige mit Granulationen, die sich mit Eosin oder Erythrosin färben, andere mit Granulationen, die Orange annehmen; die neutrophilen Myelozyten sind spärlich, die basophilen selten. Ebenfalls sehr selten sind die multinukleären, besonders die metabasophilen (Mastzellen), von denen mit Mühe einige zu entdecken sind.

Ziemlich spärlich sind einige Zellen der lymphoiden Reihe (Lympholeukozyten, Leukolymphozyten, Plasmazellen), es ist aber nicht schwer, an verschiedenen Stellen Haufen von kleinen Lymphozyten zu finden, 3, 4 nebeneinander, fast gänzlich fehlen dagegen die Mega- und Polykariozyten.

Alle diese Zellen liegen auf einem zarten Bindegewebsnetz mit regelmäßigen Maschen, ähnlich dem des normalen Knochenmarkes, reich an Gefäßen mit fast ausnahmslos verdickten Wandungen.

Inmitten des Markzylinders sind häufig kleine Knochenlamellen zu finden, das Knochenskelett des Körpers zeigt im übrigen keine Veränderungen, keine myeloischen Infiltrationen, auch nicht am Ansatz der Rippen ans Brustbein, auch Periost und parostales Gewebe sind intakt.

Milz (Taf. III, Fig. 2): Die Vergrößerung wird durch verschiedene Veränderungen zuwege gebracht: es besteht eine Verdickung des interstitiellen Gewebes, Perisplenitis mit hyaliner Degeneration des Bindegewebes, starke Zyanose, beträchtliche Hyperplasie der Pulpastränge mit mäßiger Erweiterung der Sinus. Von der Kapsel gehen dicke Züge ins Innere, in denen die großen Gefäße eingebettet sind. Sie sind von einer Intimaverdickung betroffen, das Lumen infolgedessen



stark verengert, die Wand verdickt. Häufig liegen Haufen großer Pigmentschollen in diesen Strängen, das Pigment ist amorph, gelbbraun, stammt vom Blut ab, in kleineren Mengen findet es sich auch in der Pulpa, es gibt alle Reaktionen des Hämosiderins. Auch das *Pigrische* Netz, das von den Trabekeln abgeht, zeigt etwas verdickte Stränge, an einigen Stellen besteht eine Neigung zur *Adenia fibrosa*, aber alle andern Zeichen derselben fehlen, die *Malpighischen* Körperchen, von denen die *Adenie* meist ihren Ursprung nimmt, sind spärlich, ihr Retikulum ist normal, sie sind klein, an einigen Stellen ganz verschwunden.

Die *Billroth'schen* Säulen, stark hyperplastisch und hyperämisch, und die erweiterten Sinus und Bluträume — an einigen Stellen unter der Kapsel ist das ganze Gewebe in dreieckiger Form ähnlich kleinen hämorrhagischen Infarkten von Blut vollgestopft — zeigen noch Spuren alten myeloiden Gewebes unter der Form von Myeloblasten- oder Myelozytenstreifen mit vielen Polykariozyten, welche, häufiger in den tieferen Teilen, an der Oberfläche seltener sind, wohl infolge der Einwirkung der X-Strahlen auf die entsprechenden Hautfalten. Die bindegewebige Umwandlung hat die Oberhand gewonnen, daneben finden sich große Mengen embryonaler Zellen, Fibroblasten, viele Plasmazellen, Epithelzellen usw., zwischen ihnen sind die lymphoiden Zellen und noch mehr die myeloiden fast vollständig verschwunden, nur noch zytolytische und karyorektische Reste sind übrig geblieben.

Es handelt sich also um eine Milz mit chronischer Induration, wie man sie nur nach langdauernder Leukämie antrifft. Sehr wahrscheinlich sind die vorzeitigen Umwandlungen auf die Einwirkung der Röntgenbestrahlung zurückzuführen, sie stehen im Widerspruch zu dem Zustande des Knochenmarks und der Lymphdrüsen. Das würde auch die stärkeren Veränderungen der oberflächlichen Teile erklären, die mit der Behandlung auf die Haut mehr in Berührung gekommen sind.

Es soll hier daran erinnert werden, daß die Tuberkulosegifte bei chronischer Einwirkung eine entschieden sklerosierende Wirkung haben und der Milz ein Aussehen verleihen können, das dem vorliegenden ganz gleich ist. Aber dort ist die sklerosierende Wirkung ganz allgemein, an verschiedenen Organen zu sehen, am besten an der Leber, aber auch an allen hämatopoetischen Organen — am besten am Knochenmark (*Josué*) —, während hier die isolierten Milzveränderungen wahrscheinlich auf die lokale langdauernde Röntgenbestrahlung zurückzuführen sind.

Lymphdrüsen: alle sind vergrößert und in myeloider Umwandlung, welche so weite Verbreitung hat, daß das normale lymphoide Gewebe fast ganz verschwindet. In den kleineren Drüsen von Kleinbohn- bis Erbsengröße ist das lymphoide Gewebe noch erhalten, unter der gewöhnlich von Rundzellen leicht durchsetzten Kapsel finden sich viele Lymphknötchen, leicht atrophisch und aufgelöst, ohne Keimzentrum und ein wenig von myeloiden Zellen infiltriert, andere kleine Lymphknötchen liegen in der Marksubstanz, sie haben rundliche Gestalt, ihre Sinus sind schon mit myeloiden Zellen gefüllt.

In diesen Drüsen (Taf. III, Fig. 3) kann gut die myeloide Umwandlung verfolgt werden, durch Metaplasie scheint das nicht anzugehen, in den subkapsularen und an Gefäßen liegenden fehlt jede Andeutung davon, vielmehr geht es durch lokale Umbildung der ursprünglichen Endothelzellen vor sich, welche in Zellen der myeloiden Reihe verändert werden, ebenso wie es in der embryonalen Periode der Blutbildung geschieht. Von den etwas erweiterten Sinus lymphatici des Marks stoßen sich in großer Zahl die Endothelzellen ab, runden sich und nehmen verschiedene Gestalt an, blähen sich auf, haben Vakuolen in ihrem meist azidophilen Protoplasma, degenerieren oder werden multinukleär mit festerem Protoplasma (Endothelioid- oder Epithelioidzellen, kleine Polykariozyten). Weniger häufig ist die Umwandlung in Lymphoblasten und Myeloblasten (*Nägeli*) mit großem hellen Kern mit 2, 3 Kernkörperchen und feinem basophilen Protoplasmahof, der azidophil reagiert, Körnchen enthält (Myelozyten), sogar der Zustand der Reife (multinukleärer) wird erreicht.

Die von den Sinus ausgehende myeloide Wucherung befällt primär das Zentrum der Drüse, zerstört die lymphoide Struktur und dringt sekundär bis zur Rinde, wo sie die *Noduli lymphatici* befällt und bedrängt, sie zum Schwinden bringt. Die wenigen kleinen lymphoiden übrig gebliebenen Stellen in den lymphatischen Drüsen sind am besten noch längs der bindegewebigen Trabekel zu finden (Taf. III, Fig. 3).

Auch Herde hyaliner und käsiger Degeneration kann man bisweilen in den Drüsen sehen, sie entstehen eher durch Umwandlung der myeloiden Zellen als durch tuberkulöse oder phthiseogene Prozesse, von denen hier keine Spur vorhanden ist.

Nur in einigen Mediastinaldrüsen sind unzweifelhafte tuberkulöse Veränderungen zu erkennen.

Unter den Zellen der myeloiden Reihe herrschen neben zahlreichen Lymphoblasten und Myeloblasten die neutrophilen Myelozyten vor, auch die azidophilen sind reichlich vorhanden, die basophilen aber selten. Wie im Mark herrscht auch hier starke Hyperämie mit zahlreichen Megalo- und Normoblasten, aber auch viele reife Leukozyten (Granulozyten), vorzugsweise neutrophile, sind vorhanden. Andererseits sieht man viele Makrophagen, die ihre Tätigkeit besonders gegen die roten Blutkörperchen richten, häufig kann man Blutpigment als Rest der Zerstörung in ihnen finden.

Das lymphoide Gewebe des Digestions- und Respirationskanals zeigt keine bemerkenswerten Veränderungen, auch die Tonsillen sind trotz geringer Hyperplasie ebenso wie einige Darmfollikel frei von myeloider Umwandlung.

Lungen: Die schon makroskopisch sichtbaren kleinen Knoten erweisen sich als tuberkulöser Art, zum Teil schon in vorgeschrittener Verkäsung mit einigen noch wohl erhaltenen Riesenzellen. Spärliche Bazillenansammlungen konnten mit spezifischer Färbung gefunden werden, besser noch nach Aufhellung des Gewebes durch Antiformin, auch andere gewöhnliche Bakterien waren vorhanden. Um die tuberkulösen Herde waren leichte reaktive Entzündungen entstanden, sonst ist die Lunge in fast normalem Zustande, nur an den Alveolarsepten liegt Pigment und ein leichter Bronchialkatarrh ist vorhanden.

Schilddrüse: Die Follikel sind erweitert, mit Kolloid gefüllt wie beim Kolloidkropf, das Epithel ist etwas atrophisch infolge der Erweiterung, hier und da besteht eine kleinzellige Infiltration und leichte Gefäßfüllung. Die Nebenschilddrüsen sind etwas vergrößert.

Das Herz und die Muskulatur sind anämisch und atrophisch, in ihnen ist eine mäßige Hyperämie des interstitiellen Bindegewebes zu sehen, die Querstreifung ist an vielen Stellen geschwunden, an wenigen Punkten ist das Gewebe von Rundzellen infiltriert; im Herzen sehr selten, finden sich diese eine interstitielle Myositis anzeigenden Herde sehr ausgeprägt in andern Muskeln, z. B. am Hals.

Die Stauung in der Leber ist beträchtlich, die Venen sind erweitert und gefüllt, die intra-lobulären Kapillaren ebenfalls, sie bedingen eine Atrophie und fettige Degeneration der Leberzellen, wie in der zweiten Phase des ersten Stadiums bei der Muskatnußleber. In den erweiterten Kapillaren liegen viele myeloide Zellen, auch kleine Anhäufungen solcher Zellen finden sich, sie erreichen selten die Größe und Bedeutung echter Myelome, wie man sie im perilobulären Bindegewebe sonst findet. Die *G l i s s o n* sche Kapsel ist nur leicht verdickt, die Leberkapsel außen dagegen stark, die zu- und abführenden Gefäße haben verdickte Wände infolge chronischer Entzündung, aber an keiner Stelle ist die Wand infiltriert oder unterbrochen.

Pankreas: geringer Grad chronischer parenchymatöser Entzündung, die Sekretion nach außen zeigt ebensowenig Abweichungen wie die Drüse selbst. Dagegen sind die *L a n g e r h a n s* sehen Inseln etwas vermehrt, einige vergrößert, wieder andere sehr klein, viele deformiert und mit lymphoiden Zellen infiltriert, auf kurze Strecken hin, zwischen den normalen Drüsenläppchen der Umgebung.

Nieren: verschiedene Veränderungen sind vorhanden. Besonders auffällig ist die starke Zyanose, alle Gefäße sind gefüllt, am meisten die der Rinde, Infiltrate bestehen nicht. Zeichen

chronischer Entzündung sind deutlich, das Bindegewebe ist an sich schon hyperplastisch, ebenso parenchymatöser, das Epithel in den Kanälchen stark geschädigt, am meisten die *Heidenhain'schen* Stäbchensäume.

Nebennieren: verdickt, ein mäßiger Grad parenchymatöser subakuter Entzündung ist vorhanden mit leichter Hypertrophie des Marks, wo sich kleine Rundzellenhaufen finden, besonders an der Grenze beider Zonen.

Ovarium: vollständig fibrös umgewandelt, nur noch mit wenigen Follikeln im Degenerationszustand.

Gehirn und Nervensystem: außer einer starken Anämie ohne Besonderheiten.

Darm: keine Abnormität, außer geringer lymphoider Schwellung an einigen Noduli. Auf dem Duodenalgeschwür sind Spuren der tuberkulösen Entzündung und einige Tuberkelbazillen zu finden, aber nicht die spezifischen Schläuche der phthisiogenen Mikroben von *Schroën*.

Blutgefäßsystem. Aorta und große Gefäße ohne Veränderungen, die Blutgefäße im Parenchym der drüsigen Organe verdickt, besonders in der Milz, Nieren, Leber, weniger in den andern Organen, meist ist die Media und Adventitia von einem chronisch entzündlichen Prozeß befallen. Die Intima blieb fast unberührt, das Lumen daher weit, außer in der Milz, wo die Verengung der dickwandigen Gefäße auffällig ist. An keiner Stelle ist eine Infiltration der Wand mit myeloiden Zellen zu sehen, auch keine Kontinuitätstrennung, welche das Eindringen von Gewebszellen ins Blut gestatten könnte.

Haut: ziemlich fein, an den Stellen, welche durch die Röntgenstrahlen bräunlich gefärbt waren, bestehen schwere Schädigungen der Epidermis und der Kutis. In der Epidermis ist das *Rete Malpighi* atrophisch, die Zahl der Papillen ist vermindert, das Stratum lucidum und granulosum ist verschwunden, das Stratum corneum ist verdickt, an Stelle des Stratum germinale ist ein Streifen von Zellen zu finden, die mit braungelbem Pigment gefüllt sind. In der Kutis sind die Drüsen verschwunden, die elastischen Fasern sind verdickt, die Gefäßwände ebenso, um sie herum liegen Haufen embryonaler Zellen und spärliches Schleimgewebe, welches vielleicht Regenerationsversuche von seiten der Binde substanz andeutet.

Parasitologische Untersuchung. Zur Feststellung der Ätiologie der Krankheit wurden genaue bakterioskopische, bakteriologische und experimentelle Untersuchungen ausgeführt. Die Untersuchungen auf Bakterien im Blut und in Geweben wurden nach den verschiedenen Methoden ausgeführt: mit Eosin-Methylenblau, Giemsa und May-Grünwald-Giemsa für die Bakterien, Silberimprägnierung nach *Levaditi* und *Bertarelli-Volpino*, mit chinesischer Tusche für die Spirochäten, mit der Färbung von *Ehrlich* und *Ziehl-Neelsen* für die Tuberkelbazillen, nach der Methode von *Weiß* (*Münch. med. Wschr.* 1909, S. 442) für die granulierten Formen von *Fränkel* und *Much*, mit *Ehrlich's* Triazid, Methylgrün-Pyronin von *Pappenheim* usw., es war nichts von Parasiten zu finden, weder die von *Löwit* und *Auer*, noch die Spirochäten von *Pröschner* und *White*, von einigen Forschern für die spezifischen Leukämieerreger gehalten, noch die *Much'schen* granulierten Bazillen, auch nicht die *Schaudinn'sche* Spirochäte. Nur in Schnitten durch die Lunge, am besten nach Aufhellung des Gewebes mit Antiformin, fanden sich *Koch'sche* Tuberkelbazillen.

Kulturen aus Blut, Emulsionen von Knochenmark und Lymphdrüsen gaben auf verschiedenen Nährböden nur hin und wieder Colibazillen oder andere gewöhnliche Fäulnisbakterien, die sicher von außen oder postmortal an die Präparate herangekommen waren.

### III.

Daß der vorliegende Fall zur Leukämie zu zählen ist, unterliegt keinem Zweifel. Es finden sich hämatologisch und histopathologisch die Hauptzeichen der Krank-

heit, die absolute Vermehrung der Leukozyten mit der Myeloblasten- und Myelozytenveränderung der blutbildenden Organe und des Blutes, andererseits sind auch die Zeichen der perniziösen Anämie vorhanden, Megaloblasten und Megalozyten mit Hämosiderosis der Organe und relative Leukozytose, Poikilozytose, Anisozytämie usw.

Ich selbst habe das Blut während des Lebens nicht untersucht, ich kann daher nicht angeben — es ergibt sich das auch nicht aus dem Krankenjournal —, ob kleine und große rote Blutkörperchen vorhanden waren. Diese setzen die Makro- und Mikrozytämie zusammen (Anisochromämie), welcher die Erhöhung des Färbeindex zugeschrieben wird: nach der gegenwärtig geltenden Anschauung ist das das pathognomonische Symptom der perniziösen Anämie.

Die Anwesenheit verschiedener Makro- und Mikrozyten im Knochenmark, welche mit Anilinfarben eine von den gewöhnlichen Erythrozyten verschiedene Färbung annehmen (Taf. III, Fig. 1 m und n) und welche sicher als hyperchromische rote Blutkörperchen erklärt werden müssen, veranlaßt zur Annahme, daß im Beginn der Krankheit auch im kreisenden Blut Anisochromämie mit Vermehrung des Färbeindex vorhanden sein konnte; in letzter Zeit war er durch den raschen Zerfall des ganzen Körpers sehr stark vermindert. Auch ohne Vermehrung des Färbeindex besteht wegen des Vorhandenseins der übrigen Symptome kein Zweifel an der Diagnose der perniziösen Anämie. Ob sie zuerst da war und das klinische Krankheitsbild beherrschte oder die Leukämie, kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden.

Man kann nur feststellen, daß die Veränderungen der Leukozytenreihe viel deutlicher und verbreiteter sind als die der roten Blutkörperchen. Hämatologisch und noch mehr histologisch herrscht die Leukämie vor, so daß die Anämie fast ganz zugedeckt wird.

Mit Sicherheit darf trotzdem nicht die Leukämie als das primäre Leiden angesehen werden, wahrscheinlich ist vielmehr die Ursache für die Veränderung der weißen und roten Blutkörperchen dieselbe, und die Umwandlung der verschiedenen Blutlymphzellen setzte vielleicht zur selben Zeit ein.

Die exakte Untersuchung der pathologischen Anatomie im Verein mit der klinischen Blutfärbung ergibt als wirkliche Krankheitsunterlage: eine starke atypische oder metaplastische Hyperplasie der Blutlymphzellen des Knochenmarks, der Milz und der Lymphdrüsen mit sekundärer Lokalisation in der Leber usw. und leukämischer Blutveränderung.

Analog den neueren Übersichten (Banti, Menetrier, Pappenheim usw.) nehmen wir für die Leukämie als wesentlich an: eine myeloische Hyperplasie (Myeloadenie, Myelomatosis, maligne myeloische Hyperplasie) oder eine lymphoide Hyperplasie (Lymphoadenie, Lymphomatosis, maligne lymphoide Hyperplasie), es kann dabei eine echte Leukämie (myeloische oder lymphoide Leukämie), eine Aleukämie (myeloische oder lymphoide Pseudoleukämie) oder

eine Färbung der Zellen (Chloroma myeloides oder lymphaticum) vorhanden sein; für die Leukämie sind dieselben Formen zuzulassen.

Wie ich schon in einer andern Blutarbeit auseinandergesetzt habe (S. 264, 268, 389, 572), muß auch die Leukämie als der Ausdruck einer myeloischen oder lymphoiden Umwandlung der hämopoetischen Organe betrachtet werden, welche von einer embryonalen Veränderung der roten Blutkörperchen begleitet ist.

Die Lympho- und Myeloadenie, Lympho- und Myelomatosis oder besser nach neuerer Bezeichnung, um Verwechslungen zu vermeiden, die Lymphose und die Myelose können mit aleukämischen oder leukämischen, mit leukanämischen oder chloromatösen Symptomen verlaufen, je nach der qualitativen und quantitativen Veränderung der weißen Blutkörperchen, nach der Pigmentbildung, nach dem Hinzutreten von Umwandlungen der roten Blutkörperchen.

Jetzt muß man die Leukämie und die Leukanämie nicht als zwei für sich bestehende scharf umgrenzte Krankheiten ansehen, sondern als Symptome der Leukämie, als Ausdruck einer lymphoiden, myeloischen Umwandlung oder Veränderung der weißen und roten Blutkörperchen in den hämopoetischen Organen.

Wenn man nun annimmt, daß die Leukämie hervorgerufen wird durch eine besondere, von dem Blut und den blutbildenden Organen ausgehende Wirkung, analog der perniziösen Anämie, so kann man auch als Ursache die gleichen wie für die akute Leukämie neuerdings gefundenen ätiologischen Momente ansehen.

Nach den neuesten Untersuchungen von Sternberg und meinen eigenen Ausführungen in der schon erwähnten Arbeit ist die Leukämie nicht als eine besondere Krankheit zu betrachten, sondern nur als eine Veränderung, die durch die Einwirkung auf die Blut- und Lymphgewebe hervorgerufen wird. Verschiedene besonders virulente Infektionen, meist septikämischer Art, sind dafür verantwortlich (Millard und Girode, Fränkel, Morawitz, Hirschfeld und Kotho, Sternberg usw.).

Wie ich des längeren auseinandergesetzt habe, darf man nicht mit Fabian, Erb, Ziegler usw. annehmen, daß die schwere septikämische Infektion, die Tuberkulose oder eine andere Krankheit sekundär zu einer leukämischen latenten präexistierenden Veränderung hinzukommen, weil vor der Entstehung der Hauptkrankheit, welche manchmal jahrelang gedauert hat, das Blut im größten Teil der Fälle vollständig normal war.

Man muß der Ansicht Sternbergs beitreten, daß die leukämischen Veränderungen infolge besonderer Virulenz der Parasiten da sind, obwohl eine gleiche Virulenz auch bei gewöhnlicher Septikämie vorhanden sein kann, bei welcher spezifische Blutveränderungen gewöhnlich nicht angetroffen werden. Auch scheint es nicht sicher bewiesen zu sein, daß die verschiedenen bei der akuten Leukämie gefundenen Mikroorganismen immer mit einer besonderen metaplastischen und

hämolytischen Wirkung auf die blut- und lymphebereitenden Organe und das Blut ausgestattet seien, obwohl Sternberg leukämische Veränderungen bei Versuchstieren durch Injektion eines hochvirulenten Streptokokkus erzeugen konnte, den er von zwei mit akuter Leukämie erkrankten Personen isoliert hatte.

Mit Annahme einer besonderen Wirkung der verschiedenen Parasiten und deren Gifte oder, wie ich lieber glauben möchte, einer besonderen Prädisposition des kranken Körpers oder noch wahrscheinlicher mit beiden Momenten, darf man gleichwohl nicht die innigen Beziehungen verkennen, die zwischen den verschiedenen oben erwähnten Ursachen und den Symptomen der Leukämie und Leukanämie bestehen.

„Wenn man eine hinreichende Ursache für eine Erscheinung entdeckt hat, soll man nicht nach einer andern suchen, da es absurd wäre, überflüssige Ursachen bestehen zu lassen“, sagt Murri. Es ist Grundsatz einer guten Klinik, zur Erklärung der Krankheitssymptome keine weiteren dunklen und unbekannten Ursachen herbeizuziehen, wenn man deutliche und wohldefinierte vor Augen hat. So haben auch Labbè und Lafont nicht angestanden, ihren Fall von perniziöser Anämie der Tuberkulose zuzuzählen, die bei der Sektion als weit im Körper verbreitet erkannt werden konnte.

Trotzdem in den Fällen von akuter Leukämie (Coley und Ewing, Hirschfeld usw.) gleichzeitig eine große Menge Tuberkelbazillen und dazu Plasmazelleninfiltrate und verkäste Herde, Zeichen der tuberkulösen Prozesse, vorhanden waren, sind die Forscher mehr geneigt, einfache und nebeneinander liegende Krankheiten anzunehmen als Abhängigkeitsbeziehungen zwischen beiden Krankheiten.

Nach dem jetzigen Stande der Wissenschaft ist nicht zu verkennen, daß die Tuberkulose und andere akute und chronische Infektionen den Körper für die Entwicklung einer Leukämie oder Leukanämie besonders empfänglich machen können, oder diese Blutkrankheiten treten einfach daneben auf; möglicherweise hängen die Blutveränderungen direkt von den Infektionen ab.

Eine sichere Beweisführung der Annahme von der parasitären Natur der leukanämischen Veränderungen des Blutes, die bei dazu prädisponierten Menschen auftreten, ist augenblicklich nicht möglich, aber aus den vielen über dieses Thema veröffentlichten Arbeiten lassen sich zur Unterstützung der Annahme viele verschiedene Belege beibringen:

a) Die histologischen Untersuchungen. Sie haben sichergestellt, daß die Leukämie, die Leukanämie und die Sarkomatose des hämopoetischen Systems gewöhnlich Personen mit lymphatischer oder myeloider Konstitution bevorzugt, bei denen eine starke Hyperplasie der Lymphdrüsen vorhanden ist neben einer verringerten Blutstärke, großer Erschöpfung des Nervensystems, Schwäche

der Muskulatur und anderer Organe (De Giovanni, Siccardi) und Skelettabnormitäten.

In meinem Falle war die lymphatische Konstitution deutlich ausgeprägt, ebenso die Hypoplasie des Knochensystems und vielleicht auch des Knochenmarks.

b) Die klinischen Beobachtungen. Ziemlich zahlreiche Fälle zeigen, daß chronische Infektionen (Syphilis, Tuberkulose usw.), Diathesen (Diabetes — Hansen), Vergiftungen (Kupfer — Pollack) selten das Blutbild der Leukämie vortäuschen können, deswegen muß bei der großen Zahl genannter Infektionen und Intoxikationen eine besondere Prädisposition der hämopoetischen Organe bei den betreffenden Personen angenommen werden.

c) Experimentelle Untersuchungen. Ludke gelang es, bei Tieren das Bild der Leukämie durch wiederholte kleine Injektionen virulenter Strepto- und Staphylokokken in die Venen hervorzurufen, aber nur, wenn er vorher die Tätigkeit der hämopoetischen Organe in verschiedener Weise geschwächt hatte. Bei der Schwächung spielen vielleicht die starken Traumen eine Rolle durch Einwirkung auf die Knochen, als Ursache für die Leukämie ist schon öfters ein starkes Trauma angesehen worden, wenn darauf die im Körper latent verweilenden oder jetzt erst eingeführten Parasiten ihre Tätigkeit entfalten und wirken können.

d) Mikroskopische Untersuchungen. Ziegler und andere fanden, daß bei der Leukämie, Pseudoleukämie usw. die Gewebe nicht eine echte regenerative Hyperplasie dem Eindringen der Krankheit entgegenstellen, welche in dieser Hinsicht ähnlich wie die Geschwülste verläuft. Wenn man die parasitäre Theorie der Geschwülste gelten läßt, kann man auch da nur eine vorausgehende Schwächung des betreffenden Organs für die besondere schädigende Wirkung durch den fremden Organismus annehmen.

e) Überlegungen. Es ist zu beachten, während sehr schwere, aber wenig verschiedene und tiefgreifende Veränderungen in den hämopoetischen Organen durch sicher spezifische Parasiten (z. B. Leishmanische Körper) hervorgerufen werden, im Gegensatz hierzu bringen weniger schwere, aber mehr verschiedene und tiefere Veränderungen die gewöhnlichen toxisch-infektiösen Reize, wie die Syphilis, Tuberkulose, Rachitis, Kolibazilleninfektion usw. wie bei der pseudoleukämischen Anämie von Cardarelli-Jacksch.

f) Das Fehlen eines Übergehens von der Mutter auf den Fötus. Das steht im Gegensatz zu den durch Mikroben und Protozoen hervorgerufenen Krankheiten. Bei der Leukämie bleibt der Fötus immer gesund und bisweilen (Melnikow und Tzomakion) in gutem Ernährungszustande (3700 g). Wenn er abstirbt in akuten Fällen zusammen mit der Mutter (Greene, Hilbert, Bostetter usw.), so geschieht das allein infolge der schweren Erkrankung der Mutter.

Ich will nicht behaupten, daß die verschiedenen angeführten Gründe absolut für den Beweis der spezifischen parasitären Herkunft der Leukanämie und Leukämie ausreichen; ich bin der Ansicht, daß nicht alle Fälle dieser Krankheiten mit der parasitären Theorie zu erklären sind.

Die verschiedenen spezifischen Parasiten der Leukämie, die von Löwit und Auer, lasse ich ganz beiseite, ebenso die von Pröschner und White beschriebenen Spirochäten, die andere Forscher ebenso wie ich als Kunstprodukte oder Irrtümer der Erklärung angesehen haben. Aber auch die Experimente zur Erzeugung der Leukämie bei Tieren können keinen großen Wert beanspruchen (bei Hühnern, Mäusen usw.), denn häufig ist bei ihnen die Leukämie spontan vorhanden, und außerdem kann man sie nur durch Saponin- (Pappenheim, Isaak usw.) oder Einspritzung gewöhnlicher Bakterien erzeugen, vorausgesetzt, daß vorher die Lebenstätigkeit der hämopoetischen Organe herabgesetzt war (Ludke).

Die vielen in verschiedener Weise angestellten Experimente Ludkes sowie meine eigenen Untersuchungen führen mich immer mehr zu der Annahme, daß in der Ätiologie der Leukämie und Leukanämie verschiedene toxische und bakterielle Momente maßgebend sind, ohne daß ein spezifischer Erreger vorhanden ist, und daß die Wirkung nur bei kongenitaler oder erworbener Prädisposition zustande kommt.

Man könnte also die Verschiedenheit der bei der Leukämie gefundenen Mikroorganismen in ungezwungener Weise erklären (Streptokokken — Maffucci, Eppstein usw., Mikrokokken — Majocchi und Piccinini, Pneumobazillen — Bianchi, Staphylokokken — Hewelka, Roux, Lannois, Kolibazillen — Holst, Tetrigenus — Angebaud, Allain, Kokkobazillen — Jousset usw. usw.).

Die häufige Verquickung mit andern Krankheiten — mit Tuberkulose (Robin, Baldin und Willder, Elsan und Graat, Hirschfeld und Tobias, Guyot usw.), mit Syphilis (Stuhl usw.), mit Malaria (Nabasso), mit Influenza und akutem Rheumatismus (Chandeloux), mit Maltafieber (Rauzier und Roger), mit chronischer Furunkulose (Gayet), mit akuter Angina, Otorrhöe (Render und Tribolet, Menetrier und Aubertin usw.) usw., welche vielleicht mehr als Begleiter sind und die wahre Prädisposition erst schaffen, das oft familiäre Vorkommen der Leukämie (Blandberg, Cameron, Senator, Casati usw.), die bei Verwandten mit gleichen Symptomen und sehr ähnlichen anatomischen Veränderungen auftritt, endlich auch die Wirkung eines Trauma, welches sicher in verschiedenen Fällen als Ausgang für die Erkrankung angesehen werden muß und nicht nur zufällig zu Beginn der Erkrankung stattfand: vielleicht bringt das Trauma die letzte Prädisposition des Körpers, der schon durch andere Krankheiten empfänglich gemacht ist, in den man die infektiösen Keime (Strepto- und Staphylo-



kokken usw.) einführen könnte, welche häufiger isoliert werden konnten bei infektiösen posttraumatischen Wunden und aus dem Blut solcher Kranken.

Um zusammenzufassen: keine der klinischen Beobachtungen sowie der bisher angestellten Versuche berechtigt die Hypothese einer spezifischen Infektion als sicher anzunehmen, weder für die Leukämie noch für die Leukanämie. Bei der experimentellen Erzeugung der Krankheit bei Tieren muß man sehr vorsichtig zu Werke gehen, weil die Tiere spontan an Leukämie erkrankt sein können. W i e z - k o w s k i hat im Pathologischen Institut der Universität Lemberg bei einem Huhn eine Leukämie künstlich erzeugen können dadurch, daß er 2 ccm von einem pleuritischen Exsudat eines jungen, an akuter Leukämie verstorbenen Mannes dem Tier einspritzte. Das Interesse für diesen Erfolg wird durch die weiteren Versuche verringert: die anderen intravenös mit Blut oder Lymphdrüsenemulsion geimpften Tiere blieben frei von der Krankheit. Nur ein mit Pleuraexsudat geimpftes Huhn erkrankte, aber erst nach 6 Wochen, etwas auffällig für eine akute Infektionskrankheit, die den Menschen rasch tötet und wie die spontane Leukämie bei Hühnern sehr häufig vorkommt.

Bei dem jetzigen Stande der Wissenschaft ist man noch weit entfernt, mit Sicherheit zu behaupten, viel eher darf man nur, wie schon gesagt, die Hypothese von der gewöhnlichen Infektion und Vergiftung, welche prädisponierte Personen trifft, annehmen.

3. Bei genauer Prüfung der Anamnese, der klinischen, anatomischen, histologischen und parasitologischen Beobachtungen muß in unserem Fall eine tuberkulöse, wahrscheinlich erbliche Infektion bei einem anatomisch exquisit prädisponierten Menschen angenommen werden. Sie hat jahrelang gedauert und dem Körper andauernd die stärksten Wirkungen der hämopoetischen Organe entzogen. Besonders ist das an dem atrophischen Knochenmark zu sehen, das wahrscheinlich auch schlecht funktioniert hat. Der fortgesetzte toxische Reiz hat das Knochenmark, das gesamte myeloide Gewebe, das in der Milz, den Lymphdrüsen und der Leber wenigstens teilweise latent vorhanden war, zur Hyperplasie gezwungen, späterhin zur Rückkehr in den fötalen Zustand; bei Fortsetzung der Einwirkung pathogenetischer Ursachen ging daraus ein direkt embryonaler Zustand hervor, der mit Megaloblasten und Myeloblasten in diesen Geweben, den Zeichen schwerer Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen, in Erscheinung trat.

Solche embryonale Hyperplasie des myeloiden Gewebes, die im Verlauf der Krankheit noch intensiver geworden war, befällt sofort auch das Blut, es zeigt sich das an der Megaloblasten- und Myeloblasten-Myelozytämie. Die schwere Funktionsstörung der roten und weißen Blutkörperchen in den hämopoetischen Organen muß sich dem Kliniker bemerkbar machen und ihn zur Diagnose „Leukanämie“ oder besser „leukanämische Anzeichen“ führen.

In welcher Art die tuberkulösen Gifte angreifen und zuerst eine embryonale Umwandlung der hämopoetischen Organe schaffen und in zweiter Linie den leuk-

anämischen Zustand erzeugen, ist jetzt nur mit den gewagtesten Hypothesen zu beantworten möglich.

Man darf jedoch nicht annehmen, daß die leukämische Invasion durch Einreißen der Gefäße hervorgerufen wird, weil dieser Befund, wie sich gezeigt hat, sehr selten ist oder überhaupt fehlt. Mit mehr Wahrscheinlichkeit muß man sich vorstellen, daß zu der Zeit, wenn die myeloide Hyperplasie ihre größte Ausdehnung erreicht hat, sie mit dem Einbrechen in die Blutbahn schon fertig ist, nachdem sie die Verteidigungskräfte (Repulsine) überwunden hatte. Oder sie war vielleicht durch besondere Substanzen mit positiver Chemotaxis (Attraxine) herbeigeführt, deren Bildung infolge besonderer Bedingungen sich zur Zeit unserer Kenntnis entzieht.

Es mag hier daran erinnert werden, daß die Annahme, die Leukämie entstehe durch Eindringen von Lymphom- oder Myelomzellen in den Blutkreislauf, indem die Gefäßwand durchsetzt wird (M o s s e, B e n d a) und das Endothel usuriert (B a n t i), nicht immer wirklich angetroffen wird; es gelingt nicht, die Fälle zu erklären, bei denen die Gefäßwandinfiltrate und Usuren selten sind, noch auch die Fälle von Pseudoleukämie, bei denen wiederum die perivasalen Lymphome und Myelome und die Gefäßdurchbrechung häufig und deutlich sind (vgl. meine Arbeit über „die Krankheiten des Blutes“).

Zweifellos besteht in den weit vorgerückten Stadien der Leukämie — in welchen die Gefäßwände so wie so stark verändert und an vielen Stellen unterbrochen sind — ein fortwährender Austausch von Gewebeelementen, die in den Blutstrom übergehen und, nicht weniger deutlich, von Zellen, die vom Blut aus in die Gewebe gehen, so läßt sich die myeloische Umwandlung der Milz, Leber, Lymphdrüsen usw. erklären, die meist durch embolische Metastasen zustande kommt. Man darf aber nicht annehmen, daß im Anfangsstadium oder bei wenig vorgeschrittener Krankheit wirklich pathologische Wanddurchbrüche nötig sind, wo schon aus der Anatomie und Physiologie die zahllosen Durchlaßstellen der Gefäßwände bekannt sind. In den Lakunen der Milz und des Knochenmarks öffnen sie sich frei, dadurch gehen fortwährend beim Gesunden die normalen Zellen des Blutes in den Kreislauf über, und bei den anämischen Personen aus dem orthoplastischen Knochenmark auch die unreifen Zellen der roten und weißen Blutkörperchenreihen (Myelozyten, Erythroblasten).

Die Annahme N e u m a n n s, die Leukämie entstehe nur bei Verletzung des Knochenmarks, ist aufzugeben. Schon S e n a t o r, W o l f f, B a n t i, M a r t e l l i zeigten, daß dies nicht richtig ist. Anatomisch und normal physiologisch ist das Eindringen der Zellen hämopoetischer Organe ins Blut, ohne daß abnorme Gefäßverletzungen nötig wären. Das Blut kann sich gegen den Einbruch fremder Zellen gut wehren, auch gegen Geschwulstzellen, welche man in einigen Fällen innerhalb der Gefäße oder der wandfreien Lakunen gefunden hat. Für das Zustandekommen der Leukämie genügt nicht die atypische Hyperplasie der hämo-

poetischen Organe, sondern die neugebildeten Zellen müssen auch imstande sein, die Verteidigungskräfte des Blutes zu überwinden und in den Kreislauf hineinkommen.

Worin die Veränderung der Repulsivkraft des Blutes besteht, läßt sich heute nicht mit Sicherheit sagen.

Ausgehend von der alten Annahme *Ehrlichs*, daß im Blut positiv chemotaktische Kräfte zu den Zellen der hämopoetischen Organe vorhanden sind und in Erinnerung an die Experimente *Pröschers* — er erzeugte bei Kaninchen durch Einspritzen von Extrakt der *Taenia saginata* Eosinophilie, die bekanntlich bei Vorhandensein eines Bandwurms im Kreislauf gefunden wird — könnte es scheinen, als ob die anomalen Zellen direkt durch besondere positive Chemotaxis ins Blut hineingezogen würden.

Andrerseits kann an der starken Repulsivkraft des Blutes nicht gezweifelt werden, das normale Blut und in gewissen Fällen das der Sarkomatose des Blutgefäßsystems übt eine starke Abwehr gegen unreife und fremde Zellen aus.

Nur so können die schweren leukämischen Symptome leichter verstanden werden, welche, am meisten bei Chloromen, sehr schnell wenige Tage vor dem Tode auftreten: die starke Verminderung der im Blute kreisenden atypischen Zellen während der Röntgenbestrahlung, durch welche die Abwehrkraft des Blutes wahrscheinlich erhöht wird, die Hyperplasie hämopoetischer Organe wird so aufgehoben und die rasche und starke Proliferation, welche das Blut in kurzer Zeit bei der Strahlenbehandlung befällt, wenn die in ihrer Bildung begünstigten Abwehrstoffe verringert oder ganz erschöpft sind.

Die weißen Blutkörperchen gingen hier bei Behandlung mit Röntgenlicht, mit ultravioletten Strahlen usw. von 545 100 auf 5175 zurück, während die embryonale Umwandlung des Knochenmarks und der Lymphdrüsen sich blühend erhielt.

Nach *Bantis* Theorie müßte man hier annehmen, daß die Gefäßwände neugebildet wären und deswegen das weitere Eindringen abnormer Zellen in den Kreislauf hinderten. Logischer scheint die Annahme zu sein, daß unter der Einwirkung der Strahlenbehandlung im Blute chemotaktisch negative Körper (Repulsine?) gebildet werden, denen es gelingt, das Eindringen der so zahlreichen Zellen ins Blut zu verhindern, aber nicht die Leukozytenformel zu ändern und den leukämischen Zustand, der von der starken atypischen myeloiden Hyperplasie der hämopoetischen Organe abhängt.

Wenn nun auch nicht einige Fälle fehlen, bei denen unter der Strahlenbehandlung die Zahl der weißen Blutkörperchen verringert und die Leukozytenformel für längere Zeit zur normalen umgewandelt worden ist, so muß trotzdem jetzt die Radiotherapie noch für eine symptomatische Behandlung angesehen werden, welche dauernd den Zustand der hämopoetischen Organe nicht zu ändern vermag, also auf das eigentliche Wesen der Krankheit ohne Wirkung bleibt.

Mehr als von der Durchlässigkeit der Gefäßwände ist der leukämische Zustand abhängig

a) von der größeren Wirkung chemotaktisch positiver Stoffe (Attraxine); sie wirken anders als die Toxine bei Entzündungen, welche multinukleäre Leukozyten anziehen pflegen, auch wenn der Körper im Zustande der Leukämie mit einer großen Menge Lymphozyten oder Myelozyten überschwemmt ist;

b) von einer geringeren Wirkung chemotaktisch negativer Stoffe (Repulsine), ihnen kommt gewöhnlich bei normalem Verhalten die Kraft zu, das Eindringen unreifer Zellen aus den hämopoetischen Organen ins Blut zu verhindern.

Die kreisenden unreifen Zellen werden direkt oder durch Röntgenbestrahlung zerstört (Leukotoxine nach Klieneberger und Zöppritz), die Vermehrung atypischer Zellen durch Neubildung diastatischer Substanzen verhindert (Sternberg, Grawitz usw.). Die Strahlenbehandlung wirkt auch auf die Defensivkraft des Blutes gegen unreife und fremde Zellen;

c) von beiden Wirkungen zusammen.

4. Danach müßte man die Leukämie für eine atypische Reaktion der hämopoetischen Organe halten, bei welcher unreife Zellen in den Kreislauf eindringen, vielleicht vorzeitig herbeigeführt infolge von Bedürfnissen des Körpers, ähnlich wie es bei der Blutregeneration nach einfachen Anämien geschieht.

Aber ebenso, wie man heute nicht mehr einen genauen Unterschied zwischen orthoplastischem und metaplastischem Knochenmark und einer Hyperplasie mit embryonalem Typus machen kann, da alle Übergangsstadien angetroffen werden, ebensowenig wie man exakt zwischen einer einfachen orthoplastischen schweren Anämie und einer perniziösen Anämie von metaplastischem oder megaloblastischem Typus unterscheiden kann, da es hier dieselben Übergangsformen gibt: ähnlich verhält es sich mit der Leukämie und Leukanämie, denen sicher subakute Zustände vorausgehen, die sich ihrerseits mit Perioden einer Knochenmarksreizung fortsetzen, bei der es schwer ist, zu sagen, ob das Vorläufer eines schweren leukämischen oder leukanämischen Prozesses sind. Unglücklicherweise sind die der Leukämie und Leukanämie vorausgehenden Zustände noch anatomisch und klinisch fast unbekannt, wir können jetzt nur den ausgebildeten Krankheitszustand beobachten, wenn der Kampf der Toxine mit den Zellen fast beendet ist und der Körper schon jede Aussicht auf Sieg verloren hat.

Wahrscheinlich führt die Überzahl der Myelozyten und Megaloblasten der hämopoetischen Organe und des Blutes, die anfangs zu einer Überproduktion der Attraxine Veranlassung gaben, wohl um die Verteidigungsmittel der Organe zu vermehren, im weiteren Verlauf bei Fortbestehen der pathogenen Ursachen und bei Fortschreiten der myeloiden Metaplasie der Organe infolge Überschreitung der Abwehrstoffbildung zu einem Einbruch in den Blutkreislauf; dabei werden die Abwehrkräfte neutralisiert, und durch sich selbst wirken sie zum Schaden für den ganzen Körper.

Wenn man mit Sicherheit sagen könnte, wo die Leukozytosis aufhört und die Leukämie beginnt, wenn man bei dieser einen genauen Unterschied machen könnte zwischen der Myeloblasten-, Myelozyten-, Megaloblastenform mit ihren toxisch-infektiösen Wirkungen, welche die moderne Hämatologie für verschiedene Krankheitsformen festgestellt hat (Septikämie, Pocken, Leishmaniosis usw.), dann könnte man vielleicht das Bild der Leukämie und der Leukanämie als Formen für sich festlegen. Aber so lange als deren Anfangsstadium unbestimmt bleibt — und man muß mit der Mehrheit der Hämatologen annehmen, daß bei der Leukämie nicht so sehr eine starke Vermehrung der Leukozyten stattfindet als vielmehr die Leukozytenformel qualitativ verändert wird und permanent unreife Zellen im Blut auftreten —, so lange hat man die Pflicht, die Leukämie und Leukanämie als Ausdruck irgendwelcher qualitativer Änderungen der Leukozytenformel anzusehen, welche bei Andauer der Krankheitsursache sich gewöhnlich immer verschlechtert, aber im Anfangsstadium bei Nachlassen der Ursache auch wieder ganz verschwinden kann.

Daß diese Annahme sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, dazu führen die subleukämischen Zustände bei Pocken, bei Septikämie usw. und die leukanämischen der Anaemia pseudoleukaemica von Cardarelli-Jacksch, der Malaria (Zeri), der Tuberkulose (Ros eo), welche vollständig verschwinden, wenn die Krankheit einem guten Ausgang entgegengeht.

Daß das Bild der Leukämie und Leukanämie eine sekundäre Erscheinung im Verlauf einer Blutsarkomatose ist, das bezeugen klar die bestehenden aleukämischen Formen, die den leukämischen betreffs der histopathologischen Veränderungen und der Schwere des Krankheitsverlaufs gleichkommen, und die Möglichkeit einer Umwandlung einer leukämischen in eine aleukämische Formel und umgekehrt.

Bei einer deutlich leukämischen Form gelingt es sogar, dank der Strahlenbehandlung, eine starke Leukopenie zu erhalten, ohne indes in Wirklichkeit die Art der Krankheit und die Schwere des Leidens irgendwie zu ändern.

So konnte im vorliegenden Falle mit der Strahlenbehandlung die Milz als größerer Herd myeloider Hyperplasie ausgeschaltet werden, infolgedessen sank die Zahl der weißen Blutkörperchen sogar bis unter die normale, die Leukozytenformel erlitt in ihrem Wesen aber keine nennenswerte Veränderung, die Kranke fühlte auch keine Besserung. Im Gegenteil, bei der Leukozytenverminderung nahmen die Allgemeinbeschwerden zu, der Zustand verschlimmerte sich, der Tod trat rasch ein, gerade zu der Zeit, als die Heilung der Krankheit scheinbar zustande kam.

Aber man kann mit der sogenannten Heilung auch weniger weit gehen, und bisweilen erfolgt der Tod von selbst im natürlichen Verlauf des Leidens.

Die Hyperplasie der hämopoetischen Organe mit myeloider Umwandlung kann Schritt für Schritt bis zu dem Punkte eingeschränkt werden, daß sie ganz aufhört,

und an Stelle eines Knochenmark mit atypischer Funktion setzt man ein funktionsloses, aplastisches, Leukopenie mit geringerer Zahl granulierter Zellen ist vorhanden, der Verlauf ist ein viel schwererer und rascherer.

Wenn man die schon vorher auseinandergesetzten Gründe annimmt, so ist es auch möglich, die scheinbaren Widersprüche bei Behandlung Leukämischer mit Strahlen zu begreifen, nämlich daß der Zustand in dem Maße schlimmer wird, wie das Bild der Leukämie sich bessert, denn die Rückkehr zum fötalen Zustand der hämopoetischen Organe ist mehr als die spezifische Reaktion eines parasitären Reizes, sie ist vielleicht der Ausdruck eines hyperplastischen Abwehrprozesses des Organismus gegen toxisch-infektiöse chronische Reize, eines Prozesses, der bei langem Bestehen über das normale Bestreben, Abwehrstoffe zu bilden, hinausgeht und dadurch selbst schädlich wirkt.

Vielleicht treten ebenso wie bei Regeneration des Blutes, die den einfachen Anämien folgt, unreife Zellen der roten und weißen Körperchenreihe rasch in den Kreislauf, bevor sie noch Zeit hatten, sich vollständig zu entwickeln. Dasselbe geschieht bei der Blutsarkomatosi, bei langem Bestehen ist das metaplastische Knochenmark allein nicht imstande, die genügende Menge Zellen für die bedürftigen Organe zu produzieren, das ganze latente myeloide Gewebe steht auf (Milz, Lymphdrüsen usw.), zahlreiche rote und weiße Körperchen treten in den Kreislauf, welche teleologisch die Tätigkeit der hämopoetischen Organe erfüllen sollten, nur daß sie noch unreif sind und zu einer vollkommenen Tätigkeit ungeeignet.

Durch die Behandlung kann bei diesen Fällen ein hämopoetisches Organ ausgeschaltet werden. Das bedeutet aber nicht, daß ein Krankheitsherd zerstört und das Eindringen unreifer Zellen ins Blut verhindert wird, sondern vielmehr, daß der Organismus eines hyperplastischen Organs mit größerer Tätigkeit beraubt wird, welches, wenn auch voll von unreifen und nicht vollkommen differenzierten Zellen, in gewisser Weise für die Bedürfnisse des Haushalts sorgen konnte.

So kann auch die Tatsache erklärt werden, daß infolge der Röntgenbestrahlung eine chronische Myelozytenleukämie in eine akute Myeloblastenleukämie umgewandelt werden kann. Konnte im Anfang der Krankheit das Knochenmark und das myeloide Gewebe langsam den Organismus versorgen dadurch, daß etwas differenzierte Körperchen (Myelozyten) sehr reichlich produziert werden, so wurde nach therapeutischer Milzexstirpation das Knochenmark zur Überproduktion noch mehr gezwungen, es kam zur Entsendung embryonaler Elemente in den Kreislauf, die vollkommen unreif waren (Myeloblasten).

Die Strahlenbehandlung bringt in verschiedenen, meist chronischen Fällen eine wirkliche, wenn auch nicht immer andauernde Besserung (Verkleinerung des Milztumors, Veränderung bis zur Heilung der Leukozytenformel des Blutes, Besserung des Allgemeinbefindens usw.), sie muß mit großer Vorsicht und Überlegung angewendet werden, um nicht die Zerstörungsphase zu überschreiten und in eine

akute Myeloblastenerzeugung hineinzugeraten oder in die Leukopenie zurückzufallen, welche noch viel schlimmer ist als Leukämie und Leukanämie.

Hier ist nicht der Platz, über die Wirkung der X-Strahlen sich aufzuhalten, das ist seitens zahlreicher Forscher bestens geschehen, es soll nur in Erinnerung gebracht werden, daß die Milzsklerose im vorliegenden Falle viel mehr auf die therapeutische Wirkung als auf die Krankheit selbst zu schieben ist.

#### IV.

Die ausführliche und umfassende Beschreibung und Besprechung unseres Falles gestattet, folgende **Schl u ß s ä t z e** aufzustellen:

1. Die Leukanämie wird ebenso wie die Leukämie durch eigene Ursachen hervorgebracht. Das Krankheitsbild ist an verschiedene Momente gebunden (Tuberkulose, Malaria, toxische Darminfektionen usw.), welche bei Personen mit angeborener oder erworbener Schwäche der hämopoetischen Organe sich einstellen.

2. Histopathologisch und hämatologisch besteht sie in einer lymphoiden oder myeloiden Umwandlung der hämopoetischen Organe mit embryonaler Metaplasie der Zellen der Hämoglobinreihe und mit Eindringen unreifer und atypischer Zellen in den Kreislauf. Dagegen handelt es sich bei der lymphoiden oder myeloiden Leukämie besser um eine leukanämische Lymphose oder Myelose, welche analog einer leukämischen, chloromatösen, aleukämischen Lymphose oder Myelose zu achten ist.

Mit Erkennen der Ätiologie wird man in Zukunft zur anatomisch-hämatologischen Benennung die ursächliche hinzufügen müssen (leukanämische syphilitische Myelose, tuberkulöse usw.) und die Behandlung mit Erfolg und Vorteil danach einrichten, wie es bei dem Fall von *Z e r i*: malarische leukanämische Myelose, schon geschehen ist.

3. Pathogenetisch kommt die Leukanämie wie auch die Leukämie bei chronischem Verlauf zumeist, in dem Stadium, in welchem sie den Ärzten zur Erkenntnis kommt, nicht so sehr als Kampf zwischen prädisponiertem Körper und verschiedenen toxisch-infektiösen Schädlichkeiten zum Ausdruck, als vielmehr eine Organzerstörung, die nicht wieder herzustellen ist, wenigstens nach unserer jetzigen Kenntnis nicht und vielleicht auch nicht durch eine spezifisch ätiologische Therapie.

5. Ausgehend von diesen Annahmen ist es eine klare Aufgabe zukünftiger Forschung, genau dem Beginn der Krankheit nachzugehen, den präleukämischen und präleukanämischen Stadien, um zur Zeit nach Schutz suchen zu können und besonders, um die prädisponierenden Momente von Grund auf zu erforschen und die Ursachen, welche die Entwicklung der Krankheit begünstigen.

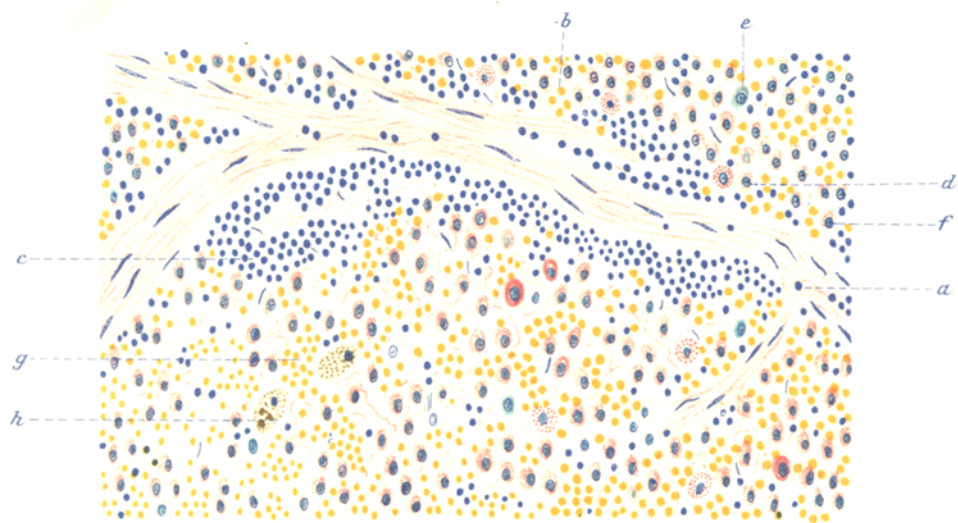
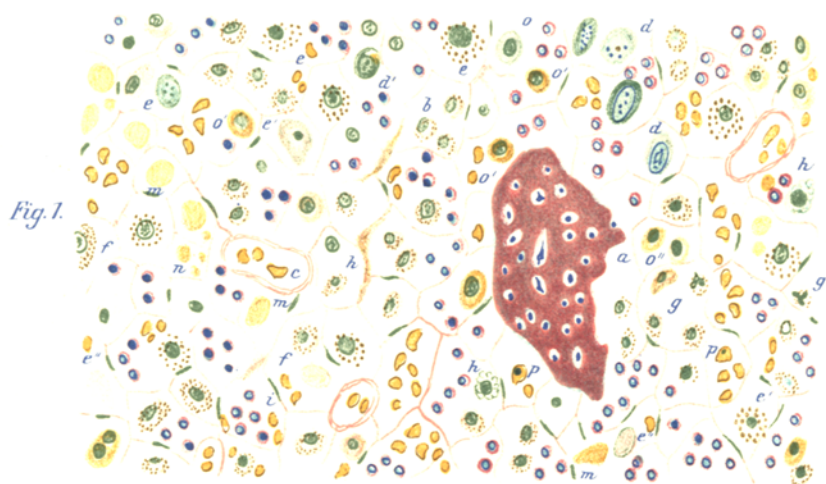
## Literatur.

Cantoni, Due casi di leucanemia XXI. Cong. di Med. interna di Torino, 1911. — Drisdale, Leucanemia. The Quarterly Journ. of Medic., 1907, 1. — Freund, Berl. klin. Wschr. 1901, 1. April. — Geißler und Zappo, Münch. med. Wschr. 1900, S. 338. — Ghiotti, Un caso di leucanemia. Riv. Medico Biseri. Milano 1911 no. 12. — Hirschfeld, Fol. haemat. 1906, S. 338. — Hirschmann und Lehdorf, Ztschr. f. Heilk. 1903, Bd. 24. — Kerscheneister, Münch. med. Woch. 1905, Nr. 21. — Leube, Diagnostica medica. Milano, Edit. Vallardi. — Luce, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, S. 215. — Luzzatto und Viana, Sulla patogenesi della leucanemia. Il Tommasi 1907, no. 5. — Magnus-Alsleben, Ztschr. f. klin. Med. 1910, H. 3—5. — Martelli, Le malattie del sangue e degli organi emopoietici. Torino, Unione Editrice 1913. — Masing, D. Arch. f. klin. Med. 1908, S. 317. — Mattirollo, Giorn. dell' Accad. di Medic. di Torino 1902, VIII. Bd., 6.—7. Heft. — Derselbe, La Clin. med. Italiano 1905. — Melnikow und Tzomakion, Roussky Vrach 1913, 2.—9. März. — Meyer und Heineke, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, S. 468. — Michaelis, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 45, H. 2. — Morawitz, D. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 88, S. 453. — Mosse, Berl. klin. Wschr. 1907, S. 1574. — Pappenheim, Folia haemat., 1906, S. 348. — Parkes-Weber, The Lancet 1904. — Pascucci, Accad. med. di Torino 26. März 1909. — Reckzeh, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. — Roseo, Società Lancisiana degli Osped. di Roma, 21. Juli. — Sacconaghi, Gaz. med. italiano 1904, p. 430. — Schindler, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 54. — Veszprémy, Virch. Arch. Bd. 184, S. 229. — Weber, The Lancet Mai 1904. — Wiczkowski, Wien. klin. Wschr. 10. April 1913, Nr. 15. — Wolff, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 45. — Zeri, Riforma medica 1904, no. 34.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

- Fig. 1. Umwandlung des Femurmarkes. Fixation in Kalium bichromat., Sublimat, Ameisen-Essigsäure, Färbung mit Orange-Fuchsin-Methylgrünmischung, Differenzierung in essigsaurem Alkali. Die Zeichnung umfaßt mehrere Gesichtsfelder, um die verschiedenen Zellen in gleichen Maßen wiederzugeben. Koristka Komp.-Ok. 4, Obj.  $\frac{1}{15}$ , homogene Immersion, 160 mm Tubuslänge. *a* Knochenbälkchen; *b* etwas atypisches Netzwerk; *c* Gefäße; *d* Myeloblasten; *d'* eosinophile Prämyelozyten; *e*, *e'* myelogene und lymphogene Azidomyelozyten; *f* Neutromyelozyten; *g* multinukleäre Neutrophile; *h* Myelozytenmastzellen; *i* Lymphozyten in Gruppen; *l* jugendliche Myeloblasten oder Mutterzellen erster Ordnung (nach Engel); *l'* alte Myeloblasten oder Mutterzellen zweiter Ordnung (nach Engel); *l''* Myelozyten; *m*, *n* hyperchromierte Makro- und Mikrozyten; *o* basophile Erythroblasten; *o'* polychromatophile Erythroblasten; *o''* azidophile Erythroblasten; *p* Normoblasten.
- Fig. 2. Hämosiderosis der Milz (Fixation in Chrom-Ameisen-Essigsäure, Färbung in Hämalau und Pikrofuchsin. Ein dicker Trabekel ist von Hämosiderin infiltriert, mehrere Gefäße verlaufen in ihm. Die Pulpa ist leicht sklerosiert, die Malpighischen Körperchen etwas atrophisch. Reichert Ok. 2, Obj. 3.
- Fig. 3. Lymphdrüse in myeloider Umwandlung (Fixation wie auf Fig. 1, Färbung mit Orange-Fuchsin und Toluidinblau). *a* fibröse Bälkchen; *b* adenoides Stroma; *c* lymphoider Rest; *d* Azidomyelozyten; *e* Myeloblasten; *f* Neutromyelozyten; *g*, *h* Makrophagen in Tätigkeit. Reichert Ok. 1, Obj. 7 a.





*Fig. 3.*