

VIII.

Vergleichende Leukosestudien.

(Aus dem Bispebjerg-Hospital und dem Universitätsinstitut für gerichtliche Medizin
in Kopenhagen.)

Myeloische Leukose mit periostaler Geschwulstbildung, a) bei einem Menschen, b) bei einem Huhn.

Von

V. Ellermann.

(Hierzu Taf. IV.)

Diese Arbeit bezweckt zweierlei: teils einige Fälle mitzuteilen, welche sowohl ihrer Seltenheit wegen interessant sind, wie sie wichtige theoretische Fragen beleuchten; teils darzulegen, daß die Leukose des Menschen und der Hühner auch mit Bezug auf Abwechslung der Formen große Ähnlichkeit miteinander haben.

Fall 1. Es handelt sich um einen 30 jährigen Mann, H. P., der in die Abteilung B des Bispebjerg-Hospitals (Direktor: Dr. V. Scheel) am 20. August 1915 aufgenommen wurde und am 29. November desselben Jahres starb.

Auszug aus der Krankengeschichte: Er ist früher gesund gewesen; keine venerischen Krankheiten, kein Alkoholmißbrauch. Die jetzige Krankheit begann vor 9 Monaten mit doppelseitiger Ischias. Er wurde vom 23. März bis 29. April im Öresundshospital wegen Ischias mit Bädern und Massage behandelt. Bei der Organuntersuchung wurde nichts Krankhaftes gefunden. Die Beinschmerzen hielten sich nach der Entlassung aus dem Krankenhause, besonders im rechten Bein. Im letzten halben Jahre vor der Aufnahme im Bispebjerg-Hospital ist er matt und kraftlos gewesen. Das Körpergewicht hat um 13 kg abgenommen.

Bei der Untersuchung wurde folgendes festgestellt: Pat. ist kräftig gebaut, mager. Brustuntersuchung normal. Leber nicht vergrößert. Milz stark vergrößert, reicht ca. 5 cm unter den Rippenbogen. Lymphdrüsen nicht vergrößert.

Die Blutuntersuchung ergab:

Hämoglobin	80 (Sahli),
Erythrozyten	4,2 Mill. (+ Normoblasten),
Leukozyten	130000
	{ Neutro-, Multi- 48%
	Eosino- --- 5%
	Myelo- 9%
	gr. Uni- 12%
	kl. Lympho- 5%
	Übergangsz. 11%.

Er wurde mit Röntgenbestrahlung und Kakodyleinspritzungen behandelt, wodurch ein starker Abfall der Leukozytenzahl mit prozentischer Zunahme der Multinukleären zustande kam. Die Erythrozytenzahl sowie der Hämoglobinwert boten keine wesentliche Änderung dar.

Leukozytentzählungen:

22. 8.	130 000		
8. 9.	30 000		
28. 9.	6 800	Neutro-, Multi- Eosino-, — Myelo- gr. Uni- kl. Lympho-	68% 13% 10% 5% 4%
8. 10.	6 600.		

Die Schmerzen in den Beinen hielten fortwährend an. In dem letzten Monat seines Lebens bestand hohes, gewöhnlich unregelmäßig springendes Fieber, derart, daß die Abendtemperatur 39—41° und die Morgentemperatur 37—38° war.

Die klinische Diagnose lautete: Leucaemia myeloïdes.

Sektion am 30. November 1915:

Haut blaß, Livores sehr schwach. Petechien auf Brust und Unterleib. Keine Knötchen in der Haut.

Herz von natürlicher Größe, an der Oberfläche reichlich Petechien. Im Herzbeutel 60 cm klarer, gelblicher Flüssigkeit. Herzfleisch blaß, ohne fleckige Zeichnung. Klappen normal.

Lungen blaß. Das Gewebe enthält reichlich seröse Flüssigkeit, ist jedoch überall lufthaltig. In beiden Spitzen finden sich kleine Bezirke dunklen, fibrösen Gewebes.

Leber etwas vergrößert. Oberfläche glatt, Rand abgerundet. An der Schnittfläche sieht man das Gewebe blaßgraurotlich, ohne besondere Zeichnung. Die Konsistenz recht fest.

Milz stark vergrößert, wiegt 3,7 kg. Oberfläche glatt. Schnittfläche gleichmäßig graurot. Follikel sieht man nicht.

Lymphdrüsen in der Regel nicht vergrößert. Nur die intraperitonealen Drüsen sind etwas geschwollen, bis haselnußgroß. An der Schnittfläche bieten sie ein weiches, grauweißliches Gewebe dar.

Knochenmark im Oberschenkel gleichmäßig graurot, Fettgewebe nicht vorhanden.

Knochensystem: An der Vorderseite der Lendenwirbelsäule sieht man weiche, 1—2 cm hervorragende Massen, welche an der Schnittfläche teils rötlich, teils grau sind. Nach Herausnahme des ganzen Lendenteils der Wirbelsäule läßt sich nachweisen, daß das neugebildete Gewebe in die Oberfläche der untersten Wirbel hineingedrungen ist, deren Substanz erweicht oder gar vollständig gelöst ist, und daß es die Nervenwurzeln an beiden Seiten umschließt. Die zentralen Teile der Wirbelkörper sind dagegen nicht ergriffen. Die übrigen Knochen des Körpers weisen keine Geschwulstbildung auf. Es besteht keine Grünfärbung der periostalen Infiltrate der Wirbelsäule, der Milz, der Lymphdrüsen oder der Leber.

Sektionsdiagnose: Hyperplasia permagna chronica lienis. Hyperplasia hepatis, glandularum retroperitonealium, medullae ossium. Infiltratio leucaemica vertebrarum lumbalium. Tuberculosis vetus pulmonum.

Mikroskopische Untersuchung: Zur Fixierung der Stücke diente die Orthsche Lösung („Formol Müller“), die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin oder Leishmans Flüssigkeit gefärbt.

Leber: Keine Vermehrung des periportalen Bindegewebes. Die Leberzellen sehen natürlich aus, sind nicht fettinfiltriert. Das ganze Kapillarnetz ist mit Leukozyten stark angefüllt. Dies ist besonders in den peripherischen Anteilen der Azini ausgesprochen, wo die Kapillaren auch etwas erweitert sind. Außerdem enthalten die Kapillaren Erythrozyten, welche in den zentralen Teilen des Kapillarnetzes überwiegend sind. Von den Leukozyten sind einige multinuklear, die Haupt-

masse bilden jedoch Myelozyten, die einen einzelnen runden oder eingebuchteten Kern und ein reichliches, granulierte Protoplasma besitzen. Auch ungranulierte, uninukleäre Zellen sind vorhanden. In den größeren Gefäßen ist das Blut ausgesprochen leukämisch. Um die Vena portae-Aste herum sind kleine Infiltrate leukozytärer Zellen derselben Art wie diejenigen in den Kapillaren, namentlich enthalten sie viele Myelozyten. Die Granula dieser Zellen sind teils grob, teils sehr fein.

Milz: In der hyperplastischen, zellreichen Pulpa sind spärliche Trabekel zu sehen. Follikel fehlen vollständig, und das Pulpagewebe reicht bis zu den kleinen Arterien hinzu. Das Stroma ist nicht vermehrt. Die Zellen der Pulpa sind hauptsächlich Leukozyten, teils sparsamere Multinukleäre, teils zahlreichere Myelozyten, die stellenweise in mitotischer Teilung begriffen sind. Erythrozyten sind nur in sparsamer Zahl vorhanden. Die kleinen Venen sind stark mit Leukozyten gefüllt. In den größeren Gefäßen ist das Blut leukämisch.

Retroperitoneale Lymphdrüsen: Die normale Struktur ganz verwischt, Keimzentren nirgends zu sehen. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß das ursprüngliche lymphatische Gewebe fast ganz von neugebildetem, myeloidem Gewebe verdrängt ist. Die Reste des lymphatischen Gewebes bestehen aus schmalen Zügen von kleinen Lymphozyten, während das myeloide Gewebe ähnliche Zellen wie in Leber und Milz enthält, und zwar viele Myelozyten mit deutlichen Granula.

Knochenmark: An einigen Stellen sieht man wesentlich Erythrozyten, unter denen viele kernhaltige; gewöhnlich sind die Leukozyten jedoch vorherrschend. Am zahlreichsten sind Myelozyten (die meisten eosinophil), außerdem finden sich große Uninukleäre mit gelapptem Kern, große Lymphoidzellen und multinukleäre Leukozyten. Fettzellen sind nur spärlich vertreten.

Die periostale Infiltration der Wirbelsäule (Taf. IV, Fig. 1). In einem feinfaserigen Netzwerk sind dichtgestellte kleine Gruppen leukozytärer Zellen eingelagert. Die Hauptmasse derselben bilden Myelozyten, spärlicher sind ungranulierte uninukleäre und multinukleäre Leukozyten vorhanden. Die meisten Myelozyten sind eosinophil, ein kleiner Teil derselben hat feine neutrophile Körnelung. Hin und wieder findet man Myelozyten in mitotischer Teilung. Das myeloide Gewebe bildet die Hauptmasse der Infiltration, außerdem finden sich aber Züge großer uninukleärer Zellen mit rundem Kern und schmalem, ungranuliertem Protoplasma (Myeloblasten?).

Niere: Das interstitielle Bindegewebe nicht vermehrt. Glomeruli normal. Die Kerne des Kanälchenepithels etwas schwach gefärbt. Die Kapillaren sind an einigen Zellen stark mit Leukozyten angefüllt. In den größeren Gefäßen findet sich sehr leukozytenreiches Blut. Um die Vasa arenata herum findet man Zellinfiltrate, die hauptsächlich aus Myelocytes bestehen.

Magen: Untersucht wurde ein Stück aus dem Fundusteil. Die Schleimhaut ist teilweise zerstört durch kadaveröse Erweichung. Trotzdem läßt sich mit Sicherheit erkennen, daß große Anhäufungen von Myelozyten vorhanden sind, welche in den tiefsten Teilen der Schleimhaut, in größerer Ausdehnung jedoch in der Submukosa liegen. Die Myelozyten sind mit spärlicheren ungranulierten Uninukleären vermischt.

Es handelt sich also um einen Kranken mit typischer myeloider Leukämie. Eigenartig sind nur die periostalen Infiltrate der Wirbelsäule, welche sich bei der mikroskopischen Untersuchung als aus myeloischem Gewebe bestehend erwiesen. Nach der Krankengeschichte könnte es aussiehen, als ob die periostale Infiltration vor der Bluterkrankung aufgetreten wäre. Da an die Möglichkeit einer Bluterkrankheit bei dem ersten Hospitalaufenthalt kaum gedacht wurde, wie eine Blutuntersuchung aus dieser Zeit jedenfalls nicht vorliegt, so lassen sich bindende Schlüsse mit Bezug auf die Reihenfolge der Lokalisationen der Krankheit kaum ziehen.

Die Stellung der Leukose im nosologischen System ist bekanntlich etwas

umstritten. Einzelne Forscher (Banti, Ribbert) haben sie unter die Geschwülste einreihen wollen, eine Anschauung, die jedoch von der Mehrzahl der Pathologen nicht geteilt wird. Während die echten Geschwülste lokale Wucherungen sind, welche gelegentlich malign werden, d. h. in die Nachbarorgane hineinwachsen und durch Verschleppen ihrer Zellen mit dem Blut- oder Lymphstrom metastatische Geschwülste an andern Stellen bilden, so handelt es sich im Gegensatz hierzu bei den Leukosen um Systemaffektionen, derart, daß gleichzeitig das gesamte myeloische oder das gesamte lymphatische System in Wucherung gerät. Diese Krankheiten nehmen also eine Sonderstellung ein; andererseits gibt es unzweifelhaft Fälle, wo man völlig begrenzte, aggressiv wuchernde Geschwülste hat, welche aus myeloschem oder lymphatischem Gewebe bestehen, also Myelo- oder Lymphosarkome. Die Auffassung derartiger Wucherungen bereitet insofern keine Schwierigkeiten, als sie ohne Rücksicht auf die Ätiologie als echte Geschwülste betrachtet werden können. Die Schwierigkeiten erheben sich erst, wenn man ausnahmsweise, aber nicht allzu selten, einer Verbindung myeloischer oder lymphatischer Geschwulstbildung mit einer echten Leukose (leukämisch oder aleukämisch) begegnet. Von einer pathologisch-anatomischen Betrachtungsweise ausgehend, könnte man sich hier die Sache auf zweierlei Weise erklären. Die Geschwulst könnte das Primäre und Wesentliche sein, während die leukämische Blutveränderung sowie die Hyperplasien der blutbildenden Organe sekundäre Erscheinungen seien, welche diesen Geschwülsten im Gegensatz zu andern wegen ihrer angeborenen blutbildenden Eigenschaften eigentlich wären. Eine andere Möglichkeit wäre die, daß die Krankheit zwar ursprünglich eine Systemerkrankung darstellte, sie verhielt sich aber zu der typischen Leukose wie eine gutartige zu einer bösartigen Geschwulst, derart, daß die Zellen des wuchernden Systems atypisch, den Geschwulstzellen morphologisch und biologisch verwandt, waren. Eine solche Auffassung ist von Sternberg aufgestellt worden, welcher behauptete, daß die lymphatische Leukämie in zwei Gruppen zu teilen wäre, und zwar 1. die typische kleinzelige Leukämie, bei der bloß eine einfache Hyperplasie des lymphatischen Systems vorlag, und 2. die großzellige akute Leukämie, die zu geschwulstartiger Wucherung und Eindringen in die Nachbarorgane neigte („Leukosarkomatose“). Die Sternbergsche Auffassung enthält das unstreitig Richtige, daß die großzelligen, akuten Leukämien eine ausgesprochene Neigung zur Geschwulstbildung darbieten. Andererseits gibt es häufige Abweichungen vom Schema, derart, daß großzellige, akute Leukämien ohne Tumorbildung und typische kleinzelige Formen mit einer solchen vorkommen, und daß selbst typisch kleinzelige, chronische Fälle oft eine gewisse Aggressivität der Hyperplasien darbieten. Es handelt sich also wahrscheinlich nicht um einen Wesensunterschied der beiden Formen, sondern eher um bloße graduelle Verschiedenheiten eines einheitlichen Vorganges (Pappenheim, Hirschfeld, Domarus u. a.). Mit Bezug auf die Myelose erhebt sich dieselbe Frage, weil man auch hier eine Kombination mit Tumorbildung finden kann. Selbst wenn man davon absieht, daß mehrere der früher als lymphatisch aufge-

faßten Fälle wahrscheinlich in Wirklichkeit Myeloblastleukämien mit Tumorbildung sind, so gibt es doch sichere Mitteilungen in der Literatur über solche geschwulstbildende Myelosen. So teilt Rosenblum 1911 einen Fall von myeloider Leukämie mit weißlichem Tumor der Leber, aus Myelozyten zusammengesetzt, mit, und Paulicek und Wutscher beschreiben im selben Jahre einen Fall von myeloider Leukämie mit großen (grünen) Tumoren, aus Myeloblasten bestehend. Es finden sich also sowohl lymphatische wie myeloische Leukosarkomatosen, welche von der Mehrzahl der Forscher aus pathologisch-anatomischen Gründen als Spielart der gewöhnlichen Leukosen aufgefaßt werden.

Was nun den vorliegenden Fall betrifft, so sind meines Wissens ganz ähnliche Fälle nicht beschrieben. Der Fall steht jedoch demjenigen von Paulicek und Wutscher nahe, nur sind die Tumoren verschiedentlich lokalisiert. Mit Bezug auf Lokalisation reiht sich der Fall am nächsten den Chloromen an, von denen er sich nur durch das Fehlen der grünen Färbung unterscheidet. Man begegnet hier einer terminologischen Schwierigkeit, die mit der Bezeichnung Chlorom zusammenhängt. Es ist gewiß nicht übertrieben, zu behaupten, daß das Wort Chlorom nicht gerade glücklich gewählt ist, indem man die Geschwulstendung „-om“ einem Stammwort, welches nicht ein Gewebe, sondern eine Eigenschaft des betreffenden Gewebes bezeichnet, hinzugefügt hat. Dies ist nicht bloß aus sprachlichen Gründen unglücklich, sondern auch deshalb, weil die grüne Färbung Nebensache und nicht einmal ganz konstant ist. Bekannterweise findet man bei den Chloromen mitunter Bezirke, die weiß sind, oder grüne und weiße Tumoren untereinander. Den vorliegenden Fall als Chlorom zu bezeichnen, würde zu einer typischen „*Contradictio in adjecto*“ führen, weil eine grüne Färbung überhaupt nicht vorlag. Ebenso wenig wie man bei den Eiterungen der Farbe des Eiters (weiß, gelb, grün) eine besondere Bedeutung zumäßt, ebensowenig sollte man bei den myeloiden Tumoren die Farbe derselben zu einer unnatürlichen Trennung benutzen. Am besten wäre es, das Wort Chlorom ganz fallen zu lassen und andere Bezeichnungen zu wählen.

Abgesehen von der periostalen Geschwulstbildung ist der Fall, wie erwähnt, eine typische myeloische Leukämie, welche die gewöhnlichen Kennzeichen dieser Krankheit besitzt: typisches Blutbild, myeloide Umbildung der Milz und der Lymphdrüsen, myeloische Infiltrate der Leber, der Nieren, des Magens; Leukostase der Leber. Das neugebildete myeloische Gewebe zeigt im ganzen keine Atypie, die zur Annahme einer geschwulstartigen Hyperplasie berechtigen könnte. Es erscheint mir fraglich, ob man dem Fall eine Sonderstellung geben soll, vielmehr kommt es mir natürlicher vor, ihn bloß als Spielart der gewöhnlichen myeloischen Leukose aufzufassen.

Fall 2. Huhn 12. 10. 15. Das Huhn war der kgl. tierärztlichen Hochschule eingesandt und wurde mir von dem Professor C. Hansen freundlichst überlassen.

Sektion. Haut: natürlich, ohne Knotenbildung.

Leber: vergrößert, Gewicht 96 g. Die Farbe blaßrot, keine weißen Flecke oder Knötchen.

Milz: nur wenig vergrößert, Gewicht 4 g. Farbe blaßrot. Keine Follikelzeichnung an der Schnittfläche.

Nieren: natürliche Größe und Farbe. Die rechte Niere wiegt 6 g.

Thymus (die bei den Hühnern aus 4 getrennten Teilen an beiden Seiten des Halses bestehen) vergrößert. Die einzelnen Knötchen sind nußkerngroß.

Darm: natürlich, ohne Knötchen der Schleimhaut. Bauchfell ebenfalls ganz natürlich.

Knochensystem: An der Innenseite des Beckens sieht man 8 rundliche, etwa nußkerngroße, gelbweiße Knötheen, die mit dem Knochengewebe zusammenhängen und deren tiefste Schicht mit Knochennadeln durchsetzt ist.

Knochenmark in Femur und Tibia blaßrot, von fester Konsistenz.

Mikroskopische Untersuchung: Die Organstücke wurden in Kochsalz-Sublimatlösung gefärbt.

Leber: Das Bild wird von sehr zahlreichen, mittelgroßen, rundlichen, periportalen Zellanhäufungen beherrscht. Diese Zellmassen bestehen der Hauptsache nach aus Myelozyten, welche einen hellen zentralen oder exzentrischen Kern und ein granulierte Protoplasma besitzen. Viele Myelozyten finden sich in mitotischer Teilung. Außer Myelozyten sind auch spärliche ungranulierte Zellen vorhanden. Die periportalen Infiltrate erweisen sich bei starker Vergrößerung als ganz unscharf begrenzt, indem Stränge aus Myelozyten sich zwischen die Balken des umgebenden Lebergewebes hineinschieben. Das myeloide Gewebe, das also sehr hervortretend im mikroskopischen Bilde ist, nimmt schätzungsweise ungefähr die Hälfte des Areals im Gesichtsfelde ein. In den Kapillaren findet man ein an Myelozyten sehr reiches Blut, die Füllung der Kapillaren ist jedoch etwas weniger ausgesprochen wie gewöhnlich in solchen Fällen. Die größeren Gefäße enthalten ein sehr leukozytenreiches Blut, das ungefähr gleichviele Leuko- und Erythrozyten enthält. Die große Mehrzahl der Leukozyten sind Myelozyten, während die Multinukleären und großen Uninukleären weniger zahlreich sind.

Milz. Die Follikel sind fast ganz verschwunden. An einzelnen Stellen sind sie als schmale Züge um die feinen Arterien herum zu sehen. Gewöhnlich sind die Arteriolae von spärlichen Bindegewebsszellen umgeben, und unmittelbar darauf kommt man zum Pulpagewebe, das mit Myelozyten stark angefüllt ist. Die Myelozyten sind von demselben Aussehen wie diejenigen der Leber; auch in der Milz sind mitotische Teilungen nicht selten. Die Myelozyten infiltrieren also in großer Ausdehnung die Pula, außerdem bilden sie aber an einigen Stellen solide Anhäufungen um größere und kleinere Arterien herum. Es kommt hierdurch eine Art „Pseudofollikel“ zustande, die nur bei starker Vergrößerung richtig erkannt werden können. Sie erreichen kaum die Größe der normalen Follikel und lassen sich mit den hyperplastischen Follikeln bei der lymphatischen Leukose überhaupt nicht vergleichen. Zugleich begegnet man als Resten des ursprünglichen Follikelgewebes einer schmalen Schicht kleiner Lymphozyten zwischen Arterie und Myelozytenmantel. Die größeren Gefäße enthalten ein sehr myelozytenreiches Blut.

Niere: Glomeruli und Kanälchen von natürlichem Aussehen. In den oberflächlichen Teilen der Rinde findet sich oft Leukozytenanhäufung in den Kapillaren, welche an den betreffenden Stellen etwas erweitert sind. Hier und da begegnet man kleinen Anhäufungen von Myelozyten, die interstitiell gelagert sind. Die größeren Gefäße enthalten ein sehr leukozytenreiches Blut.

Thymus: Es finden sich nur schwache, zerstreute Reste des ursprünglichen Gewebes, und zwar Hassallsche Körperchen und kleine Lymphozyten. Das Gewebe besteht sonst überall aus Myelozyten von dem gewöhnlichen Aussehen. Dieselben sind oft in mitotischer Teilung begriffen. Ungranulierte Zellen sind nicht vorhanden, ebensowenig multinukleäre Leukozyten.

Darm: Nur ein Stück des Dickdarms mit den nebenliegenden Blinddärmen kam zur mikroskopischen Untersuchung. Im Dickdarm und dem einen Blinddarm war nichts Pathologisches zu sehen. In dem andern Blinddarm fand sich dagegen eine große Anhäufung von Myelozyten, welche die ganze Dicke der Schleimhaut in einem begrenzten Bezirk einnimmt. An einer andern Stelle fand man eine rundliche Nekrose der Schleimhaut mit zahlreichen Bakterien.

Knochenmark: Dies zeigt keine Abnahme des myeloischen Gewebes der Balken, welche auch nicht verkleinert erscheinen. Multinukleäre Leukozyten wurden nicht nachgewiesen. In den Bluträumen sieht man reichlich Erythrozyten, ferner Myelozyten und große Uninukleäre.

Beckengeschwulst (Taf. IV, Fig. 2): Dieselbe zeigt ein ganz gleichartiges Gewebe, das zerstreute atrophische Muskelfasern umschließt. Das Gewebe besteht aus Myelozyten, welche oft Teilungsscheinungen darbieten. Keine ungranulierte Zellen. Auch die Zellen, welche in mitotischer Teilung sind, sind granuliert.

Blut: Da das Tier im Leben nicht untersucht worden ist, liegen Ausstrichpräparate des Blutes nicht vor. Trotzdem gelingt es ohne Schwierigkeit, mittels der Schnitte der Organe festzustellen, daß eine leukämische Blutveränderung vorgelegen hat, und auch die Art derselben ergibt sich aus den obenstehenden Beschreibungen. Die Blutgefäße enthalten überall ein sehr leukozytenreiches Blut, derart, daß die Leukozyten etwa 10—20% der gesamten Blutzellen ausmachen. Unter den Leukozyten sind die Myelozyten vorherrschend, die „Übergangszellen“ sind vielleicht etwas weniger hervortretend wie gewöhnlich bei solchen Fällen. Außerdem begegnet man spärlichen Multinukleären sowie Lymphozyten verschiedener Größe.

Es geht aus der Beschreibung hervor, daß es sich unzweifelhaft um eine Myelose handelt. Die blutbildenden Organe der Hühner weichen in mehreren Beziehungen von denen der Säugetiere ab — Lymphdrüsen fehlen z. B. ganz —; die Hauptzüge sind jedoch dieselben, und zwar findet man myeloisches Gewebe, von dem die multinukleären Leukozyten herriihren, und lymphatisches Gewebe, das Lymphozyten bildet. Das myeloische Gewebe findet sich hauptsächlich im Knochenmark, in geringer Menge jedoch auch in andern Organen (Leber, Niere). Das lymphatische Gewebe findet sich in den Milz- und Darmfollikeln, in den Thymusdrüsen und in geringer Menge in verschiedenen Organen (Leber, Niere u. a.). Keimzentren sind normalerweise in den Milz- und Darmfollikeln nachweisbar. Wie ich früher hervorgehoben, gibt es sowohl myeloische wie lymphatische Formen der Hühnerleukose, je nachdem das eine oder das andere System in Wucherung ist; eine gleichzeitige Hyperplasie der beiden Systeme habe ich bisher nicht beobachtet, trotzdem ich zahlreiche, sowohl spontane wie experimentelle Fälle, genau untersucht habe. Bei der myeloischen Leukose findet man ebenso wie bei der menschlichen Krankheit teils eine myeloide Umbildung gewisser Organe, teils eine myeloide Blutveränderung mit Zunahme der Leukozyten und Auftreten unreifer Zellen. Das myeloische Gewebe der Leber, das normalerweise kleine Zellgruppen im interlobulären Bindegewebe bildet, nimmt an Menge stark zu und bildet rundliche Knötchen, die bis 240μ im Durchmesser messen können. Dieselben sind sehr zahlreich und treten im mikroskopischen Bilde stark hervor. In der Milz ist die Pulpa hyperplastisch und mit Myelozyten infiltriert, die Follikel dagegen sind atrophisch oder sie fehlen gänzlich. In den Nieren begegnet man oft interstitiellen Zügen von Myelozyten, die Veränderung ist jedoch hier bei weitem nicht so ausgesprochen wie in der Leber. Auch andere Organe (Thymus, Darm) können myeloid umgebildet werden.

Außer diesen extravaskulären Vorgängen muß die Leukostase, die Leukozytenanhäufung in den Kapillaren, hervorgehoben werden. Sie ist in Leber, Milz und Knochenmark am stärksten, in den andern Organen gewöhnlich ziemlich geringfügig. Das Blut ist leukämisch und zeigt eine bedeutende Zunahme der Leukozyten¹⁾. Die Leukozytentzahl kann bis 600 000 pro mm^3 steigen. Das pro-

¹⁾ Sichere aleukämische Myelosen sind sehr selten.

zentische Verhältnis der verschiedenen Leukozytenformen geht aus folgenden mittleren Zahlen hervor: multinukleäre: 4%, Myelozyten: 19%, Übergangszellen: 51%, Lymphozyten: 26%. Die Übergangszellen haben einen eingekerbten oder völlig gelappten Kern, ihr Protoplasma ist ungranuliert. Die Lymphozytengruppe umfaßt teils typische kleine Lymphozyten, teils größere lymphoide Zellen, die ein schmales, stark basophiles Protoplasma haben und wahrscheinlich als Myeloblasten aufgefaßt werden müssen. Man ersieht, daß das Blutbild demjenigen der typischen myeloiden Leukämie beim Menschen nicht ganz entspricht, insofern als die multinukleären Leukozyten nicht vermehrt sind. Es ist aber bekannt, daß ganz ähnliche Bilder auch bei der menschlichen Leukose auftreten können, und zwar entweder beim akuten Verlauf oder als Schlußstadium eines chronischen Falles. Da eine Abbildung des Blutbildes bei der myeloischen Leukose nicht vorliegt, habe ich eine solche bei dieser Gelegenheit aufgenommen (Fig. 3, Taf. IV).

Betrachtet man nun den vorliegenden Fall, so findet man auch hier die Leukämie, die Leukostase sowie die extravaskuläre myeloische Infiltration der Organe. Der Fall schließt sich, abgesehen von der Geschwulstbildung, sehr gut dem Typus an. Nur die Mikroskopie der Milz gibt mir zu einigen Bemerkungen Anlaß. Es wurde hier nachgewiesen, einerseits die gewöhnliche Pulpahyperplasie und Follikelatrophie, andererseits an einzelnen Stellen myeloide „Pseudofollikel“. Nun haben, wie bekannt, Meyer und Heineke nachgewiesen, daß die Hyperplasie bei der lymphatischen Leukose von den Follikeln, bei der myeloischen dagegen von der Pula ausgeht, und man hat seither das Verhalten der Milzfollikel als wertvolles Mittel zur Unterscheidung lymphatischer Fälle und Myeloblastleukosen angewendet. Falls solche myeloide Pseudofollikel häufig wären, würde das die Bedeutung des Gesetzes in hohem Grade einschränken. In Wirklichkeit sind solche Fälle selten. Man muß sich die Sache wahrscheinlich so vorstellen, daß myeloisches Gewebe an einzelnen Stellen in die perivaskulären Räume eingewuchert ist, dagegen liegt für die Annahme einer Metaplasie von lymphatischem in myeloisches Gewebe kein Grund vor. „Übergangsbilder“ findet man nicht. Entweder enthalten die Pseudofollikel nur Myelozyten, oder aber es liegt zwischen Arterie und Myelozytenmasse ein schmaler Ring von kleinen Lymphozyten, also Überreste des ursprünglichen Follikels.

Der Fall entspricht somit im großen ganzen dem Typus, und das Abweichende ist wie beim Fall 1, daß periostale myeloische Infiltrate vorliegen. Mit Bezug auf die theoretische Bedeutung dieses Fundes kann ich auf das oben bei Fall 1 Gesagte hinweisen.

Es zeigt sich also, daß ein Parallelismus zwischen Menschen- und Hühnerleukose besteht, teils was das Vorkommen myeloischer und lymphatischer Formen betrifft, teils mit Bezug auf die einzelnen Züge der Myelose; schließlich auch mit Bezug auf die seltenen Fälle, die mit Tumorbildung verbunden sind. Falls man die letzterwähnten Fälle mit Sternberg als eine besondere Krankheit auffaßt, hat der letzte Punkt der Argumentation natürlich keine Geltung, obwohl es nicht

unwichtig ist, zu wissen, daß es auch bei den Hühnern Fälle gibt, die mit der menschlichen Leukosarkomatose analog sind.

Die Betrachtungen, welche in der Diskussion über die Stellung der Leukose und insbesondere der Leukosarkomatose maßgebend gewesen, sind vorwiegend pathologisch-anatomischer Natur; nun ist es aber eine bekannte Sache, daß Schlußfolgerungen, die allein auf morphologischen Zügen fußen, unsicher sind im Vergleich mit solchen, die aus ätiologischer Forschung hervorgehen. Wenn man auch daran festhält, was oben von der Verschiedenheit der Leukosen (bezv. Leukosarkomaten und der echten Geschwülste) gesagt wurde, so sind die angeführten Gründe nicht derart zwingend, daß sie nicht zu beseitigen wären, falls neue Gesichtspunkte mit Bezug auf die Ätiologie auftauchen sollten. Vielleicht könnte es deshalb lohnend sein, zu versuchen, die Frage auch einmal von diesem Standpunkte zu betrachten.

Man müßte hier zunächst die geschwulstähnlichen Züge der typischen Leukose hervorheben, und zwar insbesondere die starke Wachstumsenergie des neugebildeten Gewebes sowie die Neigung zur Bildung unreifer Zellformen. Ferner wäre darauf aufmerksam zu machen, daß Leukosen und Geschwülste ätiologisch nicht länger von einer unüberbrückbaren Kluft getrennt sind. Während man geneigt war, die Leukose als Infektionskrankheit aufzufassen, eine Hypothese, die von dem Nachweis der infektiösen Natur der Hühnerleukose entschieden gestützt wurde, so hatte die moderne Geschwulstforschung lange Zeit keine Anhaltspunkte für eine parasitäre Geschwulsttheorie geliefert. In der letzten Zeit scheint nun hier eine Wendung eingetreten zu sein. Ich brauche nicht viele Worte auf den Einwand zu verlieren, daß Mikroben angeblich nicht wachstumbefördernd, sondern nur zellschädigend wirken, und daß eine eventuelle Hyperplasie nur als Reaktions- oder Regenerationserscheinung aufzufassen sei. Neuere Erfahrungen auf dem Gebiete der Infektionslehre und der experimentellen Pathologie haben zur Genüge dargetan, daß bakterielle Wirkung ebenso wie andere Schädigungen imstande sind, eine primäre Gewebshyperplasie hervorzurufen. Noch wichtiger ist es aber, daß auch eine wirkliche Geschwulstbildung als Folge mikrobieller Infektion in gewissen Fällen nachgewiesen wurde. So haben E. Smith, C. O. Jensen u. a. Pflanzentumoren beschrieben, die von Bakterien (*Bacterium tumefaciens*) verursacht werden. Neuerdings hat dann Rous die wichtige Tatsache feststellen können, daß die Myxosarkome der Hühner von einem filtrierbaren Virus bewirkt werden. Diese Roussche Entdeckung ist seitdem von andern Forschern bestätigt worden. In diesem Zusammenhang müssen auch die Papillombildung bei der Kokzidienkrankheit, die Bilhaziatumoren sowie die Fibigerschen Nematodenpapillome der Ratten erwähnt werden. Die Frage der Geschwulstätiologie ist überhaupt in eine neue Phase eingetreten, und jedenfalls läßt es sich nicht länger behaupten, daß Geschwülste nur durch Transplantation von Zellen experimentell hervorgebracht werden können. Mit Rücksicht auf die Rousschen Tumoren und die Hühnerleukose kann man sagen, daß eine Infektion imstande ist, eine Gewebs-

hyperplasie mehr weniger maligner (anaplastischer Art) zu verursachen. Es erhebt sich hier die naheliegende Frage, ob es sich um eine besondere Klasse von Mikroben handelt, deren Eigentümlichkeit darin besteht, den Zellen ihr Gepräge zu entnehmen und ihnen eine starke Vermehrungsfähigkeit zu verleihen. Wegen der Spärlichkeit der vorliegenden Erfahrungen wäre es wohl verfrüht, Stellung hierzu zu nehmen, die Tatsachen geben aber entschieden zu denken.

Wenn man das Verhältnis der typischen Leukosen zu den Leukosarkomatosen überlegt, so wird man aber ebensowenig aus anatomischen wie aus ätiologischen Gründen geneigt sein, eine scharfe Trennung durchzuführen. Eine Lösung der Frage kann nur von einer ätiologischen Forschung erwartet werden, und hier scheint mir die übertragbare Hühnerleukose am besten geeignet, weil diese Krankheit die einzige Leukose ist, mit der bisher erfolgreich gearbeitet wurde. Soweit ich sehen kann, gibt es drei Möglichkeiten, mit denen man rechnen muß: 1. die typische Leukose ist mit der Leukosarkomatose ätiologisch identisch; 2. die typische Leukose ist von der Leukosarkomatose ätiologisch verschieden; 3. eine Leukosarkomatose kommt dadurch zustande, daß zu einer typischen Leukose ein neuer ätiologischer Faktor hinzutritt, derart, daß es sich um eine Mischinfektion oder um eine Kombination der Leukoseinfektion mit einem unbekannten, geschwulstbildenden Faktor handelt. — Nach meinen bisherigen Erfahrungen möchte ich der ersten Theorie den Vorzug geben, weil ich mehrmals bei der Hühnerleukose die Beobachtung gemacht, daß vereinzelte Fälle von Leukosarkomatose in einem gewöhnlichen Leukosestamm auftreten können. Immerhin betrachte ich die Frage als nicht endgültig abgemacht, und neue Untersuchungen wären sehr wünschenswert.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

- Fig. 1. Fall 1. Schnitt aus der periostalen Geschwulst der Wirbelsäule. In einem feinen, netzförmigen Stroma liegen Myelozyten, Leukozyten sowie ungranulierte uninukleäre Zellen.
 Fig. 2. Fall 2. Schnitt aus einer Beckengeschwulst. Das Gewebe besteht ausschließlich aus Myelozyten. Einige derselben sind in mitotischer Teilung. In den Myelozytenmassen liegen zerstreute, teilweise atrophische Muskelfasern.
 Fig. 3. Blutbild von einem typischen Fall myeloischer Hühnerleukämie.
-

Literatur.

Ellermann und Bang, Experimentelle Leukämie bei Hühnern. II. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1909. — Ellermann, Unters. über das Virus der Hühnerleukämie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 79, 1913. — Derselbe, Untersuchungen über die übertragbare Hühnerleukose. Berl. klin. Wschr. 1915, Nr. 30. — Paulicek und Wutscher, Zur Kenntnis des myeloischen Chloroms. D. med. Wschr. 1911, Nr. 4. — Rosenblum, Über einen seltenen Fall von gemisch-zelliger Leukämie mit Bildung von großen Geschwülsten. Folia haematologica XII, 1911. — Sternberg, Über lymphatische Leukämie. Ztschr. f. Heilk. Bd. 25.

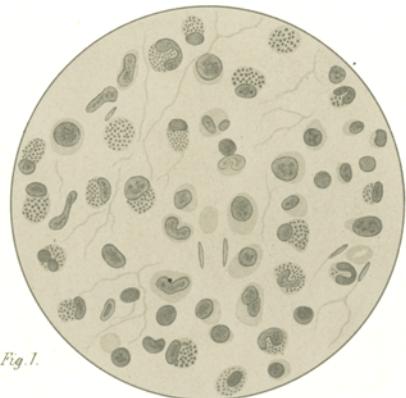


Fig. 1.

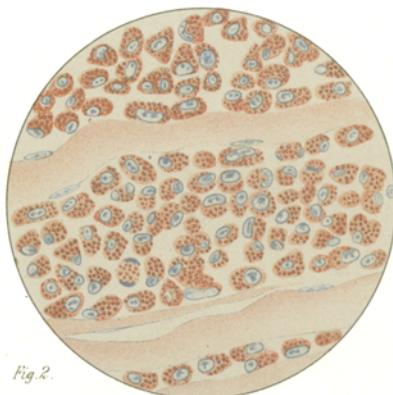


Fig. 2.

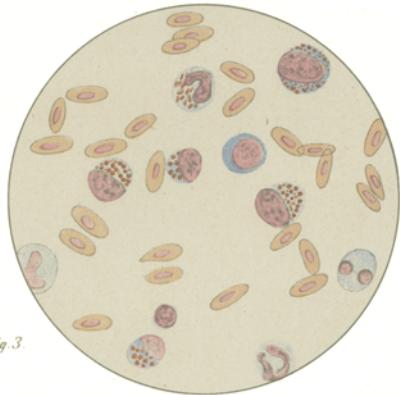
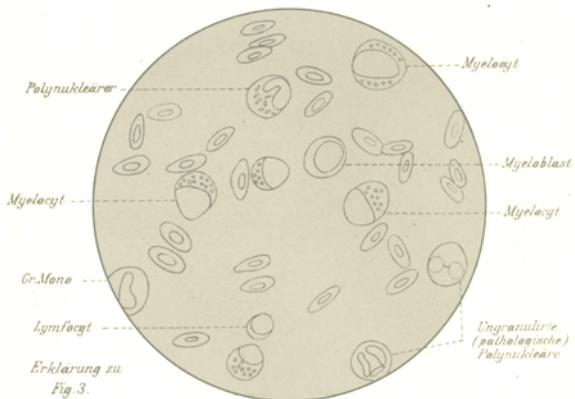


Fig. 3.



Erklärung zu
Fig. 3.