

## Anhang. Pathologisch veränderte Epiphysen.

Fortfde. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen. Besonderer Sektionsbefund
			Epi- physe	Hypo- physe	Gehirn	Hoden. Ovarien	
1	männl.	42	0,420 vielfach große Zysten	0,665	1490	32	Sarkometastasen in endokrine Drüsen
2	"	63	0,608 !! große Zyste, in d. Epi- physe viel Kalk	0,605	1400	25	Bronchiektasen, Lungengangrän
3	weibl.	9	0,365 Blutung ins Zirbel- paren- chym u. Glia- zysten	0,370	538	2,98	Mikrenzephalie, Mikrozephalie

Nachtrag: Die nach erledigter Korrektur erschienenen Arbeiten von Waßmund (dieses Archiv Bd. 226) und Boehm (Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 2) konnten im Text nicht mehr berücksichtigt werden.

Boehms Beobachtung (Zirbelteratom bei einem Knaben mit Pubertas praecox) läßt sich im Sinne der von mir vertretenen hypopinealen Theorie der Makrogenitosomia praecox deuten. Auf den Zusammenhang zwischen Ganglioneurom der Nebenniere und der von Waßmund festgestellten Hodenhypertrophie bei einem 26jährigen Soldaten kann ich an dieser Stelle nicht eingehen. Waßmund fand wie ich Spermatogenese im Hoden ohne herdförmige Zwischenzellenwucherung, ein Gewicht für beide Testes zusammen von 72 g, woraus er das Recht zur Annahme einer Hodenhypertrophie ableitet. Das deckt sich mit meinen oben gemachten Ausführungen.

B.

## V.

### Die Klinik und pathologische Anatomie des multiplen Myeloms.

(Aus der Medizin. Klinik [Direkt. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Martius] und dem Path.-Anat. Institut [Direkt. Prof. Dr. Schwalbe] der Univ. Rostock.)

Von

Privatdozent Dr. Fritz Weinberg,

Oberarzt der Medizin. Klinik,

und

Dr. Egbert Schwarz,

früh. Assistent d. Path.-Anat. Instituts, jetzt Assistent a. d. Chirurg. Klinik.

(Hierzu Taf. V, 3 Kurven und 3 Textfiguren.)

Die generalisierten Geschwulstbildungen des Knochenmarks sind relativ selten. Wir unterscheiden die primären und sekundären metastatischen.

Diese letztere Form kommt relativ häufig vor, meistens aber nicht in generalisierter Form, sondern mehr als vereinzelte Metastasen. Sehr viel seltener sind die primären Geschwülste im Knochenmark, die als multiple Myelome bezeichnet werden.

Ihre Symptomatologie ist seit Kahler bekannt. Aber über eine Reihe von Symptomen, insbesondere über das Blutbild, die Entstehung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers wissen wir noch sehr wenig. Noch nicht gesichert ist auch ihre Stellung unter den Geschwülsten. Die drei folgenden Fälle, die wir in kurzem Zeitraum beobachten konnten, sollen zur Klärung einer Reihe strittiger Fragen beitragen.

Fall 1. Wilhelm M., Arbeiter, 42 Jahre alt. Vorgeschichte o. B. Als Kind Lungenentzündung. War Soldat. Vor 4 Jahren Lungenentzündung. Bekam im Juni 1914 Husten und Auswurf, Nachtschweiße, Schmerzen im Rücken. Der behandelnde Arzt erklärte den rechten Lungenflügel für krank. Vom 21.—25. Juni 1914 in der Klinik zur Feststellung, ob Heilstättenbehandlung notwendig sei. Es fand sich damals bei dem Pat., der in sehr schlechtem Ernährungszustand war, über der rechten Spitze das Exspirium verschärft mit vereinzelten feinen Rasselgeräuschen. Temperatur rektal bis  $37,6^{\circ}\text{C}$ . Im Urin, der hellgelb. trübe, alkalisch war, war stets Eiweiß mittelst der Unterschichtungsprobe mit Salpetersäure in einer Menge von  $2\frac{1}{4}$ — $4\frac{0}{00}$  Esbach. Urinmenge 1500—1700. Im Auswurf Tuberkelbazillen negativ, Pirquet schwach positiv. Vor Abschluß der Beobachtung drängt Pat. nach Hause, kommt am 31. Juli 1914 aber wieder, da sich sein Befinden verschlechtert hat. Vom Regen stark durchnäßt, hat er sich eine Erkältung zugezogen und klagt über Stiche in der rechten Brust. Der Urin, der hellgelb, klar, sauer ist, enthält reichlich Eiweiß  $5$ — $7,2\frac{0}{00}$  nach Esbach. Bei der Unterschichtung mit Salpetersäure entsteht eine dicke weiße Scheibe. Bei Kochprobe keine Trübung. Versetzt man dem Urin 1 Tropfen Salpetersäure, so entsteht eine dicke wolkige Trübung, die sich beim Schütteln auflöst. Fügt man noch 3 Tropfen hinzu, so bleibt die Trübung. Im Sediment keine pathologischen Formbestandteile. Wegen Kriegsausbruchs wünscht Pat. am 4. August seine Entlassung.

Er kommt dann wieder vom 26. Januar bis 23. März 1915. Er fühlte sich stets sehr matt und elend, hatte Husten und Auswurf und nahm stark an Gewicht ab. Seit Ende November hat er Drüsenschwellung in den Leistenbeugen mit heftigen Schmerzen, so daß, das Gehen deutlich erschwert war. Er hat trotzdem noch bis Weihnachten gearbeitet. Wasserlassen ohne Beschwerden. Er raucht und trinkt nicht. Infectio veneris negatur.

Pat. ist in sehr schlechtem Ernährungszustand. Das Gesicht ist blaß. Körperhaltung ist gebückt. Der Kranke ist sehr langsam. Augenbefund normal. Brustkorb gut gewölbt, Ausdehnungsfähigkeit gut. Zwerchfellbewegung bds. nicht sichtbar. Schlüsselbeingruben angedeutet. Lungengrenzen normal. Klopfeschall überall laut und voll, Atemgeräusch über beiden Spitzen verschärft, man hört einzelne feine Rasselgeräusche. Herz o. B. Abdomen o. B. Etwas unterhalb der Leistenbeuge sieht man bds. symmetrische, über Handteller große, sich stark vorwölbende, prall elastische, unempfindliche, auf der Unterlage nur wenig verschiebbliche Geschwülste. Die Haut darüber ist gut verschieblich. Reflexe o. B. Probatorische Injektion auf Alt-Tuberkulin in Dosis von 1, 3,5 mg gibt keine Temperatursteigerung. In dem reichlichen dünnflüssigen grünlich aussehenden Auswurf niemals Tuberkelbazillen. Urinuntersuchung ergibt täglich reichlich Eiweiß, der ganz besondere Eigenschaften zeigt. Schon bei geringem Erwärmen ( $40$ — $50^{\circ}\text{C}$ ) besteht eine starke Trübung, die bei weiterem Erwärmen bis auf  $80^{\circ}\text{C}$  intensiver wird, um sich beim Kochen vollkommen wieder aufzuhellen. Bei geringer Abkühlung fällt der Körper wieder aus. Ist der Urin alkalisch (was einmal für 4 Tage der Beobachtungszeit der Fall war) so erhält man bei

Unterschichtung mit Salpetersäure eine weiße Scheibe, beim Kochen jedoch keine Veränderung. Erst nach Ansäuern und Zusatz von Kochsalz erhält man die oben beschriebenen Reaktionen. Der Urin wurde in normaler bis vermehrter Menge gelassen, 1400—2800, meist über 2000 in 24 Stunden, spezifisches Gewicht 1009—1016. Die Ausscheidung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers betrug anfangs 5—10<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, ging dann allmählich herunter bis auf 4, 3, 2 und 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>0</sup>/<sub>00</sub>. Die Temperatur war immer normal. Vom 12. 2. an bis zum 18. 2. fieberhaft erhöht wegen bronchopneumonischer Herde in beiden Unterlappen. Am 16. und 17. 2. Nasenbluten. Wassermannsche Reaktion im Blut bei 0,1 und 0,4 negativ. Mageninhaltsuntersuchung ergibt nüchtern: 20 ccm mit Brocken durchmischte Flüssigkeit. Freie HCl 0, Ges.-Azid. 12. Nach Probefrühstück: 60 ccm, davon 15 borkig, 45 flüssig. Freie HCl, 0, Ges. Azidität 27. Nach Probemahlzeit 50 ccm gut verdauter Massen, freie HCl 17, Ges. Azid. 80. Urin: Diazo —, Urobilin —. Im Sediment hyaline, granulierten Zylinder, Erythrozyten, Leukozyten, Epithelien. Am 8. März Temperatursteigerung. Angina. 9. März: Zwischen rechtem Oberarmkopf und Klavikula fühlt man eine deutliche tumorartige Vorwölbung. Schultergelenk rechts deutlich vorgewölbt gegen links. Klavikula scharf abzutasten, selbst auf starken Druck nicht empfindlich. Zweite Rippe rechts deutlich vorgewölbt gegen links, steht am Sternumansatz deutlich spitz hervor. Diese Stelle ist selbst bei leisester Berührung schmerzhaft. Beklopfen aller Rippen unempfindlich, des Sternums schmerzhaft. Wirbelsäule gerade, nirgends druckempfindlich. Beklopfen des Beckens und der übrigen Knochen nicht schmerzhaft. Bewegung des rechten Arms im rechten Schultergelenk behindert. Röntgendurchleuchtung: Zeigt besonders schön am rechten Oberarmgelenk, in beiden Schlüsselbeinen umschriebene rundliche Aufhellungsherde. Die Röntgenaufnahmen der übrigen Knochen zeigen keine pathologischen Veränderungen. Milz, Leber nicht vergrößert. 17. 3. Nasenbluten. Pat. bekommt am 18. sehr schweres Gesichtserysipel, Pleuropneumonie rechts im Ober- und Mittellappen und kommt am 23. März ad exitum. Diagnose (in vivo gestellt): Multiples Myelom.

Über die Blutuntersuchung gibt die Tabelle am besten Aufschluß.

Aus dem Sektionsbefund der ersten Beobachtung seien hier folgende Daten erwähnt:

Es handelt sich um die etwa 160 cm große Leiche des 42 jährigen W. M. Am Körper desselben waren die Zeichen des Todes in Form von Totenflecken und Totenstarre deutlich zu erkennen. In der Gegend oberhalb beider Augen und auch abwärts gegen die Nase zu war die Haut ulzeriert. Die Geschwüre stellten breite, flache, eiternde Wunden mit unregelmäßig gestalteten Rändern dar. Die schwarze Farbe der Wundränder zeigte die schon ausgedehnte Gangrän. In der weiteren Umgebung der Geschwüre war die Haut rötlich, stellenweise bläulich verfärbt und die oberflächlichen Epidermisschichten ließen sich hier in Form von Membranen und mehr oder weniger dicken Lamellen abheben.

Der Körper des Mannes war regelmäßig und kräftig gebaut, der Thorax gut gewölbt, das Abdomen nicht gebläht. Die blassen Hautdecken sind größtenteils glatt, nur an einzelnen Stellen sieht man Vorwölbungen, und zwar eine flache, etwa kirschgroße, halbkugelige Auftreibung am sternalen Ende der rechten Klavikel und eine gleichgroße zweite am sternalen Ende der rechten zweiten Rippe. Weiter fällt eine Vorwölbung der Haut auf der Höhe des rechten M. deltoideus auf, die halbkugelige Gestalt hat und die Fläche eines kleinen Handtellers einnimmt. Bei der Palpation hat man den Eindruck eines gut apfelgroßen Tumors von prallelastischer Konsistenz, der innerhalb der Muskulatur zu liegen scheint.

Auch in der beiderseitigen Leistengegend fanden sich tumorförmige Gebilde, die etwa den Stellen entsprachen, an denen normalerweise die Leistendrüsen liegen.

Keine Ödeme der unteren Extremitäten. Die Muskulatur am ganzen Körper ist schlaff und atrophisch. Das Fettpolster nur minimal entwickelt.

Zeit	Hb. (Sahit)	Erythrozyten	Leuko- zyten	Polymorphk. Leukozyten	Eosino- phile Leuko- zyten	Baso- phile Leuko- zyten	Lymphozyten	Mo- noukt. Über- gangsf.	Myelo- zyten	
7. II.	76	3848000	7245	65 $\frac{2}{3}$ % 4758	0,67% 48	0,33% 24	30% 2174	3,33% 241	—	1 Myeloblast
10. II.	—	—	6267	47,5% 2977	3,5% 219	9,5% 94	43,5% 2726	3,5% 219	—	
13. II.	—	—	10420	77,33% 8058	—	—	18% 1846	3,33% 347	0,33% 34	1 Myeloblast. 1 Türkische Reizungszelle, $\frac{3}{4}$ % Lympho- zyten mit bas. Plasma.
17. II.	62	3352000	5600	74,5% 4172	2% 112	0,5% 28	13% 728	8,5% 476	1,5% 84	Riederformen. 1% Lymphoz. mit bas. Plasma
19. II.	—	—	6978	70% 4885	4% 279	—	17,67% 1233	3,67% 252	1,33% 93	1 Myeloblast.
21. II.	68	3492000	8800	77,25% 6798	1,25% 110	1,25% 110	17,25% 1518	2,5% 220	—	1 Myelozyt, 1 Myeloblast, 1% Lymphoz. mit bas. Plasma.
23. II.	—	—	11288	79,33% 1843	—	2,67% 301	18% 2032	—	—	
28. II.	68	3580000	11550	79,0% 9125	0,67% 77	—	17,67% 2041	0,33% 38	—	1 Myeloblast, $\frac{2}{3}$ % Promyelozyten, 1 Normoblast, 1 Plas- mazelle.
5. III.	—	—	9310	64,5% 6006	0,5% 47	—	29,5% 2547	5,50% 513	—	Türkische Reizungszellen.
11. III.	—	—	7467	69,0% 5152	2,0% 149	0,5% 37	25,5% 1904	0,5% 37	—	
12. III.	—	—	7067	58,0% 4157	5% 35	1% 70	30% 2150	6,9% 4300	—	
15. III.	54	2944000	8867	66,5% 5897	1% 88	—	28% 1483	4,5% 399	—	
18. III.	—	—	10780	76,83% 8956	0,83% 4	—	16,5% 1837	4,67% 550	—	1 Myeloblast, $\frac{2}{3}$ % Promyelozyten
20. III.	—	—	15090	88,75% 13481	0,25% 37	—	6,5% 987	4,5% 683	—	
22. III.	65	3272000	9644	98,090 9538	—	—	1,5% 145	0,5% 627	—	Fall I.

Das Abdomen wird nun eröffnet; in der Bauchhöhle kein fremder Inhalt, insbesondere keine freie Flüssigkeit. Nach Abpräparieren der Weichteile am Thorax werden die Stellen, an denen sich die Vorwölbungen der Haut fanden, einer näheren Besichtigung unterzogen. Die in der Schlüsselbeingegegend sichtbare Vorwölbung wurde durch eine geschwulstähnliche Verdickung resp. Auftreibung des rechten Schlüsselbeins hervorgerufen, wo seiner Außenseite ein etwa kirschgroßer Tumor aufsaß. Die zweite Hautprominenz wurde durch einen gleichgroßen Tumor am Brustbeinansatz der zweiten rechten Rippe hervorgerufen. Beide Tumoren saßen der Unterfläche breitbasig auf und waren teilweise noch durch eine allerdings nur papierdünne Knochenlamelle bedeckt, welche das Gefühl des Pergamentknisterns gab. Die Geschwülste waren von grauer Farbe; beim Einschneiden auf dieselben und leichtem Druck entleerte sich eine breiartige, graurötliche Masse. Wie sich später herausstellte, standen die Geschwülste mit der Knochenmarkhöhle in Verbindung.

Beim Abheben des Brustbeins sieht man an seiner Innenfläche in der Höhe der achten Rippe einen mandelförmigen Tumor von leicht fluktuierender Beschaffenheit und grauer Farbe. Nur wenige Stellen sind braun, andere dunkelrot gefärbt und entsprechen Blutaustritten. Auch diese Geschwulst sitzt der Unterfläche breitbasig auf.

Brust- und Schlüsselbeine werden der Länge nach aufgesägt. Dabei werden in der Knochenmarkhöhle der sternalen Enden der Schlüsselbeine unscharf umschriebene, bräunlichrote, anscheinend von Blutungen oder stark hyperämischen Blutgefäßen durchsetzte Tumoren sichtbar, in deren Bereich der sie umschließende kompakte Knochen stark verdünnt erscheint. Die Tumoren haben ungefähr Kirschgröße und eine sehr weiche, fast zerfließliche Konsistenz. Zwischen ihnen und der Geschwulst an der Außenseite des Schlüsselbeins sieht man eine deutliche Verbindung, so daß anzunehmen ist, daß die Knochenmarkgeschwulst den sie umschließenden Knochen zerstört und nach außen hin durchgewachsen hat.

Im Knochenmark des Brustbeins und der Rippen konnten ähnliche Geschwülste nicht gefunden werden, insbesondere nicht an der Stelle, wo die oben beschriebene Geschwulst an der Hinterfläche des Brustbeins aufsaß. Das Knochenmark hatte hier und in den Rippen das Aussehen des Fettmarks, stellenweise eine graurötliche Farbe, nirgends aber waren mehr umschriebene Herde zu finden. Nur der Stelle der Geschwulst an der zweiten Rippe entsprach ein kleiner Tumor der Knochenmarkhöhle der gleichen Rippe.

Es wurden nun die Anschwellungen im Bereiche des rechten M. deltoideus und in den Leistenbeugen einer näheren Besichtigung unterzogen. Beim Einschneiden auf die Geschwulst des Deltoideus entquillt der Schnittöffnung zuerst eine trübe eitrig-flüssige Flüssigkeit, der einzelne nekrotische Gewebsbröckel beigemischt sind. Da aus äußeren Gründen der Schnitt nicht sehr lang angelegt werden konnte, so wurden die Wundränder aneinandergezogen, und ohne Mühe ließ sich aus der Masse der Muskulatur eine etwa apfelgroße Geschwulst ausschälen. Sie hatte mit dem Knochen des Oberarms keinen Zusammenhang und war von diesem überall noch durch mehrere Lagen Muskulatur getrennt. Die tumorartige Masse ist von weicher Beschaffenheit, größtenteils wachsigem Aussehen und leicht zerdrückbar. Die Farbe war gelblich, ihr Blutgehalt nur äußerst gering.

Auch die Geschwulstbildungen in der Leistenengegend wurden in gleicher Weise herausgeschält und zeigen genau die gleiche Beschaffenheit, wie die geschwulstartige Bildung im Deltoideus. Der Tumor steht mit den Leistendrüssen nicht in Verbindung, denn genaue Präparation zeigt, daß die wachstümlichen Massen dem M. iliopsoas angehören und aus diesem unter Auseinanderdrängen der Muskelfasern herausgequollen sind. Auch hier konnte eine Verbindung der geschwulstähnlichen Massen mit dem Knochen nirgends gefunden werden.

Die oberen Drittel der beiden Oberschenkelknochen wurden der Länge nach aufgesägt, die Hüftgelenke eröffnet und auch die Gelenkköpfe der beiden Femura durchgesägt. Nirgends zeigte das Knochenmark irgendwelche Besonderheiten, insbesondere keine Ge-

schwülste. Das Knochenmark hatte das dem Alter entsprechende Aussehen des Fettmarks. Einige Teile der Beckenknochen wurden gleichfalls auf das Verhalten ihres Knochenmarks untersucht und dabei ähnliche Geschwulstherde wie in den Schlüsselbeinen an mehreren Stellen gefunden. Die Tumorknoten waren scharf begrenzt, nirgends war der Knochen in ihrer Umgebung auffallend verdünnt.

Aus dem obigen Befund seien noch folgende Daten kurz erwähnt:

Das Herz war schlaff, ohne Totenstarre. Außer geringen atheromatösen Veränderungen an den Herzklappen und an der Wand der Aorta konnten keine krankhaften Veränderungen am Herzen festgestellt werden.

Die linke Lunge hatte eine glatte und spiegelnde Pleura; nirgends Verwachsungen. Die Lunge selbst hat weiche Konsistenz. Von der Schnittfläche entleert sich wäßrige Flüssigkeit in mittlerer Menge; aus dem Lumen der Bronchien quillt Eiter. Nirgends Zeichen für Tuberkulose, keine Verdichtungsherde.

Das viszerale Blatt der rechten Pleura war mit dem parietalen durch einzelne strangförmige Adhäsionen verbunden. Im rechten Pleuraraum fanden sich etwa 100 ccm mit Fibrinflocken untermischter Flüssigkeit. Die ganze rechte Lunge ist in ihrer Konsistenz vermehrt, besonders der Unterlappen. Auf der Pleura der letzteren sind zahlreiche dicke, auf der Unterfläche zum Teil festhaftende fibrinöse Auflagerungen zu sehen. Über die Schnittfläche der Lunge sind diffus zahlreiche graue körnige, luftleere Herde verteilt. Von der Schnittfläche fließt ödematöse Flüssigkeit, aus den Bronchien Eiter ab.

Die Milz erscheint nur wenig vergrößert. Ihre Konsistenz ist weich, von der Schnittfläche läßt sich reichlich Pulpa abstreichen, die Struktur ist nicht mehr deutlich erkennbar.

Die Leber zeigt keinen von der Norm abweichenden Befund, auch nicht das Pankreas.

In der Magenschleimhaut einzelne Hämorrhagien. Beide Nebennieren ohne Befund.

Die linke Niere ist vergrößert; genaue Maße fehlen leider. Ihre Konsistenz ist vermehrt, die Oberfläche fein granuliert und von grauer Farbe. Auf der Schnittfläche fällt die starke Trübung und Quellung des Parenchyms auf. Die Struktur der Niere ist vollständig verwischt, der Blutgehalt der Niere nur sehr gering.

Das linke Nierenbecken ist ausgefüllt von eigenartigen weichen tumorartigen Massen, welche von gelblicher Farbe sind und bei der Berührung leicht zerfallen. Bei näherer Betrachtung schien es jedoch sehr fraglich, ob die Massen wirklich als „Tumor“ zu bezeichnen waren, hatten sie doch nirgends eine deutliche festere Verbindung mit dem Gewebe des Nierenbeckens oder der Niere selbst. Sie lagen frei im Nierenbecken und zeigten nirgends eine Struktur. Makroskopisch schien es sich um nekrotische Massen oder um eingedickten Urin zu handeln.

Das Nierenbecken ist nur wenig erweitert; Ureter und Blase ohne Besonderheiten.

Auch die rechte Niere zeigt bei leicht abziehbarer Kapsel das gleiche Bild starker, trüber Schwellung. Im rechten Nierenbecken liegen die gleichen bröckligen Massen wie auf der linken Seite, wenn auch in geringerer Menge.

Der Darm zeigt in allen seinen Teilen keinen krankhaften Befund.

Die retroperitonealen Drüsen sind geschwollen. Mesenterialdrüsen von normaler Größe. Sonst nirgends irgendwelche Drüsenschwellungen.

Gallenwege o. B.

Die Sektion des Gehirns und die Besichtigung der Schädelknochen ergab einen normalen Befund.

### Anatomische Diagnose:

1. Bronchopneumonie der rechten Lunge.
2. Pleuritis fibrinosa der rechten Lunge. Bronchitis. Pleuraadhäsionen rechts. Lungenödem.

3. Nephritis parenchymatosa. Tumorähnliche Gebilde in den Nierenbecken.
4. Tumoren des M. deltoideus und der beiderseitigen MM. iliopsoas.
5. Multiple Myelome des Knochenmarks (Schlüsselbeine, rechte 2. Rippe, Becken). Tumormetastase (?) an der Hinterfläche des Sternums.
6. Hämorrhagien der Magenschleimhaut.
7. Atheromatöse Veränderungen der Koronarien und Aorta.
8. Erysipelas gangraenosum der Gesichtshaut.

### Histologische Untersuchung.

Die histologische Untersuchung sollte im wesentlichen folgende Fragen lösen: Welches ist die Struktur der im Sektionsbericht erwähnten Geschwülste, aus welchen Zellen sind sie zusammengesetzt und wie ist das Verhältnis der Geschwülste zu dem umgebenden Gewebe. Auch sollte die Untersuchung die Natur der geschwulstähnlichen Bildungen in den Muskeln aufklären. Untersucht wurden die Tumoren in den Schlüsselbeinen, die 2. Rippe und das Brustbein mit dem an denselben befindlichen Tumor, schließlich noch die Tumoren in den Knochen des Beckens.

Zur Feststellung der Art der die Tumoren aufbauenden Zellen wurden schon während der Sektion frische Abstriche auf Objektträger gemacht und an diesen Färbungen nach Giemsa und die Oxydasereaktion vorgenommen. In den Ausstrichen fanden sich überall die gleichen Zellen, und zwar handelte es sich durchweg um rundliche Zellen von der Größe der großen Lymphozyten mit einem zentral oder stellenweise mehr an einer Seite des Protoplasmas gelegenen Kern mit Kernkörperchen; das Protoplasma der Zellen zeigte nirgends irgendwelche Granulationen.

An einer größeren Anzahl von Präparaten war die Oxydasereaktion positiv.

Es wurde schon beim Herausschneiden der zu untersuchenden Gewebestücke darauf geachtet, daß immer möglichst viel von dem die Tumoren umgebenden Gewebe mit den Geschwülsten in Zusammenhang entfernt wurde. Da überall noch viel Knochensubstanz in den Präparaten vorhanden war, mußten sie in Salpetersäure-Formol entkalkt werden, leider, denn die Präparate haben dadurch gelitten und zeigten bei den Färbungen nicht mehr so deutlich die feinere Struktur der Zellen wie die frischen Präparate, doch ließen sich die größeren Strukturverhältnisse noch gut übersehen.

Die nun folgende kurze Beschreibung der Geschwülste bezieht sich im wesentlichen auf den Tumor im Schlüsselbein, kann aber mit demselben Recht auch auf die anderen Knochenmarktumoren angewandt werden, da sie alle das gleiche Bild zeigten; eine genaue Beschreibung jeder einzelnen Geschwulst soll deshalb hier unterbleiben.

Der Tumor im Knochenmark des Schlüsselbeins ist zusammengesetzt aus den oben erwähnten großen runden Zellen. In den Schnitten sind sie nicht überall so rund, wie in den frischen Ausstrichen, sondern wo sie dichter aneinander liegen, abgeflacht oder polygonal gestaltet. Der große Kern ist rund und zentral gelegen; ein Kernkörperchen war in vielen Zellen noch zu erkennen, ebenso wie die wabenförmige Struktur der Chromosomen. Das Protoplasma der Zellen nahm bei allen Färbungen einen gleichmäßigen, einheitlichen Ton an. Granula fanden sich nicht. Die Zellen werden durch ein feines Bindegewebsgerüst zusammengehalten. Eine besondere Struktur innerhalb des Tumors, z. B. alveolärer Art, fand sich nirgends, vielmehr liegen die Zellen überall dicht aneinander und lassen nur Platz für die ziemlich zahlreichen Blutgefäße, die mit roten Blutkörperchen gefüllt sind. Stellenweise sind Erythrozyten in größeren Mengen aus den Blutgefäßen ausgetreten, so daß Blutungen entstanden sind.

Kernteilungen innerhalb der Geschwulstzellen sind nur in geringer Zahl auffindbar. Nicht überall sind die Zellen gut erhalten, sondern zugrunde gegangen, wodurch nekrotische Herde entstanden sind.

Das Verhältnis der Geschwulst zum umgebenden Knochen und übrigen Gewebe gestaltet sich in folgender Weise: an der einen Seite, welche auch äußerlich keinerlei pathologische Veränderungen zeigte, ist der den Tumor umgebende Knochen von normaler Dicke und auch histologisch ohne Veränderungen. Das Geschwulstgewebe reicht dicht bis an den Knochen heran, zeigt aber nirgends ein aggressives Verhalten gegenüber demselben. An der gegenüberliegenden Seite, da, wo schon mit bloßem Auge der Durchbruch der Geschwulst durch den Knochen zu erkennen war, fehlt die Knochensubstanz vollständig, oder ist nach beiden Seiten hin außerordentlich dünn. Knochenbälkchen, wie sie im normalen Knochenmark überall zu beobachten waren, fanden sich innerhalb der Geschwulst nirgends. Da, wo der Knochen ganz zugrunde gegangen ist, wird die vorquellende Geschwulstmasse umgeben von derbem Bindegewebe, gegen welches sich dieselbe überall scharf abgrenzt. Man kann also wohl annehmen, daß der Schwund der Knochensubstanz als durch den Druck der Geschwulst, als Druckatrophie aufzufassen ist.

Das übrige Knochenmark zeigte überall das gewöhnliche Bild des Fettmarks. Gegen dieses ist der Tumor nicht überall so scharf und regelmäßig begrenzt, wie es bei der makroskopischen Betrachtung den Anschein hatte. An vielen Stellen war der Übergang in das Fettmark ein fließender, so daß in der Peripherie der Geschwulst sich Tumorzellen und Fettzellen in verschiedenem Mengenverhältnis untereinander mischten. Außer den erwähnten zwei Arten von Zellen fanden sich hier auch noch polymorphkernige Leukozyten, Lymphozyten und Haufen roter Blutkörperchen.

Mit wenigen Worten muß ich noch auf den Tumor an der Hinterfläche des Brustbeins eingehen, weil er offenbar eine Sonderstellung unter den im vorliegenden Falle beobachteten Tumoren einnimmt. Er saß der Hinterfläche des Brustbeins auf, ohne eine Verbindung mit dem Knochenmark desselben zu haben. Diese Tatsache, schon während der Sektion mit Wahrscheinlichkeit festgestellt, fand ihre Bestätigung durch die histologische Untersuchung. Das Brustbeinknochenmark zeigte überall ein dem Alter des Mannes entsprechendes Aussehen, nirgends waren auch nur kleinere Anhäufungen von Myeloblasten, geschweige denn eine Verbindung der Geschwulst mit der Knochenhöhle zu finden. Zwischen Tumor und Knochenhöhle lag intakter Knochen.

Was die Geschwulst selbst anbetrifft, so besteht sie aus den gleichen Zellen, wie die Tumoren in dem Schlüsselbein und dem Beckenknochen und



zeigte den gleichen Aufbau wie diese. Sie müssen also doch als einheitliche Geschwülste aufgefaßt werden.

Es ist nun wohl zu bemerken, daß durch den am Brustbein haftenden Tumor Serienschnitte nicht angelegt worden sind, so daß man wohl nicht mit absoluter Sicherheit behaupten kann, daß wirklich nirgends eine Verbindung des Tumors mit der Knochenmarkhöhle vorhanden war. Aber das vollständige Fehlen geschwulstähnlicher Gebilde im Knochenmark des ganzen Brustbeins und die Intaktheit des Knochens macht die Annahme des Bestehens einer Verbindung des Tumors mit dem Knochenmark, bzw. eines Hervorgehens dieses Geschwulstknotens von dieser Stelle des Knochenmarks sehr unwahrscheinlich. Schließen wir somit eine Verbindung von Geschwulst und Knochenmark an dieser Stelle als sehr wahrscheinlich aus und führen wir uns nochmals den gleichartigen Aufbau der Geschwulst am Brustbein und der anderen Knochenmarkgeschwülste vor Augen, so tritt die Frage an uns heran, ob diese Neubildung nicht als Metastase eines der Knochenmarktumoren aufzufassen ist.

Eigenartige und bisher in den Beobachtungen „multipler Myelome“ unseres Wissens noch nicht beschriebene Gebilde stellen die Gebilde in den oben beschriebenen Muskeln dar. Histologisch bestehen sie aus in sich homogenen hyalinartigen Massen, die sich mit Eosin rosa, nach van Gieson gelblich färben. Im Ganzen ist die Masse jedoch nicht ganz homogen, sondern läßt stellenweise noch die Andeutung einer Struktur, die in einer Anordnung der hyalinartigen Substanz zu Bändern, mehr oder weniger breiten Fasern oder auch polygonaler oder runder Felder besteht, erkennen. Im Bereich der Fasern liegen hier und da noch einzelne spindelige Kerne. Gegen die normale Muskelsubstanz ist das wachsartige Gebilde stellenweise durch eine Bindegewebsmembran abgegrenzt. An anderen Stellen ist der Übergang in den Muskel ein fließender und es schieben sich hier zwischen die Hyalinmassen normal gebaute Muskelfasern ein, bis die hyalinartigen Gebilde schließlich ganz verschwinden und der wohl erhaltenen Muskelsubstanz Platz machen.

In den zentralen Partien des wachsartig aussehenden Gebildes finden sich totale Nekrosen, im Bereich welcher eine Struktur nirgends mehr zu erkennen ist und wo nur die eingewanderten Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten noch Kernfärbung aufweisen. An einzelnen Stellen fanden sich in den Hyalinmassen große, mehrkernige Riesenzellen mit unregelmäßig angeordneten Kernen und eigenartigen fingerförmigen Ausläufern des Protoplasmas.

Die Deutung der eben kurz beschriebenen Gebilde dürfte auf Grund des histologischen Befundes wohl kaum große Schwierigkeiten machen. Es handelt sich um hyalin- bzw. wachsartig degenerierte Muskulatur. Die gefundenen Riesenzellen müssen als Muskelriesenzellen angesehen werden, als Beweis, daß der Körper Regenerationsversuche gemacht hat. Daß der Prozeß

der Muskeldegeneration schon längere Zeit gebraucht hat, um zu einer so weitgehenden Ausbildung zu gelangen, beweist andererseits die stellenweise entwickelte Bindegewebsmembran als beginnende Abgrenzung gegen den normalen Muskel.

Von den übrigen Organen wurden untersucht: Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten und die Nieren. Über das Ergebnis dieser Untersuchung kann folgendes gesagt werden: Die Lunge zeigt das Bild starker Hyperämie, sowie eitriger Bronchitis und Bronchopneumonie. Leber und Milz waren überall von normaler Beschaffenheit, nirgends fanden sich Geschwulstherde irgendwelcher Art. Auch die Lymphknoten zeigten keine Abweichung vom normalen Bild.

Ausgedehnte Veränderungen zeigten die Nieren. Ihre Oberfläche war unregelmäßig höckrig gestaltet; den kleinen Vertiefungen entsprachen Schrumpfungsherde mit hyalinen Glomeruli, den Höckern noch annähernd normales Nierengewebe. Das ganze Interstitium ist durchsetzt von zahlreichen Rundzellen, die zu strichförmigen Herden angeordnet sind. Ein großer Teil der Harnkanälchen ist zugrunde gegangen und an ihrer Stelle hat sich Bindegewebe entwickelt. Die noch sichtbaren Kanälchen zeigen Degenerationserscheinungen in Form von Desquamation ihrer Epithelien, Verlust der Kernfärbung und körniger und vakuolärer Degeneration des Protoplasmas. Im Lumen der Nierenkanälchen liegen in größeren Mengen hyaline Zylinder.

Fall II. Karl K., 60 Jahre. Vorgeschichte o. B. 1897 Lungenentzündung. Am 6. Juli 1916 verspürte Pat. beim Hochheben einer Seitenklappe einer Lore Schmerzen links in der Gegend der kurzen Rippen. Vom Arzt wurde Muskelzerrung festgestellt. In der chirurgischen Klinik wurde Rippenbruch konstatiert. Pat. bekam Heftpflasterverband. Die Schmerzen wurden immer stärker, zogen von den kurzen Rippen über die ganze Brusthälfte und sind besonders stark beim Luftholen und Husten und wenn er aus dem Liegen in sitzende Stellung kommt. Alkohol, Nikotin mäßig. Infectio veneris negativ. Appetit gut.

Großer, ziemlich kräftiger Pat. Aus dem genauen Status sei erwähnt: Brustkorb gut gewölbt, bleibt links bei der Atmung deutlich etwas zurück. Lungen o. B. Herz o. B. Schlängelung der peripheren Arterien. Blutdruck 105 mm. Hg. Abdomen o. B. Keine Drüsenschwellungen. Reflexe in Ordnung. Betasten der linken Brustseite, besonders an der Bruchstelle stark schmerzhaft. Aufsetzen gelingt nur schwer und verursacht Pat. viele Schmerzen. Die Temperatur normal. Urin, der sauer ist, mittelst Unterschichtungsprobe Albumin ++<sup>1)</sup>. Nach Esbach 5—20‰. Die Eiweißmenge wechselt sehr stark, fällt von einem Tag von 16‰ auf 6‰ und steigt am nächsten Tag wieder auf 12‰ an. Urinmenge anfangs normal bis vermehrt, 1300—2400, spezifisches Gewicht 1010—1012. Vom 5. September an sinkt die Urinmenge, meist unter 1000 in 24 Stunden. Im Sediment finden sich sehr zahlreiche hyaline und granulierten Zylinder, Erythrozyten, Leukozyten. Mageninhaltsuntersuchung nach Probefrühstück 39, Ges.-Azid. 80. Wassermannsche Reaktion im Blut bei 0,1 und 0,4 negativ. Starke Gewichtsabnahme, in 3 Wochen von 94 auf 85 Pfd. 16. September bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. 18. September Exitus. Diagnose: Nephritis. Amyloidniere?

<sup>1)</sup> Bei der Kochprobe schon bei niedriger Temperatur Trübung, die beim Kochen intensiver wird.

Sektionsbefund: Die Leiche des mittelgroßen, 60jährigen K. K. fand sich in stark abgemagertem Zustande. Die Muskulatur war schlaff und atrophisch. Die Augen lagen tief in den Augenhöhlen. Die Haut der Wangen war schlaff und eingesunken. Thorax gut gewölbt, seine Muskulatur so atrophisch, daß der Verlauf der Rippen und besonders ihre Knorpelknochengrenzen stark vortraten. Das Abdomen war nicht gebläht. Weder im Gesicht noch an den Extremitäten konnten ödematöse Schwellungen festgestellt werden.

Die Sektion der Schädelhöhle ergibt folgendes: Das knöcherne Schädeldach ist außerordentlich hart, eine Diploë ist nirgends mehr deutlich wahrnehmbar. Die Dicke des Schädeldaches ist verhältnismäßig gering und mißt an den meisten Stellen  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  cm. Die Dura ist an der Innenfläche des Schädeldaches adhärent; in ihren Sinus finden sich nur postmortale Gerinnsel und flüssiges Blut. Die Pia liegt den Hirnwindungen glatt an, ist an einzelnen Stellen milchig getrübt, ihre Gefäße prall mit dunklem Blut gefüllt.

Die Substanz des Großhirns, Kleinhirns und der Brücke zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Gefäße an der Hirnbasis, insbesondere die A. basilaris, weisen ausgedehnte Altersveränderungen auf in Form gelblicher herdförmiger Intimaverdickungen und Verhärtungen. Besonders ausgesprochen sind die arteriosklerotischen Veränderungen am Zusammenfluß der beiden A. A. vertebralis, den Abgangsstellen der A. A. cerebri media und an den Karotiden.

Die Dura wird von dem Knochen der Schädelbasis abgezogen, und zwar so, daß die Gegend der Hypophyse verschont bleibt. Der Clivus erscheint sehr breit und seine Mitte vorgewölbt; seine Konsistenz ist außerordentlich weich. Der normalerweise feste Knochen stellt hier eine nur dünne Knochenlamelle dar, die stellenweise buckelförmig vorgewölbt ist und das Phänomen des Pergamentknisterns bei der Betastung ergibt. Wie sich bei der weiteren Präparation zeigt, überdeckt die Knochenlamelle einen weichen Tumor, der sich am Knochenmark der Pars basilaris ossis occipitalis entwickelt hat. Die Geschwulst ist von grauer Farbe, undurchsichtig wie gekochtes Knochenmark; zahlreiche Blutungen durchsetzen sie an vielen Stellen, so daß sie streckenweise eine dunkelrote Farbe annimmt. Die Keilbeinhöhle ist frei. An die Hypophyse reicht der Tumor nicht heran, so daß sich jene mit Leichtigkeit aus der Sella turcica herausheben läßt. Ein Durchwuchern der Geschwulst durch die den Knochen bedeckende Dura konnte trotz genauester Inspektion nirgends festgestellt werden. Vielmehr scheinen die den Basilaranteil des Hinterhauptbeins bildenden Knochenteile durch den Tumor nur auseinandergedrängt und einzelne Teile des Knochens zum vollständigen oder fast vollständigen Schwund gebracht worden zu sein. Die Geschwulst läßt sich aus ihrem Bett gut herausheben. Keilbeinkörper mit Hypophyse und der Clivus werden im Zusammenhang mit dem Tumor zwecks histologischer Untersuchung herausgenommen. An den übrigen Knochen des Schädels, soweit festzustellen war, keine nennenswerten Veränderungen.

Die Muskulatur des Thorax erscheint beim Abpräparieren der Haut und übrigen Weichteile von blaßroter Farbe. Auf beiden Seiten des Thorax finden sich Einknickungen der Rippenbögen, an mehreren Stellen sogar Durchbrüche derselben. Die schon bei der äußeren Besichtigung beobachteten Auftreibungen an den Knorpelknochengrenzen der Rippen treten nun besonders scharf hervor. Ähnlich wie am Clivus des Hinterhauptbeins ist die Knochensubstanz an den sternalen Enden der Rippen außerordentlich dünn und stellenweise unregelmäßig-höckrig vorgewölbt, sodaß die Außenfläche der Rippen eine rauhe Beschaffenheit erhalten hat. Ähnliche Auftreibungen wie an den Knorpelknochengrenzen finden sich auch an anderen Stellen der Rippenbögen.

Schon beim Abpräparieren der Muskelansätze an den Rippenbögen fiel die weiche tumorartig aufgetriebene Beschaffenheit des Proc. xiphoideus und des unteren Brustbeinabschnittes auf. Das Messer durchschneidet mit Leichtigkeit, die vordere Fläche des

Knochens welche nur eine dünne Knochenlamelle darstellt. Aus der Schnittöffnung quellen tumorartige, z. T. durchblutete Massen hervor, ohne daß auf den Brustbeinknochen ein besonders starker Druck ausgeübt worden wäre.

Ähnliche Auftreibungen wie am unteren Brustbeinrande finden sich auch am oberen Ende des Brustbeinkörpers und am Manubrium sterni. Überall im Bereich der den Auftreibungen entsprechenden geschwulstartigen Herde im Knochenmark ist die Knochensubstanz außerordentlich dünn. Brustbein und Rippen wurden der Länge nach aufgesägt. Die eben erwähnten Herde, die sich dabei fanden, stellten weiche graue, rundlich oder länglich gestaltete und ziemlich scharf gegen die Umgebung abgegrenzte geschwulstähnliche Massen dar, die sich da, wo sie noch keinen ausgesprochenen Zerfall zeigten, leicht aus der Knochenmarkhöhle herausheben ließen. Nur an einigen Stellen waren die Geschwülste fester mit dem umgebenden Knochen verbunden.

Fast nirgends fand sich, wie eigentlich zu erwarten war, Fettmark. Die Knochenmarkhöhle fast aller bisher erwähnten Knochen war ausgefüllt mit hellgrauen oder sogar roten Markmassen, von denen sich die erwähnten Geschwülste jedoch überall durch den dunkleren Farbenton abhoben.

Bei der Sektion sowohl als auch später bei genauerer Besichtigung der einzelnen Knochenabschnitte wurde besonders darauf geachtet, ob eine der Geschwülste an irgendeiner Stelle durch die umgebende Knochensubstanz hindurchgewuchert wäre oder dieselbe zerstört hätte. Nirgends jedoch war davon etwas zu sehen; es schien sich lediglich um ein Auseinanderdrängen der Knochenumrahmung durch die Geschwülste und eine Verdünnung der Knochen zu handeln.

Einen von diesem etwas abweichenden Befund zeigten einzelne Stellen an den Rippentumoren. Auch diese hatten eine graue Farbe und waren stellenweise von Blutungen durchsetzt. In der Umgebung der meist am sternalen Ende der Rippe sitzenden Tumoren war der Knochen an vielen Stellen geschwunden und die Geschwülste schienen nur von Periost überkleidet. Nun ließen sich aber nicht alle Geschwülste so leicht aus der Knochenmarkhöhle herauslösen, wie das z. B. am Sternum und wie noch später zu erwähnen sein wird, am Oberschenkelknochen der Fall war, sondern schienen sowohl mit dem Knochen als auch mit dem Periost und den umgebenden Weichteilen verwachsen, ja sogar in sie hineingewachsen zu sein, jedenfalls war eine scharfe Begrenzung der Geschwulst an diesen Stellen nicht zu sehen. Inwieweit diese Annahme eines Hineinwucherns der Geschwulstmassen in das umgebende Gewebe richtig war, sollte erst die histologische Untersuchung zeigen.

Präparation und Aufsagen der Schlüsselbeine zeigten auch in diesen Knochen ähnliche Geschwulstmassen wie an den anderen, schon beschriebenen Stellen. Die Tumoren in den Schlüsselbeinen saßen wie an den

Rippen, mehr am sternalen Ende, und waren etwa erbsen- bis bohngroß. Sie zeigten im übrigen das gleiche Aussehen wie die anderen Geschwülste, waren bis auf einige Stellen scharf umschrieben und gingen nicht über den Rahmen der Knochenmarkhöhle hinaus. Zahlreicher waren die Knoten im linken als im rechten Schlüsselbein. Das übrige Knochenmark der Schlüsselbeine hatte eine hellgraue Farbe.

Um alle Geschwülste, die im Körper der Leiche gefunden wurden, im Zusammenhang zu erwähnen, greife ich hier dem Gange der Sektion voraus und komme zur Beschreibung der Befunde an der Wirbelsäule und den Extremitätenknochen. Ein fast durch die ganze Länge der Wirbelsäule angelegter Flachsägeschnitt zeigte ein eigenartiges Bild: alle Wirbelkörper sahen wie gesprenkelt aus, indem hellere graue und meist rundliche Herde mit dunkleren Partien abwechselten. Der kompakte Knochen der Wirbelkörper erscheint verdünnt, jedoch schien diese Verdünnung nicht durch den Druck der Geschwülste hervorgebracht zu sein, da sie nicht so groß waren und überall gut Platz in der Knochenmarkhöhle fanden. Die grauen Herde standen meist einzeln, konfluieren aber an vielen Stellen miteinander, so daß hier eigentümlich verzweigte graue Figurenbilder entstanden waren. Die Geschwülste, als welche wir die Herde ihrem äußeren Aussehen nach ansprechen mußten, gingen nicht über Erbsengröße hinaus, wurden aber meist noch kleiner. Nur in der Nähe des 1. und 2. Lendenwirbels fand sich je ein haselnußgroßer Geschwulstknoten, der den Knochen gegen den Rückenmarkskanal hin zum Schwund gebracht zu haben schien und fast bis an die Dura heranreichte. Eine Kompression des R.M. war nicht zustande gekommen.

Aus äußeren Gründen konnten von den Extremitätenknochen nur wenige untersucht werden. Ich mußte mich auf die Aufmeißelung des rechten Oberschenkelknochens beschränken. Das Knochenmark desselben hatte überall gleichmäßig graue Farbe; im mittleren Drittel des Femur hob sich ein etwa haselnußgroßer Geschwulstknoten, gegen die Umgebung gut abgegrenzt, ab. Beim Abheben der äußeren Knochenschale sprang er stark vor, als habe er unter starkem Druck in der Knochenmarkhöhle gestanden. Der Tumor hatte graue Farbe, nirgends fanden sich Blutungen, er ließ sich aus seinem Bett ohne Mühe herausheben und stand mit der Umgebung nicht in Verbindung.

Zwerchfellstand rechts 4. Rippe, links 5. Rippe. Der Herzbeutel liegt in Handtellergröße vor und wird in seinem oberen Abschnitt durch die sich in der Medianlinie berührenden Lungenoberlappen bedeckt. Im Bereich des linken Unterlappens einzelne strangförmige Adhäsionen. Die übrigen Abschnitte der Lungen sind frei beweglich.

Herzbeutelblätter glatt und spiegelnd; im Lumen des Perikards ca. 100 ccm klarer seröser Flüssigkeit. Die Klappen des entsprechend großen Herzens sind im ganzen zart: nur die Segel der Mitralis weisen einzelne gelbe Flecken auf. Die im ganzen glatte Intima der Aorta wird nur durch geringe arteriosklerotische Veränderungen gekennzeichnet.

Das Myokard von blaßroter Farbe: in den Papillarmuskeln des linken Ventrikels eine ganze Reihe von Schwielenbildungen.

Im Bereich beider Lungenunterlappen konnte man bei der Palpation eine ganze Reihe umschriebener Resistenzen feststellen, denen auf der Schnittfläche etwa erbsengroße luftleere, gekörnte, graue Herde entsprachen. Die Konsistenz der Unterlappen war gegenüber der der Oberlappen vermehrt. Von der Lungenschnittfläche entströmte auf Druck reichlich schaumige Flüssigkeit, der im Bereich der Unterlappen dunkles Blut beigemischt war. Es fanden sich überall reichlich schwarze Pigmenteinlagerungen in den Lungen. Die Schleimhaut der Bronchien war gerötet.

Die Milz mißt 12 : 8 : 2½ cm. Sie ist von glatter Oberfläche, ihre Konsistenz weich. Auf der Schnittfläche ist die Struktur verwischt, die Trabekel springen verhältnismäßig stark hervor, Malpighische Körperchen sind nicht deutlich zu erkennen. Der Blutgehalt der Milz ist gering, ihre Farbe grau-rötlich.

Die linke Nebenniere stellt eine Zyste mit erweichten bräunlichen Massen dar, während die rechte Nebenniere Mark und Rinde deutlich erkennen läßt, letztere hat eine ausgesprochen gelbe Farbe.

In der freien Bauchhöhle fand sich kein fremder Inhalt. Peritonäum und Serosa des Darms waren überall glatt und glänzend. Magen- und Darmschleimhaut zeigen nirgends einen von der Norm abweichenden Befund.

Beide Nieren sind vergrößert. Die linke mißt 13 : 8 : 6 cm, die rechte 14 : 9½ : 4 cm. Ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen; die Nierenoberfläche ist glatt, ihre Farbe ausgesprochen hellgrau, an einzelnen Stellen fast weißlich. Überall sieht man sich von der Umgebung gut abhebende hyperämische Gefäßbäumchen oder auch kleine Blutaustritte. Die Konsistenz beider Nieren ist weich. Wie die Oberfläche, zeigt auch die Nierenschnittfläche ganz besonders deutlich die Trübung des Parenchyms, so daß man den Eindruck hat, die Niere sei gekocht. Das ganze Gewebe erscheint undurchsichtig und gequollen. Nierenmark und Nierenrinde sind gerade eben noch voneinander zu unterscheiden, und die stark gequollene Rindensubstanz überragt etwas die des Marks. Blutaustritte auf der Schnittfläche fanden sich nicht. Der Gesamtblutgehalt der Nieren war sehr gering.

Nierenbecken, Ureteren und Blase zeigen keine Besonderheiten, auch die übrigen Organe im kleinen Becken sind ohne Besonderheiten.

Pankreas von normaler Läppchenzeichnung, klein und von derber Konsistenz.

Die Leber mißt 24¼ : 18 : 12½ cm. Blutgehalt und Läppchenzeichnung durchweg normal.

Gallenwege durchgängig. In der Gallenblase ca. 40 ccm hellbrauner Galle. Wand und Schleimhaut der Gallenblase von normaler Beschaffenheit.

Die Intima in Brust- und Bauchteil der Aorta zeigte eine ganze Reihe gelber Flecken sowie einzelne Verkalkungsherde.

Der hier etwas ausführlicher dargestellte Befund ließ sich in Kürze in folgender anatomischen Diagnose zusammenfassen:

1. Nephritis parenchymatosa (große weiße Niere).
2. „Multiple Myelome“ des Knochenmarks (in den Rippen, dem Sternum, dem Schlüsselbein, in der Pars basilaris oss. occipitalis, im Mark des rechten Oberschenkels, in den Wirbelkörpern). Multiple Rippenfrakturen.
3. Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen.
4. Strangförmige Pleuraadhäsionen links oben. Anthrakose der Lungen.

Arteriosklerose der Aorta und Koronarien. Myodegeneratio cordis mit Schwielen in den Papillarmuskeln des linken Ventrikels.

### Histologische Untersuchung.

Mikroskopisch untersucht wurden folgende Tumoren: Teile der Geschwülste im Knochenmark des Sternums und der Rippen, Teile der Wirbelkörper, der aus der Knochenmarkhöhle des rechten Oberschenkels entfernten Knoten und schließlich noch der Tumor im Clivus des Hinterhauptbeins. Einzelne Stücke wurden entkalkt, andere wenn irgend möglich ohne Entkalkung eingebettet.

Was die Färbetechnik anbetrifft, so wurden angewandt: die gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung, van Gieson; vorwiegend jedoch Färbungen nach Giemsa oder mit dem Pappenheimschen Panchrom und die Ehrlich'sche Triazidfärbung. Besonders schöne Bilder waren mit der Giemsa-Färbung zu erzielen.

Die einzelnen Tumoren und Knochenstücke wurden in der Weise herausgeschnitten, daß möglichst viel von dem die Knochen resp. Tumoren umgebenden Muskel- und Bindegewebe mit denselben in Verbindung blieb.

Ich beginne mit der Beschreibung der

I. Geschwülste des Sternums. Die untersuchten Teile entstammen in der Hauptsache dem oberen Teile des Brustbeins. Im Schnitt, von der nebenstehende Abbildung ein Übersichtsbild gibt, sieht man an einem Ende den wohlerhaltenen Knorpel. Die Längsseiten des Präparates werden zu äußerst begrenzt von wenigen Bindegewebsschichten, zwischen denen einzelne Muskelfaserbündel zu sehen sind. Nach innen von dieser Schicht folgt der Knochen, welcher in verschiedener Dicke die Knochenmarkhöhle noch überall umgibt. Stellenweise ist die Knochenumhüllung jedoch außerordentlich dünn und stellt hier nur eine fast papierdünne Knochenlamelle dar. Innerhalb der Knochenmarkhöhle sind schon mit bloßem Auge auf den ersten Blick zwei Partien zu erkennen: der größere dunkle Gewebskomplex stellt den Tumor dar, während sich die anderen Teile aus den übrigen Knochenmarkmassen zusammensetzen. Hier sieht man auch noch überall das Gerüst der wohlerhaltenen Knochenbälkchen, während diese im Bereich der Geschwulst vollständig verschwunden sind.

Auch im mikroskopischen Bilde unterscheiden sich die beiden Komplexe deutlich voneinander. Die Partie, im Bereich welcher die Knochenbälkchen noch gut erhalten sind, setzt sich aus folgenden Zellen zusammen: mehr rundliche Hohlräume mit flachem, wandständigem Kern zeigen, daß eine ganze Reihe von Fettzellen vorhanden ist. Da, wo sie in größeren Mengen zusammenliegen, geben sie das Bild des Fettmarks. Die dunkler gefärbten Partien bestehen aus zahlreichen großen rundlichen, einkernigen Zellen mit basophilem Protoplasma, welches nirgends irgendwelche Granulierung aufweist. Der Kern dieser Zellen (vgl. auch Tafel V, Fig. 1) ist meist zentral gelegen und läßt ein feines Chromatinnetz erkennen. Außer diesen weit überwiegenden Zellen, welche in lockerem Zusammenhange miteinander stehen und nur durch ein ganz feines Bindegewebsgerüst zusammengehalten werden, finden sich,

zwischen die eben erwähnten Zellen ausgestreut, große Mengen eosinophiler Zellen, z. T. eosinophiler Myeloblasten, z. T. aber eosinophiler Leukozyten. In der Anordnung dieser Zellen fiel auf, daß sie häufig in Gruppen zusammenlagen und manchmal in unmittelbarer Nähe der Knochenbälkchen zu finden waren. In fast jedem Gesichtsfelde fanden sich dann noch 2—3 Mastzellen und hin und wieder ein- oder mehrkernige Riesenzellen.

Bemerkenswert ist, daß das eben beschriebene Bild des Knochenmarks nicht überall in gleichmäßiger Weise vertreten ist, sondern zwischen den verschiedenartigen Zellen aufgebauten Partien sich Zellkomplexe fanden, die ganz einheitlich aus den oben erwähnten einkernigen Zellen aufgebaut sind und einen ähnlichen oder gleichen Bau zeigen, wie der gleich zu beschreibende, in der Abbildung dunkler tingierte Zellkomplex, in dessen Bereich die Knochenbälkchen zugrunde gegangen sind.

Der zu beschreibende Geschwulstknoten ist gegen die übrigen Knochenmarkspartien nicht scharf begrenzt. Er ist einheitlich aus einer Art von Zellen (vgl. auch Taf. V, Fig. 2) aufgebaut, und zwar aus runden, oder wo sie dichter aneinander liegen, etwas abgekannten Zellen. Ihr Kern ist verhältnismäßig groß, meist zentral gelegen, das Protoplasma basophil und durchweg ohne Granulierung. Die Zellen werden durch ein feines Bindegewebsnetz zusammengehalten, welches sich nur an einzelnen Stellen zu breiten Bindegewebsstreifen zusammenballt, zwischen denen die Geschwulstzellhaufen liegen. Hier bekommt man fast das Bild einer alveolären Struktur des Tumors. Die Geschwulst wird von einer größeren Anzahl von Blutgefäßen durchzogen, welche z. T. prall mit roten Blutkörperchen angefüllt sind, stellenweise ist der Tumor von ausgedehnten Blutungen durchsetzt.

Im Geschwulstbereich finden sich Stellen, deren Zellen an Kern und Protoplasma mehr oder weniger ausgedehnte Degenerationserscheinungen zeigen, stellenweise sind vollständige Nekrosen zu finden. Einzelne der Nekroseherde sind durchsetzt und umgeben von kleinen Rundzellen, die ihrem Aussehen nach als Lymphozyten anzusprechen sind und von polymorphkernigen Leukozyten.

Die Zellen der gut erhaltenen Geschwulstpartien zeigen stellenweise einen derartigen Mitosenreichtum, daß man oft 3, ja 4 Mitosen in einem Gesichtsfelde einstellen kann. Unter diesen finden sich auch atypische Kernteilungen. Soweit das obere Ende des Sternums.

Eine zweite Partie des Brustbeintumors, welche dem Brustbeinkörper entnommen war, war nirgends mehr von Knochen umgeben, so daß sie ohne vorherige Entkalkung bearbeitet werden konnte. Ein großer Teil des Geschwulstgewebes ist hier derart durchblutet, daß der Geschwulstaufbau nicht mehr zu erkennen ist. Nur die peripheren Teile des Präparates zeigen noch einen gut erhaltenen Geschwulstaufbau, der dem der oben erwähnten Tumorteile durchaus gleichartig war. Und doch ergab die mikroskopische Betrachtung



der Präparate dieses Geschwulstabschnittes einige Besonderheiten. Die Untersuchung der Randpartien der Geschwulst ergab nämlich folgendes Bild: Die Knochenmarkhöhle wird nirgends mehr von Knochen, sondern von einem derben, stellenweise hyalinen und sehr kernarmen Bindegewebe, zwischen dessen Zügen auch einzelne Muskelfasern liegen, umgeben. Das Bindegewebe ist von wenigen Gefäßen durchzogen. Das Geschwulstgewebe legt sich dem Bindegewebe eng an, und an einer ganzen Reihe von Stellen sieht man, wie die zu Zügen und Zapfen angeordneten Geschwulstzellen in das Bindegewebe hineinwachsen. Einzelne größere Geschwulstzapfen und Stränge liegen auch weiter entfernt vom Mutterboden zwischen den Fasern des Bindegewebes.

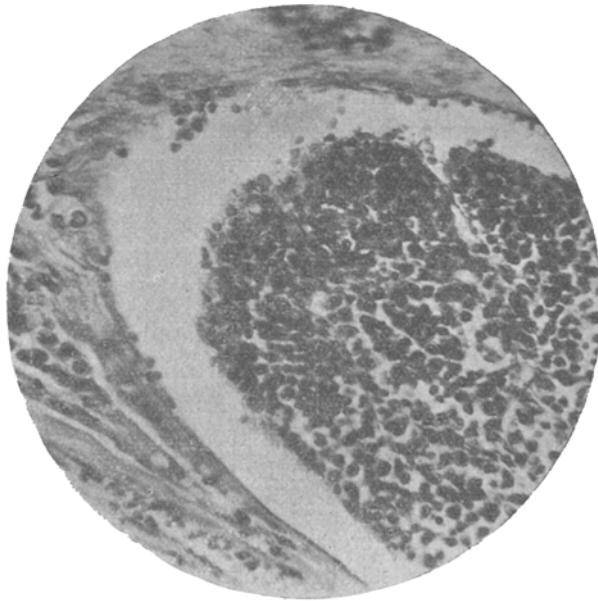


Fig. 1. Geschwulstthrombus in einem Gefäßlumen (Fall 2).

Von diesen Zapfen ausgehend erstrecken sich, wie Fühler, feinere, oft nur aus einer Reihe von Geschwulstzellen bestehende Zellstränge in das umgebende Bindegewebe. Einzelne Hohlräume, die mit Wahrscheinlichkeit als Lymphgefäße anzusprechen sind, sind gleichfalls mit Geschwulstzellen angefüllt.

Die zweite Besonderheit bezieht sich auf die Blutgefäße: während der größte Teil derselben lediglich mit roten Blutkörperchen gefüllt ist, findet sich am Rande des Präparates mitten im Bindegewebe ein Hohlraum, der eine dünne, aus konzentrischen Bindegewebsschichten aufgebaute Wand und ein an den meisten Stellen noch gut erhaltenes Endothel zeigt. Ein Vergleich mit ähnlichen, unbedingt als Blutgefäße anzusprechenden Gebilden und das Einmünden eines kleineren Gefäßastes in den Hohlraum ließen denselben sehr wohl als Blutgefäß ansprechen. Textfig. 1, zeigt Teile

des Gefäßes, welches nicht lediglich mit roten Blutkörperchen gefüllt ist, sondern einen in sich zusammenhängenden Zellkomplex enthält, welcher



Fig. 2.



Fig. 3.

Fig. 2 u. 3. Infiltratives Einwachsen der Geschwulstzellen in Muskel- und Bindegewebe.

aus den gleichen, nicht mehr näher zu beschreibenden Zellen aufgebaut ist, wie die Knochenmarkgeschwülste. Der im Gefäß liegende Zellkomplex ist

an einer Stelle an der Wand des Gefäßes adhärent und zeigt deutliche Organisationsvorgänge, indem er von dünnen Bindegewebssträngen, welche auch in den Abbildungen zu erkennen sind, durchzogen ist. Wir haben es also hier offenbar mit einem Geschwulstthrombus zu tun.

Die beiden Besonderheiten, welche das vorliegende Präparat zeigt, bestehen also in einer augenscheinlichen Neigung dieser Geschwulstart zu infiltrierendem Wachstum ins umgebende Gewebe und zum Einwachsen in Blutgefäße mit Bildung von Geschwulstthromben.

Kürzer als die bisher erwähnten Geschwülste darf ich die übrigen Tumoren beschreiben, da sie im ganzen das gleiche Bild wie die Brustbeingeschwülste darboten.

II. Rippen: Die Stellen an den Rippen, an denen die größeren Geschwülste saßen, sind spindelförmig aufgetrieben. Der Knochen ist hier fast überall geschwunden und die Geschwülste sowohl als auch die übrigen Teile des Knochenmarks werden größtenteils von Binde- und Muskelfasergewebe umgeben. Überall ist das Geschwulstgewebe von ausgedehnten Blutungen durchsetzt. Die Geschwulstzellen sind die gleichen wie im Brustbeintumor. Besonders erwähnenswert ist nur noch, daß, ähnlich wie im zweiten Präparat der Sternalgeschwulst, auch hier ein ausgesprochenes Einwachsen von Geschwulstzapfen und -strängen in das Bindegewebe und die Muskulatur zu beobachten war. Zwei Abbildungen sollen diese Verhältnisse näher illustrieren (Textfig. 2 u. 3).

Andere Stellen der Knochenmarkhöhle der Rippen sind ausgefüllt mit einem Knochenmarkgewebe, welches dem in Textfig. 2 abgebildeten sehr ähnlich ist, d. h. aus verschiedenartigen Zellen besteht. Zwischen diesen Partien liegen ähnlich wie beim Brustbein kleine rundliche oder vielgestaltige Geschwulstherde, unscharf gegen das umgebende Gewebe abgegrenzt.

III. Ein von den Brustbein- und Rippentumoren etwas abweichendes Bild zeigten die Tumoren in den Wirbelkörpern, während jene sowohl mit unbewaffnetem Auge als auch im mikroskopischen Schnitt als mehr oder weniger begrenzte Geschwülste zu erkennen waren, entspricht das mikroskopische Bild dieser nicht dem auf Grund des makroskopischen Befundes erwarteten. Bei der Sektion erschienen die Tumoren in den Wirbelkörpern als gut begrenzte weißliche oder graue, rundliche oder vielgestaltige Herde. Histologisch ließ sich fast nirgends eine genaue Abgrenzung der Tumorbezirke gegen das übrige Knochenmark bestimmen. Zwar fanden sich auch hier überall Partien, welche nur aus den oben beschriebenen großen runden Zellen bestanden und auch sonst genau dasselbe Bild wie die oben beschriebenen Tumoren zeigten. Eine genaue Abgrenzung dieser Stellen gegen die anderen Knochenmarkpartien war aber nirgends möglich, so daß oft nicht zu entscheiden war: wo ist Tumor, wo ist das übrige Knochenmark, welches auch hier meist aus den verschiedenen Arten von Zellen, die oben angeführt

wurden, besteht. Man hat somit an den Wirbelkörpern auf Grund des histologischen Befundes durchaus den Eindruck einer mehr diffusen Erkrankung des Knochenmarks.

IV. Wieder ein anderes Bild zeigt die Geschwulst im Knochenmark der Femurdiaphyse. Im Gegensatz zu den Wirbelkörperherden ist diese Geschwulst scharf gegen das umgebende Fettmark begrenzt und ganz gleichmäßig aus den Tumorzellen zusammengesetzt. Zu erwähnen ist noch die Tatsache, daß die die Tumoren zusammensetzenden Zellen auch in diesem Fall eine positive Oxydasereaktion gaben.

V. Eine nähere Beschreibung des Tumors im Clivus möge hier unterbleiben, da derselbe das gleiche Bild zeigte, wie der zuerst beschriebene Abschnitt des Brustbeintumors. Er war überall noch von Knochen umgeben, der allerdings an einzelnen Stellen außerordentlich verdünnt erschien. Die Beobachtung eines Einwachsens des Tumors ins umgebende Gewebe konnte hier nicht gemacht werden. Ausgedehnte Blutungen im Tumorgewebe vervollständigen das Bild desselben.

Die mikroskopische Untersuchung der ja auch schon makroskopisch stark veränderten Nieren ergab ausgedehnte parenchymatöse Veränderungen in Form von Degeneration der Epithelien der Darmkanälchen bis zum vollständigen Untergang derselben, sowie interstitiell-entzündliche Veränderungen.

Das histologische Bild der Lunge war das der Pneumonie.

Fall III. Frau Anna H., Oberschweizerfrau, 40 Jahre alt.

Vorgeschichte o. B. Als Kind Röteln. Vom 16.—19. Jahre blutarm. Vor 12 Jahren Gebärmutteroperation. Menses seit dem 19. Jahre, alle 3 Wochen, von wechselnder Stärke, seit November 1912 schmerzhaft. Im November 1912 angeblich im Anschluß an eine Erkältung ziehende Schmerzen im Rücken „in den Wirbeln“, die später nach den Schulterblättern zu ausstrahlten. Bald darauf heftige Kopfschmerzen, zunehmende Blässe. Dezember 1913 starke kolikartige Schmerzen in der Nierengegend rechts. Im Januar 1914 Magenschmerzen  $\frac{3}{4}$  Stunde nach dem Essen. Vom 20. 1.—4. 2. nach jeder Mahlzeit Erbrechen. Anfang Februar Beschwerden beim Wasserlassen, mußte häufig tags und nachts urinieren. Hat in letzter Zeit stark an Gewicht abgenommen, angeblich 35 Pfd. in einem halben Jahr. Nach Angabe des Mannes ist die Pat. kleiner geworden. Sie selbst kann darüber nichts Bestimmtes angeben. Seit dem Winter 1912 ist es ihr jedoch unmöglich, das Kreuz durchzudrücken. Sie braucht ein Kopfkissen mehr, um zu liegen.]

Auszug aus der Krankengeschichte: Pat. ist klein, in gebückter Haltung. Die Bewegungen sehr langsam. Der Ernährungszustand sehr schlecht. Die Gesichtsfarbe ist grau, fahl. Die sichtbaren Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Der Brustkorb ist flach, symmetrisch, von geringer Ausdehnungsfähigkeit. An der Herzspitze systolisches Geräusch. Blutdruck 95 mm Hg. Lungen o. B. Leber überragt den Rippenbogen 2 Finger breit. Palpation der Nierengegend sehr schmerzhaft, rechts mehr als links. Reflexe normal. Der 10.—12. Brustwirbel steht spitzwinklig vor. Starker Stauchungsschmerz, lokalisiert auf den 11. und 12. Brustwirbeldornfortsatz. Im Urin mittelst der Unterschichtungsprobe Eiweiß gefunden. Im Sediment reichlich Leukozyten, vereinzelt Erythrozyten, granulierte und hyaline Zylinder. Mageninhaltsuntersuchung nach Probefrühstück freie HCl. 35, Ges.-Acid. 85. Ureterenkatheterismus ergibt: linke Niere A. +, spezifisches Gewicht 1015, im Sediment massenhaft geschwänzte Epithelien, Plattenepithelien, wenig Leukozyten, keine

Zylinder. Rechte Niere A.+, spezifisches Gewicht 1024. Im Sediment massenhaft Erythrozyten, mäßig viel Leukozyten, viel Epithelien, verschiedene hyaline und granulierte Zylinder. Im Ausstrichpräparat keine Tuberkelbazillen. Durch Kultur erfolgte kein Bakterienwachstum. Meerschweinchenimpfung negativ (Landesgesundheitsamt). Röntgendurchleuchtung des Magens: kleiner 6 Std.-Rest. Bei frischer Füllung sinkt der Brei rasch in die Tiefe. Mäßige Peristole. Schnelle Füllung des Antrum pylori, dauernde Duodenalfüllung. Das Röntgenbild der Wirbelsäule und des Kreuzbeins zeigt am 10.—12. Brustwirbel eine eigentümliche fleckige Atrophie. Nierenbilder o. B. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Interessant ist folgende Bemerkung aus dem hygienischen Institut: „Das Blut trübte sich beim Inaktivieren (bei 56° C) stark und ließ Eiweißflocken fallen. Beim wiederholten Inaktivieren, unter sorgfältigster Beobachtung der Thermometer, trat diese Erscheinung wieder auf. Zu der W.R. wurde das geklärte Serum benutzt. Offenbar liegt eine abnorme Beschaffenheit des Blutes vor, die uns nicht bekannt geworden ist.“ Der gleiche Befund wurde in der dermatologischen Klinik erhoben.

Die bisherigen Vermutungsdiagnosen lauteten: Nephritis parenchymatosa mit Pyelitis, Ulcus duodeni, Gibbus (Tbc.?).

Der abnorme Eiweißbefund im Blute machte uns stutzig, wir untersuchten deshalb genauer die Eiweißkörper im Urin und fanden folgendes: Beim Erwärmen des Urins trat bei 40—50° C eine weißgraue Trübung ein, die rasch an Stärke zunahm. Bei etwa 56° C schied sich ein Niederschlag ab, der zum Teil an der Wand des Reagenzglases kleben blieb. Bei weiterem Erwärmen löste sich der Niederschlag, meist blieb auf der Oberfläche nur noch eine weiße klebrige Masse. Der Urin ward sehr viel klarer. Vollkommen klar wurde der Urin nur dann, wenn man ihn vorher auf die Hälfte mit Wasser verdünnt hatte. In der Kälte tritt die Trübung rasch wieder auf. Mit Ferrozyankalium und Essigsäure erhielt man einen Niederschlag, der sich beim Erhitzen löste; in der Kälte trat wieder Trübung ein. Die Biuretprobe fiel positiv aus. Bei der Reindarstellung wurde der Eiweißkörper durch 2 Vol. Ammoniumsulfatlösung ausgefällt. Dieser Körper gab die gleichen Proben. Stellte man Urin in den Brutschrank bei 56° C, so fiel nach kurzer Zeit ein weißlicher Niederschlag aus. Der filtrierte Urin gab nochmals bei 56° C Niederschlag, blieb dann aber bei 56° C klar. Dieser Resturin gab keine positive Eiweißprobe.

Es handelte sich demnach um den Bence-Jonesschen Eiweißkörper.

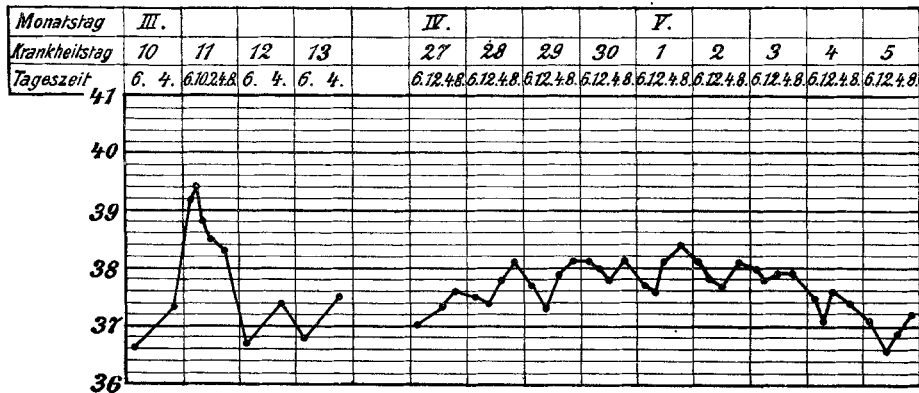
Wir fanden den Urin meist hell. gelbgrün, leicht getrübt; die Reaktion war anfangs neutral, später sauer. Spezifisches Gewicht zwischen 1008 und 1015, nicht deutlich abhängig von der Urinmenge. Urinmenge war sehr schwankend. Der B.-J.-Eiweißkörper wurde täglich nachgewiesen. Seine Menge schwankte zwischen 3 und 8‰ (einmal 1‰ am 19. 3.) nach Esbach.

Über den Zusammenhang zwischen Urinmenge, Eiweißgehalt und spezifischem Gewicht orientieren folgende Daten:

2. 3.:	Urinmenge 1200,	spez. Gewicht 1011,	Alb. $7\frac{0}{100}$	Esbach,
3. 3.:	" 1700,	" "	1010,	" $5\frac{0}{100}$ "
4. 3.:	" 2700,	" "	1011,	" $7\frac{0}{100}$ "
5. 3.:	" 1600,	" "	1010,	" $5\frac{0}{100}$ "
6. 3.:	" 2000,	" "	1011,	" $6\frac{0}{100}$ "
7. 3.:	" 1200,	" "	1010,	" $4\frac{0}{100}$ "
20. 5.:	" 2500,	" "	1010,	" $3\frac{1}{2}\frac{0}{100}$ "
21. 5.:	" 1200,	" "	1010,	" $4\frac{0}{100}$ "

Im Sediment fanden wir viele Leukozyten, granulierten, vereinzelt hyaline Zylinder, Epithelien, wenig Bakterien. An manchen Tagen waren keine Zylinder zu finden, am andern Tage wieder viele, dann und wann fand man Erythrozyten.

Die Temperatur (in der Achselhöhle gemessen) war in den ersten Tagen normal, bis zu  $37,5^{\circ}$  C. Am 11. 3. hatte Pat. plötzlich Fieber. 10. 3.:



Kurve 1.

4 p. m.  $37,4^{\circ}$  C, am 11. 3.: 6 Uhr a. m.  $39,2^{\circ}$  C, 10 Uhr  $39,4^{\circ}$  C, 12 Uhr  $38,8^{\circ}$  C, 4 Uhr  $38,5^{\circ}$  C, 8 Uhr  $38,3^{\circ}$  C. (S. Kurve 1.) Am nächsten Tag Temperatur wieder normal. Da die Pat. an Verstopfung gelitten hatte, hatten wir ihr am 10. 3. abends Brustpulver gegeben. Am 11. 3. hatte sie achtmal dünnen Stuhl und klagte über Leibschmerzen. Wir bezogen die Temperatur auf diese Darmstörung, da wir sonst keinen Anhaltspunkt hatten. Die Pat. selbst hatte keinerlei Beschwerden; sie merkte nicht, daß sie Fieber hatte. Die Untersuchung am 17. 3. ergab außer dem Gibbus keine Veränderungen am Skelett. Es ist von jedem einzelnen Knochen besonders erwähnt, daß er beim Tasten nichts Abnormes aufwies und beim Beklopfen vollkommen unempfindlich war.

Am 19. 3. ist die Pat. zum erstenmal außer Bett, kann aber weder stehen noch gehen. Im Urin Saccach. —, Diazo —, Indikan —, Urobilin —, Urobilinogen —, Bilirubin —.

Tag	Hb. (Sahli)	Erythrozyten	Leuko- zyten	Poly- morphk. Leuko- zyten	Eosino- phile Leuko- zyten	Baso- phile Leuko- zyten	Lymphozyten, davon (kleine)	Mono- nukl. u. Über- gangsf.	Pro- myelo- zyten	Myelo- zyten	Myelo- blast.
26. II.	85 (Tall- quist.)	2440000	4380	—	—	—	—	—	—	—	—
9. III.	—	—	—	46,8%	5,4%	0,2%	40% (4%)	5,4%	—	0,8%	—
16. III.	—	—	6000	—	—	—	—	—	—	—	—
17. III. 11 <sup>h</sup>	35	2748000	5200	47,1% 2449	4,4% 228	0,4% 20	41,0% (8,5) 2106	3% 156	—	35% 182	—
25. III.	35	2228000	6544	56,4% 3686	6,1% 396	6,3% 19	28,7% 1873	6,6% 428	—	1,5% 97	—
$\frac{1}{2}$ 11 <sup>h</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. III. 5 <sup>h</sup>	38	—	3888	40,0% 1556	6,6% 258	1,1% 43	39,9% (12,7) 1553	8,9% 348	0,2% 8	1,4% 55	—
2. IV. $\frac{1}{2}$ 5 <sup>h</sup>	40	2914000	2217	38,8% 858	7% 154	—	47,6% (18,8) 1054	3,4% 72	1,0% 20	1,2% 24	—
4. IV. $\frac{1}{2}$ 6 <sup>h</sup>	—	—	9550	52,6% 5023	3,75% 352	0,4% 38	30,65% (10,40) 2925	6,9% 648	3,3% 314	0,2% 20	—
8. IV. 11 <sup>h</sup>	32	2710000	8915	57,75% 5145	4,25% 378	0,25% 22	32,35% 2882	0,8% 72	2,0% 178	2,0% 178	—
11. IV. 5 <sup>h</sup>	—	—	10122	78,5% 7942	0,5% 50	0,1% 10	17,0% (5) 1719	2% 202	1,5% 151	0,2% 20	—
18. IV. $\frac{1}{2}$ 11 <sup>h</sup>	34	2326000	7055	60% 4533	5% 355	0,5% 35	26% 1834	3% 211	4% 282	1% 70	—
20. IV. 7 <sup>h</sup> p.m.	—	—	6768	55,6% 3763	2,9% 195	0,2% 13	29,8% 2017	5,8% 392	2,0% 135	1,8% 122	—
21. IV. 6 <sup>h</sup>	—	—	6155	54,25% 3336	4% 246	0,5% 30	35,10% 2158	3,25% 199	2,75% 168	1,0% 61	—
4. V. $\frac{1}{2}$ 10 <sup>h</sup>	—	—	4505	33,75% 1519	12% 540	0,5% 22	40,5% 1824	4,25% 191	3,25% 146	1,40% 63	—
5. V. $\frac{1}{2}$ 11 <sup>h</sup>	26	—	4233	36,65% 1548	12,2% 515	1,3% 54	40,2% (5,3) 1473	2,2% 92	1,5% 62	1,5% 62	—
6. V. $\frac{1}{2}$ 10 <sup>h</sup>	27	2052000	4444	43,33% 1909	11,67% 489	1,33% 45	37,33% (5 $\frac{1}{3}$ ) 1421	2,5% 108	0,1% 4	1,15% 44	—
10. V. $\frac{1}{2}$ 11 <sup>h</sup>	29	—	5178	34,4% 1782	9,6% 498	0,8% 40	48,4% 2508	3,6% 185	2,8% 144	0,4% 20	—
17. V. 10 <sup>h</sup>	—	—	6178	—	—	—	—	—	—	—	—
19. V. 7 <sup>h</sup>	—	—	6986	44,9% 3137	10,0% 698	0,5% 35	40,2% (2,95) 2808	3,25% 217	—	0,9% 63	—
25. V. 7 <sup>h</sup>	29	1864000	5300	26,25% 1391	18,5% 980	0,25% 13	49,25% (2,25) 2610	4,25% 225	0,5% 26	—	—

In der Nacht vom 25. auf den 26. 3. bekommt Pat. heftige Schmerzen im Brustbein am Ansatz der zweiten Rippe rechts. Sie ist sehr unruhig und jammert. Bei ganz leisem Überstreichen des Brustbeins kann man an der bezeichneten Stelle eine geringe Vorwölbung fühlen. Sie ist auf Druck äußerst schmerzhaft, ebenso das übrige Brustbein. Pat. muß diese Tage wegen heftiger Schmerzen unter Morphinum gehalten werden.

Am 4. 4. plötzliche Temperatursteigerung morgens 6 Uhr 37,4, nachmittags 4 Uhr 38,0, 8 Uhr 37,8° C.

Am 9. 4. sieht man am Sternum am Ansatz der 2. Rippe rechts eine deutliche mäßig große Auftreibung, die bei Berührung und Druck sehr

Türk- sche Rei- zungs- zellen.	Plasma- zellen	Besondere Formen. Einordnung nach Pappenheims Atlas.
1,4%	—	1 Monozyt Typ 65 D. Riederformen
1,1%	—	Menge nackter Lymphozyten. Lymphozyten mit basoph. Plasma ohne Plasma-
57	—	kernstruktur. Riederformen. 1 Leukoblast 65 B <sub>63</sub> , 1 Lymphoidozyt 61 <sub>26</sub> .
—	—	Starke Polychromasie. Aniso-geringe Poikilozytose. Bei 1300 Zellen 4 Normo-
2%	—	blasten. Viel nacktkernige Lymphozyten. 2 Lymphoidozyten mit Nukleolen.
178	—	Keine nacktkernige L. Anisozytose (Megalozyten). Geringe Poikilozytose. Zahl-
1%	—	reich basophile punkt. Erythrozyten. 9 Normoblasten bei 1000 Z.
22	—	Bei 600 Z. 9 Normoblasten. Aniso-, Poikilozytose. Polychromasie, basophile
1,2%	—	Tüpfelung. Reiche Blutplättchen. Nacktkernige L. 5 Myelolymphozyten
115	—	im Plasmareizzustand Typ 57 <sub>26</sub> . 1 Leukoblast.
0,5%	—	Bei 1050 Z. 2 große Normalblasten mit orthochromat. Plasma. zur Kernteilung
45	—	1 mit bas. Tüpfelung. Riederformen. Nacktk. L. 2 Leukoblasten Typ. 63 <sub>20</sub> .
0,45%	—	Bei 900 Z. 5 Normoblasten. Starke Aniso- (bes. Megalozyten), geringe Poikilozytose,
46	—	starke Polychromasie und basoph. Tüpfelung. 2 Lymphoidozyt. Typ. 65 A <sub>1</sub> .
0,81	—	Bei 1200 Z. 4 Normobl. Riederzellen mit Vakuolen. Poikilo-Anisocyose. Polychro-
58	—	masie. 1 Lymphoidozyt (Altersform) ähnlich Typ. 65 A <sub>1</sub> , (ohne Vakuolen).
2,36%	—	1 basoph. Leukoblast mit grober myeloischer Körnelung, Typ. 65 E 103—105.
142	—	1 Leukoblast 65 A <sub>2</sub> .
—	—	Bei 900 Z. 1 Normoblast. Riederzellen mit schönen Vakuolen. Schatten. Poi-
—	—	kilo-Anisozytose. 1 Lymphoidozyt, 1 Leukoblast.
4,25%	—	Bei 775 Z. 1 Normoblast mit bas. T. 1 Gigantoblast, im ganzen 13 Normobl.
191	—	Aniso-Poikilozytose. Polychromasie 1 Lymphoidozyt mit reichl. Azurgranula,
3,0%	—	Typ. 57 <sub>2</sub> .
127	—	Bei 1100 Z. 1 Normobl. Fast keine Blutplättchen. Schatten. Riederformen. 1
—	—	geteilter Monozyt Typ. 65 D. 1 Leukoblast mit Azurgranula Typ. 63 <sub>19</sub> .
—	—	Bei 700 Z. 2 Normobl. Sehr starke Polychromasie. Aniso-Poikilozytose. Schatten.
—	—	1 Myelozyt mit Spezialkörnelung in basoph. Plasma. 3 Leukoblasten.
—	2%	Bei 650 Z. 1 Normobl. Kleine nacktkernige Lymphozyten. Riederformen. 1 Me-
—	89	soleukoblast Typ 65 <sub>30</sub> . 1 Leukoblast Typ. 63 <sub>9</sub> .
—	—	Bei 900 Z. 8 Normobl. Viel Riederformen. Nacktk. L. 1 Lymphoidozyt mit 2 Vak.
—	—	63 <sub>1</sub> . 6 Leukoblasten 65 B. Typische Plasmazellen!
—	—	Bei 700 Z. 1 Normobl. Schatten. 4 Lymphoidozyten Typ. 63.
—	—	—
—	—	Bei 650 Z. 5 Normobl. Große Blutplättchen. Schatten. 3 Leukoblasten, 2 Lym-
—	2%	phoidozyten.
—	106	Bei 650 Z. 4 Normobl. Große Blutplättchen, 3 Leukoblasten, 2 Lymphoidozyten.

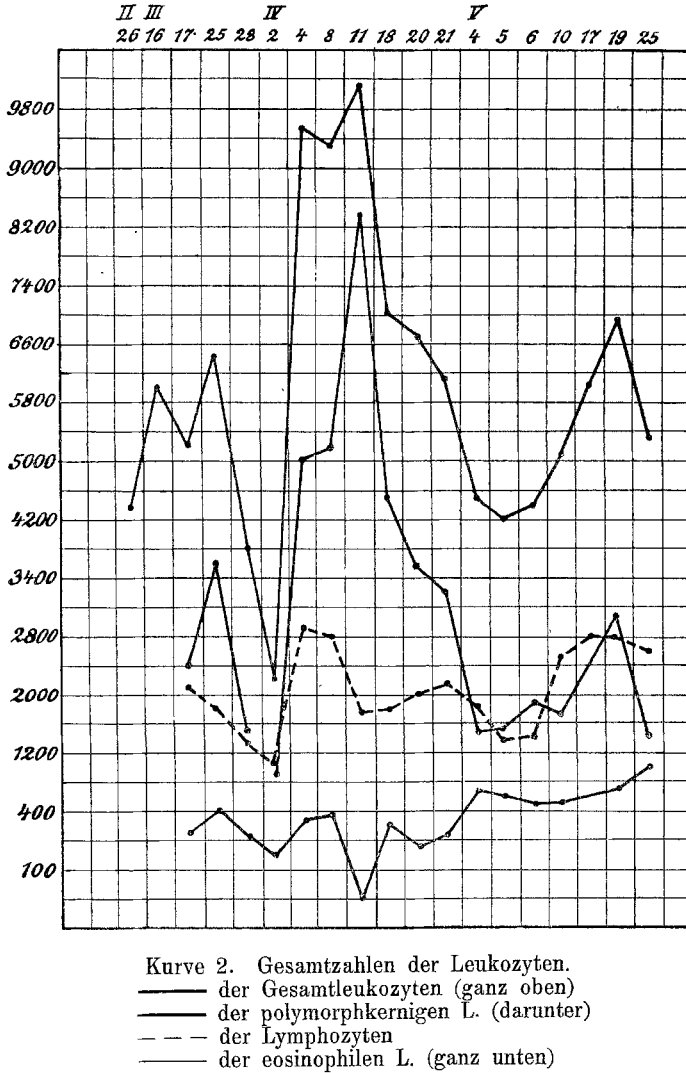
schmerzhaft ist. Lumbalpunktion normaler Befund. Bei Erwärmung im Brutschrank (56°) trat keine Trübung der Lumbalfüssigkeit ein.

Vom 12. bis 14. 4., 20 und 21. 4., vom 28. 4. bis 3. 5. Temperatursteigerungen bis 39,3° C. (S. Kurve 1.) Das Allgemeinbefinden der Pat. wird immer schlechter. Sie fühlt sich sehr elend, hat Erbrechen nach jeder Mahlzeit. Andauernde Gewichtsabnahme. Starke Schmerzen in der Brust. Die Vorwölbung am Brustbein ist sehr ausgesprochen. Wirbelsäule nicht schmerzhaft. Trotz dringenden Abratens wünscht Pat. ihre Entlassung, um mit ihrem Mann in ihre Schweizer Heimat zu fahren.

Über die Blutbefunde geben die beigegefügte Tabelle und die Kurven 2—3 Auskunft.

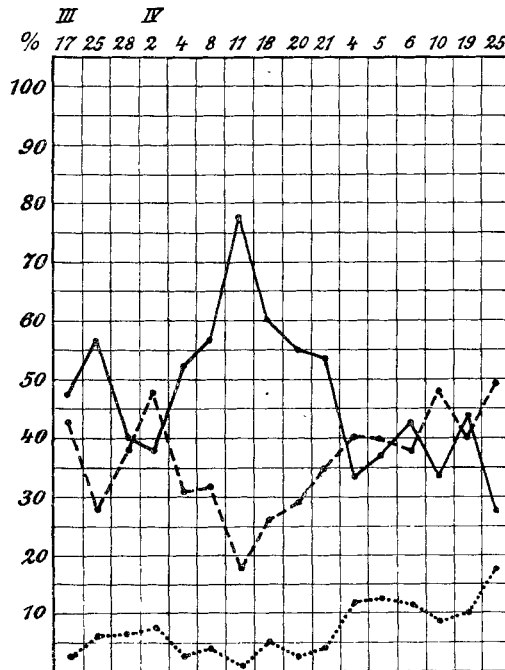


Obwohl der Symptomenkomplex des multiplen Myeloms ziemlich scharf umschrieben ist, ist die Diagnose zu Lebzeiten des Pat. fast niemals bisher gestellt worden. Früher scheint die Differentialdiagnose gegenüber Osteomalazie besondere Schwierigkeiten gemacht zu haben. Vielfach lautete die Diagnose: akute Miliartuberkulose, Nephritis, Pseudoleukämie. Nur Ellinger,



Kalischer, Naunyn, Buchstab und Schaposchnikow vermochten ihre Fälle richtig zu deuten. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellte Scheele. Die typischen Symptome, auf die Kahler zuerst im Jahre 1889 die Aufmerksamkeit gelenkt hat, sind erstens eine oft erhebliche Brüchigkeit der Knochen, besonders des Rumpfskeletts, zweitens zeitweises Auftreten sehr heftiger Schmerzen, drittens zeitweises oder dauerndes Ausscheiden des

sogenannten Bence-Jonesschen Eiweißkörper im Urin, viertens Kachexie. Dazu fügte später Jellinek als weiteres Symptom den normalen Blutbefund hinzu. Eine genaue Besprechung mit Zusammenstellung aller Fälle hat H. Hirschfeld in den *Folia haematologica* und zuletzt in der *Speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, herausgegeben von Kraus und Brugsch, gegeben. Es erübrigt sich deshalb, hier genauer auf die einzelnen, auch differentialdiagnostisch wichtigen Momente der Krankheit und auf die früher beschriebenen Fälle einzugehen. Es sollen jetzt nur einzelne Symptome, die in unserem Falle besonders beachtenswert sind, näher besprochen werden.



Kurve 3. Prozentzahlen der Leukozyten.  
 — der polymorphkernigen L.  
 - - - der Lymphozyten  
 ..... der eosinophilen L.

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch vollkommen unbekannt, man hat vielfach ein Trauma beschuldigt, das auch in der Klinik des multiplen Myeloms häufig angegeben ist (Winkler, Ewald, Abderhalden und Rostoski, Gluzinski und Reichenstein, Versé). Unser Pat. 2 erlitt durch ein Trauma eine Rippenfraktur und von diesem Tage an datiert seine Erkrankung. Es ist jedoch, wie auch Hirschfeld glaubt, das Trauma nicht als ätiologischer Faktor aufzufassen, sondern verschlimmert ein schon bestehendes Leiden. Meistens wird der Pat. erst durch die bei dem Trauma erlittene Verletzung zum Arzt geführt.

Eine nähere Besprechung verdienen die Blutuntersuchungen. Im Fall 1 wurden die Blutstaten vom 7. 2.—22. 3. im ganzen 5 mal, in Fall 3 vom 26. 2.—25. 5. im ganzen 20 mal fortlaufend untersucht. In fast allen bisher beschriebenen Fällen von multiplem Myelom existieren kaum systematische Blutuntersuchungen. Hirschfeld schreibt: „Bei einer Affektion, bei der fast das gesamte Knochenmark des Organismus durch ausgedehnte Tumormassen ersetzt ist, der übrig gebliebene Teil stark komprimiert und meist in rotes Mark verwandelt ist, muß man von vornherein sehr schwere Blutveränderungen erwarten. Leider liegen bisher sehr wenig exakte und brauchbare Untersuchungsergebnisse vor.“ Im Gegensatz zu dieser Ansicht steht die von Hoffmann, der im Jahre 1904 den Verdacht auf multiples Myelom für gerechtfertigt hält, wenn neben den anderen Symptomen „die Blutuntersuchung keinen typischen Befund ergibt“. Im gleichen Jahre hat dann Jellinek den normalen Blutbestand als neues Symptom dem Kahlerschen Symptomenkomplex zugefügt. Nur in wenigen Fällen findet man in der Literatur mehr als einen Blutbefund angegeben. Eine fortlaufende Reihe von z. B. mehr als drei Untersuchungen fehlt bisher vollständig.

Vielfach ist eine Anämie konstatiert worden, z. B. geben an: Ellinger: Erythrozyten 1588000, Hämoglobin 40—45%. Gluzinski und Reichenstein Erythrozyten anfangs 2750000, später 670000, Hämoglobingehalt sank von 48 auf 15 (nach Fleischl): Jellinek konstatierte anfangs Hb. 30, später 15% mit 410000 E. Bei Schütz sank die Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb 6 Wochen von 4680000 auf 2650000, Hb. von 63 auf 45. Massini zählte anfangs 4500000 E. nach 7 Monaten nur 2800000, Hämoglobin ging von 96% auf 88% zurück. Arneth fand Erythrozyten 2400000, Hb. 42, Herrik und Hektoen verzeichnen 2800000 E. Abderhalden und Rostoski 3500000 E., Hämoglobin 50—55%. (Fleischl) Parkes-Weber anfangs 3412000, später 2980000, Hämoglobin 23. Roman konstatierte in seinem Fall I: 1,9—1,6 Mill., Hb. 28—16%, in seinem Fall II: 1,5—1,3 Mill. Erythrozyten. Auch in vielen anderen Fällen wurde bei einmaliger Untersuchung meist eine Anämie mittleren Grades festgestellt. Normoblasten fanden Ellinger, Roman, Hirschfeld, Gluzinski und Reichenstein, Jochmann und Schumm. Megaloblasten nur Gluzinski und Reichenstein.

In unserem Fall I sinkt der Hämoglobingehalt allmählich von 76 auf 54 und steigt dann wieder auf 65 (nach Sahli) an. Die Zahl der Erythrozyten ist stets vermindert, 3884000 bis 2944000. In Fall III hält sich der Hämoglobingehalt in ziemlich niedrigen Grenzen, schwankt zwischen 40 und 26 (nach Sahli), die Erythrozyten zwischen 2914000 und 1864000. Es sind die Zeichen einer starken Anämie deutlich ausgesprochen: Aniso- und Poikilozytose, starke Polychromasie, basophile Tüpfelung. Man sieht reichlich Normoblasten, zum Teil basophil punktiert, einmal Gigantoblasten.

Auch über die weißen Blutkörperchen existieren noch keine abschließenden Befunde. Ihre Zahl ist sehr häufig etwas erhöht (Arneth 10000, Abderhalden und Rostoski 11700, Voit und Salvendi 10—11000, Jellinek 10000, Parkes-Weber 10—1200, Herz 11300). Vielfach sind die Werte normal: Ellinger, Schumm und Jochmann, Lunghetti. Eine Verminderung der Leukozyten sehen wir bei Hamburger 4500, Massini 4900 und 5900, Roman Fall II: bis 3300. In dem Falle von Gluzinski und Reichenstein, den Naegeli als Plasmazellenleukämie bezeichnet, stiegen die Leukozyten von 7600 auf 39400.

Gleichmäßige Prozentzahl der einzelnen Leukozytenformen sind bisher nicht festgestellt worden. Vielfach finden wir die ausdrückliche Angabe, daß das Zahlenverhältnis der einzelnen Leukozyten vollkommen normal sei (Abderhalden und Rostoski, Jellinek). Nicht ganz selten wird eine Vermehrung der Lymphozyten angegeben, z. B. bei Hirschfeld, Voit und Salvendi 60% bei 10—11000 Leukozyten (dabei sei darauf hingewiesen, daß von Decastello und Naegeli diesen Fall als Lymphadenose ansehen). Parkes-Weber 34,7% Lymphozyten bei 12000 Leukozyten, Charles und Sanguinetti 30,5% Lymphozyten. Roman in Fall I 63,8%—57% bei 8800—9400 Leukozyten, in Fall II 65% Lymphozyten bei 9600 Leukozyten und 78% bei 3300 Leukozyten. Schütz fand 39% dann 19% und 31% Lymphozyten, de Elizabalde und Llambias verzeichnen relative und absolute Lymphozytose.

Neutrophile Leukozytose stellten fest: Arneth, Parkes-Weber und Ledingham (im Herzblut 77,3%).

Myelozyten erwähnen Parkes-Weber und Ledingham 1,8%, Schütz 13%, Sternberg (Fall I im Leichenblut; Fall II 21,9%, von Naegeli als Myelose angesehen), Saltykow. Von eosinophilen Leukozyten finde ich als anormal nur erwähnt, daß sie in manchen Fällen fehlen, wenn auch nur zeitweise (Schütz).

In unserem Fall I sind die Leukozytenzahlen normal bis etwas vermehrt. Ihre Zahl ist schwankend, steigt und fällt. Die leichte Leukozytose ist durch den klinischen Befund zu erklären. Der Anstieg auf 10420 Leukozyten am 13. 2. ist hervorgerufen durch bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen im Anschluß an die am 11. vorgenommene Tumorexstirpation in der Inguinalgegend. Trotz der noch vorhandenen Temperatur am 17. bis 38,6° C. geht die Zahl der Leukozyten wieder zur Norm zurück. Die weitere Leukozytensteigerung mit besonderer Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten und Verminderung der Lymphozyten ist durch das Erysipel bewirkt.

Interessant ist das Prozentverhältnis der einzelnen Formen. Anfänglich haben wir bei normaler Gesamtzahl fast normales Zahlenverhältnis (vielleicht geringe Vermehrung der Lymphozyten [30%]). Drei Tage darauf

stiegen die Lymphozyten auf 43,5%, um nach weiteren 3 Tagen auf 18% und dann sogar auf 13% herabzugehen (von 2726 auf 728 im cmm). Ihre Zahl geht dann langsam bis auf 30% in die Höhe, stürzt gegen Ende der Krankheit ganz rapide wieder herab auf 6,5% (987 Zellen), zuletzt sogar auf 1,5% (145 Zellen).

Die Zahl der polymorphkernigen Leukozyten läuft ziemlich parallel der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen. Die geringe Leukozytose wird also hervorgerufen durch eine Vermehrung der polymorphkernigen Formen. Die Prozentzahl der polymorphkernigen Leukozyten steigt zuletzt auf 98%.

Die eosinophilen Leukozyten halten sich in normalen Grenzen, fehlen zeitweise aber ganz. Die basophilen Leukozyten sind manchmal bedeutend vermehrt, bis 2,67% (301 Zellen) aber auch häufig 0%. Die Zahl der Uninukleären und Übergangsformen ist normal. Myelozyten sind nur einige Tage vorhanden, ebenso Myeloblasten. Häufig sieht man Reizungsformen (Türk), vereinzelt auch typische Plasmazellen; Normoblasten sind nur einmal erwähnt.

Im Fall III sind die Leukozytenzahlen manchmal normal (einmal erhöht bis 10122), aber meist doch vermindert (bis 2217). Auch hier ist der Wechsel der Zahlen sehr auffällig. Es folgen ebenfalls die polymorphkernigen Leukozyten genau der Gesamtzahl. Die polymorphkernigen Leukozyten sind prozentual und absolut anfangs deutlich vermindert 47,1% (2449), gehen etwas über die Norm eigentlich nur einmal am 11. 4. bei 10122 Leukozyten — 78,5%. Der niedrigste Wert ist 26,25%. Dagegen sind die Lymphozyten prozentual meist vermehrt (bis 49,25%) ihre absolute Zahl ist aber meist normal, sehr häufig sogar vermindert (z. B. bei 40,2% = 1473 Zellen im cmm). Unter den Lymphozyten sind eine große Zahl kleiner plasmaloser, sogenannter nackter Formen zu sehen; daneben viele große Formen mit intensiv blauem Plasma. Die Eosinophilen sind anfangs etwas vermehrt (bis 6,6%), fallen nur einmal plötzlich auf 0,5%, an dem Tage, da eine Leukozytose vorhanden war, später steigen sie zu hohen Zahlen an bis 18,5% = 980 Zellen. Die basophilen Leukozyten sind normal bis vermehrt, ebenso die Uninukleären und Übergangsformen. Myelozyten sind fast immer zu finden bis zu 3,5%. Promyelozyten im Sinne Pappenheims sind ebenfalls vorhanden. Während Türksche Reizungsformen in geringer Zahl fast stets nachzuweisen sind, sehen wir typische Plasmazellen nur ganz vereinzelt. In jedem Präparat konnte man noch unreife Zellen finden, Myeloblasten, deren Trennung in Leukoblasten und Lymphoidozyten an Hand des Pappenheimschen Atlases genau durchgeführt worden ist. Sie finden sich in der Tabelle angeführt.

Es tritt nun die Frage auf, wie die Schwankungen der Leukozytenzahlen in diesem Falle zu erklären sind. Hat das Fieber einen Einfluß? Am 2. IV. 4 p. m. war die Temperatur 36,6° C, Leukozytenzählung  $\frac{1}{2}$  5 Uhr:

2217. Am 3. IV. Temperatur 36,8 bis 37,4° C. Am 4. IV. Temperatur 6 Uhr a. m. 37,4° C, 4 p. m. 38,0° C, 6 Uhr p. m. 37,8° C, 8 Uhr p. m. 37,0° C. Leukozyten um ½6 Uhr p. m. gezählt 9550. In den nächsten Tagen besteht fast normale Temperatur. Trotzdem steigen die Leukozyten nach geringem Absinken (8915 am 8. IV.) am 11. IV. auf 10122 an. Vom 12.—14. IV. besteht wieder Temperatursteigerung bis 38,4° C. Vom 15. an ist die Temperatur normal. Die Leukozytenzahl ist 7055. Am 18. IV. geht sie herunter auf 6155, obwohl an diesem Tage Fieber besteht (bis 39,3° C). Auch der Temperaturanstieg am 19. V. ist ohne sichtlichen Einfluß auf die Leukozytenzahlen.

Wahrscheinlich besteht ein Zusammenhang zwischen der Blutveränderung und der Entwicklung der Tumoren. Denn wir sehen aus dem Krankenblatt, daß die Pat. in der Nacht vom 25. auf den 26. III. zum erstenmal über Schmerzen in dem Brustbein klagte, daß in den nächsten Tagen starker Druckschmerz bestand und eine Vorwölbung sichtbar ward. Am 28. III. ist die Zahl der Leukozyten 3888, am 2. IV. 2217. Zugleich mit der Gesamtzahl tritt auch eine auffällige Veränderung in der Zahl der einzelnen Formen ein.

In sehr vielen Fällen von multiplem Myelom wurde im Urin ein eigentlicher, von Bence-Jones im Jahre 1847 zum erstenmal beschriebener Eiweißkörper gefunden. Die Ausscheidung dieses Körpers findet aber nicht nur bei multiplem Myelom statt, er kommt auch bei anderen Erkrankungen vor, und zwar immer bei Erkrankungen, die mit Veränderung des Knochenmarks einhergehen. Wir können drei verschiedene Krankheitsgruppen unterscheiden.

1. Primäre Knochenmarkerkrankungen mit histologisch verschiedenartigem Bau (in fast ausschließlicher Zahl sogenannte multiple Myelome).

2. Sekundäre Knochenmarkerkrankungen (sekundäres Befallensein des Knochenmarks bei primär anderswo lokalisierten bösartigen Geschwülsten, hauptsächlich Krebsmetastasen).

3. Blutkrankheiten, die mit Veränderungen des Knochenmarks einhergehen (lymphatische und myeloische Leukämie, bisher nur in ganz wenigen Fällen).

Bei den primären multiplen Knochenmarksgeschwülsten unterscheidet man nach der histologischen Struktur zwei verschiedene Arten. Neben den eigentlichen multiplen Myelomen, die aus gewucherten Parenchymzellen des Knochenmarks bestehen, noch Geschwülste, die von den stromatischen Elementen, Bindegewebe oder Blutgefäße, ausgehen: Endotheliome, Enchondrome, Sarkome. Der klinische Befund allein gestattet wohl niemals die sichere Diagnose, wie z. B. der Fall Kahlers kein eigentliches multiples Myelom, sondern, wie sich durch spätere Nachuntersuchung herausstellte, ein Endotheliom war. Wir können also bei Gegenwart des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers streng genommen klinisch immer nur die Diagnose auf primäre mul-

tiple Knochenmarkgeschwülste stellen. So ist es uns auch unmöglich, in unserem Fall 3 mehr zu sagen, da eine histologische Untersuchung fehlt.

Bei Osteomalazie kommt der Eiweißkörper, wie man heute weiß, niemals vor.

Im Jahre 1900 veröffentlichte Askanazy einen Fall von lymphatischer Leukämie, später von Decastello 2 Fälle der gleichen Krankheit mit Bence-Jonesscher Albuminurie. Boggs und Guthrie beschreiben 2 Fälle von myeloischer und 1 Fall lymphatischer Leukämie mit Ausscheidung des Körpers. Oerum wies ihn nach bei einem Magenkrebs mit Karzinom des Knochenmarks. Bei malignen Tumoren mit Knochenmarkmetastasen Sidney Martin, Boston, Boggs und Guthrie. Permin vermutete in einem Fall, der genau das Kahlersche Symptomenbild darbot, ein Myelom; die mikroskopische Untersuchung des durch Probeexzision gewonnenen Geschwulstgewebes ergab Sarkom. In dem Fall von Marckwald fand sich histologisch ein Endotheliom, ebenso in dem Kahlerschen Fall, bei Matthes-Seegelen multiples Chondrosarkom.

Sehr eigenartig ist der Fall von Campbell-Horsfall, den Hirschfeld zitiert: Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers nach einer Schußverletzung unterhalb des Knies. Sehen wir von 2 Fällen ab, die mir nicht im Original zugänglich waren und die in der deutschen Literatur als „unklare Fälle“ bezeichnet werden (Fitz bei Myxödem, Coriat im Pleuraexsudat, nicht im Urin, bei einem Kranken mit Korsakowscher Psychose), so finden wir tatsächlich, daß der Bence-Jonessche Eiweißkörper nur bei Erkrankungen auftritt, die mit Veränderungen des Knochenmarks einhergehen.

Nach von Decastello lassen sich in den Fällen, die mit Ausscheidung des Eiweißkörpers einhergehen, schwere Nierenveränderungen entzündlicher oder degenerativer Natur nachweisen. Schütz findet es sehr unwahrscheinlich, daß die Nierenepithelien häufig ganz enorme Mengen Bence-Jonesschen Eiweißes ausscheiden, dagegen anderes Eiweiß gar nicht oder nur in minimaler Menge. Er glaubt nicht, daß die Permeabilität für die verschiedenen Eiweißarten solche horrende Verschiedenheiten aufweist. Er hält die Ausscheidung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers für primär und glaubt, daß dadurch und durch andere mitausgeschiedene, im erkrankten Knochenmark entstandene toxische Substanzen degenerative entzündliche Prozesse in den Nieren hervorrufen werden.

Diese Theorie wird dann bewiesen sein, wenn der Nachweis des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers auch im Blut gelingt, vielleicht gar in solchen Fällen, bei denen es nicht zur Ausscheidung im Urin kommt. In unserem Fall III finden wir bei 56 Grad im Urin einen eigenartigen Eiweißkörper. Zugleich konnten wir auch im Blut Bence-Jonessche Albumose finden. Einige Wochen vorher war sicher der Eiweißkörper weder im Blut, noch im Urin nachzuweisen. Wenngleich wir den Körper im Blut nicht genauer

bestimmt oder rein dargestellt haben, so glauben wir doch, ihn für Bence-Jonessesches Eiweiß erklären zu dürfen. Im Blute fanden bisher nur Alloco (zitiert nach Decastello) und Jochmann und Schumm im Leichenblut eine albumosenähnliche Substanz. Nicht nachweisen konnten den Körper im Blute Reach, Hutchinson und Mac Lean. Im Fall I und Fall III sind klinisch sichere Veränderungen der Nieren nachzuweisen gewesen, wir fanden Epithelien, Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder. In Fall I war die Urinmenge schwankend, meist vermehrt, der Bence-Jonessche Eiweißkörper wurde bis zu 1% ausgeschieden, ging dann herab bis 1½‰. Im Fall III war die Urinmenge ebenfalls sehr schwankend, die Eiweißmenge betrug einmal 1%, meist weniger.

Noch unentschieden ist die Frage, wo das Eiweiß entsteht. Voit und Salvendi glaubten gefunden zu haben, daß ein Zusammenhang der Eiweißnahrung mit der Menge des im Urin ausgeschiedenen Eiweißes besteht. Massini bestätigte diese Angabe. Es ist diese Ansicht viel plausibler als die Annahme, die oft sehr großen Eiweißmengen entstanden allein in den Tumoren.

Wir haben bei der Pat. III eine eiweißarme Nahrung und dann einige Zeit sehr eiweißreiche gegeben. Der Einfluß der eiweißreichen Nahrung auf die Ausscheidung war in der Menge des ausgeschiedenen Eiweißes und des Gesamtstickstoffgehalts deutlich. Also auch wir finden, gleich Voit und Salvendi und Massini, daß die Menge des ausgeschiedenen Bence-Jonesschen Eiweißkörpers in bestimmtem Grade abhängig ist von der Menge des zugeführten Eiweißes

Überblicken wir vom pathologisch-anatomischen Standpunkt unsere Fälle, so läßt sich zusammenfassend über den ersten folgendes sagen: Bei einem 42jährigen Mann fanden sich bei der Sektion multiple Geschwulstbildungen, die im Knochenmark der Schlüsselbeine, der Rippen und der Beckenknochen lokalisiert waren. Sie stellten makroskopisch und auch histologisch in den untersuchten Präparaten scharf umschriebene Neubildungen dar, in deren Umgebung die Knochensubstanz entweder stark verdünnt oder vollständig geschwunden war. Ein Einwachsen der Geschwulstelemente in das umgebende Gewebe konnte hier nicht festgestellt werden; auch gegen das bis auf die Tumorstellen überall vorhandene Fettmark waren die Geschwülste scharf begrenzt. An der Hinterfläche des Brustbeins fand sich ein weiterer Geschwulstknoten, bei dem eine Verbindung mit der Knochenmarkhöhle nicht nachgewiesen werden konnte. Zusammengesetzt waren die Tumoren aus echten Knochenmarkelementen, aus großen rundlichen Zellen ohne Granulierung des Protoplasmas und mit positiver Oxydasereaktion, so daß der Schluß erlaubt ist, die Zellen als Myeloblasten zu bezeichnen. Gleichzeitig mit den Tumoren fanden sich Degenerationserscheinungen verschiedener Muskelgruppen und ausgedehnte Nierenveränderungen chronisch-entzündlicher Art.



Im zweiten Fall fand sich bei einem 60jährigen Mann eine Erkrankung des Knochenmarks, die sich stellenweise als eine mehr diffuse Veränderung, größtenteils aber in Form mehr oder weniger scharf umschriebener Geschwulstbildungen im Knochenmark des Brustbeins, der Rippen, den Schlüsselbeinen, im clivus des Hinterhauptbeins und im rechten Oberschenkelknochen zeigte; mehr diffus war die Veränderung in den Wirbelkörpern und im Bereich der Rippen entwickelt. Die Geschwülste waren aus echten Knochenmarkelementen zusammengesetzt. Wie im ersten Fall handelte es sich auch hier um große rundliche Zellen ohne Granulierung des Protoplasmas mit positiver Oxydasereaktion, also auch hier um Myeloblasten. Sie zeigten überall zahlreiche Kernteilungen auch atypischer Art. Besondere und vielleicht für die Art der beschriebenen Erkrankung wesentliche Charakteristika zeigten die Geschwulstbildungen im Brustbein und in den Rippen. Hier fand sich neben der Zerstörung der die Geschwülste umgebenden Knochen ein deutliches infiltratives Wachstum in die die Knochen des Brustbeins und der Rippen umgebenden Gewebe, Bindegewebe und Muskulatur, außerdem ein in einem Gefäß liegender Zellkomplex aus den gleichen Myeloblasten. der Wand des Gefäßes adhärent ein Geschwulstthrombus.

Die Geschwulstbildungen grenzten sich teils scharf gegen das umgebende Knochenmarkgewebe ab, gingen teils aber unregelmäßig in dasselbe über. Hier waren die Stellen, wo das Knochenmark gleichfalls gegenüber der Norm verändert war, wo alle das Knochenmark aufbauenden Zellen in gleichmäßiger Wucherung begriffen zu sein scheinen. Die Tumoren selbst waren einheitlich aus Myeloblasten aufgebaut.

Auch in diesem Falle waren entzündliche Veränderungen der Nieren vorhanden.

Verhältnismäßig viele Beobachtungen von primären multiplen Myelomen liegen in der Literatur vor. Und doch ist die Natur dieser „Geschwülste“ noch lange nicht einheitlich von allen Autoren anerkannt worden. Unsere Sektionsbefunde bieten in bezug auf die früheren Beobachtungen keine hervorragenden Besonderheiten. Die histologische Natur der Geschwülste konnte dank unserer modernen histologischen Technik ohne große Schwierigkeiten geklärt werden. Die Tumoren waren aus Myeloblasten zusammengesetzt und mußten deshalb als Myeloblastome bezeichnet werden, gehörten also in die 3. Gruppe der von Hirschfeld aufgestellten Einteilung der multiplen Myelome hinein. Und doch zeigten unsere Fälle gewisse Besonderheiten, die durch das Mikroskop aufgedeckt wurden. Wir glauben, daß diese gleich nochmals zu erwähnenden Besonderheiten neben anderen ähnlichen Beobachtungen mit zur Klärung der Frage verhelfen können: was sind die „multiplen Myelome“ für eine Erkrankung. Hirschfeld (l. c.) sagt (p. 294), daß die multiplen Myelome im engeren Sinne Neubildungen bald zirkumscripter, bald mehr diffuser Natur sind. Das illustrieren auch unsere Be-

obachtungen. Aus dieser Verschiedenheit der Erscheinungsform der Knochenmarkserkrankung aber haben sich die verschiedenartigen Auffassungen der Autoren über die Natur derselben ergeben. Die Anschauungen haben zu einer Spaltung in zwei Lager geführt. Die einen sind geneigt, die „multiplen“ Myelome wegen ihres häufig diffusen Auftretens als eine der Pseudoleukämie ähnliche Erkrankung anzusehen, die andern neigen mehr zu der Auffassung der Myelome als echter Geschwülste. Zu dieser Streitfrage möchten wir hier noch kurz Stellung nehmen.

Die Neubildungen des Knochenmarks in unserem ersten Fall waren scharf umschrieben, sie waren stellenweise leicht aus dem umgebenden Gewebe auslösbar, und das Parenchym einheitlich aus einer Zellart aufgebaut. Dieser Befund spricht für die Auffassung der Myelome als echte Geschwülste. Gestärkt wird diese Auffassung aber durch die Befunde in unserem zweiten Fall. Hier sind es nicht nur umschriebene Neubildungen. Sie zeigen sogar die Tendenz, das gesunde umgebende Gewebe zu zerstören und in dasselbe hineinzuwachsen und zwar in geschlossenen, mehr oder weniger breiten Zellsträngen. Wir haben es hier mit einem ausgesprochenen infiltrativen Wachstum zu tun und nicht nur mit einem Zugrundegehen des Muskel- und Bindegewebes durch Druckatrophie, wie das nach Berblinger der Fall sein soll, welcher letzterer Auffassung sich auch C. Froboese anschließt. Bei dem Zugrundegehen der Knochensubstanz mögen gewiß, wie Froboese behauptet, auch Osteoklasten mit im Spiele sein. Daß aber das Gewebe der Neubildungen fähig zu einem selbständigen infiltrativen Wachstum ist, das zeigen unsere histologischen Befunde mit Sicherheit. Und noch weitere Stützen haben wir für unsere Auffassung der Knochenmarkserkrankung als echter Geschwulstbildung. Nicht nur in die die Knochen umgebenden Weichteile wachsen die Geschwulstelemente ein, sie brechen auch in die Gefäßlumina ein. Dies zeigt mit Sicherheit der Geschwulstthrombus in dem Lumen eines Gefäßes. Er trägt alle Charakteristika eines solchen. Er ist der Wand des Gefäßes adhärent, ja man sieht, wie er an einer Stelle die Gefäßwand durchbrochen hat und mit der Geschwulst in Zusammenhang steht. Man könnte vielleicht meinen, daß der Zellhaufen im Gefäßlumen nur aus zufällig an dieser Stelle zusammengesinterten krankhaften Elementen des Blutes, aus Myeloblasten, die in das Blut übergetreten sind, besteht. Dann hätten diese Zellen aber schon bei Lebzeiten des Patienten bei den wiederholten Blutuntersuchungen im Blut gefunden werden müssen. Das war nicht der Fall. Außerdem liegen die Myeloblasten in dem Gefäßlumen nicht wahllos und ungeordnet durcheinander, sondern der Thrombus läßt, wie die übrigen Neubildungen eine Struktur erkennen, eine gewisse Einteilung in Stränge und Zellhaufen, die durch ein feines Stroma zusammengehalten werden. Aus diesem Grunde glauben wir das Gebilde im Gefäßlumen als Geschwulstthrombus ansehen zu dürfen.

Und schließlich spricht noch eine Tatsache für unsere Ansicht, daß die multiplen Myelome als echte Geschwulstbildungen aufzufassen sind. Das sind die stellenweise überaus zahlreichen Kernteilungen, insbesondere die atypischen Mitosen, die unseres Wissens bei anderen pseudoleukämischen Erkrankungen nicht beobachtet worden sind.

Sehr eigenartig und nicht in die eindeutige Auffassung der „multiplen Myelome“ als echte Geschwülste hineinpassend, ist in unserem zweiten Fall die neben den Geschwulstbildungen beobachtete Mitbeteiligung der übrigen Teile des Knochenmarks an der Wucherung. Wir meinen die oben beschriebenen Partien, in denen alle Knochenmarkselemente gleichmäßig an der Wucherung beteiligt zu sein scheinen, wo sich reichlich Myeloblasten, aber auch Leukozyten und eosinophile Zellen fanden und dadurch die Erkrankung des Knochenmarks einen mehr diffusen Charakter erhält. Die Ursache, warum an einer Stelle nur die eine Zellart gewuchert ist und zu infiltrierendem Wachstum neigt, an anderen Stellen mehrere Zellarten an der Wucherung beteiligt sind, ist unserer Kenntnis bisher verschlossen. Und auch der Reiz, der den Antrieb zu der eigenartigen Knochenmarksveränderung der Ausbildung der multiplen Myelome führt, ist uns noch unbekannt.

Froboese sagt: „Metastasen in andere Organe macht das Myelom nicht.“ Wenn wir auch das Gegenteil auf Grund unserer Beobachtungen nicht beweisen können, so verdient doch der eine Befund im ersten Fall noch der Erwähnung. Es fand sich ja dort der Tumor an der Hinterseite des Sternums, der nirgends eine Verbindung mit dem Knochenmark des Brustbeins nachweisen ließ. Wie soll seine Entstehung auf andere Weise erklärt werden als durch Metastasenbildung?

So möchten wir uns der Ansicht derjenigen Autoren, somit auch Hirschfelds, anschließen, die die echten multiplen Myelome als den Geschwulstbildungen sehr nahestehend ansehen. Wir möchten sie für Geschwülste halten, die öfters auch zu einem ausgesprochenen malignen Wachstum neigen und auch die Fähigkeit haben, Metastasen zu bilden. Derartige Beobachtungen werden sich vielleicht mehren, je länger die Erkrankung bei dem zur Sektion kommenden Individuum bestanden hat und je öfter solche „ältere Fälle“ einer histologischen Untersuchung unterzogen werden.

---