

(Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald [Direktor: Prof. Dr. P. Morawitz].)

Beziehungen der akuten Leukämie zur akuten Aleukie.

Von

Dr. F. Herzog,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 17. April 1921.)

Bei den unter den Symptomen einer septischen Erkrankung sich entwickelnden und rasch zu Tode führenden Krankheitsformen ist das Leukocytenbild eines der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel. Man hat daher jedem ungewöhnlichen Verhalten desselben genaue Beachtung geschenkt, und besonders war es eine Gruppe dieser Erkrankungen, bei denen das Blutbild dadurch das Interesse erregte, daß eine Vermehrung der Leukocyten fehlte, ja eine Verminderung derselben sich einstellen konnte und daß dabei die Zusammensetzung des Blutbildes sich durch eine hochgradige Vermehrung der lymphocytären Formen auszeichnete. Ein ähnlicher Fall kam vor kurzem in der hiesigen Klinik zur Beobachtung, der im folgenden mitgeteilt werden soll.

Vorgeschichte: Herrmann B., 32 Jahr alt. Familienanamnese o. B. Er war früher nie krank. Oktober 1920 traten plötzlich Kreuzschmerzen mit Fieber auf, die nach einigen Tagen wieder verschwanden. Ende November erfolgte eine neue Fieberattacke mit Schmerzen in der oberen Bauchgegend, die ebenfalls sich besserte. Seit dem 10. XII. trat neuerdings hohes Fieber ein mit Leber-, Milzschwellung, Herzgeräuschen und Schmerzen im rechten Fußgelenk. Schüttelfrösste waren nicht vorhanden; dabei zunehmende Blässe. In den letzten Tagen etwas Halsschmerzen.

Am 3. I. 21 wurde er der medizinischen Klinik überwiesen. Der Befund war folgender: Auffallend blasse Gesichtsfarbe, Schleimhäute sehr blaß. Fettpolster gut erhalten. Zunge stark belegt, trocken; Rachenorgane: Tonsillen geschwollen, zum Teil mit schmutzigen Belägen bedeckt.

Brustkorb: gleichmäßig beweglich, Lungengrenzen: h. u. ll. B. W., v. u. r. 6. Rippe, gut verschieblich. Vesiculäres Atmen, gleicher Klopfschall. Herz: Grenzen nach rechts 3,5, nach links 9 cm; über dem Herzen hört man über der Mitralis einen unreinen systolischen Ton. Aktion beschleunigt, aber regelmäßig, 102. Puls ziemlich weich, mäßig gefüllt.

Leib: Die Leber überragt in der Mamillarlinie den Rippenbogen um 3—4 Querfinger. Die Milz reicht nach rechts fast bis zur Mittellinie, nach unten überragt sie handbreit den Rippenbogen. Leber und Milz fühlen sich derb an, sind aber nicht höckrig und nicht schmerhaft.

Nervensystem: o. B.

Urin: Eiweißspuren, Zucker negativ, Urobilin negativ, Bilirubin negativ. Rumpel-Leedesches Phänomen positiv.

Es besteht eine Druckempfindlichkeit beider Schienbeine, ebenso des rechten Oberschenkelknochens und des Sternum.

Blutbefund: r. Blutz. 1 360 000, Hb. 24%, F. J. 0,88, W. 6500.

Differentialleukocytenbild	bas.	0,1
	eos.	0,1
	neutroph. segmentkern.	1,5
	neutroph. stabkern.	1,7
	Myelocytten.	0,8
	eosin. Myelocyt	0,1
	kleine Lymphoc.	68,4
	mittelgr. Lymphoc.	23,4
	Riederformen	3,5
	Mononucleäre.	0,1
	Reizformen.	0,3
	Blutplättchen vermindert	50 000.

Die als mittelgroße und kleine Lymphocytten bezeichneten Zellformen weisen ein sehr gleichförmiges, aber charakteristisches Verhalten auf. Sie bestehen fast nur aus Kern, das Protoplasma ist vielfach überhaupt nicht erkennbar, oft nur als schmaler Saum von blaßblauer Farbe an einer Seite des Kerns sich abhebend. Selten ist das Protoplasma als mäßig breiter Hof ausgebildet. Vereinzelt sieht man in diesem grobe runde Körnchen (azurophile Granula). Der Kern der mittelgroßen Formen ist hell, diffus tingiert, nur schwach hebt sich ein zartes Gerüstwerk in ihm ab. Nicht selten erkennt man 1–3 ziemlich große Kernkörperchen. Die Form der Kerns ist meist rund, nicht selten aber gekerbt, auch gelappt, ja fast segmentiert. Bei den kleinen Lymphocytten ist der Kern kompakter, dunkler, mehr den gewöhnlichen kleinen Lymphocytten entsprechend.

In der Nacht vom 3. auf 4. I. plötzlich Schmerzen in der rechten Brustseite. Lunge r.h. u. geringe Dämpfung. In Blutkulturen wuchsen Staphylokokken. Unter zunehmender Herzschwäche tritt um 12,15 Mittags der Tod ein.

Sektion: [Auszug aus dem Protokoll¹⁾]. Herz: Klappen zart, ohne Veränderungen. Rechte Lunge: im Unterlappen ein rötlich grauer, derber Herd, der nekrotisch ist (septische Embolie). In der rechten Pleurahöhle 200 ccm gelbe klare Flüssigkeit. Tonsillen sehr stark geschwollen, die Schleimhaut ist über ihnen zum Teil nekrotisch. Aus den Tonsillen entleeren sich eitrige Massen. Bauchorgane: Milz 23: 12: 7, stark vergrößert. Pulpa ist abstreifbar. Trabekel und Lymphknötchen lassen sich nicht erkennen. Niere: Beide Nieren sind vergrößert. Auf dem Schnitt ist die Rinde verbreitert, von weißem opaken Aussehen, die Oberfläche ist mit fleckigen Blutungen übersät. Beckenorgane: o. B. Leber: vergrößert. Aeinuszzeichnung undeutlich. Nirgends Lymphdrüsenschwellungen.

Mikroskopischer Befund:

Knochenmark. Das Femurmark ist von etwas wechselndem Verhalten, teilweise gleichmäßig graurot, teilweise noch fetthaltig.

In den Schnitten aus den grauötlichen Partien ist das Mark sehr zellreich. Fettzellen sind nur noch vereinzelt aufzufinden. Besonders fallen ausgedehnte dichte Ansammlungen von Rundzellen auf. Diese Zellen bestehen fast nur aus Kernsubstanz, während der Protoplasmaleib entweder überhaupt nicht erkennbar ist oder nur einen schmalen Saum um den Kern darstellt. Der Kern enthält

¹⁾ Für die liebenswürdige Überlassung des Sektionsprotokolles und des Materials zur mikroskopischen Untersuchung danke ich Herrn Geh. Rat Grawitz bestens.

häufig 1—3 Kernkörperchen, zeigt zarte Chromatinstruktur, bisweilen ist er diffus gefärbt. (Größe 5—6 μ ; rote Blutk. 6—6 $\frac{1}{2}$ μ .) Meist ist die Form des Kerns rund, nicht selten auch gebuchtet oder gekerbt. Das Protoplasma ist schwach bläulich tingiert. Kernteilungsfiguren sind nicht selten. Zum Teil sind diese Zellen auch kleiner. Der Kern ist dann intensiver gefärbt und läßt Einzelheiten nicht mehr erkennen. Diese Zellwucherungen liegen vielfach um kleine arterielle Gefäßchen herum.

Zwischen diesen dichten Zellanhäufungen, aber ohne daß eine scharfe Abgrenzung zu sehen wäre, breiten sich spezifische Knochenmarkselemente aus. Neutrophile Myelocyten (Kern 6—8 μ , Protoplasma 8—10 μ), ferner esoinophile Myelocyten sind nicht selten, dagegen sind neutrophile Leukozyten sehr spärlich; eosinophile Leukozyten sind mehrfach zu sehen. Basophile Elemente sind selten. Gruppenweise sieht man den Myeloblasten ähnliche Zellen, mit basophilem Protoplasma, rundem Kern. Ferner stößt man öfters auf Nester von Erythroblasten, Normoblasten, aber auch Megaloblasten, mit zartem Kern, basophilem oder mehr oxyphilem Protoplasma, trifft man in kleinen Gruppen. Knochenmarksriesenzellen sind nicht selten.

Während in den dichteren Abschnitten des Femurmarks diese spezifischen Elemente spärlicher und vielfach in die Rundzellwucherungen eingemengt sind, treten an solchen Partien, wo noch Fettgewebe vorhanden ist, die spezifischen Knochenmarkselemente deutlicher, vielfach in Gruppen liegend, hervor; in solchen Teilen erkennt man auch sehr gut die charakteristische Lagerung der oben beschriebenen Rundzellenherde in Form von dichten Zonen um Gefäße und kleine Arterien herum. Ferner finden sich mehrfach Blutungen, sowohl in dichteren Partien des Marks wie auch in den Resten des Fettgewebes. Die Blutungen führen zu kleineren lokalen Nekrosen.

Das Knochenmark der Rippen gleicht mehr den dichteren Partien des Femur. Fettzellen fehlen ganz. Die zelligen Elemente werden zum größeren Teil aus den oben beschriebenen Rundzellen gebildet. Megakaryocyten sind auffallend reichlich. Die übrigen spezifischen Markelemente sind weniger zahlreich und mehr isoliert wie im Femurmark. Ferner finden sich in Rippe wie Femur phagocytäre große Zellen mit großem Kern (oft 1—2), die in ihrem Protoplasma Kerntrümmer und besonders auch rote Blutzellen enthalten. Bei der Berliner Blaureaktion zeigt sich aber nur in wenigen Zellen eisenhaltiges Pigment.

In Ausstrichen weisen diese Elemente die gleiche Beschaffenheit wie die im Blut befindlichen mittelgroßen lymphocytären Zellen auf. Der übrige Zellbestand entspricht den in den Schnitten bereits mitgeteilten Befunden.

Milz: Die Follikel sind klein, oft nur undeutlich erkennbar. Die Pulpa ist ziemlich zellreich, besonders reichlich findet man kleine lymphocytäre Zellen, die aber noch kleiner wie Follikellymphocyten sind und fast kein Protoplasma besitzen. Auch einzelne Plasmazellen mit speichenförmigem Kern, exzentrisch liegend, und basophilem Protoplasma sind nachweisbar. Die Sinusendothelien haben sich vielfach abgelöst und phagocytische Eigenschaften angenommen. Rote Blutzellen, Kernreste finden sich oft in ihnen. Pigment, das die Eisenreaktion gibt, ist nicht sehr häufig. Auffallend sind an einzelnen Stellen Anhäufungen von roten Blutzellen, die an Blutungen erinnern, in deren Bereiche sich eine eigenständliche ziemlich homogene Substanz bildet. Vielfach liegen diese Herde um Follikel angeordnet, die Lymphocyten sind hier bis auf die Kernreste verschwunden, manche zeigen typische Kariorrhexis. Die Endothelien erhalten sich besser und bilden oft die einzigen zelligen Elemente dieser Gebiete. Gerade in der Umgebung solcher Partien findet man öfters Gruppen von neutrophilen Myelocyten, oft länglich gestreckt in der Form, an Endothelien erinnernd. Neutrophile Leu-

kocyten sind nur spärlich auffindbar; dagegen sind eosinophile Zellen nicht so selten.

Außer den bereits erwähnten phagocytären Riesenzellen werden auch Riesenzellen, die in ihrer Kernform mit den Megakariozyten des Knochenmarks übereinstimmen, angetroffen. Kernhaltige rote Blutzellen sind ebenfalls nachweisbar.

Bei Ausführung der Oxydasereaktion ergibt sich, daß nur in ziemlich großen Zellen, die gruppenweise beieinander liegen und wohl den erwähnten Myelocyten entsprechen, blaue Körnelungen auftreten, dazu sind an solchen Stellen auch noch in kleineren Zellelementen Blaufärbungen nachweisbar.

Dann und wann sieht man in der Pulpa Bakterienanhäufungen (Kokken).

Leber: Überall finden sich in den Glissonschen Kapseln dichte Rundzellinfiltrate, die das Fasergewebe auseinanderdrängen und auch Teile von Leberläppchen umwachsen haben. Die Zellelemente dieser Infiltrate sind meist rundkernige Zellen, die im ganzen mittelgroß sind, gleich den beim Knochenmark beschriebenen, häufig finden sich aber auch gestreckte, in die Länge gezogene und gewundene Kerne. Protoplasma nur ganz gering um den Kern herum nachweisbar. Kernstruktur zart, 1—3 Kernkörperchen. Außerdem liegen zwischen diesen Zellen einzelne eosinophile Zellen und einzelne Riesenzellen, die phagocytäre Eigenschaften haben.

In den Lebercapillaren liegen lymphocytäre Elemente nicht selten in kleinen Gruppen. Ihre Endothelien sind öfters vergrößert und phagocytieren. Bei Berliner Blaufärbungen sieht man in ihnen bisweilen eisenhaltiges Pigment. Reichlich blaue Körnchen stellen sich dabei in den Leberzellen, besonders in der Peripherie der Läppchen dar.

Bei Fettfärbungen zeigen die zentralen Teile der Läppchen Fetttropfen in den Leberzellen und in einzelnen Endothelien.

Auch in den Lebergefäß en werden mehrfach Kokkenhaufen nachweisbar.

Leider war die Untersuchung von Lymphdrüsen infolge eines Irrtums nicht möglich, es können aber hier die Befunde an den Darmfollikeln mitgeteilt werden.

Die Dünndarmfollikel sind groß, zeigen im Vergleich mit normalen Präparaten den gleichen Bau. Auch die unter der Muscularis mucosae öfters unscharf begrenzten Lymphocytenanhäufungen entsprechen den normalen Befunden. Metaplasien sind nicht nachweisbar.

Lungen: In den Capillaren ziemlich reichlich Lymphocyten, sonst o. B.

Niere: Die Rinde ist fast ganz durchsetzt von dichten Rundzellwucherungen, die das eigentliche Parenchym weit auseinanderdrängen. Die Rundzellen sind fast protoplasmafrei. Ihre Kerne ($4-5\mu$, zumeist aber $5-6\mu$ rote Blutzellen $6-6\frac{1}{2}\mu$) groß, zart, oft 1—3 Kernkörperchen enthaltend. Die Tubuli sind teilweise verfettet, zeigen teilweise ein auffallend tropfiges Protoplasma. Die Glomerulischlingen sind bluthaltig, viele Lymphocyten liegen ebenfalls in den Gefäßschlingen.

Das Mark ist frei, nur an einer Stelle liegt um einen dicken Bakterienembolus in einem Gefäß eine dichte Anhäufung von Rundzellen. Die den Kokkenhaufen zunächst liegenden Gewebspartien sind nekrotisch, von Rundzellen sind hier nur Trümmer zu sehen, besser sind die Ausführungsgänge und Henleschen Schleifen erhalten. In der weiteren Umgebung treten dann sehr reichliche Blutungen auf, die Gefäße sind stark gefüllt, enthalten oft Ansammlungen von Lymphocyten. Auch im Mark finden sich in einzelnen Gefäß en Kokkenhaufen. Auffallend ist, daß die Rundzellen der Infiltrate in der Kernform hier einen ziemlichen Formereichtum aufweisen, insbesondere sieht man häufig langgezogene und gewundene Kerne, die an Bewegungsfiguren erinnern.

Die Oxydasereaktion fällt bei den Zellen negativ aus.

Epikrise. Klinisch kamen bei der Beurteilung des Falles verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Es konnte sich erstens um eine Sepsis mit lymphocytärer Reaktion handeln, wie in den Fällen von Türk, Stursberg (F. 2), Fritz Marchand; in diesen Fällen bestand eine hochgradige Vermehrung der Lymphocyten im Blutbild, dabei verhielt sich das Knochenmark reaktionslos. Es fand sich bei der Autopsie Fettmark. Zweitens bestand die Möglichkeit einer akuten kleinzelligen Leukämie, die sich in aleukämischem Stadium befand. Als dritte Möglichkeit kommt nach dem Blutbefund noch das Bestehen einer akuten Aleukie (Kaznelson, Frank) in Betracht, wenn auch das charakteristische Merkmal derselben, die hämorrhagische Diathese, in unserem Falle sich nicht auffallend heraushob.

Die Diagnose war in diesem Fall auf Sepsis gestellt worden, wobei das Verhalten der weißen Blutzellen, 6500 mit hochgradiger Lymphocytose, mit einem Versagen der Neubildung der granulierten Leukocyten, wie in den Fällen Türk, aufgefaßt wurde. Als zweite Möglichkeit war eine Leukämie in aleukämischem Stadium in Betracht gezogen worden. Die mikroskopischen Befunde im Knochenmark ergaben Hyperplasien von Rundzellen, die zu einer Verdrängung des eigentlichen Markgewebes führen, an den weniger betroffenen Partien sich in Form von breiten Zonen, die die Gefäße begleiten, ausbreiten. Zwischen diesen Herden ist das Knochenmark in lebhafter Regeneration begriffen. Man trifft auf Nester von Myeloblasten, Myelocyten, besonders auch auf ausgedehnte Brutstätten von roten Blutzellen, von denen die Mehrzahl dem Normoblastentyp entspricht, doch sind auch kleine Gruppen von Megaloblasten vorhanden. In der Niere finden sich dichte ausgedehnte Infiltrate von Rundzellen, die die ganze Rinde durchsetzen, aber auch hier eine Anordnung längs den Gefäßen bisweilen erkennen lassen. Ähnlich ist der Befund in der Leber, wo sich hauptsächlich interacinös große Infiltrate ausbreiten, während intraacinös nur spärliche Ansammlungen von lymphoiden Elementen sich finden. Das Verhalten der Milz ist sehr bemerkenswert, die Follikel sind meist klein, ja eher atrophisch. In der Pulpa finden sich reichlich Lymphocyten von geringer Größe, die sich aber nicht herdweise zusammenschließen, sondern isoliert liegen. Ferner findet in der Milzpulpa oft herdweise eine mäßig starke myeloide Metaplasie statt. Daneben sind mehrfach Blutungen mit homogener Umwandlung und Verdichtung des Bindegewebes zu bemerken. An solchen Stellen sind die Endothelien in Wucherung begriffen. Die Follikel des Darms bieten ziemlich normale Verhältnisse, sie zeigten keine Metaplasie.

Die mikroskopische Untersuchung ergab also in unserem Falle ein infiltratives Wachstum von mittelgroßen, lymphoiden Elementen in Knochenmark, Leber, besonders aber der Niere, das, wie die Knochen-

markschnitte zeigen, entlang den kleinen Gefäßen sich ausbreitet. Solche Hyperplasien sind typische Befunde für Leukämie. Es ist also daraus zu schließen, daß es sich in unserem Falle um eine akute Leukämie, die sich jedoch aleukämisch verhält und nicht zu einer Vermehrung der weißen Blutzellen geführt hat, handelt.

Es entsteht nun die weitere Frage, ob die vorliegende Leukämie lymphatischer oder myeloischer Genese ist. Fränkel faßte die akuten kleinzelligen Leukämien mindestens in der überwiegenden Mehrheit als lymphatische auf. Die charakteristischen Merkmale seiner Fälle waren Lymphdrüsenschwellungen, bei denen mikroskopisch die Sinus mit Lymphocyten, die denen im Blute entsprechen, vollgestopft sind. Die Milz ist mäßig vergrößert, das Knochenmark zeigt ausgedehnte Infiltrationen. Auch in der Niere fanden sich solche vor, dazu im Blut mächtige Vermehrung der großen und kleinen Lymphocyten, die großen zeichnen sich dabei durch einen großen hellen Kern und schmalen, kaum erkennbaren Protoplasmaleib aus. Es sind nun aber doch eine Reihe Fälle bekannt geworden (Schultze), die myeloischer Natur gewesen sind. Von besonderer Wichtigkeit aber sind gerade für unseren Fall die Erkrankungsformen, bei denen ebenfalls ein kleinzelliges, lymphoid leukämisches Blutbild vorlag, die aber als Mikromyeloblastenleukämie gedeutet wurden.

Die ersten derartigen Mitteilungen stammen von Isaak und Cobliner, von Lydtin und Krjukow, ferner von Döhrer und Pappenheim und Marchand. Das Blutbild war folgendes: Lymphocytiforme Zellen waren stark vermehrt, während die neutrophilen fast ganz fehlten. Diese Zellen waren in der Größe etwas wechselnd. Im Falle Döhrer und Pappenheim fanden sich fast ausschließlich kleine Formen vor, bei Lydtin, Krjukow traten dagegen mittelgroße Formen in beträchtlicher Prozentzahl auf. Die Zellen bestehen fast nur aus Kern. Der Protoplasmaleib ist zumeist äußerst schmal, oft nicht meßbar, nur Krjukow fand öfters einen etwas breiteren Protoplasmasaum, in dem er auch allerdings sehr selten, azuophile Granula feststellen konnte. Von allen Autoren wird die Kernstruktur als wichtigstes Erkennungsmerkmal betont, es finden sich häufig 1—3 Kernkörperchen, die Chromatinstruktur ist zart, netzförmig. Trotzdem ist, wie auch Pappenheim betont, die morphologische Einreihung dieser Zellen eine recht schwierige und mehr oder weniger erst im Zusammenhang mit den übrigen Befunden der histologischen Untersuchung möglich. Die histologische Untersuchung im Falle von Döhrer und Pappenheim ergab ein inaktives Verhalten des lymphatischen Gewebes in Milz und Lymphdrüsen, wobei es in den Lymphdrüsen zu einer myeloiden Metaplasie gekommen ist. Im Knochenmark ist eine „mikrolymphoidocytäre“ Metaplasie mit „makrolymphoidomatösen“ Nestern vorgefunden worden. Ähn-

lich wird auch von Isaak und Cobliner im Fall I eine myeloische Metaplasie in Milz und Lymphdrüsen und in dem lymphatischen Apparat des Darms festgestellt, während das lymphatische Gewebe sich inert verhält, ja die Follikel der Milz atrophisch sind. Im Knochenmark fanden sich kleine Lymphoidocyten in Nestern und einzeln neben noch reichlich erhaltenem spezifischen Markgewebe. In der Leber waren keine interacinösen Lymphome vorhanden. Ihr zweiter Fall unterschied sich von dem erwähnten insofern, als sich in Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen eine Wucherung von größeren ungranulierten Zellelementen vorfand (als Myeloblasten aufgefaßt), neben Atrophie des eigentlichen lymphatischen Gewebes in Milzfollikeln und Lymphdrüsen.

Im Gegensatz zu diesen Fällen glaubt Krjukow eine Hyperplasie der Follikel in Milz und Lymphdrüsen in seinem Falle feststellen zu können, dabei myeloide Metaplasie in der Milzpulpa. Das Knochenmark war diffus in kleinzelliges Gewebe umgewandelt. Im Pankreas, Nieren und im periportalen Gewebe der Leber sind Lymphome vorhanden, ferner fand sich eine Hyperplasie des Thymus. Die histologischen Befunde decken sich also in diesem Falle nicht mit dem Blutbefund. Er bezeichnet den Fall als akute Mikromyeloidocytenleukämie mit lymphadenoider Genese.

Ein weiterer Fall von Mikromyeloblastenleukämie wurde von Marchand in dem Medizinischen Verein Leipzig mitgeteilt. Er zeichnet sich vor allem durch einen positiven Ausfall der Oxydasereaktion aus. Im Knochenmark fanden sich hauptsächlich kleine Myeloblasten. In Milz und Lymphdrüsen fanden sich beträchtliche Wucherungen dieser Zell-elemente. In Leber geringe periportale Infiltrate. Im Darm erkannte man schwere Blutungen, die an Hennoch'sche Purpura erinnerten.

Im Gegensatz zu Fränkel glaubt Ziegler, daß es sich bei den akuten kleinzelligen, Leukämien, ähnlich wie in den eben beschriebenen Fällen, nur um myeloische Genese handeln könne.

Wie ist nun unser Fall zu beurteilen?

Das Blutbild zeigte große Ähnlichkeit mit den erwähnten Fällen. Die lymphocytären Formen sind stark vermehrt. Sie zeigen die beste Übereinstimmung mit den von Lydtin und Krjukow beschriebenen Elementen. Die mittelgroßen Formen sind stark vertreten, sie bestehen in der Mehrzahl aus Zellen mit hellen Kernen, die öfters 1—3 Kernkörperchen und schwach tingiertes Chromatin aufwiesen. Das Protoplasma ist meist sehr schmal, vereinzelt einige azuropophile Granula enthaltend. Doch konnten in dieser Größe keine myelocytären oder promyelocytären Elemente gefunden werden. Es ist also hier nicht möglich, wie Naegeli und Pappenheim bei der Myeloblastenleukämie betonen, aus Übergangsformen zu Myelocytes Schlüsse auf die Myeloblastennatur der fraglichen Zellen zu ziehen. Es sind jugendliche, un-

differenzierte Zellen, die wohl am besten nach Pappenheim als lymphoid zu bezeichnen sind. Zur histologischen Entscheidung, ob eine lymphatische oder myeloide Leukämie vorliegt, ist nach Naegeli, Meyer und Heinecke das Verhalten des lymphatischen Apparates und des myeloiden Gewebes in erster Linie zu beachten, indem bei lymphatischer Leukämie auch das lymphatische System hyperplasiert, bei myeloider Leukämie umgekehrt das myeloide Gewebe zu einer Atrophie und Verdrängung des lymphatischen Gewebes führt. Erschwert ist diese Entscheidung bei der akuten Leukämie aber dadurch, daß das Auftreten von myeloischem Gewebe nicht notwendig leukämisch zu sein braucht, sondern sekundär wie bei septischen Prozessen entstehen kann und daß bei dem rapiden Verlauf der Erkrankung die Veränderungen verhältnismäßig wenig ausgeprägt sind.

Wie verhält sich nun lymphatisches und myeloisches Gewebe in unserem Falle?

Die Follikel in der Milz waren vorhanden, sind aber kleiner als normal, in den Darmfollikeln war das lymphatische Gewebe ohne Veränderung. Die Lymphdrüsen sind überall klein, kaum aufzufinden. Eine Hyperplasie dieses Gewebes kann deshalb nicht angenommen werden. Das myeloische Gewebe im Knochenmark des Femur ist in sehr lebhafter Regeneration begriffen, jedoch wird es durch die Rundzelleninfiltration stellenweise völlig auseinander gedrängt (so besonders in der Rippe) und macht den gleichförmigen Infiltrationen Platz. Übergänge zwischen den Zellen des Infiltrats und den Markzellen konnten nicht sicher festgestellt werden. In der Milzpulpa findet sich herdweise typische myeloische Metaplasie (Myelocytenherde), kernhaltige rote Blutzellen und Megakaryocyten liegen auch sonst in der Pulpa zerstreut. Ob diese myeloide Metaplasie als leukämisch primär entstanden ist, erscheint fraglich, da gerade die eigentlichen wuchernden Elemente, wie in Knochenmark und Niere, in der Milzpulpa nicht gruppenweise angetroffen werden. Wahrscheinlich ist sie eine Kompressionserscheinung gegenüber der Überwucherung des Knochenmarks durch die leukämischen Infiltrate, und in gleicher Weise sind die Regenerationserscheinungen im Knochenmark selbst am besten zu erklären.

Wir können also auch das spezifisch myeloische Gewebe nicht als in leukämischer Wucherung begriffen auffassen. Die eigentlichen leukämischen Hyperplasien im Knochenmark unseres Falles bestehen aus lymphoiden Zellen, die sich entlang von Gefäßen ausbreiten. Die Oxydasereaktion ist bei ihnen negativ, die Zellen sind in ihrer Form sehr gleichmäßig, Übergänge zu Myelocyten konnten nicht beobachtet werden. Die Oxydasereaktion ist nur in positivem Sinne beweisend, negativer Ausfall bei Jugendformen der myeloiden Reihe (Myeloblasten) ist mehrfach beobachtet worden. Eine lymphatische Genese der Zellen

kann sich nach Meyer, Heinecke und Naegeli ferner aus der Lokalisation der Hyperplasien ergeben. So soll in der Leber die interacinaröse Lymphombildung für lymphatische, die intraacinaröse für myeloide Leukämie typisch sein. Das erstere trifft in unserem Falle zu, wenn auch die Wucherung sich zwischen die Leberzellbalken bisweilen hineinerstreckt. Auch die umschriebenen Wucherungen im Knochenmark, ferner die mächtigen Infiltrate in der Niere legen den Gedanken an eine lymphatische Entstehung nahe. Dagegen spricht aber, daß das lymphatische Gewebe in der Milz nicht hyperplastisch, sondern eher atrophisch ist, und daß in dem Darm keine über das Normale hinausgehenden Follikelbildungen zu beobachten sind.

Den charakteristischen Eigenschaften einer myeloiden, aber auch lymphatischen Leukämie entspricht unser Fall demnach nicht. Es kommen nun die oben erwähnten Fälle von Mikromyeloblasten- oder Mikrolymphoidocytenleukämie differentialdiagnostisch in Betracht.

Mit den Fällen von Isaak und Cobliner, Döhrer und Pappenheim hat unser Fall das Gemeinsame, daß vom lymphatischen Apparat keine Wucherungen ausgehen, insbesondere in der Milz sogar Follikelatrophie bei beiden Fällen festgestellt wurde. Das myeloische System im Knochenmark zeigte im Fall Pappenheim eine Entdifferenzierung in Mikrolymphoidocyten und Makrolymphoidocyten. In den Fällen von Isaak und Cobliner sind Myelocyten, Erythroblasten nachweisbar, dazwischen liegen in Fall 1 die charakteristischen leukämischen kleinzelligen lymphoiden Infiltrate, in Fall 2 ist das Knochenmark von der Wucherung von großen Myeloblasten fast völlig durchsetzt. Dazu besteht myeloische Metaplasie in den Lymphdrüsen in etwas wechselnder Stärke.

Unser Fall unterscheidet sich von diesen durch die auffallende perivaskuläre Ausbreitung, die besonders in den Anfangsstadien noch deutlich die gruppenweise liegenden Regenerationsherde des eigentlichen Markgewebes erkennen läßt. Dabei sind, wie die angegebenen Maße erkennen lassen, die Zellen nicht so klein wie kleine Lymphocyten. Wohl die meiste Ähnlichkeit zeigt er mit Fall 1 von Isaak und Cobliner.

Von den Fall Krjukow unterscheidet er sich durch das Fehlen der lymphatischen Hyperplasie in Milz und Lymphdrüsen, weiß aber besonders in der weiteren Ausbreitung der leukämischen Infiltrate auf nicht spezifische Blutorgane einige Ähnlichkeit auf.

Im Fall Schultze, Makromyeloblastenleukämie, entsprach das Blutbild nicht unserem Fall, während der lymphatische und myeloische Apparat mit den Fällen von Isaak-Cobliner, Döhrer-Pappenheim sich ähnlich verhielt, das Knochenmark bestand fast ausschließlich aus den Zellen, die den großen Myeloblasten des Blutes entsprachen.

In unserem Fall wird man die besprochenen zelligen Elemente nach ihrem morphologischen Verhalten im Blut und Gewebe, ferner bei dem Fehlen von Hyperplasien des lymphatischen und myeloischen Gewebes ebenfalls am besten von kleinen lymphoiden Stammformen ableiten und die Erkrankung so als Mikrolymphoidocytenleukämie (Mikromyeloblasten Nägeli) bezeichnen, wobei sich allerdings, wie wir gezeigt haben, mit den bekannten Fällen von Mikrolymphoidocytenleukämie verschiedene Unterschiede ergeben.

Es wurde einleitend bemerkt, daß wir nach dem Blutbefund in unserem Fall auch an eine akute Aleukie (im Sinne Franks, Kaznelsons) denken mußten. Klinisch sprach hier dagegen, daß die hämorrhagische Diathese so wenig im Vordergrund stand, die ja gerade für die Aleukia hämorrhagica (Frank) das charakteristische klinische Merkmal darbietet. Indessen sind hämorrhagische Diathesen bei akuten leukämischen Erkrankungen nichts Seltenes und wie das Blutbild weist auch die histologische Untersuchung mancherlei Ähnlichkeiten mit akuten Leukämien auf. Es seien hier kurz die Untersuchungen eines Falles von Aleukie angeführt, den wir vor einiger Zeit untersuchen konnten und der an anderer Stelle ausführlich dargestellt ist. Das Leiden, das sepsisartig mit schwerer hämorrhagischer Diathese verlief, hatte sich, soweit der Sektionsbefund und die histologische Untersuchung Rückschlüsse gestatten, im Anschluß an eine typhöse Erkrankung entwickelt. Das Blutbild wies neben einer schweren Anämie eine Herabsetzung der weißen Blutzellen auf 2425 (letzte Zählung) auf, mit 93,5% Lymphocyten. Von diesen gehörte ein Drittel zu den mittelgroßen bis großen lymphocytenartigen Zellen, der Rest waren kleine Lymphocyten. Die Plättchen waren hochgradig verminderd (5760). Klinisch unterschied sich dieser Fall von unserem oben erwähnten neben der hämorrhagischen Diathese hauptsächlich durch ein mehr intermittierendes Fieber, durch schwere Anämie, im Blutbild durch tiefere Leukozyten- und Plättchenzahlen und durch einen kleineren Milztumor, ferner durch das Fehlen von ulcerösen Prozessen auf den Tonsillen.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes: Im Knochenmark (Femur und Sternum) finden sich erstens kleine lymphoide Elemente mit wenig Protoplasma (die Kerngröße schwankt zwischen $3\frac{1}{2}$ — 4μ , rote Blutzelle 6μ) und etwas größere Elemente mit breiterem basophilen Protoplasma, aber gleicher Kernstruktur; ganz vereinzelt nur finden sich Megakaryocyten, etwas reichlicher eosinophile Zellen und Erythroblasten, sonstige granulierte Elemente fehlen. Das Knochenmark zeigt also eine fast völlige Entdifferenzierung in ungranulierte Elemente. In der Milz sind die Follikel gut erkennbar. Die Pulpa ist ziemlich zellarm, enthält viel Eisenpigment, einzelne Normoblastenhaufen sind auffindbar. Das Bindegewebe erscheint vermehrt. In den

Lymphdrüsen, im Mesenterium sind Follikel mit Keimzentren sichtbar, in den Sinus und der Kapsel läßt sich eine myeloide Metaplasie mit reichlich neutrophilen Myelocyten nachweisen. Im interacinösen Gewebe der Leber haben sich kleine lymphatische Infiltrate, die dem Faserverlauf entlang reihenförmig angeordnet sind, ausgebildet. Die übrigen Organe zeigen keine derartigen Befunde.

Der Fall unterscheidet sich histologisch von unserem oben beschriebenen durch das Fehlen der umschriebenen, leukämischen Infiltrate im Knochenmark, Niere, Leber, ferner besonders durch gleichmäßige Entdifferenzierung des spezifischen Granulocytensystems, während bei unserem ersten Fall lebhafte Regenerationserscheinungen im Knochenmark reichlich feststellbar waren.

Dagegen findet sich eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Fall von Mikrolymphoidocytenleukämie von Döhrer und Pappenheim; auch dort die gleichmäßige völlige Entdifferenzierung des Knochenmarks in kleinere lymphoide Elemente mit Gruppen von größeren protoplasmareichen Zellen, völliges Fehlen von granulierte Elementen und sogar von Megakaryocyten, dabei fand sich in den Lymphdrüsen myeloide Metaplasie, in geringem Grade auch in der Milz, die sich ähnlich wie in unserem Falle von Aleukie „inert“ verhält. Nur das lymphatische Gewebe, das in unserem Falle in Milz und Lymphdrüsen noch gut erkennbar ist, zeigt bei Fall Döhrer-Pappenheim bereits eine fortgeschrittenere Atrophie. Auffallend ist auch in der Vorgeschichte des Patienten von Döhrer und Pappenheim das Hervortreten der hämorrhagischen Diathese (schwere Blutungen nach Zahnektomie, schwere Epistaxis und Zahnfleischblutungen). Man wäre geneigt, diesen Fall als akute Aleukie zu bezeichnen, wenn nicht das charakteristische Verhalten des Blutbefundes (100 000 Leukocyten) das Bestehen einer Leukämie beweisen würde.

Es ist von Interesse, ferner den Fall von Kaznelson von akuter Aleukie zum Vergleich heranzuziehen. Die hämorrhagische Diathese stand klinisch hier sehr im Vordergrunde, der Verlauf war akut mit hohen Fiebertemperaturen. Das Blutbild zeigte neben schwerer Anämie eine Verminderung der weißen bis 770, dabei bestand, ebenfalls wie in den besprochenen Fällen, eine Vermehrung der kleinen und großen Lymphocyten bis 86%. Die Form dieser Elemente wird als sog. „naktkernige“ Lymphocyten beschrieben, wie sie „bei chron. lymphatischer Leukämie“ sich finden. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich im Knochenmark auch hier überwiegend verschiedene große, einkernige Elemente, während granulierte Elemente nur spärlich, Megakaryocyten gar nicht, etwas häufiger Erythroblasten anzutreffen waren. In der Milz war das lymphatische Gewebe (Follikel) wohl erhalten, dagegen waren in den Lymphdrüsen die Follikel „klein oder überhaupt

geschwunden“. Die Milzpulpa war sehr stark bluthaltig, die Pulpazellen vermehrt, nur vereinzelt traf man auf Normoblasten und polynukleäre Leukocyten. Die Sinus der Lymphknoten waren erweitert, mit roten Blutzellen und Makrophagen gefüllt, im interfollikulären Gewebe einzelne Leukocyten. Der Fall stimmt mit unserem Fall von Aleukie weitgehend überein. Hier wie dort die eigentümliche Entwicklung von unendifferenzierten kleinen bis mittelgroßen Zellen im Knochenmark ohne granulierte Elemente. Kaznelson bezeichnet sie selbst als Zellen strittiger Natur („Lymphocytes oder Myeloblasten, vtl. Mikrolymphoidocyten Pappenheims“); dabei keine Hyperplasie des lymphatischen Apparates (die Follikel in den Lymphknoten sind sogar atrophisch). Eine ausgedehntere myeloide Metaplasie wie in den Lymphknoten unseres Falles fand sich nicht, doch sind in den Sinus der Lymphknoten einzelne Normoblasten nachweisbar. Wie unser Fall von Aleukie, so zeigt auch dieser mit dem Fall Döhrer-Pappenheim histologisch weitgehende Ähnlichkeiten, besonders vor allem ist die Übereinstimmung im Verhalten des Knochenmarks in den beiden Fällen mit den kleinen einkernigen Zellen und den größeren, protoplasmareichen Elementen neben dem Mangel an granulierten Zellen und Megakaryocyten sehr auffallend. Das lymphatische Gewebe zeigt bei beiden keine hyperplastischen Wucherungen, ist aber bei dem Fall von Kaznelson besser erhalten (Follikel der Milz), dagegen fehlen myeloide Wucherungen größerer Art. Es ist vielleicht von Wichtigkeit, darauf hinzuweisen, daß Döhrer und Pappenheim bei ihrem Fall den Hauptwert auf die „Knochenmarksveränderungen als den für die Blutveränderungen verantwortlichen Faktor“ legten, während sie die Deutung der myeloiden Metaplasien in den Lymphknoten ob „primär leukämisch oder sekundär irritativ“ als „irrelevant“ bezeichnen.

Es wäre in diesem Zusammenhange noch der Fall von Hirschfeld anzuführen, der unter schwerer hämorrhagischer Diathese in kurzer Zeit (14 Tage) tödlich verlief, dabei eine hochgradige Leukopenie aufwies. Der Sektionsbefund ergab im Rippenmark vorwiegend kleine Lymphocyten mit spärlichen Granulocyten; das Femurmark enthielt Fettmark mit Herden von Lymphocyten und wenigen granulierten Elementen. Milz und Lymphknoten zeigten, abgesehen von tuberkulösen, verkästen Herden, keine Besonderheiten. Auch dieser Fall wäre nach Frank und Kaznelson als akute Aleukie zu bezeichnen.

Aus diesen Befunden ergibt sich der Schluß, daß die akute Aleukie und akute Mikrolymphoidocyten (Mikromyeloblasten)leukämie, wie im Fall Döhrer-Pappenheim, im Wesen einander sehr nahestehende Erkrankungen sind, die sich eigentlich nur durch das leukämische oder aleukämische Verhalten des Blutbildes unterscheiden. Es würde so hämatologisch die akute Aleukie zu den Leukämien (mit aleukämischen Blutbild) gehören.

Sternberg, Paltauf, E. Grawitz, Herz fassen die akuten Leukämien als Infektionskrankheiten auf, die von den echten Leukämien zu unterscheiden sind (siehe auch Berens). Pappenheim schreibt, daß die myeloische Reizung in dem mehrfach zitierten Fall den Eindruck eines mehr reaktiv entzündlichen als eines primär hyperplastischen Prozesses machte, und bezeichnet diesen als eine akut leukämische Reaktion. Der von uns beobachtete Fall von Leukämie läßt sich schwer als rein reaktiv entzündlich auffassen, da es sich hierbei um deutlich erkennbare und fortgeschrittene Hyperplasien handelt, die denen der echten chronischen Leukämie gleichzusetzen sind. Man konnte so bei diesen Erkrankungen an 2 verschiedene Prozesse denken, der eine führt zu einer diffusen, mehr entzündlichen (Pappenheim) Reaktion im Knochenmark mit Entstehung ungranulierter lymphoider Elemente, der andere zu hyperplastischen Wucherungen. Letzterer entspricht dem histologischen Bilde, mehr dem eigentlichen, typisch leukämischen Verhalten, der erstere mehr dem einer myeloischen Reizung des Knochenmarks. Im ersten Sinne wäre dann auch die sogenannte akute Aleukie aufzufassen. Die Annahme einer Knochenmarksreaktion, die zur Bildung von ungranulierten Jugendformen führt, ist in unserem Fall von Aleukie besonders naheliegend, weil wahrscheinlich die ganze Erkrankung sich an eine typhöse Erkrankung angeschlossen hat und die Beeinflussung des Blutbildes im Sinne einer Minderung der granulierten Leukocyten bei Typhus bekannt ist.

Von einer „Atrophie des Knochenmarks“ hierbei zu sprechen, dürfte wohl kaum berechtigt sein, es handelt sich um eine recht lebhafte Reaktion des Knochenmarks, die aber vom Normalen völlig abweicht.

Was die Ätiologie in Fall 1 betrifft, so ist das Bestehen einer richtigen Sepsis im Leben durch die Züchtung in Blutkulturen nachgewiesen worden, und bei der mikroskopischen Untersuchung wurden diese Ergebnisse durch die Befunde von embolischen Kokkenhaufen in Milz, Leber und besonders den Nieren und Lungen erhärtet. Wohl sicher sind als Eintrittspforte der Erreger die zum Teil ulcerös zerfallenen Tonsillen anzunehmen. Die Zeitdauer, seit wann die Sepsis und die Blutveränderungen in unserem Falle nachweisbar sind, ist nicht festzustellen, da Pat. nur 2 Tage in der Klinik weilte und frühere Blutuntersuchungen fehlten. Aus dem mikroskopischen Befund ist zu entnehmen, daß die Hyperplasien keinen unmittelbaren Zusammenhang mit Kokkenembolien haben. Die Blutungen, vielfach mit lokalen Nekrosen und Bildung von eigentümlicher, hyaliner Zwischensubstanz in der Milz und die Blutungen im Knochenmark, die sich auch in den Resten von Fettmark, entfernt von den eigentlichen lymphoiden Wucherungen, vorhanden, lassen aber auf Reize toxischer Art, die schon einige Zeit eingewirkt haben, schließen. So erscheint die Annahme naheliegend, daß

ähnlich wie die Typhusinfektion bei unserem Fall von Aleukie so hier die Infektion bei der Entstehung der Erkrankung eine jedenfalls beachtenswerte Rolle gespielt hat.

Literaturverzeichnis.

Döhrer und Pappenheim, Fol. häm. **16**. 1913. — Fränkel, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 39—43 u. a. — Isaak u. Cobliner, Fol. häm. Arch. **10**, H. 3. — Lydtin, Fol. häm. **15**, 316. 1913. — Krjukow, Fol. häm. **15**, 328. 1913. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 924. — Marchand, Fritz, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **110**. 1913. — Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. 1916. — Hirschfeld, Fol. häm. 1906, 1908. — Meyer, E. und Heinecke, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **88**. 1907. — Naegeli, Fabian, Schatloff, Virchows Archiv 1907, Nr. 190. — Naegeli, Blutkrankheiten, 3. Aufl. 1919. — Pappenheim, Lehrbuch der morphol. Hämatologie 1918, hrsg. von Hirschfeld. — Sternberg, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — Stursberg, Med. Klin. 1912, S. 520. — Schultze, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**. 1906. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — Ziegler, Zeitschr. f. klin. Med. **22**, 43. — Grawitz, E., Berl. klin. Wochenschr. 1908. — Berens, W., In.-Diss. Greifswald 1917.
