

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Hamburgischen Universität
[Eppendorfer Krankenhaus].)

Anatomische Studie über die leukopoetischen Systemerkrankungen (ausschließlich der Myelome).

Von

Dr. med. E. Brack,
ehem. Assistent des Instituts,
z. Z. Path.-Anat. Institut der Berliner Universität (Charité).

(Eingegangen am 27. August 1923.)

Über die „entschieden seltenen“ (*Morawitz*) Erkrankungen, die wir noch unter dem Namen Leukämie zusammenfassen, ist seit ihrer Entdeckung durch *Virchow* viel geschrieben und viel gestritten worden; jedoch sind weder die Pathologen, noch die Kliniker unter sich, geschweige denn untereinander in allen Punkten einer Ansicht; vieles, besonders Ätiologisches blieb unklar, so daß noch bis in die jüngste Zeit vielfach jede Gelegenheit wahrgenommen wird, Einzelfälle zu veröffentlichen, zumal bei dieser Gelegenheit der Wert der Oxydasereaktion *Wincklers* zunächst geprüft, dann erkannt, schließlich sogar angesichts der Leukämiefrage angezweifelt wurde; die neuesten Arbeiten *Marchands* und *Herzogs* erweitern nun die Bedeutung dieser Reaktion nicht unwesentlich, so daß hierdurch auch für die Leukämien neue Fragen auftauchen. Aber auch ohne diesen neuen Gesichtspunkt lockte es mich, einmal eine größere Zahl gut durchgearbeiteter, obduzierter Fälle zusammenzustellen, sie kritisch in Vergleich zu den bisher bekannten Tatsachen zu beleuchten und gegenüber den vorhandenen Theorien zu prüfen.

Dabei interessieren ja vornehmlich die noch immer nicht ganz geklärten Fragen: 1. Gibt es und welches sind bei den Leukämien die Orte primärer Erkrankung? 2. Entstehen leukämische Infiltrate durch „Kolonisation“ (*Herzog*) oder autochthon? — Von der Erweiterung unserer Kenntnisse, speziell von der Beantwortung vorstehender Fragen ist einerseits eine Klärung der auch nicht annähernd erkannten Ätiologie der Leukämien zu erhoffen, andererseits liegen hier gewisse Handhaben für eine rationellere Therapie, Wünsche, die einstweilen wenig Aussicht auf Erfüllung bieten (vgl. Ref. der Arbeit *Zurhelle*); die 2. Frage bietet nicht nur theoretisches, sondern auch praktisch-diagnostisches Interesse, vornehmlich der hämatologischen Fragen wegen.

Das Material und die Berichte, die mir zur Verfügung standen, entstammen dem Pathol.-Anatom. Institut des Eppendorfer Krankenhauses aus den letzten 20 Jahren; es handelt sich um 43 Fälle echter Leukämie. Bei 28 Sektionen war ich anwesend, 8 von ihnen habe ich selbst ausgeführt. — Außerdem sind zu dieser Arbeit eine Reihe klinischer Fälle verwendet, die mir gewisse Bedeutung für die entstandenen Fragen zu haben schienen.

I.

Die Anschauungen über die Art und Folge des Ablaufes der pathologischen Vorgänge bei der Leukämie haben offenbar, wie die keineswegs kleine Literatur beweist, mancherlei Wandlungen erfahren, ohne daß man heute die Akten als geschlossen ansehen dürfte.

Die zuerst von *Virchow* entdeckte Form der Leukämie war die mit Lymphdrüsenschwellung einhergehende; *Neumann* legte später großen Wert auf das Verhalten des Knochenmarkes, beschrieb auch Fälle, in denen diese Markveränderungen in dem Vordergrund des Befundes standen. Es entstanden die Begriffe der lymphogenen und myelogenen Leukämie, Namen, deren Berechtigung in dem Augenblick angezweifelt wurde, als die zu mannigfachen Erörterungen Anlaß gebende 3. Form der Leukämie, die lienale oder lienogene, als nicht zu Recht bestehende abgelehnt wurde; letzteres geschah aus dem bekannten Grunde, weil erstens in keinem der sezierten Fälle die Milzveränderungen so den Hauptbefund darstellten, wie es bei den anderen Formen die Lymphknotenschwellung bzw. das veränderte Knochenmark taten, zweitens aber, weil histologisch die gefundenen pathologischen Zellverbände in der Milz mit den übrigen, in jeweiligem Falle vorliegenden, als myeloisch resp. lymphatisch bezeichneten Veränderungen übereinstimmten.

Nun aber kommen ja Fälle vor, in denen makroskopisch und auch zuweilen mikroskopisch nicht einwandfrei festzustellen ist, ob der Fall zur einen oder zur andern Gruppe zu rechnen ist, da das Knochenmark bei der lymphatischen, das Lymphgewebe bei der myeloischen Leukämie meist miterkrankt gefunden wird. Auch konnte man in den grobanatomisch sicheren Fällen von lymphatischer Form histologisch keineswegs immer das bekannte kleinzellige, anscheinend nacktkernige Gewebe feststellen. Diesem Notstande schien in glänzender Weise die Oxydasereaktion abzuhelpfen, die uns ja nach damaligem Dafürhalten instand setzte, die durch blaue Färbbarkeit ihrer Granula hervortretenden, myeloischen Zellen von den negativ reagierenden lymphatischen Elementen, die zuweilen die Form jener annahmen (bei uns unter 10 Fällen 4 mal), abzugrenzen. Parallel dazu liefen, auch bei uns, die Befunde bei der sog. Proteolysereaktion, die in unseren Fällen stets in gleichem Sinne wie die Oxydasereaktion entschied, ein Beweis für die Brauchbarkeit beider Methoden, allerdings in wohl etwas anderem Sinne, als bisher vermutet wurde.

Die neuesten, schon eingangs erwähnten Untersuchungen *Herzogs* stellten ja nun fest, daß die Oxydasereaktion, in gewisser Modifikation angewandt, noch die Granula einer Reihe von anderen Zellen, spez. die von pathologischen, autochthonen Zellen, bei entzündlichen Vorgängen färbt, daß diese Färbung sehr verschiedenartige Stärke und Ausdehnung haben kann, woraus zu entnehmen wäre, daß die bei den Leukämien erhaltenen Ergebnisse noch als nicht ganz einwandfrei hinzunehmen, daß jedenfalls außer ihr noch andere Momente bei der Entscheidung, ob lymphatische oder myeloische Erkrankung vorliegt, heranzuziehen sind, eine Ansicht, der ich mich nach meinen Untersuchungen durchaus anschließen muß.

In dem Wunsche, neue, das Bekannte ergänzende Unterscheidungsmerkmale zu finden, mache ich hiermit den Versuch, durch Zusammen-

stellung und Vergleiche der Leichenbefunde neue Tatsachen herauszufinden, die bei Beobachtung von Einzelfällen weniger zugänglich sind; dabei wurde natürlich auf makroskopische und histologische Einzelheiten gleichzeitig Wert gelegt, selbstverständlich unter Heranziehung der Oxydasebefunde. Es interessiert vor allem die Frage: Muß und kann man an der Einteilung in lymphatische und myeloische Leukämie festhalten in dem Sinne, daß einerseits das Lymphsystem, andererseits das Knochenmark den Ausgangspunkt der Erkrankung bilden — oder sollen die genannten Bezeichnungen nur morphologische Eigenschaften der krankhaften Zellwucherungen in mikroskopischer Form und vor allem in der makro- und mikroskopischen erkennbaren Lagerung anzeigen?

Einer genauen Mitteilung über die notierten speziellen Befunde muß ich vorausschicken, daß von unseren 42 Fällen aller Lebensalter und beiderlei Geschlechts ein Drittel myeloische und zwei Drittel lymphatische Leukämien beobachtet wurden, von denen übrigens neun Zehntel auffallenderweise in den Wintermonaten verstorben sind.

Zunächst sollen, gemäß alter Überlieferung, Knochenmark, Lymphknoten und Milz besprochen werden, die bisher vielfach als Ausgangspunkte der Leukämien angesehen wurden.

Das *Knochenmark* erkrankt, wie bekannt, bei lymphatischer und myeloischer Leukämie, jedoch in verschiedener Weise, worüber z. B. in *Kaufmanns Lehrbuch* nachzulesen ist. Unerwähnt bleibt dort ein Befund, den ich mit gewisser Häufigkeit (7 mal von 16 daraufhin untersuchten Fällen) antraf: Bei der lymphatischen ist die Beteiligung des Markes stets herdförmig; dunkelrote bis graugrüne, unregelmäßig gestaltete, bis kirschkerngroße, mehr in den proximalen Abschnitten der langen Röhrenknochen liegende Herde waren im Mark in etwas hellerem rotem Parenchym eingebettet; einige von ihnen waren gelblich und entsprachen histologisch den von *Ponick* beschriebenen infarktähnlichen Nekroseherden. Diese Herde, die bei der myeloischen Art nicht vorkommen, entsprechen wohl der Lage nach der herdförmigen Anlage des echten, angeborenen lymphatischen Gewebes im Knochenmark, wie es in Form von mit Keimzentren versehenen Lymphknötchen z. B. bei rachitischen Kindern (*Orih*) und auch bei der Osteomalacie der Erwachsenen (*Schmaus*) angetroffen wird. — Ganz im Gegensatz dazu steht die oft sehr ausgedehnte, „pyoide“, also ganz diffuse Erkrankung des Knochenmarkes bei der myeloischen Leukämie. — Sonst bieten die Befunde des Knochenmarkes nichts bisher Unbekanntes; es scheint mir jedoch wichtig zu betonen, daß im Knochenmark, wie übrigens auch in vielen anderen Organen, die spezifischen Zellanhäufungen, wenn auch nicht sämtlich perivasculär, so doch hier am reichlichsten lagen, was besonders schön bei der lymphatischen hervortrat: hier lagen die Zellen eingebettet in den einzelnen Gefäßwandschichten der Präcapillaren und Capillaren, voneinander getrennt durch ein feines Reticulum.

Die mir in Schnitten vorliegenden *Lymphknoten* boten die bekannten Bilder: die lymphatisch-leukämischen Knoten, die übrigens selten diffus über den ganzen Körper gleichmäßig verteilt waren, vielmehr meist gewisse Regionen bevorzugten, zeigten z. T. die bekannte („uniforme“) Einförmigkeit unter stellenweise völligem Umbau der Gewebe, z. T. ähnelten sie der Form nach stark dem der myeloisch veränderten Knoten, indem in beiden Fällen vielfach das interfollikuläre Gewebe, vielfach auch die Keimzentren aus großzelligen Gebilden bestanden, die alle Grade der positiven, schwachen und negativen Oxydasereaktion, je nach Lage des

Falles, darboten; nur vereinzelt war die Drüsenstruktur bei der myeloischen Form aufgehoben, so daß eine Reihe von Lymphknoten bei jener Form nur herdförmig erkrankt waren, worauf ich besonderen Wert legen möchte. — Die stets infiltrierte Kapsel zeigte übrigens fast immer herdförmige Erkrankung, weswegen ich weniger auf ein malignes Wuchern der spezifischen Zellen als vielmehr auf eine Durchsetzung der Wände der in die Kapsel eintretenden Vasa afferentia schließe, die also in gleicher Weise wie die im Hilus austretenden Vasa efferentia verändert sind, wie das auch *Herzog* bei entzündlichen Zuständen gesehen hat.

Eine besondere Besprechung verdient das Verhalten der *Milz*: Dieses bot, soweit es makroskopisch erkennbar ist, im Gegensatz zum Knochenmark und zu den Lymphknoten bei den verschiedenen Leukämien nichts für die eine oder andere Form Charakteristisches. Das Höchstgewicht betrug 4 kg, Maximalgröße 36 : 17 : 8 cm, reichend bis zur Symphyse und etwa $\frac{3}{4}$ des Bauchsitus, von vorn gesehen, einnehmend; bei höchsten Schwellungszuständen fanden sich mehrfach an der Oberfläche kleine, den Trabekelsätzen entsprechende Einziehungen, wie sie an der Oberfläche von Straußeneiern zu sehen sind. Bei der myeloischen Form wurden durchschnittlich die stärkeren Schwellungszustände beobachtet. In nur 4 aller Fälle waren „infarktähnliche“ Nekrosen von der bekannten gelblich roten Farbe vorhanden, einmal war sogar die ganze Milz bis auf geringe zentrale Reste in dieser Weise verändert; in den Gefäßen waren die bekannten Thromben schon makroskopisch leicht nachweisbar. Die histologischen Befunde wurden ebenfalls von der Norm nicht abweichend gefunden. Sie sind von *Ponick* den von ihm zuerst im Knochenmark nachgewiesenen, zuweilen hämorragischen, infarktähnlichen gleichen Veränderungen an die Seite gestellt. Sieht man von den nekrotischen Keilen ab, so findet sich histologisch eigentlich nur, in den Sinus liegend, etwas Detritus und Kerntrümmer, während überall sonst ein Ersatz des Gewebes durch myeloische resp. lymphatische Zellansammlungen stattgefunden hat, m. E. ein Zeichen dafür, daß man die Milzschwellung bei der Leukämie nicht als rein „spodogen“ (*Ehrlich*) auffassen darf, wobei in der Milz, wie etwa bei der Pneumonie (*Gerhardt*) Gewebstrümmer, insbesondere auch die in der Blutbahn zugrunde gegangenen Leukocyten zurückgehalten werden, sondern daß die leukämische Zellwucherung hier ebenso ansetzt wie in anderen Organen: eine entgiftende Rolle scheint die Milz jedoch zu spielen, weil die Milzextirpation bei Leukämien meist den Tod nach sich zieht (*Kast*). — Auch unter den vorliegenden Fällen befindet sich keiner, in welchem der Milzbefund so hervorstechend gewesen wäre, daß man an eine heute nicht mehr anerkannte „lienale Leukämie“ denken müßte. — Die Größe des Milztumors geht anscheinend der Leukocytenzahl im Blute parallel, und zwar wird bei der myeloischen Leukämie der größere und weichere Schwellungszustand beobachtet.

Alle übrigen Organe, die für eine primäre Entstehung der Leukämien in Frage kommen, können summarischer besprochen werden, einerseits wegen der Unbeständigkeit ihrer Lokalisation, andererseits wegen der Eintönigkeit der histologischen Veränderungen, die aber durch lokal bedingte, anatomische Eigenarten wechselvoller erscheinen und m. E. eine große Wichtigkeit besitzen.

Der Vollständigkeit halber schicke ich eine in allen Einzelheiten weniger zum Thema gehörige Zusammenstellung von hauptsächlich makroskopischen Befunden über 40, größtenteils genau registrierte Fälle voraus, die auch einiges kasuistisches Interesse haben dürfte:

Kreislauf: Das Herz wurde in 6 Fällen mit leukämischen Infiltraten ver-

sehen gefunden, und zwar waren letztere, wie bekannt, in allen Wandschichten zu finden.

Respirationstraktus: Die Lungen, über die unten ausführlicher gehandelt wird, boten in nahezu der Hälfte der Fälle klinisch Krankheitssymptome, die vielfach jahrelang bestanden haben; bei der Obduktion fand man 6 mal Pneumonien, 4 mal hochgradiges Ödem, so daß Lungeneffektionen in etwa 25% der Leukämiekranken vorlagen, die allerdings nicht immer mit Sicherheit unmittelbar auf leukämische Einflüsse zurückgeführt werden können. — Pleuraergüsse waren in 20% der Fälle vorhanden, meist vergesellschaftet mit allgemeiner Polyserositis, Ödemen, Anasarca usw. — Kehlkopf und Trachea fand ich nur 2 mal leukämisch erkrankt, jedoch scheint diese Region keineswegs selten befallen zu sein, da in der Literatur vielfach über Einzelfälle berichtet wird (vgl. Chiari).

Der *Verdauungstraktus* ist wesentlich häufiger leukämisch erkrankt. Den Krankenblättern nach zu urteilen, bestanden 6 mal Schluckbeschwerden und Hals- schmerzen, 8 mal seit langem Magenbeschwerden und Appetitlosigkeit, 2 mal starke, therapeutisch nicht beeinflußbare Durchfälle und 3 mal starke Verstopfung. Alle diese Fälle hatten auch anatomisch z. T. grobe Veränderungen: Tonsillen- und Gaumenerkrankungen lagen in 5 Fällen vor; sie betrafen meist Frauen und ganz junge Männer, also Individuen, deren Schleimhäute vorher offenbar weniger Schädigungen, wie durch Alkohol, Nicotin usw., unterworfen, weich und wenig widerstandsfähig waren, während ältere Männer nicht befallen waren; Diphtheriebacillen sind in den leukämischen Infiltraten 3 mal gefunden worden, alle 3 Kranke lagen zunächst wegen Diphtherieverdachts auf der betreffenden Isolierabteilung. — Im Oesophagus lagen häufig allerdings meist nur kleine Herde, während der Magen in 8 Fällen erkrankt war, allerdings in sehr verschiedenen hochgradigen Weise; in 5 Fällen waren die höchsten Erhebungen der einzelnen „Lymphome“ stark ulceriert, in anderen Fällen bestand diffuse Schwellung der Magenwand mit streifiger, meist auf die Höhe der Schleimhautfalten beschränkter Nekrose, in einem Falle hatte eine größere Blutung ins Magenlumen stattgefunden. — Der Darm erkrankt in allen Teilen, der Dünndarm in 3 Fällen, der Dick- und Dünndarm in 6 Fällen, der Dickdarm allein in 2 Fällen in nennenswerter Weise, darunter 2 mal hochgradig der Wurmfortsatz (die Schwellung der Peyerschen Haufen an sich ist bei diesen Fällen nicht eingerechnet); die Erkrankung des Darms kann so hochgradig sein und so im Vordergrund des Befundes stehen, daß am Krankenbett an Leukämie nicht gedacht wurde, sondern an Tumor. — Von den Anhangsgebilden des Darms wurde so gut wie ausnahmslos die Leber, meist auch hochgradig, krank gefunden, aber auffallenderweise nur einmal unter Auftreten von Ikterus, niemals mit Ascites. — Die Gallenblasenwand war einmal hochgradig verdickt; das Pankreas fand ich nur einmal verändert, worauf vielleicht auch nicht genügend geachtet wurde.

Uropoetisches System: Die Nieren waren, soweit makroskopisch erkennbar, 7 mal verändert, das Nierenbecken 2 mal (auf diese Lokalisation haben bereits Schultze, Matsunaga u. a. hingewiesen). — In der Harnblase weist vornehmlich der im Trigonum liegende lymphatische Apparat öfter eine meist nur mäßig hochgradige Schwellung auf, ebenso die Gegend des Colliculus seminalis, wie beim Status thymicolumphanticus.

Männliches Genitalsystem: In der Prostata sah ich 2 mal größere Herde, die ich histologisch als leukämische nachweisen konnte. — Der Hoden, in dem ein Teil der Kranken Schmerzen und Schwellung bemerkt hatte, wurde 4 mal krank befunden; einmal war es hier zu infarktähnlichen Nekroseherden gekommen, einmal war der Nebenhoden in gewaltige „Lymphommassen“ umgewandelt; im übrigen handelte es sich um einfache interstitielle Infiltrate.

Das *Nervensystem* scheint nicht allzu selten befallen zu sein: eine von mir als Herpes zoster der Wange angesehene, fünfmarkstückgroße Hautaffektion konnte

Herr *Wohlfwill* in ursächlichen Zusammenhang mit leukämischer Infiltration des gleichseitigen Ganglion Gasseri bringen. — Infiltrate im Sehnerven konnte ich 2 mal feststellen, retinale Affektion wurde in 7 Fällen bekannt, wobei übrigens klinisch, auch bei hochgradigen Befunden, keine Krankheitssymptome aufgefallen waren. — Der Hörnerv wurde leider nie histologisch untersucht; 3 mal hatte z. T. progrediente Schwerhörigkeit bestanden, ohne daß klinischerseits die Aufmerksamkeit des Pathologen auf diesen Punkt rechtzeitig gelenkt war. — Das Gehirn, spez. die weichen Häute, war in 8 Fällen mit Blutungen versehen, hier lag stets eine gleichzeitige Kombination mit symptomatischer hämorrhagischer Diathese der Haut und der Schleimhäute vor.

Die *Haut* zeigte in 2 Fällen makroskopisch Infiltrate. 9 Fälle wiesen, über alle Teile des Körpers verstreut, reichliche Blutungen in und unter die Haut auf; es handelte sich in diesen Fällen vorwiegend um myeloische Leukämien (vgl. die Gegensätze zwischen den Anschauungen von *Tryb* und *Pelagatti, Brunsgaard*); Männer sind mehr beteiligt als Frauen. Gleichzeitig bestanden häufig in diesen Fällen Schleimhautblutungen, 4 mal Zahnfleischblutungen, vergesellschaftet mit den bekannten schmierigen, grauweißen Belägen, 6 mal waren aus der Anamnese stärkere Nasenblutungen erwähnt. — Nachträglich habe ich dann noch in Berlin zufällig erlebt, daß ein jüngerer Mann mit lymphämischem Blutbiß seziert wurde, der eine sehr hochgradige, mit Knotenbildung in der Haut einhergehende Erkrankung aufwies, ohne daß die Lymphknoten oder das Knochenmark oder auch die Milz bei makroskopischer Betrachtung erkrankt gefunden wurden.

Das *Knochensystem* selbst wurde keinmal krank befunden.

Überschaut man die Organbefunde bei vorliegendem Material, so kommt man zum Schlusse, daß es außer Erkrankung der Lymphknoten einerseits, des Knochenmarkes andererseits und dem in beiden Fällen vorhandenen Milztumor zu einer häufigeren gastroenterotinalen, seltener zu einer die Respirationsorgane oder die Haut stark bevorzugenden Form der Leukämie kommt, von anderer Lokalisation abgesehen. — Die Verteilung dieser gleichzeitig beobachteten Organveränderungen auf die beiden Formen der Leukämie ist nun so, daß in den myeloischen Fällen gewisse, an Blutcapillaren reiche Organe, wie besonders die Nieren, Lungen und weichen Häute, erkranken, während bei der lymphatischen die lymphgefäßreichen Organe, die Tonsillen und der Magen-Darmkanal befallen werden; alle übrigen Organe, die öfter krank befunden werden, wie vor allem das Knochenmark, führen in gleicher Stärke Blut- und Lymphbahnen, und zwar ist m. E. die Anordnung der Infiltrate alsbald in einem, bald in anderem Sinne vorherrschend zu beobachten.

Anhangsweise wäre nun noch über die *Blutbefunde* zu sagen, daß unter den vorliegenden Leukämiefällen nur 2 waren, die mit gewisser Reserve als z. Z. aleukämisch bezeichnet werden können, die Zahl der weißen Elemente überschritt nicht 10 000; pathologische Elemente sind in einem dieser Fälle in geringer Zahl nachgewiesen. Klinisch ist kein zeitweilig aleukämischer Fall erkannt worden, wie das seinerzeit von *Fraenkel* und *Stanislaw Klein* beobachtet wurde, von denen der letztere nach anfänglich leukämischem Blutbiß ein aleukämisches beobachtete. *Fraenkel* betonte das nicht allzu seltene Vorkommen eines leukämischen Blutbildes bei sonst aleukämischen Leukämien (*Pseudoleukämien*) sub finem vitae. —

Daß im Kreislaufe und im Herzen, besonders in den Vorhöfen Gerinnsel von milchig-weißer Farbe und derber Konsistenz bei Leukämie gefunden werden, bestätigte sich in 4 Fällen; häufig war auch das Blut in der Leiche auffallend wässrig, wenig klebrig. — Der Gesamtbefund, wie der Blutbefund im speziellen, ließ in 4 Fällen auf gleichzeitig vorhandene Anämie im Sinne der perniziösen schließen; Myodegeneratio cordis adiposa war 10 mal vorhanden, die übliche Schwefeleisenreaktion war makroskopisch in 4 Fällen nachweisbar, in 12 Fällen bestand wachsbleiche Hautfarbe. — Die hochgradigere Vermehrung der Leukocyten ist durchweg bei den myeloischen Fällen beobachtet, einmal bis 480 000, während bei lymphatischen Leukämien im Höchstfalle nur 330 000 erreicht wurde. — Die stärkste Herabsetzung des Hämoglobingehaltes beträgt 17%; bei lymphatischen Formen trat diese Veränderung stärker hervor, während bei der myeloischen normaler Hämoglobingehalt nicht selten usque ad exitum beobachtet wurde. — Über Thrombosen s. u.

Über den klinischen Verlauf der Leukämien ist nebenbei, auch nach unserem Material, zu sagen, daß die myeloischen Leukämien meist rascher, oft innerhalb kurzer Wochen, zum Exitus führen, während die lymphatischen Monate bis Jahre dauern können.

Berücksichtigt man die Gesamtheit der bisher gebrachten Befunde und Tatsachen, so ist die bekannte starke Beteiligung des Knochenmarkes, der Lymphknoten und des Blutes zwar nicht zu erkennen, aber es liegt gleichzeitig stets eine vorerst weniger in Erscheinung tretende, bald circumscripte, bald diffuse Erkrankung einer vielfach wechselnden Gruppe von Organen vor, die, übrigens auch histologisch betrachtet, in gleicher Weise wie das Knochenmark bzw. die Lymphknoten verändert sind. Es fehlen diese Befunde so gut wie niemals, ja, man kann meist nicht entscheiden, welche der beiden Erkrankungen die primäre ist. Es ist somit m. E. falsch, von einer primären Erkrankung des Knochenmarkes oder der Lymphknoten zu reden, von denen aus, etwa im Sinne der Metastasierung, sekundäre Herde gesetzt werden könnten. Nur der seit einigen Jahrzehnten bestehende Begriff „der Systemerkrankung“ trifft also zu, im allerweitesten Sinne gefaßt; ich stehe somit auf dem Standpunkte *Herzogs*, der erst jüngst wieder betonte, daß er für die Leukämie, ohne eine Kolonisation ableugnen zu wollen, die Gefäßerkrankung, spez. die der Adventitia, als das Wesentlichste ansieht; die gleiche Bedeutung schiebe ich allen pericanalicularen, adventitiellen Zellen zu.

Fragt sich endlich noch, ob neue ätiologische Gesichtspunkte in dieser Zusammenstellung eine andere Auffassung zulassen.

Aus den Vorgeschichten ist zu entnehmen, daß einmal Pneumonie vor 10 Jahren, 1 mal Influenza vor $\frac{3}{4}$ Jahren, 1 mal Malaria vor 6 Jahren, 3 mal Gelenkrheumatismus vor $\frac{1}{2}$ Jahr bzw. vor 13, 11 Jahren, daß 3 mal Lues vor 4 Jahren, bzw. 3 und 25 Jahren bestanden habe; 1 mal ist Uteruscarcinom vor 6 Jahren erkannt worden, 3 mal lag gleichzeitig Lungentuberkulose vor. Einheitliches ist also nicht zu erkennen.

Gleichzeitig mit den leukämischen Erkrankungen bestand 2 mal ausgedehnte Furunculose; Bakterämie wurde 2 mal, 1 mal mit Staphylo-, 1 mal mit Pneumo-

kokken (letztere gleichfalls im Liquor festgestellt); aus dem Leichenblute ließen sich außerdem 1 mal Pneumokokken, 2 mal Streptokokken und 1 mal Colibacillen in Reinkultur nachweisen.

Die Vergesellschaftung von Leukämie und Tuberkulose findet sich unter diesen Fällen nur 3 mal, von denen natürlich 1 Fall von alter Spitzentuberkulose nicht verwertbar ist; bei dem ersten der beiden andern lag eine allgemeine Miliar-tuberkulose, bei dem andern eine diffuse Peritonealtuberkulose vor, beidemal also frische Prozesse, die jedenfalls z. Z. der Leukämie floride waren; ich erwähne diese Fälle einzeln, da von *Moenckeberg* und anderen eine Beeinflussung der Leukämie durch floride Tuberkulose behauptet ist, eine Frage, zu der ich keine Stellung nehmen kann.

Auf die übrigen ätiologischen Theorien, Befunde (*Stockowski*) und Experimente (*Ellermann* und *Bang*, *Fraenkel*) gehe ich hier nicht ein.

So liegt in den beschriebenen Fällen bei der starken Ungleichheit der Begleitbefunde kein Anlaß vor, die geäußerte Ansicht zu erschüttern; bis zur Entdeckung ätiologischer Momente sind wir also genötigt, nach rein morphologischen Gesichtspunkten das Wesen der Leukämien zu präzisieren; m. E. hindert uns nichts an folgender Auffassung:

Bei den sog. Leukämien drängt sich als sehr wesentliches Moment für die Beurteilung eine pathologische Zellwucherung um verschiedene Kanalsysteme bestimmter Organgruppen herum auf; wegen großen Blut- und Lymphgefäßreichtums erkranken gleichzeitig je nach Art der wuchernden Zellen bald das Knochenmark, bald die Lymphknoten, so daß man nach erfolgtem Ableben des schwer geschädigten Organismus immer gleichzeitig eine doppelte Lokalisation des Krankheitsprozesses vor sich hat, wobei man keineswegs die Lymphknoten- resp. Knochenmarkserkrankungen als das Primäre anzusehen gezwungen ist.

Diese Auffassung, die früher gelegentlich schon geäußert, aber bisher wohl nicht an so umfangreichem Material nachgeprüft wurde, erscheint weiter bestätigt durch eine Reihe histologischer Befunde, die im folgenden eingehender gelegentlich der Beantwortung der 2. Frage (s. o.) zusammengestellt sind.

II.

Will man nun noch der Frage nähertreten, ob embolische Prozesse, vor allem im mikroembolischen Sinne, im Sinne also der „Kolonisation“ (*Herzog*), bei der Ausbreitung der Leukämie eine Rolle spielt, so müssen die Befunde, die über Für und Wider entscheiden, in übersichtlicher Weise zusammengestellt werden, wobei auf die vielfach sogenannte Ausschwemmungstheorie eingegangen werden muß; man müßte also naturgemäß einen Ausgangspunkt, einen Ausschwemmungsweg und Einwanderungsbezirke feststellen können.

Was den Ausgangspunkt anbelangt, so kommt man ja, wie auch meine obigen Befunde beweisen, immer mehr zu der Auffassung, daß nicht unbedingt das Knochenmark oder die Lymphknoten als solche, sondern Gefäßwanderkrankungen und sonstige pericanaliculäre Zell-

anhäufungen in ihnen, wie auch in anderen Organgruppen das Primäre der Erkrankungen sind; von hier ausgehend müßte man, wenn überhaupt, am ehesten embolische Vorgänge annehmen.

Der Ausschwemmungsweg müßte beim Fortschreiten des Prozesses vornehmlich der der beiden Vv. cavae sein, evtl. von den Lymphknoten aus auf dem Umwege des Ductus thoracicus, wobei man Befunde zu erwarten hätte, die denen entsprechen, welche *M. B. Schmidt* bei seinen bekannten systematischen Untersuchungen der Lungen Carcinomatöser feststellte. Nun ist ja Zellvermehrung im Blute der Leukämiker fast stets vorhanden; das Vorkommen aleukämischer (pseudoleukämischer) Adenosen und Myelosen spricht zwar gegen eine Einschwemmung (*Fraenkel*), m. E. aber nicht absolut, da ja, auch bei häufigen Blutuntersuchungen, der günstige Zeitpunkt einer evtl. Invasion, wie etwa bei Bakterienämien, nicht getroffen zu sein braucht. Doch es gibt sprechendere Beweise:

Der Einwanderungsbezirk etwaiger Zellinvasionen müsse demnach die Lunge sein: in der Tat steht gerade bei den Leukämien eine Lungenbeteiligung im Vordergrunde der Erkrankung, 11 von 35 Patienten klagten seit langer Zeit, einer seit $1\frac{1}{2}$ Jahren, über Kurzluftigkeit, Atemnot und Auswurf, der in einem Falle von gleichzeitiger hämorrhagischer Diathese auch blutig war; die Obduktion von 40 Fällen stellte 5 mal eine echte Lobärpneumonie, davon 3 mal im Oberlappen fest, fast sämtliche übrigen Fälle wiesen hochgradiges Lungenödem auf, die gleichzeitige Pleuritis oder der Hydrothorax waren weniger hochgradig; große Embolien in die A. pulmonalis und deren Äste wurden 2 mal beobachtet, beide Male jedoch ausgehend von marantischen Schenkelvenenthromben, so daß hier natürlich nicht unmittelbar ein Zusammenhang mit der Leukämie nachweisbar ist. Das makroskopische Verhalten der Lungen sprach also zunächst nicht gegen die Annahme kolonisatorischer Vorgänge; ich habe nun in 5 Fällen die Lungen histologisch untersucht, und habe, abgesehen von der Pneumonie, Feststellungen machen können, wie sie *Ribbert*, *Böttger*, *Orth*, *Edner* und *Sternberg* bereits veröffentlicht haben: so Infiltrate um die Arterien und Venen aller Kaliber, um die Bronchien und ihre feinsten Verzweigungen herum, so wie solche anscheinend frei im Interstitium liegend, jedoch so, daß bald Gefäßnähe, bald Bronchusnähe im jeweiligen Falle bevorzugt ist, während das Lumen der feineren Gefäße meist frei von Blutpfröpfen war. Nur 1 mal fand ich eine rein embolische Verstopfung der Capillaren mit Rundzellen, ohne daß in Interstitium zellige Anhäufungen zu finden gewesen wären, es hatte also eine ständige Apposition stattgefunden; dieser Fall bleibt jedoch vereinzelt. In den Lungen also finden sich trotz der großen Häufigkeit von Lungenaffektionen bei Leukämie eher Beweise für autochthone Entstehung der Infiltrate, als für ein embolisches Zustandekommen derselben.

Bleiben wir jedoch bei der Annahme letzterer, so müßte für die bekannten Veränderungen im übrigen Körper eine Durchwanderung der pathologischen Elemente durch die sehr engmaschige, dem respiratorischen Epithel vielfach unmittelbar aufliegende Lungencapillaren — Herzanomalien ausgenommen — Vorbedingung sein, ein Weg, der sogar für die doch viel kleineren Bakterien von Fall zu Fall nur mit starker Reserve zugegeben werden kann. Es zeigen in der Tat die an den großen Kreislauf angeschlossenen Organe einschließlich der Haut und der Extremitätenweichteile fast niemals arterielle Blutpfröpfe, höchstens solche in den Capillaren, deren Verschluß bis tief in die venösen Bahnen hinein nachweisbar ist, so besonders im Plexus pampiniformis, in den Corpora cavernosa penis, in Hämorrhoidalknoten, in Varicen der Beine, kurz in Venen, in denen das venöse Blut stagniert (*Klapp*). Grobembolische Prozesse sind hier von der Hand zu weisen, so daß also nur sekundäre Thrombose vorkommt. Nur in seltenen Fällen kommen in Arterien, auch größeren Kalibers, Blutpfröpfe vor, so vor allem in der Milzarterie, so daß, wenn auch kein Ausschwemmungs-herd nachweisbar ist, eine Bildung der Blutpfröpfe durch „Apposition“ nicht ganz abzuleugnen ist.

Wie steht es nun mit den Beweisen für autochthone Entstehung der Infiltrate? Hier geben uns naturgemäß allein histologische Bilder Aufschluß, die man zunächst unter Berücksichtigung der heutigen Anschauungen über die Blutbildung zu studieren hätte.

Trotz der großen Differenzen in der Entwicklung der Blutzellen in kindlichen und ausgewachsenen Organismen hat man, gerade angesichts der Leukämiefragen, embryologische Erfahrungen zum Vergleich und zur Klärung herangezogen: diese geben m. E. aber keine eindeutige Auskunft, da „die Frage nach dem Ursprung der Gefäßendothelen und des Blutes eine der unklarsten, auf dem Gebiete der vergleichenden Entwicklungsgeschichte ist“ (*Hertwig*); „kaum glaubt man sich von ihrer mesodermalen Herkunft überzeugt zu haben, so trifft man auf ein Bild, welches ihre Abstammung vom Entoderm ebenso klar zu demonstrieren scheint“ (*Rückert*). Nur die Lagerung deutlich erkennbarer, embryonaler Gefäßchen in sehr zellreichen Bezirken läßt gewisse Ähnlichkeiten mit den Gefäßbefunden bei der Leukämie nicht verkennen, weswegen wohl unter andern *Zypkin* neuerdings bei der Leukämie von einer „Embryonalisierung der Parenchyme der blutbereitenden Organe“ spricht, was man jedoch kaum angesichts der morphologischen Eigen-schaften sagen darf, da im Gegensatz zur Monotonie leukämischer Herde eine Differenzierung bei Embryo und Foetus deutlich ist.

Ein zweiter Weg zur Klärung der hier interessierenden Fragen liegt in dem vielfach gezogenen Vergleich mit entzündlichen Gefäßveränderungen: die adventitielle Scheide der kleinen Gefäße, die ja von lockerem, netzförmigem Reticulum gebildet, und die, schon 1885, von *Baumgarten* als Bildungsstätte von großen Lymphocyten („Leukocytenformen“ *Marchands*, der sie von den echten Blutz-lymphocyten abgrenzt) angesehen wird, schließt zwischen ihren Maschen ja sehr häufig bei Entzündungen Zellen aller Art ein, die bei akut entzündlichen Zuständen mehr große gelapptkernige, bei chronischen mehr kleine rundkernige Zellen oder Plasmazellen sind; zumeist sind sie bunt durcheinander gemischt, seltener, wie

besonders schön in den *Aschoff*schen Knötchen einförmig. Neuere genaue Untersuchungen von *G. Herzog* machen es nun sehr wahrscheinlich, daß, ähnlich wie das *Growitz* vermutet hat, diese Zellen von den Adventitiazellen abstammen, welche ihrerseits wiederum vom Endothel gebildet werden. Es wird also bei der Entzündung die autochthone Neubildung von Zellen verschiedener Art als erwiesen angesehen. — Für das Knochenmark, das ja gerade bei der Leukämie besonders interessiert, muß ja nun auch die autochthone Neuanlage von myeloischen Elementen, ja von neuen Bildungsstätten angenommen werden (*Türk, Wolz, Pinkus, Pappenheim*); Untersuchungen von *Fr. Herzog* und *Roscher* zeigten bei den Entzündungen die Neubildung von Granulocyten in den Gefäßwänden, was ich bei chronischer Osteomyelitis im Knochenmark zu beobachten Gelegenheit hatte. — Also auch im Knochenmark wie sonst im Körper gilt eine Gefäßwandreaktion als sichere Tatsache; daß diese meist primär ist, läßt sich wohl kaum bestreiten. Jedoch auch hier paßt ein Vergleich mit der Leukämie schlecht, weil hier ebenfalls eine Vielgestaltigkeit der Zellen vorhanden, dort die erwähnte Monotonie vorherrschend ist, wie man sie sonst, außer bei Leukämien, nur bei gewissen Tumoren wie Lymphosarkomen, sonstigen Sarkomen, Peritheliomen findet.

Nun ist der Begriff der physiologischen Entzündung aufgetaucht, ein Zustand, der von der pathologischen nicht getrennt werden kann (*Lubarsch*), der aber in der Entwicklung des Organismus etwas Natürliches darstellt (*Rössle*). Hierhin können außer vielen anderen Prozessen auch die Beziehungen des Gefäßinhaltes, Gefäßstützgewebes und des umgebenden Bindegewebes gerechnet werden; dahin gehören vielleicht die kleinzelligen Infiltrate, die sich entlang von Drüsenausführungsängen, etwa in der Mamma, in der Prostata und besonders allen Speicheldrüsen, auch beim Ausgewachsenen finden, ohne daß man sie als Zeichen chronischer Entzündung anzusehen berechtigt wäre (vergl. *Lubarsch*). Gewisse Ähnlichkeit mit leukämischen Prozessen ist hier nicht zu erkennen, bes. bei hochgradigen zelligen Umscheidungen, wie das etwa beim Status thymicolumphaticus keine Seltenheit ist; hier wie dort sind keine reaktiven Erscheinungen wahrnehmbar, hier wie dort besteht die vielfach erwähnte Monotonie der Zellen.

An welchen Gefäßen sind nun die leukämischen Infiltrate zu finden; gibt es auch bei der Leukämie Zellanhäufungen um andere Kanalsysteme im menschlichen Körper? Als Beispiele mögen hier nur einige Organe herangezogen werden, die mir besonders geeignet erscheinen, die autochthone Natur der Infiltrate zu beweisen. Zunächst die Leber; bei beiden Formen der Leukämie erkennt man da interstitielle Zellanhäufungen, sowohl um alle Gebilde der *Glisson*schen Kapsel, einschließlich, zuweilen auch isoliert, um die Gallengänge herum, ferner auch um die ja isoliert verlaufenden Lebervenenstämmchen, eine zuweilen geradezu vorherrschende Lokalisation. Ähnlich verhält sich auch die Lunge, die sowohl Zellanhäufungen um Arterien, wie Venen aufweisen kann. Eigenartig ist auch das Verhalten der Prostata und der Mamma, ja auch das der Schweißdrüsen der Haut (*Weils*), indem die Infiltrate hier seltener perivasculär, sondern meist pericanalicular liegen; ähnlich verhält sich auch der Hoden, bei dem die Infiltrate sich mehr an die Hodenkanälchen als an die Gefäße anlehnen (über die seltenen infarktähnlichen Herde infolge autochthon entstandenen

Gefäßverschlüssen s. o.). Nicht anders steht es mit den Nieren, in denen die Infiltrate, wenn sie nicht in enormer Ausdehnung vorhanden sind, vielfach entlang den Sammelröhren zu finden sind, weniger in der Gegend der Gefäße an der Markrindengrenze.

Die Gesamtheit dieser an großem Material zusammengestellten Befunde, die sich leicht durch Untersuchungen anderer Organe vermehren ließe, erbringt den absolut sichersten Beweis für die autochthone Entstehung der Infiltrate; es hieße den Tatsachen Gewalt antun, wollte man annehmen, daß erst nach Überwindung eines komplizierten Capillarweges in den Wänden der Gefäße, und zwar vornehmlich in deren peripherischen Abschnitten, die jeweiligen pathologischen Zellen abgelagert würden; auch wäre bei andersartiger Auffassung die Entstehung der übrigen pericanalculären Infiltrate ungeklärt.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Berblinger, 1. Tagung südwestd. Pathol. 1922 Bericht S. 9874. — ²⁾ Berblinger, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29. — ³⁾ Edner, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 1200. — ⁴⁾ Ellermann, zit. Zentralbl. f. Pathol. 1920/21, S. 626. — ⁵⁾ Fraenkel, E., Pathol. Tagung 1912 in Straßburg. — ⁶⁾ Fraenkel und Much, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 13. — ⁷⁾ Heine, in Achsenfels, Lehrb. d. Augenheilk. 1910. — ⁸⁾ Helly, in Lubarsch-Ostertag, 1914, Kap. VII, S. 102. — ⁹⁾ Hertwig, Elemente der Entwicklungsgeschichte. — ¹⁰⁾ Herxheimer, Zentralbl. f. Pathol. **24**, 20. — ¹¹⁾ Kleinschmidt, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 44. — ¹²⁾ Litten, in Mohr-Staebelin, Handb. d. inn. Med. II. — ¹³⁾ Lubarsch, 19. Tagung der pathol. Gesellsch. — ¹⁴⁾ Matsunaga, Zentralbl. f. Pathol. **29**, Nr. 14. 1918. — ¹⁵⁾ Moenckeberg, Pathol. Tagung 1913 in Marburg. — ¹⁶⁾ Morawitz, in Mohr-Staebelin, Handb. d. inn. Med. 4. — ¹⁷⁾ Morawitz, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 32, S. 1194. — ¹⁸⁾ Naegeli, in Nothnagels Handb. 1913. — ¹⁹⁾ Orth, Pathol.-anat. Diagnosticum. — ²⁰⁾ Pfaundler, in Feers Lehrbuch d. Kinderheilkunde. — ²¹⁾ Pollag, Dtsch. med. Wochenschr. **44**, Hft. 43. 1918. — ²²⁾ Schittenhelm, Med. Gesellsch. Kiel, zit. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — ²³⁾ Schultze, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906. — ²⁴⁾ Schultze, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 167. — ²⁵⁾ Sternberg, Monatsschr. f. Ohrenheilk. **55**, Hft. 11, S. 2655. 1921. — ²⁶⁾ Strümpell, Spez. Pathol. u. Therapie. 1914, Vogel-Leipzig. — ²⁷⁾ Stuckowski, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 51. — ²⁸⁾ Triebenstein, Klin. Wochenschr. f. Augenheilk. **64**, 825. 1920. — ²⁹⁾ Tryb, Dermat. Wochenschr. 1916, Nr. 13 u. 14. — ³⁰⁾ Verse, Verhandl. d. pathol. Gesellsch. **14**. 1910. — ³¹⁾ Weils, Zeitschr. f. Kinderheilk. **35**, 1. Hft. 1923. — — ³²⁾ Zurhelle, zit. Dermat. Wochenschr. 1923, S. 139. — ³³⁾ Zypkin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, Hft. 1. 1922.