

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. O. Lubarsch].)

## Beitrag zur Frage über die infektiös-toxische Natur der leukämischen Erkrankungen.

Von

Prof. Dr. Joh. Catsaras (Athen).

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Oktober 1923.)

Die Auffassung über die infektiös-toxische Natur der leukämischen Erkrankungen hat im Laufe der letzten Jahre mehr und mehr an Bedeutung gewonnen, und steht heutzutage im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses. Am meisten wird dieser Standpunkt für die akuten Formen der Leukämien vertreten, bei denen die Krankheit im Anschluß an irgendeinen Infekt sehr oft von den Tonsillen oder vom Munde aus einsetzt und als eine akute fieberrhafte und zum Tode führende Krankheit verläuft. *Ziegler* und *Jochmann*, *Herz*, *Holst*, *Sternberg* u. a. ist es gelungen, aus dem Blute akut Leukämischer Streptokokken zu züchten. *Sternberg* konnte sogar aus den in seinen Fällen gezüchteten Streptokokken auch bei Tieren myeloische Reaktionen in den blutbereitenden Organen auslösen. Auf Grund der Literaturangaben und der eigenen Beobachtungen kam *Sternberg* zu dem Schluß, jede Beziehung der sog. akuten Leukämien zu den echten chronischen Leukämien in Abrede zu stellen: „Jener Symptomenkomplex, der als akute Leukämie bezeichnet wird, ist keine echte Leukämie, sondern eine Allgemeininfektion mit leukämoidem Blutbefund und entsprechender Reaktion des hämatopoetischen Apparates — myeloische Umwandlung und Myelocytose bei der sog. akuten myeloischen Leukämie, lymphatische Hyperplasie und Lymphämie bei der sog. akuten lymphatischen Leukämie.“

Auch *Herz* hält die infektiöse Ätiologie der akuten myeloischen Leukämie für erwiesen, erblickt aber in der starken Knochenmarksreaktion etwas ganz Ungewöhnliches und im Verhältnis zur Häufigkeit der septischen Infektionen etwas sehr Seltenes. Er meint, daß in diesen Fällen eine Infektion ein besonderes Individuum betrifft, welches in bestimmter Weise zu dieser Reaktion disponiert und deswegen hält er für berechtigt, die akuten Leukämien nicht einfach zu den septischen Krankheiten zu rechnen, sondern sie als besonderes Krankheitsbild weiterhin zu betrachten.

Gegen die zu weit gehende Auffassung *Sternbergs* ist von verschiedenen Seiten Einspruch erhoben worden (*Askanazy, Boechat, Ghon, Hedinger, Mönckeberg, Naegeli, Steffen* u. a.). *Naegeli* hebt mit Recht hervor, daß bloß die Fälle mit geringer myeloischer Reaktion, d. h. mit wenigen Myeloblasten und bescheidener myeloischer Metaplasie zu den septischen Erkrankungen zu rechnen wären. Fälle aber von akuten Myelosen mit enormen Myeloblastenzahlen im Blut und vor allem hochgradigen myeloischen Gewebswucherungen könnten durch einfache Sepsis auch nicht annähernd erzeugt werden.

Nach dem oben Gesagten könnte man zusammenfassend für die akuten Leukämien wiederholen, was *Ebstein* schon vor ungefähr 40 Jahren gesagt hat, daß es sich bei ihnen mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit um eine Infektionskrankheit handelt.

Wenn aber die für akuten Leukämien der infektiös-toxische Charakter des Prozesses ziemlich deutlich zutage tritt, zum mindesten sehr wahrscheinlich ist, so läßt sich dasselbe für die chronischen Formen nicht ohne weiteres sagen. So hat *Ehrlich* seinerzeit für die Entstehung der Leukämien im allgemeinen eine spezifische Giftwirkung vermutet und später haben *v. Hansemann, Sternberg* u. a. ebenfalls ein infektiös-toxisches Agens als Ursache der Leukämien angenommen. Überzeugende Beweise aber wurden für diese Auffassungen keine erbracht. Direkte Beziehungen der Leukämien mit vorausgegangenen Infektionen sind besonders oft bei Malaria beobachtet worden, wo der Zusammenhang der Malaria mit der leukämischen Erkrankung direkt nachweisbar war.

Von experimenteller Seite wichtig für die infektiös-toxische Auffassung der chronischen Leukämien ist die von *Ellermann* und *Bang* gelungene Übertragung der Hühnerleukämie auf viele Generationen, durch intravenöse Einspritzung von zellfreien filtrierten Organemulsionen. *Ellermann* und *Bang* schließen sich der Ansicht an, daß es sich um eine Infektion handelt, und zwar durch ganz kleine unsichtbare Parasiten, die imstande waren, die Filterkerze zu passieren.

Andere Autoren haben sich mit dem speziellen Nachweis von Parasiten bei den leukämischen Erkrankungen beschäftigt. So hat *Lövit* Häمامöben bei Leukämie beschrieben, und *Pröscher* berichtet seinerseits über Spirochätenbefunde. *E. Fraenkel* und *Much, Much* und *Hegler, Arndt* u. a. ist es gelungen, ständig bei lymphatischer Leukämie antiforminfeste gramfärbbare Stäbchen nachzuweisen. Trotzdem haben diese Befunde bis jetzt keine allgemeine Anerkennung gefunden und heutzutage neigen die meisten Autoren, welche die infektiös-toxische Natur der Leukämien vertreten, zu der Ansicht, daß diese keine spezifische Infektionskrankheiten sind, sondern reaktiv-hyperplastische Prozesse des leukoplastischen Apparates, die durch verschiedene, nicht

spezifische, toxisch-infektiöse Reize ausgelöst werden können. *Lubarsch* hat wiederholt die Ansicht vertreten, daß wir mit den spezifizierenden und schematischen Einteilungen der Hämatologen nicht weiterkommen und es sich bei der Leukämie ebenso nur um einen Symptomenkomplex und keine selbständige Krankheit handelt, wie bei den perniziösen Anämien, den es pathologisch und ätiologisch aufzulösen gilt und daß man genau so, wie man jetzt schon bei den fortschreitenden perniziösen Oligämien sekundäre und kryptogenetische Formen unterscheidet, auch die Leukämie in sekundäre und kryptogenetische einteilen sollte. Nur daß bei den progressiven Anämien die sekundären Formen häufiger als die kryptogenetischen sind, während bei den leukämischen Erkrankungen das Gegenteil der Fall zu sein scheint, daß nämlich die sekundären Formen die selteneren und die kryptogenetischen die häufigeren sind.

Die folgenden im pathologischen Institut der Universität Berlin beobachteten Fälle, deren genauere Bearbeitung mir von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat *Lubarsch*, übertragen wurde, dem ich, wie auch meinem Freunde, Herrn Prof. *Ceelen*, für ihre wertvollen Ratschläge bei Abfassung dieser Arbeit zum besten Dank verpflichtet bin, scheinen mir durchaus im Sinne einer nicht spezifischen Natur der leukämischen Erkrankungen und zur Unterstützung der *Lubarschschen* Auffassung zu sprechen.

Fall I. F. J., 48 Jahre alt. Klinische Diagnose: Aleukämische Lymphadenose. Übergang in lymphatische Leukämie.

Anamnese bedeutungslos.

*Jetzige Krankheit.* Beginn: Kleine zarte Geschwulst auf der linken Halsseite (November 1920). Ende Dezember 1920 bildete sich, wie der Pat. angibt, im Munde eine Geschwulst. Atembeschwerden und Taubheit auf beiden Ohren trat ein. Er wurde anfangs Januar 1921 operiert, wodurch bedeutende Besserung sich einstellte. Der Pat. konnte wieder Luft holen und das Gehör kehrte wieder. Im März 1921 bildeten sich kleine harte Geschwülste auf der rechten Halsseite. Die Geschwülste wurden immer größer. Vor 10 Wochen bekam Patient schmerzhafte Anschwellung im linken Schultergelenk. Er suchte deswegen einen Arzt auf (Anfang März 1922). Der Pat. wurde mit Höhensonnen behandelt (insgesamt 5 mal), dazu bekam er Arsen, aber ohne Erfolg. Am 27. III. wurde er der Klinik zwecks Beobachtung und Bestrahlung überwiesen.

Status: Mittelgroßer, ziemlich gut genährter, recht frisch aussehender Mann, sämtliche Zähne, bis auf einen, ausgefallen. In allen Regionen Anschwellung der Lymphknoten von nicht sehr harter Beschaffenheit, am stärksten zu beiden Seiten des Halses.

Milz: Stark vergrößert, der seitliche Rand bleibt handbreit vom Nabel entfernt und reicht nach unten fast bis zum Spina ant. sup.

Mäßige Arteriosklerose. Am Herzen systolische Geräusche, am stärksten über dem Manubrium sterni. Spatenstoß im 6. Intercostalraum, dicht an der Mamillarlinie.

Lungen: O. B.

Im linken Schultergelenk leichte Beschränkung der Beweglichkeit. Die passiven Bewegungen sind leicht schmerhaft.

Blut: Leukocyten 5400. Gelapptk. 72%, Lymphocyten 10%, Eos. 1%, Mono. 16%, Plasmazellen 1%.

Drüsenpunktion links am Halse ergibt zahlreiche große Lymphoblasten.

Der Pat. ist vom 27.III. bis zum 3. IV. in der Klinik geblieben, um am 27. XI. 1922 wieder aufgenommen zu werden; Milz bedeutend vergrößert. Drüsenknoten am Halse sind nicht mehr vorhanden.

Blutbild: R. 3 400 000 Hg 55%.

Weisse: 15 600 — darunter Gelapptk. 18% — Eos.: Keine. Kleine Lmyph. 50%, große Lymph: 20 %, Mono.: 12%. Das allgemeine Befinden, bis auf die Schmerzen in der Milzgegend, gut.

3. X. 1922. Pat. ist sehr elend. Im Blute fast nur große und kleine Lymphocyten.

Nahrungsaufnahme schlecht.

4. X. 1922. Koma. — 5. X. 1922. Exitus.

Die Sektion ergab in Kürze folgendes: Lymphknoten: *Leukämische Lymphbildung der ganzen retroperitonealen, peripankreatischen, perigastrischen und inguinale Lymphknoten, ferner der trachealen, tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphknoten.* Die Schwellung in den retroperitonealen Lymphknoten reicht bis zu Taubeneigröße. Weniger vergrößert sind die trachealen, tracheobronchialen und bronchopulmonalen. Mäßige Schwellung der mesenterialen Lymphknoten. Die Schnittfläche der vergrößerten Lymphknoten zeigt eine markige Beschaffenheit, in der zahlreiche, ziemlich scharf konturierte, grauweiße bis stecknadelkopfgroße Knötchen eingelagert sind.

Milz: Gew. 1500 g, 26 : 15 : 9. Von länglicher gleichmäßiger Gestalt. Die Kapsel ist in ihrer ganzen Ausdehnung von zahlreichen, dicht beieinanderliegenden linsengroßen, grauweißen Lymphomen besetzt. Außerdem ist sie auf der äußeren Seite ihrer oberen Hälfte mit grauweißen festen Strängen bedeckt, die, zahlreicher im oberen Pol, eine ziemlich feste Verwachsung mit dem Zwerchfell bewirken. Die Schnittfläche zeigt zahlreiche kleinere und größere, nichtvorragende, bis zur Bohnengröße reichende, unregelmäßige, weißgraue Herde in der graurötlichen Milzsubstanz. Konsistenz der Milzpulpa vermehrt. Im oberen Pol findet sich ein frischer hämorragischer Infarkt von Taubeneigröße.

Knochenmark: Umschriebene lymphoide Herde im oberen Drittel des Oberschenkelmarks von graurötlicher Farbe. Das Knochenmark der Wirbelsäule ist gelbrot gefärbt.

Leber: Gew. 1800 g, 24 : 19 : 7,5 kleine, kaum sichtbare lymphomatöse Infiltrate.

Nieren: Gewicht je 100 g. Vereinzelte Lymphombildungen in beiden Nieren, Sklerose der Nierenarterien. Zahlreiche kleinere und größere Schrumpfherde, Cystchen und Markfibrome in beiden Nieren.

Harnblase: Leichte Balkenblase mit frischen und alten Schleimhautblutungen.

— Ein blind endender epithelialisierter falscher Weg am Colliculus seminalis.

Prostata: Sehr starke knotige Hypertrophie. Im Peritoneum zahlreiche kleine pigmentierte lymphomatöse Knötchen und zahlreiche fleckige Hämosiderinalablagerungen.

Glatter Zungengrund. — Atrophie der Tonsillen. — Kadaveröse Erweichung der Oesophagus schleimhaut.

Magen: Frische und alte Blutungen in der chronisch entzündlichen Magenschleimhaut. Blutiger Mageninhalt. Ulcusnarbe am Pylorus.

Darm: Zahlreiche hanfkörniggroße bis bohnengroße Dickdarmdivertikel im Bereich des Colon descendens und Colon ascendens. Perforation eines Divertikels des Colon sigmoideum. Diffus fibrinös-eitrige Peritonitis mit Verklebung zahlreicher Darmschlingen.

Herz: Braun atropisch. — In der Herzmuskulatur Schwielenbildung. Beide Ventrikel erweitert. — Mitralklappen sklerotisch. Schwere Sklerose der Kranzgefäße.

Aorta: Fleckige Verfettung der Intima und des Anfangsteiles der Aorta. Atherosklerose mittleren Grades des Aortenbogens. Schwere nach unten zunehmende Atherosklerose der absteigenden Aorta sowie der Iliacae und Hypogastricae mit atheromatösen Geschwürsbildungen.

Lungen: Beginnende Pneumonie mit frischer fibrinöser Pleuritis im rechten Unterlappen. Beginnende Lymphombildung in der linken Pleura. Sehr starkes Ödem mit Randemphysem beider Lungen. Alte anthrakotische und tuberkulöse Spitzenschwielen beiderseits. Schwere eitrige Tracheobronchitis.

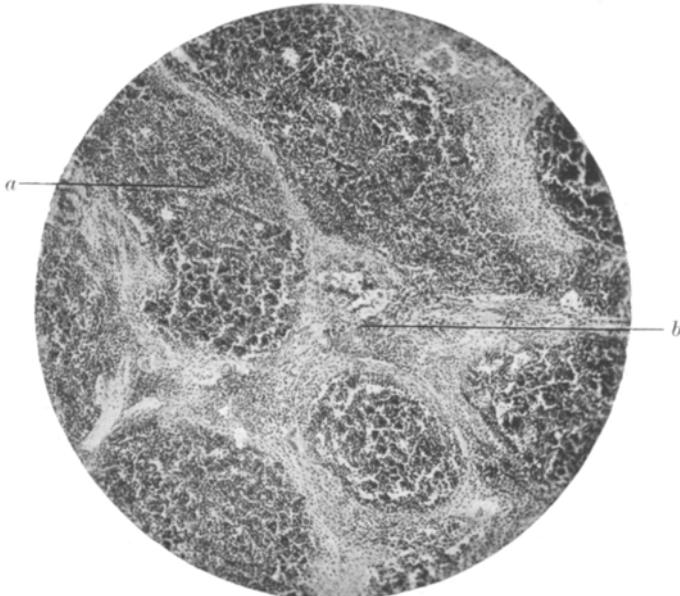


Abb. 1. Schnitt aus einem Lymphknoten. *a* = Lymphknötchen; *b* = Verdicktes und zellig infiltriertes Stroma.

Gehirn: Sklerose der Gehirnarterien. Mehrere kleine Erweichungsherde in der linken Großhirnemisphäre. Frische punktförmige Blutungen in der Brücke.

*Mikroskopische Untersuchung:* Gefärbt wurde mit Hämalaun-Eosin, Sudan III. Van Gieson, Elastica nach Weigert, Methylgrün-Pyronin nach Unna-Pappenheim, Polychromem Methylenblau nach Unna, Azur-Eosin nach Sternberg. Außerdem wurden die mikrochemischen Reaktionen für Hämosiderin nach Turnbull und die Oxydasreaktion nach Schultz regelmäßig ausgeführt.

Lymphknoten: Schwache Vergrößerung: Die einzelnen Lymphknötchen sind stark und gleichmäßig vergrößert und scharf von ihrer Umgebung abgegrenzt durch das verdickte bindegewebige Stroma, das sich lamellenartig um die einzelnen Knötchen legt (Abb. 1). Das verdickte Stroma ist ziemlich stark herdweise oder diffus zellig infiltriert. Bei Methylgrün-Pyroninfärbung sieht man reichliche plasmacelluläre Haufen, die sowohl in den Lymphknötchen, hauptsächlich aber in dem verdickten Stroma liegen. Irgendeine Andeutung von Keimzentren ist in den vergrößerten Lymphknötchen nicht nachweisbar. Die Lymphsinus sind zum Teil

erweitert und mit abgestoßenen Endothelien, denen aber zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen beigemischt sind, angefüllt. Außer diesen Zellen sind spärliche gelapptkernige Leukocyten und rote Blutkörperchen zu sehen. In einigen Lymphknoten konnte man sogar bemerken, daß die gelapptkernigen Leukocyten und die Erythrocyten in den Sinus an Zahl überwiegen. Bei Fettfärbung sieht man, daß viele der die Sinus ausfüllenden Zellen, besonders die Endothelien, mit feinen Fetttröpfchen ausgefüllt sind. Die einzelnen Lymphknötchen bestehen aus ziemlich einheitlichen rundlichen, meistenteils schwach gefärbten lymphocytären Zellen. Zwischen ihnen sind aber auch zahlreiche Plasmazellen, besonders in der Peripherie der Knötchen nachweisbar. Mitosen sind überall reichlich vorhanden. Die Blutgefäße der Lymphknoten sind erweitert und mit Blut überfüllt. Im ge-



Abb. 2. Lymphomartig umgewandeltes scharf von der Pula abgegrenztes Malpighisches Körperchen.

stauten Blute sind auffallend zahlreiche einkernige lymphocytäre Zellen und spärliche Plasmazellen wahrnehmbar (lymphämisches Blut). Bei der Eisenreaktion findet sich Hämosiderin in den Sinus und in dem peripheren Teil der Knötchen.

*Milz:* Um die kleinen Arterien herum sind die Malpighischen Körperchen lymphomartig vergrößert und meistenteils scharf gegen die Umgebung abgegrenzt (Abb. 2). In der angrenzenden Pula ist das Reticulum an vielen Stellen verdickt und von verschiedenen gestalteten Zellen dicht eingenommen. Diese Zellen sind teils Lymphocyten, teils Plasmazellen (Abb. 3). Durch die Oxydaseraktion treten außerdem ziemlich viele myeloische Zellen zerstreut auf. An anderen Stellen treten die Zellen zurück und es überwiegen die Bindegewebefasern (Abb. 4). Dieses Bindegewebe, welches an einigen Stellen vorwiegend unter der Kapsel eine narbige Beschaffenheit einnimmt, ist herdweise oder diffus von Zellen infiltriert, unter denen reichliche Plasmazellen vorhanden sind.

Die Milzkapsel ist verdickt und mit teils diffusen, teils circumscripften Lymphomen durchsetzt. An einigen Stellen sieht man, wie die Kapsel von den un-

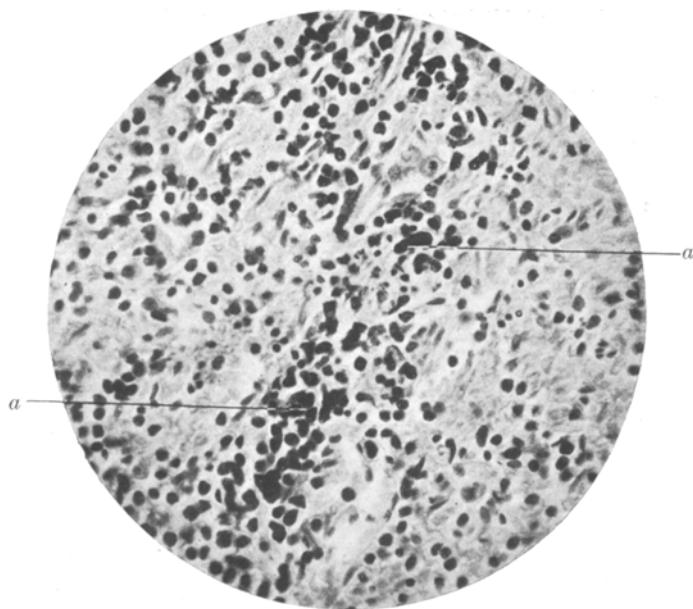


Abb. 3. Starke Plasmazelleninfiltration der Milzpulpa.  $a$  = Plasmazellenhaufen.

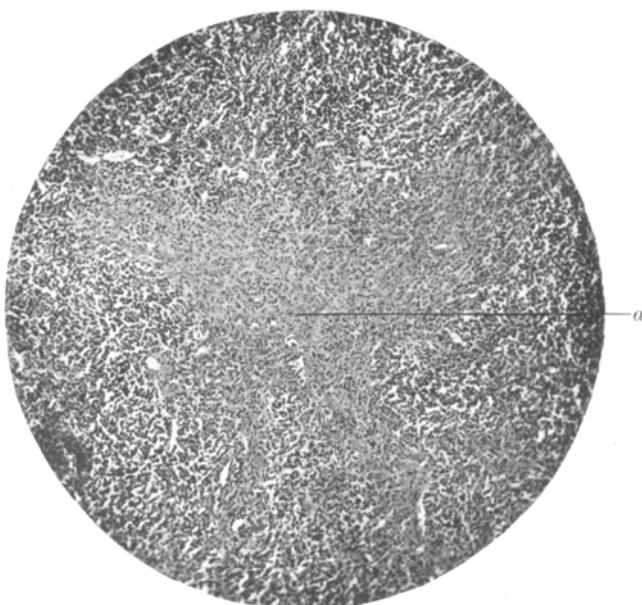


Abb. 4.  $a$  = Bindegewebige Umwandlung der Milzpulpa durch fibröse Verdickung des Reticulums.

liegenden Lymphomen infiltriert und gespalten wird in zwei Schichten, eine obere und eine untere, zwischen denen das lymphomatöse Gewebe wächst. Die obere Schicht dient dann als Kuppe des Lymphoms.

**Leber:** Im interlobulären Gewebe verschieden starke Infiltrate, die hauptsächlich aus Lymphocyten und spärlichen Plasmazellen bestehen. Ziemlich zahlreiche Lymphocyten sind auch intracapillär zu sehen. In den *Kupferschen Sternzellen* geringe Hämosiderose.

**Nieren:** Vereinzelte Schrumpfherde in der Rinde dicht unter der Kapsel mit ausgesprochener Atrophie der dazugehörigen Kanälchen und hyaline Degeneration der Glomeruli. In den Schrumpfherden sind Rundzellinfiltrate nachzuweisen, die aber auch zerstreut an anderen normalen Stellen wahrnehmbar sind. Die Infiltrate bestehen hauptsächlich aus Lymphocyten und spärlichen Plasmazellen.

**Knochenmark:** Die im Fettmark eingelagerten roten Herde setzen sich hauptsächlich aus lymphocytären Zellen zusammen, zwischen denen auch vereinzelt Plasmazellen zu sehen sind.

#### *Bakteriologische Untersuchung:* Im Blute Staphylokokken.

Wenn man die oben erwähnten klinischen Angaben zusammenfaßt, so handelt es sich in diesem Falle um eine aleukämische Lymphadenose, die im November 1920 ohne nachweisbare Ursache mit einer kleinen harten Geschwulst auf der linken Halsseite anfing; neue Geschwülste traten allmählich auf, so daß der betreffende Patient am 27. III. 1922 — also  $1\frac{1}{2}$  Jahr nach dem angeblichen Beginn der Krankheit — das Krankenhaus aufsuchen mußte. Die klinische Untersuchung zeigte allgemeine Lymphknotenschwellung, die am stärksten auf beiden Seiten des Halses zu sehen war, und erhebliche Milzvergrößerung. Die Untersuchung des Blutes ließ keine Vermehrung der Weißen (5400) und keine nennenswerte Verschiebung erkennen, vielleicht war sogar eine kleine Vermehrung der Gelapptkernigen festzustellen.

Der Patient blieb eine Woche lang in der Klinik, um am 27. IX. 1922 — also  $4\frac{1}{2}$  Monate später — wieder aufgenommen zu werden. Bei der zweiten Aufnahme wurde die Milz bedeutend vergrößert gefunden und das Blut wies jetzt wesentliche Veränderungen auf, nämlich mäßige Blutarmut (R. 3 400 000 — Hg 55), Vermehrung der Weißen (15 600) und das Wesentlichste, eine starke Verschiebung des prozentualen Verhältnisses nach den Lymphocyten hin (70%).

Der allgemeine Zustand war verhältnismäßig gut, der Patient klagte bloß über Schmerzen in der Milzgegend und über Schwächeanfälle. Am 3. X. wurde eine neue Blutuntersuchung vorgenommen, die fast nur kleine und große Lymphocyten zeigte. 2 Tage später trat nach kurzem komatösem Stadium der Exitus ein.

Was die anatomischen Befunde anbetrifft, so fällt bei der Untersuchung der Lymphknoten wie auch der Milz ihre ungleichmäßige Beschaffenheit auf. In den vergrößerten Lymphknoten sieht man in der grauweißen, manchmal mit unregelmäßig gestalteten Blutungs-herden durchsetzten Grundsubstanz scharf abgegrenzte, meistens steck-

nadelkopfgroße oder etwas kleinere, heller ausschende Lymphome eingelagert. Dasselbe konnte man auch in der vergrößerten Milz wahrnehmen, wo in der braunrötlichen Pulpa verschieden große rundliche oder unregelmäßige, aber scharf abgegrenzte, grauweiße Lymphomherde eingelagert waren.

Von dem übrigen erhobenen Befunde ist die frische fibrinös-eitrige Peritonitis zu erwähnen, die nach Durchbruch eines Dickdarmdivertikels entstanden und als die unmittelbare Todesursache anzusehen ist.

Was die histologischen Befunde anbelangt, so ist auch hier wie bei der makroskopischen Betrachtung das wechselvolle Bild sowohl bei den Lymphknoten wie auch bei der Milz auffällig. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Formen der Lymphadenosen, wo die Lymphknoten im ganzen einen strukturlosen Haufen von Lymphocyten bilden, ist im vorliegenden Falle die normale Lymphknotenstruktur ziemlich gut erhalten. Es sind zwar die einzelnen Lymphknötchen stark vergrößert, aber die umgebenden Sinus wie auch das Stroma sind gut erkennbar. Dasselbe kann man auch von der Milz sagen, wo die Malpighischen Körperchen stark vergrößert sind und die makroskopisch sichtbaren Lymphome bilden. Die Grenzen zwischen Lymphomen und stark veränderter Pulpa sind sehr scharf (Abb. 1 und 2).

Was das Wesen der Veränderungen sowohl bei den Lymphknoten wie auch bei der Milz anbetrifft, so hat man hier zwei voneinander verschiedene Prozesse zu unterscheiden, und zwar einen chronisch-entzündlichen und einen hyperplastischen. Der chronisch-entzündliche Prozeß besteht in einer Verdickung des Reticulums, der besonders in der Milz zu ausgedehntem sklerotischen Prozesse der Pulpa geführt hat, und Rundzellinfiltrationen, die durch das Auftreten zahlreicher Plasmazellen charakterisiert sind. Der entzündliche Prozeß könnte als rezidivierend angesehen werden, da neben den sklerotischen Prozessen frischere entzündliche Veränderungen bestehen, nämlich bei den Lymphknoten Vermehrung und Abstoßung von Endothelien in den Lymphsinus, denen zahlreiche gelapptkernige Leukocyten und Erythrocyten beigemischt sind. Dasselbe kann man auch in der Milz sehen, wo neben den ausgedehnten narbigen Stellen frischere entzündliche Infiltrate, aus zahlreichen, auch durch die Oxydasreaktion nachweisbaren gelapptkernigen Leukocyten bestehend wahrzunehmen sind.

Der hyperplastische Prozeß besteht in einer Vergrößerung der Lymphknötchen sowohl in den Lymphknoten wie auch in der Milz. In ihnen kann man zahlreiche Mitosen überall zerstreut wahrnehmen. Die vergrößerten Lymphknötchen bestehen aus lymphocytären Elementen, von denen viele etwas größer und schwächer färbar sind als die reifen Lymphocyten und mehr den unreifen Lymphogonien sich nähern. Irgendeine Andeutung von Keimzentren in den Lymph-

knötchen haben wir nicht wahrnehmen können, die bei diesen im Wachstum begriffenen Lymphknötchen ganz besonders zu erwarten wären. Diese Tatsache könnte zugunsten der von vielen Autoren vertretenen Ansicht, daß die hellen Zentren der Lymphknötchen mit dem Wachstum nichts zu tun haben, sondern vielmehr mit anderen Funktionen verknüpft sind, z. B. erhöhte Resorptionsfähigkeit usw., gedeutet werden.

Was aber in diesem Falle besonders auffällt, ist der große Reichtum an Plasmazellen. Diese sind überall reichlich aufzufinden, sowohl in den Lymphknoten wie in der Milz. In den Lymphknoten liegen sie vorwiegend zahlreich in dem verdickten Stroma, aber auch in den erweiterten Sinus und in den vergroßerten Lymphknötchen. In diesen liegen sie hauptsächlich haufenweise in den peripheren Teilen der Knötchen dicht an den erweiterten Sinus. In der Milzpulpa sind sie auch zahlreich aufzufinden, besonders an den Stellen, wo eine Verdickung des Reticulums oder eine besondere Vermehrung des Bindegewebes zu erkennen ist.

Plasmazellen sind schon mehrfach von anderen Autoren bei Erkrankungen der hämatopoetischen Organe beobachtet worden. Sie sind nicht selten bei der Zusammensetzung von Myelomen in fast reiner Form gesehen worden. Bei Erkrankungen des lymphatischen Apparates, die mit Vergrößerung der Lymphknoten einhergehen, treten ebenfalls Plasmazellen auf, manchmal so zahlreich, daß sie die ganze Veränderung ausmachen. Diese plasmacellulären Infiltrate können entweder als lokales Leiden auftreten und sich auf eine Gruppe von Lymphknoten erstrecken, wie das bei den Fällen von *Boit, Pascheff, v. Werdt, Hedinger, Rund, Maresch, Vogt* der Fall war, oder der Prozeß breitet sich über den ganzen Körper aus, so daß eine allgemeine pseudoleukämische Krankheit entsteht. Solche Fälle sind besonders von *Foa* und *Micheli* und von *Ghon* und *Roman* veröffentlicht worden. Der bei diesen Fällen auftretende plasmacelluläre Prozeß ist verschieden aufgefaßt worden. Ein Teil der Autoren betrachtet ihn als einen hyperplastischen und stellt die dabei entstehenden Hyperplasien unter dem Sammelnamen des Plasmacytoms an die Seite der Lymphome oder Lymphocytome. Sie unterscheiden entsprechend der Einteilung der reinen Lymphome ein lokales und ein generalisiertes Plasmocytom. *Ghon* und *Roman* gehen sogar noch weiter, indem sie diese Fälle in eine besondere Gruppe von primären Hyperplasien des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates einreihen und neben den lymphatischen und myeloischen eine dritte, die plasmacelluläre Form aufstellen, die ebenso aleukämisch wie leukämisch verlaufen kann. Andere Autoren dagegen vertreten den Standpunkt, daß der plasmacelluläre Prozeß lediglich entzündlicher Natur sei und die dabei entstehenden Lymphknotenschwellungen als plasma-

celluläre Granulome aufzufassen sind. *Sternberg* behauptet, daß die Knoten und Infiltrate, die bei den Lymphadenosen auftreten, sowohl den leukämischen wie den aleukämischen, immer aus Lymphocyten zusammengesetzt sein müssen, ohne irgendeine Beteiligung von Plasmazellen. Die bei den lymphatischen Infiltraten auftretenden Plasmazellen gehören nicht zu den eigentlichen leukämischen Bildungen, sondern treten vollständig unabhängig von ihnen auf, und seien auf das gleichzeitige Vorhandensein entzündlicher Prozesse zu beziehen.

Unser Fall, der auch unzweifelhaft zu den oben erwähnten Fällen gehört, könnte auf zweierlei Art aufgefaßt werden. Entweder die Plasmazellen würden zu dem eigentlichen hyperplastischen Prozeß gehören, im Sinne *Ghons* und *Romans*, oder sie wären von ihm vollständig unabhängig und lediglich auf den chronisch-entzündlichen Reiz zurückzuführen. Wenn die erste Auffassung richtig wäre, dann müßte man die Plasmazellen ausschließlich zwischen den übrigen Zellen der vergrößerten Lymphknötchen gleichmäßig verteilt auffinden, da diese aus den wachsenden Lymphocyten hervorgehen würden, die in ihrer jungen Lymphogonienform sich nach zwei Richtungen hin differenzieren sollten, entweder als reife Lymphocyten oder als Plasmazellen. Dies aber stimmt mit unseren Befunden nicht überein, wo die Plasmazellen am reichlichsten am verdickten Stroma und in den erweiterten Sinus zu finden sind. In den Lymphknötchen sind sie dagegen viel spärlicher und ganz ungleichmäßig zwischen den Lymphocyten verteilt, besonders in ihren peripheren Teilen, wo sie kompakte Haufen bilden, die in die Plasmzellhaufen der Lymphsinus und des verdickten Stromas unmittelbar übergehen. In der Milz sind auch Plasmazellen vorhanden, spärlicher in den Lymphomen, vorwiegend reichlich in der Pulpä; sie liegen zwischen den übrigen Zellen, zerstreut oder in Haufen, besonders massenhaft an den Stellen, wo eine Bindegewebsvermehrung wahrzunehmen ist.

Ziemlich viele Berührungspunkte zu unserem Falle bietet der oben erwähnte Fall von *Ghon* und *Roman*. Bei diesem handelte es sich um einen tuberkulös belasteten 72jährigen Greis, der plötzlich unter allgemeiner Lymphknotenschwellung, Vergrößerung der Milz und zunehmender Schwäche erkrankte. Die Blutuntersuchung ergab eine starke Anämie und eine ganz geringe, absolute Vermehrung der Leukozyten (13 500) ohne aber nennenswerte prozentuale Verschiebung; außerdem wurde klinisch ein ulceriertes Infiltrat am linken Unterschenkel festgestellt. 3 Wochen später trat der Exitus ein. Die mikroskopische Untersuchung der vergrößerten Milz (900 g) ergab, daß die Pulpastränge fast ausschließlich von Plasmazellen durchsetzt, nebenbei aber weniger Pulpazellen und vereinzelt neutrophile und eosinophile Leukocyten zu sehen waren. Die Milzknötchen waren ohne besondere Veränderungen. In der Wand und unmittelbaren Umgebung

mancher Trabekelvenen waren auffallend dichte Infiltrate von Plasmazellen zu finden. Das Bindegewebe der Milz war nicht vermehrt. In den Lymphknoten befanden sich auch Plasmazellen, aber nicht so massenhaft wie in der Milz. Es waren außerdem neutrophile Myelocyten und polymorphe Leukocyten zu sehen. Die Lymphknötchen konnten nicht mehr erkannt werden oder höchstens als kleine angedeutete lymphocytäre Häufchen. Am reichlichsten fanden sich in allen untersuchten Lymphknoten die Plasmazellen um kleine Gefäße, sowohl um Arterien als auch um Venen. In der unmittelbaren Umgebung der Trabekel und unterhalb der Kapsel, sowie in der Kapsel selbst, riefen die Plasmazellen eine mehr oder weniger starke Infiltration hervor. Das Reticulum der Lymphknoten war nur an der Peripherie etwas verdickt, ebenso die Kapsel. Es war also in den Lymphknoten, wie auch in der Milz, der Gefäßbindegewebsapparat, der hauptsächlich von Plasmazellen durchsetzt war. Das Knochenmark bestand ungefähr zur Hälfte aus Plasmazellen und zur anderen Hälfte aus den gewöhnlichen Knochenmarkszellen. Im interstitiellen Gewebe der vergrößerten Leber waren auch Lymphocyten und Plasmazellen verstreut, entsprechend auch in den übrigen Organen. Das Hautinfiltrat am linken Unterschenkel erwies sich durch den Nachweis von Bacillen als Tuberkulose.

*Ghon* und *Roman* rechnen diesen Fall nicht zu den Granulomen, sondern zu den Pseudoleukämien, und zwar zu den plasmacellulären Formen derselben. Es fehlte nämlich, nach den genannten Autoren, für die Annahme eines proliferativ-entzündlichen Vorganges die notwendige Zusammensetzung aus verschiedenartigen zelligen Elementen, worunter auch die Plasmazellen beteiligt sein könnten, und außerdem die Neigung der Stützsubstanz zur Proliferation. Nach unserer Ansicht kann man bei dem Falle *Ghon* und *Romans* den entzündlichen Charakter des Prozesses doch nicht vollständig verneinen, da genügende Merkmale, sowohl klinische wie histologische vorhanden sind. Dafür sprechen erstens das plötzliche Einsetzen und der rasche Verlauf innerhalb 3 Wochen nach Art einer akuten Infektionskrankheit. Zweitens die mikroskopische Untersuchung, die gezeigt hat, daß der ausgesprochen entzündliche Charakter zwar gering war, aber doch nicht vollständig fehlte. So fanden sich bei der Untersuchung der Milz neben großen Mengen von Plasmazellen auch neutrophile und eosinophile Leukocyten. Noch mehr aber für die entzündliche Natur des Prozesses spricht die Untersuchung der Lymphknoten, wo der krankhafte Prozeß, der die Follikel fast zum vollständigen Schwund gebracht hatte, aus erheblich geringerer Zahl von Plasmazellen bestand, zwischen denen auch kleine Lymphocyten und polymorphe Leukocyten zerstreut waren. Wenn aber der chronisch-entzündliche Prozeß histologisch doch nicht zur Vollentwicklung gekommen war, so könnte das, was übrigens *Ghon*

und *Roman* selbst angeben, an dem rapiden Verlauf des ganzen Prozesses gelegen sein. Das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung sprach ebenfalls entschieden für das Vorhandensein eines infektiös-toxischen Agens. Es wurden nämlich im ulcerösen Infiltrat des Oberschenkels Tuberkelbacillen nachgewiesen. Außerdem wurde durch Einspritzung einer Aufschwemmung eines zerriebenen retroperitonealen Lymphknotens bei einem Meerschweinchen ebenfalls typische Tuberkulose erzeugt. Das Vorhandensein eines infektiös-toxischen Agens als Grundlage schließen auch *Ghon* und *Roman* nicht aus, indem sie anerkennen, daß die vorhandene tuberkulöse Infektion als infektiös-toxische Noxe ätiologisch auch für die plasmacelluläre Hyperplasie in Betracht käme.

Zusammenfassend kann man feststellen, was auch *Ghon* und *Roman* zugeben, daß der Prozeß sowohl bei den Lymphknoten wie bei der Milz im Gefäßbindegewebsapparat sich abspielte unter Verdrängung des eigentlichen Parenchyms, welches besonders in den Lymphknoten zum fast völligen Schwund gebracht wurde.

In unserem Falle haben wir ebenfalls, wie bei *Ghon* und *Roman*, eine Erkrankung des reticuloendothelialen Apparates der Milz wie auch der Lymphknoten, die sich durch Bindegewebsvermehrung und zellige Infiltration, hauptsächlich aus Plasmazellen, auszeichnete. Neben diesen Veränderungen, die aber, wie das oben auseinandergesetzt wurde, als entzündliche aufzufassen sind, bestand ein ausgesprochen hyperplastischer Prozeß, der das eigentliche lymphatische Parenchym sowohl der Milz wie auch der Lymphknoten betraf und der mit allgemeiner Lymphknötchenhyperplasie einherging. Von diesen zwei ganz getrennten Prozessen, dem chronisch-entzündlichen und dem hyperplastischen, ist wohl der entzündliche als der ältere anzusehen, und zwar aus folgenden Gründen. In den Lymphknoten, besonders aber in der Milz sieht man eine Verdickung des retikulären Gerüstes, die an verschiedenen Stellen zur Bildung eines kernarmen, faserreichen und beinahe narbigen Bindegewebes führte. Diese ausgedehnte fibröse Umwandlung deutet auf einen lange sich hinziehenden chronischen Prozeß, der zur vollen Entwicklung wohl lange Zeit brauchte. Im Gegensatz dazu muß der hyperplastische Prozeß, der dem leukämischen Stadium der Krankheit entspricht, als der frischere angesehen werden. Diese Auffassung geht besonders aus der klinischen Beobachtung hervor, wo das aleukämische Stadium, bestehend in Lymphknoten und Milzvergrößerung, ohne irgendeine nennenswerte Veränderung des Blutbildes  $1\frac{1}{2}$  Jahre bestanden hat, während die Leukämie viel später auftrat und bloß bei der zweiten Aufnahme ins Krankenhaus konstatiert werden konnte durch eine verhältnismäßig geringe Vermehrung der Leukocyten (15 600 — Lymph. 70%).

Unser Fall bildet einigermaßen das Gegenstück des Falles von *Ghon* und *Roman*, welcher ohne leukämisches Stadium einherging und wo der Prozeß lediglich am reticuloendothelialen Apparat sich abspielte ohne aktive Beteiligung des eigentlichen lymphatischen Parenchyms, welches entweder, wie bei der Milz, normal aussah oder wie bei den Lymphknoten auf kleine Lymphocytenhäufchen reduziert war. Bei unserem Falle dagegen sind nebeneinander zwei aktive Prozesse, die beide den zwei Stadien der Krankheit entsprechen, nämlich dem aleukämischen und dem leukämischen.

Nach dem oben Gesagten kann man über unseren Fall folgendes zusammenfassen. Die allgemeine chronische Lymphknoten- und Milzschwellung (aleukämische Lymphadenose) bestand in einer chronisch-entzündlichen Veränderung des reticuloendothelialen Apparates, hauptsächlich der Milz und der Lymphknoten. Dieser Zustand hat im ganzen  $1\frac{1}{2}$  Jahre gedauert. Bei der zweiten Aufnahme in die Klinik ist das Blut zum ersten Male leukämisches gefunden. Es ist wohl anzunehmen, daß zu dem chronisch-entzündlichen jetzt der hyperplastische Prozeß hinzukam, der zum Ausbruch der Leukämie Veranlassung gab.

Wie oben erwähnt, ist offenbar zu dem chronischen ein frischer entzündlicher Prozeß, sowohl in der Milz wie auch in den Lymphknoten hinzugereten. Daß dieser frischere entzündliche Prozeß mit der akuten Peritonitis in keinem Zusammenhang steht, ist sicher, da die Bauchfellentzündung und der anatomische Befund höchstens einige Tage bestanden haben kann. Es fragt sich, ob der hinzugekommene frischere entzündliche Prozeß irgendeine Rolle in der Entstehung des leukämischen Prozesses gespielt hat. Es kommen dabei zwei Möglichkeiten in Betracht.

1. Der hinzugekommene frisch entzündliche Prozeß ist für den Ausbruch der Leukämie unverantwortlich gewesen.

2. Der frisch entzündliche Prozeß steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Übergang der aleukämischen Lymphadenose in Leukämie, und zwar als auslösendes Moment derselben.

Welche von beiden Möglichkeiten richtig ist, ist schwer zu sagen, da wir nicht die genauen Daten des Überganges der Aleukämie in Leukämie, wie auch des Einsetzens des frischen Prozesses wissen, damit wir das zeitliche Verhältnis beider Prozesse zueinander vergleichen können.

Wenn aber von den beiden aufgestellten Möglichkeiten die erste richtig wäre, dann ist die Ursache des Übergreifens des Prozesses vom reticuloendothelialen Apparat auf das eigentliche lymphatische Parenchym nicht zu erkennen. Bei der Richtigkeit aber der zweiten Möglichkeit, daß nämlich der frisch entzündliche Prozeß eine wesentliche Rolle für den Ausbruch der Leukämie gespielt hat, wäre es denkbar,

daß die allgemeine Infektion außer den frisch entzündlichen Veränderungen, die sie in Lymphknoten und Milz gesetzt hat, auch auf die lymphatischen Elemente direkt eingewirkt und zu dem hyperplastischen Prozeß mit der darauffolgenden Lymphämie geführt hat. Diese direkte Einwirkung auf die lymphatischen Elemente würde durch die chronische Erkrankung der Reticuloendothelien begünstigt, die normalerweise einen Filter und demzufolge einen Schutz gegen die verschiedenen toxisch-infektiösen Stoffe bilden. In unserem Falle haben offenbar die Reticuloendothelien vollkommen versagt, und so ist zu erklären, daß das toxisch-infektiöse Agens von ihnen nicht zurückgehalten wurde, so daß er die lymphatischen Elemente direkt angreifen konnte, die ihrerseits durch ihre reaktive Hyperplasie geantwortet haben.

Zugunsten dieser Hypothese sprechen folgende Momente:

1. Die frisch entzündlichen Veränderungen waren in allen untersuchten Lymphknoten, sowohl des Bauches wie auch des Brustraums, von gleichmäßiger Stärke. Dasselbe fand sich auch bei der Milz. Dies allgemeine Ergriffensein spricht für die Wichtigkeit der Rolle, welche diese Infektion gespielt hat, sonst müßte man viele Lymphknoten unbeteiligt finden. Diese Bevorzugung der frisch hinzugekommenen Entzündung für den reticuloendothelialen Apparat erklärt sich aus der vorausgegangenen chronischen Entzündung derselben, die einen günstigen Boden für das Ansetzen des frischen Prozesses geschaffen hat.

2. Bei der ersten Etappe der Krankheit, die  $1\frac{1}{2}$  Jahre gedauert hat, ist von Leukämie gar nichts beobachtet worden. Bei der Entlassung waren die Leukocyten quantitativ sogar verminder ( $5400$ ) und das prozentuale Verhältnis mehr zu den gelapptkernigen verschoben ( $72\%$  gelapptkernige,  $10\%$  lymph.).

Der leukämische Blutbefund ist erst bei der zweiten Aufnahme, die 4 Monate später erfolgte, erhoben worden. Die Leukämie müßte also innerhalb dieser letzten 4 Monate eingesetzt haben.

Irgendeine andere Ursache in diesem 4monatigen Zeitraum finden wir nicht, um den Übergang dieser langdauernden aleukämischen Lymphadenose in Leukämie zu erklären, außer der nachgewiesenen frischen allgemeinen Infektion.

Fall 2<sup>1)</sup>. K. F. 39 Jahre alter Mann.

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten. Venerische Infektionen verneint. Mit 12 Jahren bekam er eine Lungenentzündung. Seit dem Kriege bekommt er hin und wieder Furunkel. Im letzten Jahr 10 oder 12 Furunkel. Jetzige Krankheit: Beginn vor 10 Wochen mit großer Schlappheit und Müdigkeit. Hin und wieder bekam er Herzklappen, besonders bei Anstrengungen. Seit 10 Tagen hat sich sein Zustand so verschlechtert, daß er das Bett nicht mehr verlassen konnte. Wegen der andauernden Beschwerden suchte er die Klinik auf.

<sup>1)</sup> Der Fall ist bereits von Lubarsch in seiner Arbeit „Zur Kenntnis der atypischen Lymphgranulomatose“ (Sonderdruck z. Zeitschr. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. **33**, 162) von anderen Gesichtspunkten aus besprochen worden.

**Status:** Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute anämisch. Furunkel im Nacken. Keine Hautblutungen. Die Ton-sillen sind nicht geschwollen und nicht gerötet. Keine Halslymphknoten. Trommel-schlägelfinger. Lungen: Normal.

**Herz:** An der Spitze und über der Aorta systolisches Geräusch. Capillarpuls.

**Blutdruck:** 128/40. Puls regelmäßig, celer et altus.

**Abdomen:** Nicht gespannt, nicht druckempfindlich.

**Leber:** Gerade fühlbar.

**Milz:** Als großer Tumor bis in die Unterbauchgegend hinreichend zu pal-pieren. Nicht druckempfindlich.

**Nieren:** Nicht palpabel — nicht druckempfindlich.

**Urin:** Alb. + sacch. — Urob. — Im Sediment reichlich Erythrocyten und Oxalatkristalle.

**Nervenstatus:** Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Bauch-reflexe +.

**Blut:** Rote: 3 600 000, Hg. 50, F J 0,7. Weiße: 5400 — darunter Stabk. 15%, Segmentk. 45 %, Eos. 2 %, Lymph. 32 %, Mono 6 %.

Der Pat. ist vom 4. X. bis 1922 14. I. 1923 in der Klinik geblieben. Er wurde hauptsächlich mit Argoflavin und Streptokokkenvaccine behandelt. Sein Zustand verschlechterte sich immer mehr, die Temperatur stieg remittierend bis auf 40°. Am 25. X. Leukozyten 4200 — darunter Neutr. 56% —, Lympho- und Monocyten 40 %. Jugendformen 3 %. Myelocyten und Myeloblasten je  $\frac{1}{2}\%$ .

Am 15. XI.: Im Harn Erythrocyten, hyaline, granulierte und Wachszyylinder.

Am 24. XI.: Gelenkschmerzen. Temperatur morgens 37,5°, abends 39,6°.

Am 3. I.: Schweißdrüsenausboscēs.

Am 12. I.: Kleiner Puls, starker Verfall.

Am 14. I.: Exitus. Die in den letzten Tagen vorgenommene Blutuntersuchung zeigte folgendes: Weiße 5000, darunter Lymph. 13%, Mono. 10%, Segmentk. 38%, Stabk. 18%, jugendliche 15%, Eos. 1%.

**Klinische Diagnose:** Endocarditis lenta.

**Sektionsbefund:** Chronisch atypische Lymphogranulomatose. Taubeneigroße lymphogranulomatöse Hyperplasie der peripankreatischen, retroperitonealen und retropharyngealen Lymphknoten, kirsch- und mandelgröße, in ihrer Umgebung. Schwellung des lymphatischen Rachenringes. Große lymphogranulomatöse Tumorbildung der Milz mit ausgedehnten nekrotischen Bezirken (in der Peripherie von keilförmiger Gestalt). Die Milz reichte vom Zwerchfell bis ins kleine Becken, ist 35 cm lang, 22 cm breit und 3,3 cm dick (Gewicht 3000 g). Graurotes Knochenmark in beiden Oberschenkeln. Seröse Perikarditis (220 ccm). Erweiterung beider Vorhöfe. Erweiterung der rechten Herzkammer mit geringer Hypertropie der Muskulatur. Braune Induration der Lungen. Narben und kleine verkalkte Herde in beiden Lungenspitzen. Geringe Sklerose der Aorta oberhalb der Klappen, etwas stärkere der Bauchaorta und der Baucharterien. Stauungs-induration mit Vergrößerung der Leber (Maße: 31 : 23 : 9 cm; Gewicht: 2550 g). Induration des Pankreas. Stauungshyperämie des Magens und Darmschleimhaut. Verfettung und Anämie der Nieren (Maße: 12 : 8 : 3).

#### *Mikroskopische Untersuchung.*

**Lymphknoten:** Die normale Struktur ist vollständig verwischt. An Stelle des normalen lymphatischen Gewebes ist ein sehr buntes, zellreiches Gewebe eingetreten. Schon mit schwacher Vergrößerung kann man die große Polymorphie der zusammensetzen Zellen erkennen. Mit stärkerer Vergrößerung sieht man, daß die Zellen der Hauptsache nach länglich sind, es gibt aber auch rundliche und

unregelmäßige. Ihre Kerne sind, im Vergleich zu den Kernen der übrigen Zellen, schwach gefärbt. Mitosen sind zahlreich nachzuweisen. — Diese Zellen gehen an verschiedenen Stellen allmählich in faseriges Bindegewebe über. Zwischen diesen polymorphen Zellen sind spärliche Riesenzellen vom *Sternbergschen* Typus anzutreffen, die z. T. sehr stark hämosiderinhaltig sind. Außerdem sind spärliche Oxyphile und herweise zahlreiche Plasmazellen zu finden. Blutungen sind an verschiedenen Stellen zu sehen, wie auch vereinzelt unregelmäßig gestaltete nekrotische Herde. In einigen Lymphknoten ist das Bild weniger typisch. Es waren hauptsächlich Epitheloidzellen, während *Sternbergsche* Riesenzellen, wie auch oxyphile und Plasmazellen, sehr spärlich oder überhaupt gar nicht zu finden waren. Immerhin war überall die Neigung des neu gebildeten Gewebes, in faseriges Gewebe

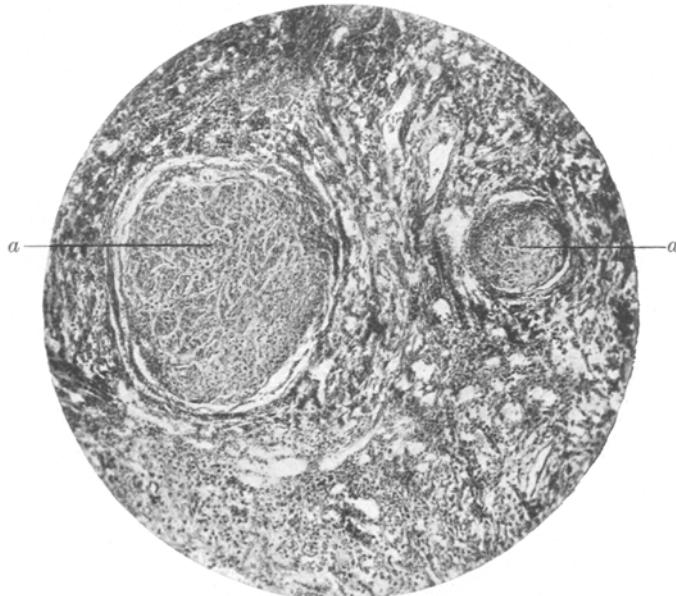


Abb. 5. *a* = Nervenquerschnitte mit lymphogranulomatöser Infiltration.

überzugehen, deutlich erkennbar. In der Kapsel einiger Lymphknoten dringt das granulomatöse Gewebe in die Nervenscheiden ein (Abb. 5).

**Milz:** Mit schwacher Vergrößerung sieht man ein zellreiches Gewebe, welches vielfach durch ausgedehnte Blutungen unterbrochen wird, so daß abgeschlossene runde oder unregelmäßige inselförmige Gebiete entstehen.

Wenn man mit stärkerer Vergrößerung das zellreiche Gewebe betrachtet, dann findet man, daß dieses hauptsächlich aus denselben, ziemlich schwach gefärbten, länglichen oder polymorphen Zellen, wie in den Lymphknoten zusammengesetzt ist. Diese gehen ebenfalls vielfach in reife Bindegewebeszellen mit gut entwickelter Intercellularsubstanz über. Zwischen diesen Zellen, welche das Hauptkontingent ausmachen, sind zahlreiche Lymphocyten und spärliche oxyphile Zellen eingestreut. Außerdem sind spärliche *Sternbergsche* Riesenzellen zu sehen. Durch die Oxydasereaktion sind zahlreiche positiv reagierende Zellen zerstreut nachzuweisen, besonders auch reichlich in den nekrotischen Herden und Infarkten.

Was aber bei diesem granulomatösen Gewebe besonders auffällt, das ist seine ausgesprochene Neigung, sich um die Gefäße zu lagern, und zwar hauptsächlich um die mittelgroßen und kleinen Arterien, weniger um die Venen. Durch diese Umscheidung bilden sich abgegrenzte knötchenartige Herde, in deren Mitte ein Blutgefäß sich befindet (Abb. 6). Dieses Granulationsgewebe infiltrierte sehr oft gleichmäßig die Gefäßwände bis zur Intima. Diese Intimaverdickung führte oft bis zum völligen Verschluß des Lumens (Abb. 7 und 8). Folge dieser vielfachen Gefäßerkrankungen sind die zahlreichen anämisch-nekrotischen Infarkte, die überall in der Milz hervortreten. Durch die Eisenreaktion (*Turnbull*) ist zahlreiches Hämosiderin, meistens in Reticulumzellen, eingeschlossen nachzuweisen.

*Pankreas:* Starke lymphocytäre Infiltrate im Bindegewebe und zwischen den einzelnen Pankreasläppchen. Da, wo die Infiltration am dichtesten ist, werden

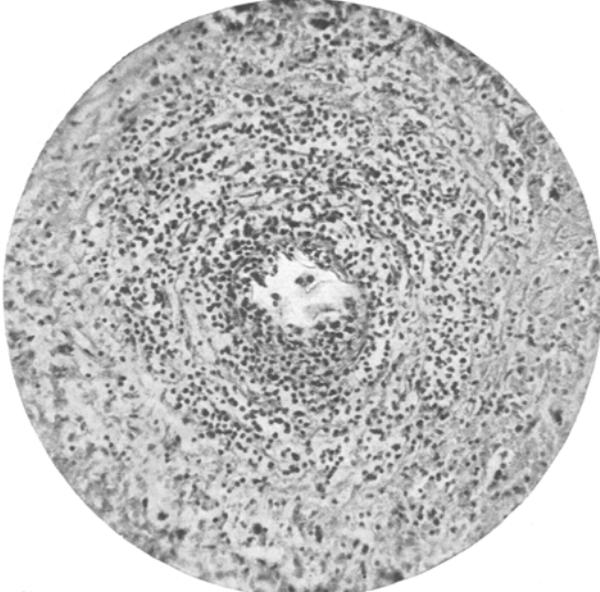


Abb. 6. Kleines Milzgefäß mit lymphogranulomatöser Infiltration der Wand.

die drüsigen Elemente auseinandergedrängt und aus ihren Verbänden vollkommen losgelöst (Abb. 9). In der Kapsel sind auch ausgedehnte Infiltrate, diffus oder herdwise, zu sehen. In den zentralen Partien des Pankreasgewebes postmortale Autolyse.

*Leber:* In den periportalen Räumen starke Ansammlungen von Lymphocyten, diffus oder rundlicher Knötchenform. Mäßige Blutüberfüllung der Capillaren, besonders in den zentralen Partien. Großtropfige, unregelmäßige Randleberzellenverfettungen. Zentrale braune Pigmentierung. Ausgedehnt starke feinkörnige Randleberzellen und Sternzellenhämosiderose. An zahlreichen Leberlobuli merkt man, daß die Blutcapillaren erweitert und mit Zellen vollgestopft sind. Die meisten dieser Zellen sind einkernig, mit ziemlich blassem rundlichen oder ovalem Kern, während ein kleinerer Teil davon aus gelapptkernigen Leukocyten besteht. Diese Zellen sind zumeist intracapillär, zum Teil aber extracapillär, und zwar zwischen Capillarwand und Leberbalken gelegen. Außerdem sind zwischen den übrigen Zellen auch Erythroblasten zu sehen. Wenn man Leberschnitte mit



Abb. 7. Lymphogranulomatöse Infiltration der Wand einer Arterie, hauptsächlich der Media mit Auffaserung der Elastica.

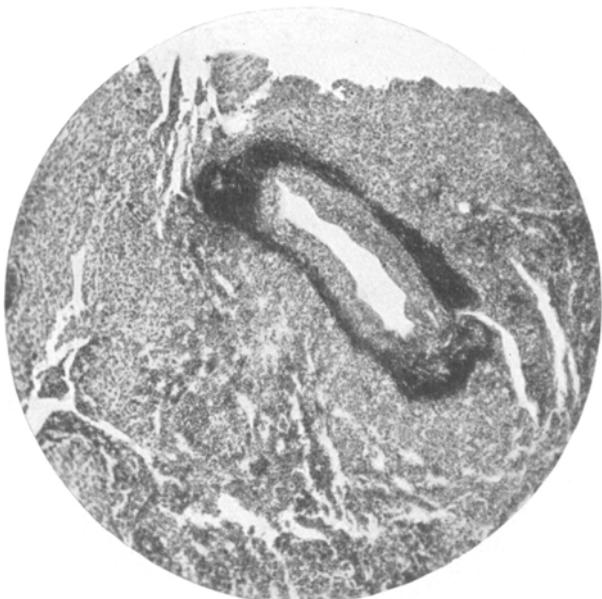


Abb. 8. Lymphogranulomatöse Infiltration einer Milzvene mit starker zelliger Intimaverdickung.

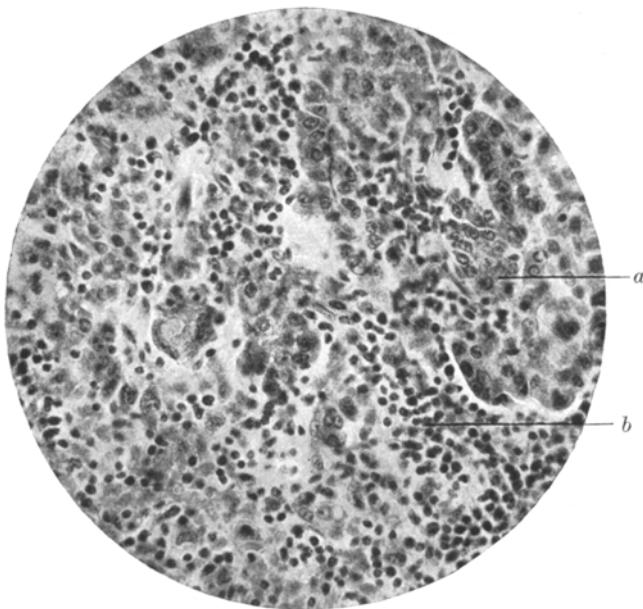


Abb. 9. *a* = Pankreasparenchym; *b* = Lymphocytäre Infiltrate.



Abb. 10. Lymphogranulomatöser Herd im Zwischengewebe des Hodens.

der Oxydasereaktion behandelt, dann treten diese Herde durch ihre blaue Farbe scharf hervor. Sie liegen meistens in dem zwischen Zentrum und Peripherie gelegenen Teil des Lobulus.

**Nebennieren:** Unregelmäßige Lipoidablagerung in der Rindensubstanz. Kleine Zellherde in der intermediären und in der Markschicht mit zahlreichen hämosiderin- und spärlichen oxydasehaltigen Zellen.

**Nieren:** Leichte Stauungsblutüberfüllung, herdförmige Verfettung von gewundenen Kanälchen. Zahlreiche Herde hämosiderinhaltiger Spindelzellen im Markbindegewebe.

**Hoden:** Vereinzelte granulomatöse Herde im Zwischengewebe, die hauptsächlich aus Lymphocyten und Epitheloidzellen und spärlichen *Sternbergschen* Zellen bestehen. Außerdem sind zerstreut oxydasehaltige Zellen nachzuweisen (Abb. 10).

**Oberschenkelknochenmark:** Das Fettgewebe ist fast vollständig verschwunden und durch myeloisches Gewebe in der ganzen Länge des Femurs ersetzt. Zwischen den myeloischen Zellen sind auch zahlreiche Lymphocyten und spärliche Plasmazellen nachzuweisen. Auf Oxydasereaktion reagierte die große Mehrzahl der Zellen stark positiv. Ziemlich starke Reticulumhämosiderose.

**Bakteriologische Untersuchung:** Die Untersuchung zahlreicher Schnitte aus der Milz und Lymphknoten auf Tuberkelbacillen war negativ. Aus dem Blute, Milz und Hoden wurden Staphylokokken gezüchtet.

Die oben erwähnten klinischen wie auch pathologisch-anatomischen Befunde könnten folgendermaßen zusammengefaßt werden: 39-jähriger Mann ohne familiäre oder sonstige Belastung, der seit dem Kriege an Furunculose leidet (im letzten Jahr 10 oder 12 Furunkel), erkrankt plötzlich unter den Erscheinungen einer Infektionskrankheit, mit Fieber, großer Schlappheit und Müdigkeit. 2 Monate später mußte Patient wegen Verschlimmerung seines Zustandes das Krankenhaus aufsuchen. Klinisch wurde folgendes festgestellt: Furunkel im Nacken, großer Milztumor bis in die linke Unterbauchgegend reichend. Keine nachweisbare Lymphknotenschwellung-Anämie und Leukopenie mit geringer relativer Vermehrung der Lymphocyten — remittierendes Fieber —. Der Zustand des Patienten hat sich dauernd verschlechtert. Das Fieber stieg öfters auf 39—40°. Die allgemeine Schwäche und die Anämie nahmen immer mehr zu. Das Blutbild zeigte die letzte Zeit neben der andauernden Leukopenie eine starke Verschiebung nach den jugendlichen myelocytären Formen zu.  $3\frac{1}{2}$  Monate nach der Aufnahme in die Klinik trat der Tod ein. Die Sektion zeigte als Hauptbefund einen kolossalen Milztumor (3000 g) mit zahlreichen anämisch-nekrotischen Infarkten, außerdem mäßige Vergrößerung der peripankreatischen, retroperitonealen und retropharyngealen Lymphknoten. Graurotes Knochenmark in der ganzen Länge der Oberschenkelknochen.

Die mikroskopische Untersuchung hat ergeben, daß es sich um eine Lymphogranulomatose handelt, doch mit zahlreichen Abweichungen vom typischen Bilde. In der Milz zeigte das aus vielgestaltigen Zellen bestehende Gewebe eine ausgesprochene Neigung, in derbes Binde-

gewebe überzugehen, sich um die Blutgefäße zu lokalisieren und ihre Wände bis zum völligen Verschluß allmählich zu infiltrieren. Durch diese Umscheidung entstanden inselförmige oder knötchenförmige Herde, die in ihrer Mitte ein Blutgefäß besaßen (Abb. 6). Diese Eigenschaft, die bei vorliegendem Fall besonders ausgeprägt und bemerkenswert ist, hat als Folge die Entwicklung in der Milz der zahlreichen anämisch-nekrotischen Infarkte gehabt.

Die Lymphknoten zeigten ebenfalls mikroskopisch lymphogranulomatöse Veränderungen, und zwar hier im Gegensatz zu der Milz vom typischen Bau. Es waren alle die für Lymphogranulomatose charakteristischen Zellen vorhanden, überall gleichmäßig verteilt. Es bestand auch hier wie in der Milz die Neigung des neugebildeten Gewebes, in Fasergewebe überzugehen.

Etwas für Lymphogranulomatose Ungewöhnliches stellen die Pankreasveränderungen dar. Das Pankreasgewebe war in seiner ganzen Ausdehnung von Lymphocyten stark infiltriert und meistenteils durch diese ersetzt (Abb. 9). Polymorphzelliges lymphogranulomatöses Gewebe war im Pankreas nirgends wahrzunehmen. Von drüsigen Bestandteilen waren nur spärliche Reste übriggeblieben. Diese Rundzelleninfiltrate ähneln den Veränderungen, die man in den Mundspeicheldrüsen und Tränendrüsen meistenteils symmetrisch auftreten sieht, und die als symmetrische Schwellung der Mundspeicheldrüsen und Tränendrüsen oder als *Mikuliczsche Krankheit* bezeichnet werden. Diese Affektion, die lokalisiert bleiben und ihren selbständigen Charakter beibehalten kann, bildet oft bloß den Anfang des Krankheitsprozesses, der später zu einer Systemerkrankung des lymphatischen Apparates mit Lymphknoten und Milzvergrößerung übergeht, und der eventuell auch mit leukämischem Blute vergesellschaftet sein kann.

In unserem Falle waren die Mundspeicheldrüsen, die wir nachträglich untersuchten, frei von Veränderungen. Immerhin ist dieses starke Ergriffensein der Bauchspeicheldrüse, und zwar nicht mit lymphogranulomatösen, sondern mit lymphatischen Infiltraten recht eigenartig. Auf seine Verwertung in diesem Falle werden wir später zurückkommen.

Recht interessant gestalten sich die histologischen Befunde in der Leber, wo man im Gegensatz zu den Fällen von Lymphogranulomatose, bei denen die Milz mitbeteiligt ist, keine lymphogranulomatöse Veränderungen erkennen kann. Statt dessen sieht man zahlreiche in fast allen Läppchen zerstreute myeloische Herde, die den mittleren Teil des einzelnen Lobulus einnehmen. Diese myeloischen Herde bestehen aus gelapptkernigen, meistenteils aber einkernigen myelocytären Elementen, die intra- oder extracapillär in dicht gedrängten Haufen liegen. Zwischen ihnen sind auch zahlreiche Erythroblasten nachzuweisen. Während nun im Innern der Läppchen myeloischs Gewebe zu sehen ist, sind in den

periportalen Räumen lymphocytäre Ansammlungen, die oft runde lymphomartige Knötchen bilden.

Die Röhrenknochen zeigten in ihrer ganzen Länge myeloisches Gewebe mit lymphocytärer und plasmacellulärer Infiltration. Zum Schluß, wichtig ist der Staphylokokkennachweis im Blute, Milz und Hoden.

Vorliegender Fall stellt offenbar eine atypische Lymphogranulomatose dar, vorwiegend lienaler Form, die aber in ihrer histologischen Zusammensetzung zahlreiche fremde, zu den Leukämien gehörende Merkmale aufweist. Diese sind

1. Der kolossale Milztumor, der in dieser Form und Größe mehr der myeloischen Leukämie eigen ist. Bei der lienalen Lymphogranulomatose übersteigt die Milz selten das Gewicht von 1000 g. Ein Gewicht aber von 3000 g wie im vorliegenden Falle ist für die Lymphogranulomatose etwas ganz Ungewöhnliches.

2. Die ausgesprochene Neigung des neugebildeten Gewebes, in der Milz die Gefäße, und zwar hauptsächlich die Arterien zu infiltrieren bis zum völligen Verschluß mit darauffolgender Infarktbildung, eine Eigenschaft, die für Lymphogranulomatose selten ist, während sie für die myeloische Leukämie zu den Charakteristica gehört.

3. Das Fehlen von lymphogranulomatösen Veränderungen in der Leber, die bei Ergriffensein der Milz meistenteils auftreten. Statt dessen findet man hier in den meisten Läppchen ausgedehnte myeloische Herde eingelagert. Dieser Leberbefund, der nicht zur Lymphogranulomatose gehört, ist zweifellos als leukämisch zu betrachten. Ein kompensatorisches Wiedererwachen der myeloplastischen Potenz der Leber infolge Ausschaltung des Knochenmarks ist bei unserem Falle nicht anzunehmen, da im Oberschenkel kein Verdrängen des Knochenmarks durch lymphogranulomatöse Gewebe festzustellen war. Dagegen war in der ganzen Länge beider Oberschenkelknochen myeloisches Gewebe zu sehen.

Außerdem bei einfacher vikarierender Hyperplasie von myeloischem Gewebe in der Leber, die bei septischen Infektionen öfters vorkommt, müßte die myeloische Metaplasie ganz gering sein und nur auf einige Lobuli beschränkt sein. In unserem Falle war dagegen ein Übermaß von myeloischem Gewebe zu konstatieren, was die Grenzen der einfachen vikariierenden Hyperplasie bei weitem überschreitet.

Die oben erwähnten Merkmale sind der myeloischen Leukämie zuzurechnen. Es sind aber außerdem beim vorliegenden Falle folgende Veränderungen hervorzuheben, die zu der lymphatischen Leukämie gehören. Und zwar:

1. Die lymphocytären Infiltrate der periportalen Räume der Leber, die diffus oder in Knötchenform auftraten.

2. Die ausgedehnten lymphatischen Infiltrate des Pankreas.

### 3. Die lymphocytären Infiltrate des Knochenmarks.

Ein entsprechender Fall von Lymphogranulomatose, der mit unserem Falle viel Gemeinschaftliches hat, ist von *Glanzmann* veröffentlicht worden. Es handelte sich dabei um einen  $8\frac{1}{2}$  Jahre alten Knaben, der Lymphknotenschwellungen auf beiden Seiten des Halses und remittierendes Fieber aufwies. Im Anfang wurde kein charakteristisches Blutbild festgestellt (Leukocytenzahl 12 000). Aber kurz darauf wuchs die Zahl der Weißen sehr stark bis auf 183 000 und das prozentuale Verhältnis verschob sich erheblich nach den myeloischen Zellen zu. Pathologisch-anatomisch wurden neben granulomatösen Veränderungen auch myeloische Wucherungen in den Organen festgestellt. *Muchsche Granula* oder irgendein anderer Infektionserreger wurde nicht nachgewiesen. Bei diesem Falle war offenbar die granulomerzeugende Noxe, wie das auch *Glanzmann* annimmt, gleichzeitig imstande, leukämische Allgemeinreaktionen auszulösen.

Der Fall *Glanzmanns*, der unserem Fall sehr nahe steht, stellt ein mehr fortgeschrittenes Stadium dar, in dem die Reizung, die in unserem Falle nur myeloische Wucherungen ohne leukämischem Blute hervorgerufen hat, bei *Glanzmann* bis zur Ausbildung einer vollständigen Leukämie ging.

Unser Fall könnte als eine Kombinationsform bezeichnet werden, bei welcher lymphogranulomatöse wie leukämische Veränderungen ineinander übergreifen, so daß sich eine Mischform von Hämblastose bildet. Bei diesem komplizierten Vorgange ist wohl anzunehmen, daß das unbekannte Agens auf die hämatopoetischen Organe, sowohl auf ihre myeloischen wie auch auf ihre lymphatischen Komponenten, eingewirkt hat und verschiedene krankhafte Prozesse erzeugte, und zwar zum größten Teil Lymphogranulomatose, nebenbei aber auch abortive Formen von leukämischen Veränderungen, vorwiegend myeloische und in geringerem Grade lymphatische.

Was die Ätiologie des Falles anbetrifft, so ist in der Anamnese des Patienten als alleinige Infektion die langdauernde Furunculose mit der darauffolgenden Sepsis aufzufinden. Ob aber die septische Infektion direkt auf den hämatopoetischen Apparat eingewirkt hat, oder bloß den Boden für die Ansiedlung eines anderen Erregers, etwa des Tuberkelbacillus, vorbereitet hat, ist bei unserem Fall mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Es sind zwar in den Lungenspitzen Narben und kleine verkalkte Herde aufgefunden worden, irgendein Anhaltspunkt aber von Neubelebung dieser alten Herde haben wir nicht finden können. Was bei vorliegendem Falle feststeht, ist, daß von Anfang an bis zu Ende der Krankheit das klinische Bild einer typischen subakuten Sepsis vorlag, die auch durch die Züchtung der Staphylokokken in Reinkultur aus dem Leichenblute bestätigt wurde.

## Fall 3. O. J., 1 Jahr 9 Monate altes Kind.

Mutter gesund. Keine Fehlgeburten. Vater ebenfalls gesund. Keine Tuberkulose, keine Geschlechtskrankheiten in der Familie. Das Kind ist normal und rechtzeitig geboren. Seitdem hat es sich immer gut entwickelt, war munter und lebhaft. Vor etwa 2 Monaten bemerkte die Mutter, daß das Kind, wenn es hinfiel, nicht wieder wie gewöhnlich aufstehen konnte, sondern sich mit den Händen auf die Knie stützte und sich dann mit ganz steifem Rückgrat hochrichtete. Scheinbar hatte das Kind dabei Schmerzen. Am 12. XII. 1922 wurde das Kind in die Chirurgische Klinik aufgenommen, angeblich wegen Beckenbruchs. In der Klinik lag das Kind 14 Tage, wurde aber in demselben Zustand entlassen. Während der letzten Wochen soll öfters Fieber bestanden haben. In den letzten 8 Tagen hat sich das Befinden verschlechtert. Das Kind kann nicht mehr gehen, stehen und sitzen.

*Befund:* Sehr blasses Aussehen, Atmung etwas angestrengt. Temp. 38°. Schlaffer Tonus der Muskulatur, geringes Fettpolster, zarter Knochenbau. Erbsengroße Nackendrüsen, besonders links. Lungen und Herz o. B.

Leber: 2 Finger breit unter den Rippenbogen.

Milz: Nicht deutlich fühlbar.

Nervensystem: Sehnenreflexe: Lebhaft gesteigert, besonders der Achillessehnenreflex.

Bauchreflexe: Vorhanden. Rechts Fußklonus. Peroneusreflex beiderseits positiv. Oppenheim, Babinsky negativ. Brachioradialisreflex sehr lebhaft, ebenso Biceps und Tricepsreflex. Corneal- und Conjunctivalreflexe sind stark abgeschwächt. Deutliche Kyphoskoliose in der Gegend der letzten Brust- und ersten Lendenwirbel. Das Kind hält die Wirbelsäule immer schlaff, stehen kann es nur nach energetischer Aufforderung.

Blutbild: Rote Blutkörperchen: 3 210 000. Hg 50. Weiße 15 600. Prozentual: Lymphocyten 61%, stabkernige 12%, segmentkernige 22%. — Große Mono. 1%, Eos = %. Urin: Alb. — Sacch-Aceton-Urobilinogen: Schwach + Urobilinsediment: Vereinzelte Leukocyten und Epithelien.

10. I. Zur Provokierung der Pirquetschen Reaktion  $\frac{1}{2}$  ccm Caseosan intramuskulär.

11. I. Pirquet negativ. Temp. 38,8°. Zustand im ganzen unverändert. Das Kind kann nicht stehen. Druckschmerhaftigkeit eines bestimmten Wirbels nicht nachweisbar. Bauch ziemlich gespannt, etwas aufgetrieben. Reflexe lebhaft. Das Kind nimmt am liebsten sitzende Stellung ein mit starker Kyphose.

15. I. Befinden unverändert. Patellarreflexe stark gesteigert beiderseits. Temp. vormittags 36,4°, abends 39,1°.

16. I. Leukocyten 18600. Die Milz ist vergrößert 2 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar, hart, abgrenzbar. Seit gestern abend hohe Temperatur (39,5°).

19. I. Das hohe Fieber dauert fort. Das Kind liegt ruhig und etwas apathisch da. Sehr blasses Aussehen.

Blutbild: Erythrocyten 3 232 000. — Hg: 45. — Leukocyten: 17 600.

Differentialzählung: Lmph.: 51%. Segmentk.: 45%, Stabk.: 2%. Große Mono: 2 %. Die Milz ist groß und hart. Das Kind gibt spontan keine Schmerzen an, doch hat es anscheinend Schmerzen beim Beugen der Halswirbelsäule nach vorn. Bewegung des Kopfes in seitlicher Richtung anscheinend nicht behindert und schmerhaft. Patellarreflexe lebhaft.

30.—31. I. Allgemeinbefinden schlecht. Das Kind fiebert stark. Es liegt ruhig und apathisch zu Bett.

2. II. Seit einigen Tagen stark aufgetriebener Leib. Auf der rechten Lunge überall vereinzelte Rasselgeräusche. Auf der linken Lunge ganz vereinzelte Geräusche.

7. II. Zustand unverändert. Lebhafte Patellarreflexe. Fußklonus.

12. II. Das Kind sieht sehr blaß aus. Ist sehr empfindlich gegen Bewegungen und Berührungen. Im Bauch eine Anzahl petechialer Blutungen. Milz groß und hart.

15. II. Kyphose in der letzten Zeit bedeutend stärker geworden. Auf beiden Fußrücken Ödeme.

23. II. Befinden in den letzten Tagen sehr verschlechtert. Gibbus ist sehr stark geworden.

25. II. Exstirpation.

*Klinische Diagnose:* Tuberkulöse Spondylitis. Leukämie?

*Sektionsbefund:* Caries des 12. Brust- und des 1.—3. Lendenwirbels mit vollkommener Zerstörung des 1. Lendenwirbels und des 3. Sakralwirbels. Großer Senkungsabscess im prävertebralen Gewebe bis zu den beiden Nieren hin sich ausdehnend. Caries der 2.—5. rechten Rippe dicht an die Knorpelknöchengrenze, mit Loslösung und eitriger Periostitis und Abscessbildung zwischen Muskulatur und Rippen. Einige subepikardiale Abscesse der Herzmuskelatur. Subendokardiale Blutungen. Zahlreiche subpleurale Blutungen beiderseits. Fibrinöse umschriebene Pleuritis im Gebiet von dicht unter der Pleura gelegenen hämorrhagisch-eitrigem Herde. Starke Vergrößerung, Schwellung und Hämosiderose der Milz (Gew. 115 g). Hochgradige allgemeine Blutarmut. Starke Verfettung der Herzmuskelatur (Gew. 65 g). Stauungs- und Fettleber mit leichtem Ikterus (Gew. 420 g). Kleine Schrumpfherde und frischere Entzündungsherde der Nieren (R. N. 55 g. L. N. 50 g). Lipoidarmut der Nebennieren. Geringe Lymphknötchenanschwellung im unteren Teil des Ileums, etwas stärkere der Einzellymphknötchen des Dickdarms mit zentraler Pigmentierung. Leichte Schwellung und Pigmentierung der anliegenden Gekrösesymphknoten. Ausgesprochene Blutarmut des Gehirns.

#### *Histologische Untersuchung.*

**Milz:** Mit schwacher Vergrößerung sieht man, daß die Pulpa stark zellig infiltriert und mit diffusen Blutungen durchsetzt ist. Die Malpighischen Körperchen sind spärlich und meistenteils atrophisch. Wenn man die Pulpa mit stärkerer Vergrößerung betrachtet, dann sieht man, daß die Hauptmasse der zelligen Elemente in den erweiterten Sinus und weniger in den Septen liegen. Die Zellansammlungen bestehen vorwiegend aus rundlichen Zellen mit ziemlich schwach gefärbten Kernen, zwischen ihnen befinden sich aber auch gelapptkernige Leukozyten wie auch Knochenmarksriesenzellen. Mit Sudan III läßt sich starke Lipoidablagerung im Lymphknötchenreticulum nachweisen. Durch die Eisenreaktion tritt starke Pulpa wie auch peritrabekuläre Hämosiderose zutage. Mit Methylgrün Pyronin (*Unna-Pappenheim*) färbt sich das Protoplasma der rundlichen Zellen rot (basophil). Die Oxydasereaktion fällt bei den meisten Zellen positiv aus. Im Blute der kleinen und mittelgroßen Arterien, wie auch im Inhalt der Venen ist eine große Beimischung von einkernigen Zellen zu sehen. In einigen sogar bilden sie den Hauptanteil des Gefäßinhaltes.

**Gekrösesymphknoten:** Verbreiterung des Sinus und Anfüllung derselben mit gewucherten Endothelen und spärlichen Leukozyten. Zwischen ihnen sind auch vereinzelte Erythrocyten wie auch hämosiderinhaltige Zellen zu sehen.

**Leber:** Das interlobuläre Bindegewebe ist verbreitert und stark zellig infiltriert. Intralobulär sieht man ungleichmäßig verteilte Zellansammlungen. Diese bestehen hauptsächlich aus Rundzellen, die teils intra- und teils extracapillär liegen. Zwischen den rundlichen oder ovalen Zellen sind auch viele gelapptkernige Leukozyten wie auch spärliche Riesenzellen zu sehen. Durch die Oxydasereaktion treten diese intralobulären Zellinfiltrate durch ihre blaue Farbe stark hervor. Außerdem ist

eine starke feintropfige zentrale Lipoidablagerung der Leberzellen wie auch eine ausgebreitete Sternzellen- und Randleberzellenhämosiderose nachzuweisen.

*Nieren:* Vereinzelte Schrumpfherde mit stark erweiterten Kanälchen, deren Epithelien zum Teil verfettet sind. Herdförmige starke Verfettung der Epithelien gewundener und gerader Kanälchen. Stellenweise zahlreichere Leukozytenansammlungen im Markbindegewebe.

*Herz:* Starke herdförmige Verfettung der Muskulatur. Nekrosen mit zahlreichen Mikroorganismen, besonders in den Rändern. Im Zwischengewebe stellenweise perivasculär große Rundzellansammlungen.

*Lungen:* Eitrige Bronchitis mit stark verfetteten Exsudatzellen. Atelekatische und pneumonische Herde mit sehr starker Lipoidablagerung in abgestoßenen Epithelien. Ödem und Blutungen. Kleine Nekrosen. Starke Hämosiderinablagerungen in perivasculärem und peribronchialem Bindegewebe neben Kohlenstaubablagerung. Subpleurale Nekroseherde mit zahlreichen Mikroorganismen und Blutungen.

*Thymus:* Starke sklerosierende Involution mit vielen verfetteten und verkalkten Hassalschen Körperchen. Ziemlich geringe Verfettung des Reticulums, stärkere des Bindegewebes.

*Gaumenmandeln:* Noduläre eitrige nekrotisierende Entzündung. In den Krypten viele abgestoßene Epithelien und starke Leukocytendurchwanderung. Sehr starke Verfettung der umgebenden Muskulatur. Starke Lipoidablagerung im Bindegewebe und Arterienintima.

*Wirbelknochen:* Die aus den cariösen Teilen entnommenen Stücke zeigen überall ausgedehnte Nekrose und Zerfall der Knochensubstanz und des zugehörigen Knochenmarks. In den zu den Nekrosen angrenzenden Partien sieht man Teile, wo das Knochenmark gut erhalten, aber stark mit lymphocytären und weniger mit gelapptkernigen Zellen infiltriert ist. An vielen Stellen treten die zelligen Elemente zurück und an dessen Stelle tritt faseriges Bindegewebe ein. In den infiltrierten Stellen sind auch ausgedehnte Blutungen zu sehen.

Nach Gram lassen sich massenhafte Kokken, besonders in den erweichten Stellen, nachweisen. Das Periost ist sehr verdickt und stark zellig infiltriert. Tuberkulose ist weder histologisch, noch durch das Auffinden von Bacillen nachzuweisen.

Die oben erwähnten klinischen wie auch pathologisch-anatomischen Befunde könnten folgendermaßen zusammengefaßt werden. 1 Jahr 9 Monate altes Kind ohne familiäre oder sonstige Belastung, erkrankt anscheinend vor 2 Monaten unter den Erscheinungen einer Wirbelsäulenerkrankung, die sich in Störungen beim Gehen, Stehen und Sitzen zeigte. In der Klinik wurde eine Kyphoskoliose in der Gegend der letzten Brust- und ersten Lendenwirbel und mäßiges Fieber (bis 38°) festgestellt. Das Blutbild zeigte eine ziemlich starke Blutarmut (3 210 000 Hg 50) und geringe Vermehrung der Weißen (15 600). Prozentual wurden 61% Mononucleäre gezählt, die als Lymphocyten gedeutet wurden. Die Milz war bei der Aufnahme nicht deutlich vergrößert. Das Kind ist beinahe 2 Monate lang in Behandlung geblieben. Der Zustand verschlechterte sich von Tag zu Tag, das Fieber nahm immer zu, remittierend mit nächtlichen Verschlimmerungen bis 40°. Die Milz wuchs allmählich und war 2 Querfinger unter dem Rippenbogen

zu fühlen. Das Blutbild blieb die ganze Zeit beinahe unverändert, mit nur einer geringen weiteren Vermehrung der Weißen (bis 18 600). Am 25. II. 1923, also 50 Tage nach der Aufnahme in die Klinik, ist der Exitus eingetreten.

Die Sektion hat als Hauptbefund eine allgemeine pyämische Infektion ergeben, die sich hauptsächlich in multiplen ausgedehnten osteomyelitischen Herden, sowohl in der Wirbelsäule wie in den Rippen, mit anschließender Absceßbildung zeigte. Außerdem waren subendokardiale Abscesse und Blutungen der Herzmuskulatur, zahlreiche subpleurale Blutungen und eitrige Herde mit anschließender umschriebener fibrinöser Pleuritis zu sehen. Was schließlich von Bedeutung bei diesem Falle sich fand, das war die vergrößerte und harte Milz (115 g), die, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, auf die Entwicklung myeloischen Gewebes zurückzuführen war. Das neugebildete myeloische Gewebe war über die ganze Pulpa verbreitet, unter Verdrängung und Atrophie der Malpighischen Körperchen. In der Leber waren auch myeloische Herde zu sehen, aber von viel geringerer Ausdehnung.

Was die Eintrittspforte für die pyämische Infektion anbetrifft, so ist in der Krankengeschichte nichts darüber zu erfahren. Bei der histologischen Untersuchung wurde aber eine eitrige nekrotisierende Entzündung der Gaumenmandeln festgestellt. Da kein anderer verdächtiger Herd zu finden war, so ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß von hier aus die allgemeine Infektion erfolgt ist, wie das übrigens bei septischen Infektionen häufig der Fall ist. Allerdings ist dieser Standpunkt nicht mit völliger Sicherheit zu behaupten, da, wie bekannt, bei Leukämien sekundär nekrotisierende Anginen sich entwickeln können.

Wenn man nun die pathologisch-anatomischen Befunde der Milz und der Leber mit der zwar geringen Vermehrung der Leukocyten in Zusammenhang bringt, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß neben der pyämischen Infektion auch eine Leukämie geringen Grades bestanden hat, woran übrigens auch die Klinik gedacht hat. Was aber im klinischen Blutbilde mit dem pathologisch-anatomischen Befunde nicht übereinstimmt, das ist die relative Zählung der Leukocyten, die eine starke Verschiebung nach den Lymphocyten ergab (61%). Dies steht im Gegensatze zu den oben angeführten histologischen Befunden, die eine Zunahme des myeloischen Gewebes in Milz und Leber zeigten, ohne irgendeine Beteiligung des lymphatischen Gewebes, welches sogar, wie in der Milz, völlig verdrängt oder zum Schwund gebracht wurde. Dieser Gegensatz läßt sich wohl aus der Erfahrung erklären, daß die Unterscheidung bei der bloßen mikroskopischen Betrachtung der großen Lymphocyten von den Myeloblasten auch für den erfahrenen

Hämatologen oft Schwierigkeiten macht und nur bei Anstellung der Oxydasereaktion eine sichere Entscheidung darüber zu treffen ist. Wenn man außerdem berücksichtigt, daß klinisch wegen des ganzen Krankheitsbildes hauptsächlich an eine tuberkulöse Wirbelcaries gedacht wurde, so ist wohl erklärlich, daß die gefundenen einkernigen Zellen sämtlich den Lymphocyten zugerechnet worden sind. Nach dem pathologisch-anatomischen Befunde muß man aber annehmen, daß wenigstens ein großer Teil davon myelocytäre Zellen darstellten. Dies wird auch bekräftigt durch den Befund, den wir im Blute der kleinen Milzgefäße gemacht haben, wo die fast sämtlich in ihnen enthaltenen Rundzellen auf Oxydase positiv reagierten.

Wir finden also bei diesem Falle zwei verschiedene Krankheitsprozesse nebeneinander, und zwar einen subakut-infektiösen Prozeß, der das ganze klinische Bild beherrscht, und einen leukämischen, der wegen der geringen Leukocytenvermehrung und der mäßigen Organveränderungen als beginnend anzusehen ist.

Wenn auch eine sichere Entscheidung auf die Frage, ob zwischen beiden Prozessen eine kausale Beziehung besteht, nicht leicht zu treffen ist, so ist wohl als wahrscheinlich anzunehmen, daß die pyämische Infektion, die das ganze klinische Bild beherrschte, die Leukämie zur Entwicklung gebracht hat, denn diese stand, was die Leukocytenvermehrung wie auch die Organveränderungen anbetrifft, in den Anfangsstadien; und überhaupt der ganze Organbefund weist auf einen frischen leukämischen Prozeß hin, der sicher nicht älter als die 4 monatige pyämische Infektion sein kann. Außerdem spricht für die sekundäre Entwicklung der Leukämie die Milz, die bei der Aufnahme ins Krankenhaus nicht fühlbar war und später mit der Verschlechterung des allgemeinen Zustandes allmählich an Größe zunahm, bis sie schließlich zwei Finger unter dem Rippenbogen herausragte. Dies kann durch die Annahme erklärt werden, daß mit dem Fortschreiten des pyämischen Prozesses Hand in Hand auch die Milzveränderungen sich entwickelten.

Nach den vorliegenden klinischen wie pathologisch-anatomischen Anhaltspunkten ist anzunehmen, daß die pyämische Infektion eine Reizwirkung auf den hämatopoetischen Apparat ausgeübt hat, welcher durch die vikariierende myeloische Hyperplasie vorwiegend in der Milz, weniger in der Leber reagiert hat. Diese reaktive myeloische Hyperplasie, die sonst öfters in bescheidenem Maße bei septischen Erkrankungen vorkommt, ist bei unserem Falle offenbar wegen der langdauernden pyämischen Infektion so weit gegangen, daß sich aus ihr schließlich eine wirkliche Leukämie herausgebildet hat.

#### Literaturverzeichnis.

*Ceelen und Rabinowitsch*, Zeitschr. f. Tuberkul. 27. — *Ellermann*, Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Path. Ges. 1908. — *Ellermann und Bang*, Zentralbl. f.

Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **46**. 1908. — *Foa*, Ref. in Fol. haematol. **1**, 166. 1904. — *Frank*, Über ein Granuloma plasmocellulare. Path. Ges. 1913. — *Fraenkel* u. *Much*, Bemerkungen zur Ätiologie der Hodgkinschen Krankheit u. der Leuk. Lymph. Münch. med. Wochenschr. Nr. 13. 1910. — *Gans*, Ak. myel. Leukämie oder eigenartige Streptokokkensepsis. Beiträge z. pathol. Anat. und zur allg. Path. **56**. 1913. — *Ghon* und *Roman*, Über pseudoleukämische und leukämische Plasmazellenhyperplasie. Fol. haematol. **15**. 1913. — *Ghon* und *Roman*, Path. Ges. **16**. 1913. — *Glanzmann*, Über Lymphogranulomatose, Lymphosarkomatose und ihre Beziehung zur Leukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**. 1916. — *Gluzinski* und *Reichenstein*, Das Myleom und Leukaemia lymphatica (plasmocellularis). Poln. Arch. f. biol. u. med. Wiss. **3**. 1907. — *v. Hansemann*, Eine Arbeitshypothese für die Erforschung der Leukämie. Berl. klin. Wochenschrift. 1914, S. 9. — *v. Hansemann*, Akute Leukämie. Med. Klin. Nr. 1. 1919. — *Herz*, Zur Kenntnis der akuten Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. 1909. — *Herz*, Fol. haematol. **13**. 1912. — *Maresch*, Über ein plasmacelluläres Lymphogranulom. Path. Ges. **13**. 1909. — *Michaeli*, Pseudoleuk. plasmacell. Verhandl. d. ital. Kongr. f. inn. Med. Padua 1903, ref. in Fol. haematol. **1**. 1904. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. Orth. Path. anat. Diagnostik 1917. — *Rosenow*, Über die Beziehungen der Malaria zur Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 39. 1918. — *Sternberg*, Über die sogenannte Pseudoleukämie (Referat). Path. Ges. 1912. — *Sternberg*, Die Rolle der Lymphocyten bei den chronischen infektiösen Entzündungen. Path. Ges. **16**. 1913. — *Sternberg*, Über akute Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 27. 1920. — *Vogt*, Granulomatosis plasmacellularis colli. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1912. — *Ziegler* und *Jochmann*, Zur Kenntnis der akuten myeloischen Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 19. 1907. — *v. Werdt*, Zur Kenntnis des Plasmacytoms. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **6**. 1911.