

(Aus der Prosektur des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien.
Vorstand: Hofrat Prof. Dr. O. Stoerk.)

Zur Frage der Myeloblastenleukämie ¹⁾).

Von

Dr. Hans Kutschera-Aichbergen,
Prosektursadjunkt.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juli 1924.)

Schon im Jahre 1845 wurde durch *Virchow* die Leukämie von der Infektionsleukocytose (der „Pyämie“) abgegrenzt. Diese Einteilung *Virchows* hat sich bis zum heutigen Tage bewährt, wenn es auch in der Folgezeit, besonders seit dem Ausbau der modernen Färbemethoden durch *P. Ehrlich*, notwendig geworden ist, *Virchows* Anschauungen über das Wesen der Leukämie zu modifizieren. Während *Virchow* die Leukämie als Krankheit der Milz und der Lymphknoten auffaßte, wurde später von *Neumann* festgestellt, daß es auch Leukämieformen mit Veränderungen des Knochenmarkes gibt, und heute steht die Mehrzahl der Forscher auf dem Standpunkte, daß die Leukämien überhaupt nicht Organkrankheiten, sondern Systemerkrankungen des lymphatischen bzw. des myeloiden Gewebes seien (*v. Domarus*). Während *Virchow* besonderes Gewicht auf die größere Zahl der Leukocyten und die längere Dauer der Leukocytenvermehrung bei der Leukämie im Gegensatz zur rasch vorübergehenden Leukocytose legte, sind später viele Beobachtungen über Leukocytosen mit sehr hohen Leukocytenzahlen (60 000 bis 190 000) bekannt geworden (*Hirschfeld* und *Kothe*, *Federmann*, *Arneth*) und gegenwärtig gelten zwei Erscheinungen als die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale: die Veränderung der *qualitativen* Zusammensetzung des Blutbildes bei der Leukämie, sowie das Vorkommen von Herden leukämischen Gewebes in einer großen Zahl von Organen.

Nach neueren Untersuchungen sind selbst diese Unterscheidungsmittel nicht vollständig zuverlässig; es ist insbesondere zweifelhaft, ob die qualitative („leukämoide“) Veränderung des Blutbildes *allein* als Kriterium der Leukämie gelten dürfe, wenn die eben erwähnten leukämischen Herde in den Organen fehlen. Bei der Infektionsleukocytose

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen und demonstriert in der Sitzung der Wiener Pathologen am 28. IV. 1924.

sind zwar in der Regel nur die *reifen* Leukocyten vermehrt, während bei der myeloischen Leukämie¹⁾ stets auch *unreife* Zellformen in beträchtlicher Zahl im Blute erscheinen. Nun wird aber in selteneren Fällen auch im Anschluß an bakterielle Infektionen neben einer Vermehrung der reifen Leukocyten auch das Auftreten *unreiferer* Formen (Myelocyten) im Blute beobachtet („Infektionsmyelocytosen“). Die Menge der Myelocyten ist zwar in diesen Fällen eine verhältnismäßig geringe und Myeloblasten fehlen meist überhaupt; aber aus solchen Beobachtungen ergibt sich doch, daß auch bezüglich der qualitativen Veränderungen des Blutbildes nur graduelle Unterschiede zwischen (myeloischer) Leukämie und Infektionsleukocytose bestehen.

In Fällen nun, welche wie die Myeloblastenleukämie in der quantitativen und in der qualitativen Zusammensetzung des Blutbildes kaum mehr wesentliche Unterschiede gegenüber dem für chronische Leukämien charakteristischen Blutbilde erkennen lassen, die aber in ihrem klinischen Verlaufe einer Infektionskrankheit ähnlich sind, bereitet die Entscheidung, ob ein solches Krankheitsbild zu den Leukämien oder aber zu den Infektionsleukocytosen zu rechnen sei, besondere Schwierigkeit. Wir müssen in diesen Fällen daher ganz besonders auf das zweite morphologische Unterscheidungsmerkmal zwischen Leukämie und Infektionsleukocytose (bzw. Myelocytose) achten, nämlich auf die Größe und Ausbreitung der leukämischen Herde außerhalb der typischen postfötafen Blutbildungsstätten.

Auf diese Schwierigkeiten hat als erster *C. Sternberg* hingewiesen und betont, daß Myeloblastenleukämie und chronische Leukämie nicht ohne weiteres gleichgestellt werden dürften²⁾, denn die Myeloblastenleukämie verhalte sich im Gegenteil in mancher Beziehung (akuter Beginn, fieberhafter Verlauf, häufig positive bakteriologische Befunde) ebenso wie eine akute Infektionskrankheit und morphologisch ähnlich wie die Infektionsmyelocytosen. Da sich auch in der Vorgeschichte von Myeloblastenleukämien wiederholt vorausgegangene Infektionen fest-

¹⁾ Die lymphatische Leukämie scheidet für diesen Vergleich von vornherein aus.

²⁾ *Sternberg* wendet sich daher auch gegen den Gebrauch der Bezeichnung „akute myeloische Leukämie“ oder „akute Myelose“ in solchen Fällen. Diese Bezeichnung wäre nur dann berechtigt, wenn man beweisen könnte, daß die sog. „akute“ und die chronische Myelose pathogenetisch zusammengehören. Da aber ein solcher Beweis bisher nicht erbracht worden ist, vermeide ich im folgenden die von *Sternberg* wohl mit Recht beanstandete Bezeichnung „akute Myelose“ und gebrauche den von *Naegeli* geprägten Ausdruck „Myeloblastenleukämie“, welcher nichts anderes besagen soll, als daß hier eine Krankheit mit besonders starker Vermehrung der Myeloblasten im Blute vorliegt. Ich verhehle mir nicht, daß auch dieser Ausdruck nicht vollständig indifferent ist, da er das Wort „Leukämie“ enthält; die Bezeichnung „Myeloblastose“ wäre vielleicht richtiger. Der leichteren Verständlichkeit halber will ich aber bei einem der bekannten eingebürgerten Namen bleiben.

stellen ließen, könne die Myeloblastenleukämie mit Wahrscheinlichkeit auf bakterielle Infektionen zurückgeführt werden. Nach dieser Ansicht wäre also die Myeloblastenleukämie als eine besonders heftige myeloische Reaktion auf infektiöse Reize aufzufassen. Sie wäre demnach von der echten Leukämie abzutrennen und der Infektionsleukocytose und -myelocytose als im Wesen gleichartige, nur dem Grade nach verschiedene Veränderung anzureihen.

Demgegenüber glauben andere Untersucher (*Naegeli, v. Domarus, v. Decastello* u. a.) die Myeloblastenleukämie aber doch zu den „echten“ Leukämien rechnen zu müssen, da ein so starkes Hervortreten unreifer Zellformen sonst doch *nur* bei der echten Leukämie beobachtet werde.

Wenn auch vieles für die Richtigkeit von *Sternbergs* Infektionstheorie spricht, so kann die Frage der infektiösen Ursache der Myeloblastenleukämie doch noch nicht als restlos gelöst gelten, da die Übertragung oder die Erzeugung von Myeloblastenleukämien im Tierversuch bisher noch nicht gelungen ist¹⁾ und gerade die Verschiedenartigkeit der vorliegenden bakteriologischen Befunde (*Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken*) auch an die Möglichkeit von Sekundärinfektionen denken ließe²⁾. Der fieberhafte Verlauf der Myeloblastenleukämie ist noch nicht für das Bestehen einer Infektion beweisend, denn auch die infolge von Röntgenbestrahlung aus chronischen Leukämien sich entwickelnden Myeloblastenleukämien verlaufen mit hohem Fieber (*Ahrens, v. Decastello und Kienboeck, Grosh und Stone, v. Jagič und Neukirch, Klieneberger, Steffler, v. Domarus*).

Die Gründe, welche einerseits für die Annahme pathogenetischer Zusammengehörigkeit von Myeloblastenleukämie und Infektionsmyelocytose, andererseits für eine Zusammenfassung der Myeloblastenleukämie und der chronischen Leukämie sprechen, werden nun schon seit vielen Jahren umstritten, ohne daß bis jetzt eine Einigung über diese Frage zustandegekommen wäre. Solange man bezüglich der Ursache der Myeloblastenleukämie über Wahrscheinlichkeitsschlüsse noch nicht hinausgekommen ist, kann, wie es scheint, an die Lösung der Frage, welche *pathogenetische* Stellung die Myeloblastenleukämie einnehme, noch nicht gedacht werden.

¹⁾ Die von *Sternberg* bei Kaninchen durch Streptokokkeninjektionen erzeugte Blutveränderung („meistens einzelne Myelocyten, anscheinend auch Myeloblasten“) kann wohl nur als Infektionsmyelocytose, aber noch nicht als Myeloblastenleukämie die gewertet werden.

²⁾ Bei dieser Annahme ließe sich auch erklären, daß in vielen Fällen von Myeloblastenleukämie überhaupt keine bakteriellen Erreger nachgewiesen werden konnten. Die positiven Befunde (meist Streptokokken) wurden in der Mehrzahl der Fälle erst nach dem Tode erhoben. Nun sind gerade Streptokokken die am häufigsten im Leichenblut als Erreger von Sekundärinfektionen (z. B. bei Phthisikern) nachweisbaren Keime (*Simmonds*). Die Bedeutung von Sekundärinfektionen bei akuten Leukämien würdigen besonders *Askanazy* und *Herxheimer*.

Wie schon erwähnt, unterscheidet sich die Leukämie *anatomisch* und *histologisch* durch die große Ausdehnung der leukämischen Herde außerhalb der bekannten Blutbildungsstätten von den Infektionsleuko- und myelocytosen. Es ist zwar auch bei den letzteren eine vermehrte Zellneubildung im Knochenmark festzustellen; zuweilen werden bei den Infektionsmyelocytosen sogar in der Milz und in der Leber Myelocyten angetroffen, aber nie kommt es zur Bildung größerer leukämischer (myeloischer) Herde außerhalb der blutbildenden Organe. Die morphologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen der Leukämie einerseits und der Infektionsleuko- und -myelocytose andererseits scheinen also in diesem Sinne deutlich ausgeprägt zu sein.

Eigene Untersuchungen.

Ich hatte im Laufe der letzten Jahre Gelegenheit, bei 6 Fällen von Myeloblastenleukämie die Leichenöffnung vorzunehmen und glaubte, die Gelegenheit wahrnehmen zu sollen, um neuerdings der Frage nachzugehen, ob der *morphologische* Befund der Myeloblastenleukämie sich mehr dem Bilde einer Leukämie oder mehr dem Bilde einer Leukocytose näherte.

3 dieser Fälle verliefen unter dem bekannten Bilde der akuten Myeloblastenleukämie. Die Krankheitsdauer betrug 3—5 Wochen. Es bestand Neigung zu Blutungen, Blutarmut (1,5—2,4 Millionen Erythrocyten), Vermehrung der weißen Blutzellen (30 000—66 000), und unter diesen in weitaus überwiegender Zahl (69—80%) Myeloblasten. Histologisch fanden sich nur geringe myeloische Wucherungen im Knochenmark, in der Leber, den Lymphdrüsen und in der nur mäßig vergrößerten Milz, in 2 Fällen auch größere Myeloblastenherde (positive Oxydasereaktion!) und Geschwürsbildungen im Rachen und in der Speiseröhre. In einem dieser im übrigen ganz typischen Fällen blieb die Temperatur während des 1wöchigen Krankenhausaufenthaltes bemerkenswerterweise *subfebril* (37 bis 38°). Die beiden anderen Fälle dagegen zeigten eine septische Fieberkurve. Der Lipoidgehalt der Nebennieren war in allen 3 Fällen stark vermindert, in einem Falle wurde auch eine frische Endokarditis gefunden.

Alle diese Befunde scheinen auf einen infektiösen Vorgang hinzuweisen. Die Veränderung des Blutbildes könnte in diesen 3 Fällen also recht gut als das Ergebnis einer außergewöhnlich heftigen myeloischen Reaktion auf bakterielle Infektionen gedeutet werden. Diese Annahme ließ sich aber nicht beweisen, da in den 2 bakteriologisch untersuchten Fällen die angelegten Kulturen *steril* blieben. Histologisch ergibt sich insofern ein geringer Unterschied gegenüber den Myelocytosen, als beispielsweise im Rachen bei bakteriell bedingten Leukocytosen oder Myelocytosen niemals myeloische Herde auftreten.

Im 4. Falle¹⁾, der eine 44jährige Frau betraf, war der Krankheitsverlauf ähnlich dem der ersten 3 Fälle. Es bestand hohes Fieber, Blutarmut (2 Millionen Erythrocyten) und Vermehrung der Leukocyten (17 000), darunter nur 0,6%

¹⁾ Die klinischen Daten der Fälle 1—4 verdanke ich Herrn Prof. v. Decastello.

polymorphkernige Neutrophile, 10,6% Myelocyten, 76,2% Myeloblasten, 10,6% Monocyten, 2% Lymphocyten, keine Eosinophilen. Unter den Myeloblasten fanden sich auch atypische Zellformen. Neigung zu Blutungen war andeutungsweise vorhanden. Die Krankheit endete nach 3 Wochen tödlich.

Histologisch waren hier beträchtlichere myeloische Zellansammlungen in dem grauroten Knochenmark, in der Milzpulpa, in der Leber, in den vergrößerten Lymphknoten, in der Niere und am Zungenrund nachweisbar. Die Oxydase-reaktion im Gebiete der Zellansammlungen war deutlich positiv. Dadurch ergaben sich sehr eindrucksvolle Bilder. Es erschienen beispielsweise in Oxydasepräparaten der lymphatischen Bildungen die Lymphfollikel als kreisrunde weiße Lücken auf blauem Grunde, da die (durchaus oxydase-negativen!) noch gut erhaltenen Lymphfollikel rings von myeloischen Zellansammlungen eingeschlossen waren. Auch in der Darmschleimhaut fanden sich am Grunde kleiner Geschwürchen aus Myeloblasten ähnlichen Zellen bestehende Zellager.

Morphologisch unterscheidet sich dieser Fall deutlicher als die ersten 3 Fälle von dem gewöhnlichen Bilde der septischen Leuko- und Myelocytosen, da die myeloischen Organveränderungen mehr ausgeprägt sind. Die leukämischen Herde verhalten sich in ihrem Wesen ebenso wie die bei chronischer Leukämie anzutreffenden leukämischen Herde, erreichen aber noch keine so bedeutende Größe.

In dem 5. Falle traten die Organveränderungen noch mehr in den Vordergrund. Das erste deutliche Krankheitsanzeichen, Abnahme des Seh- und Hörvermögens, bemerkte die 45jährige Patientin 8 Wochen vor dem Tode. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab eine Neuroretinitis leucaemia. Die Zahl der Leukocyten war auf 268 000 vermehrt, darunter fanden sich in überwiegender Mehrzahl unreife myeloische Zellen. 68,5% Myeloblasten, 9% Myelocyten, 4,5% Metamyelocyten, 3% Monocyten, 12,5% polymorphkernige neutrophile Leukocyten, 2,5% Lymphocyten, keine Eosinophilen.

Die Atypie der Zellformen trat in diesem Falle noch mehr hervor, als in dem vorhergehenden. Neben völlig typischen Myeloblasten fanden sich auch protoplasmaarme Myeloblasten und ferner auch ungekörnte Zellen mit Kernen, welche zwar nach Färbbarkeit und Chromatinanordnung typischen Myeloblastenkernen glichen, in der Form aber von diesen mehr oder weniger stark abwichen (gebuchtete oder völlig unregelmäßige Kernformen). Wie mir Kollege *Loll* (damals Assistent der Abteilung Prof. *Czyllarz*) mitteilte, gaben im Blutausschuss nur etwa 35% der weißen Blutzellen positive Oxydasereaktion. Es bestand beträchtliche Blutarmut (1 270 000 Erythrocyten); Neigung zu Blutungen fehlte. Die Temperatur während des 3wöchigen Krankenhausaufenthaltes war fieberhaft, doch war das Fieber ähnlich wie in dem einen der zuerst angeführten Fälle nicht sehr hoch, nur einzelne Fiebererhöhungen überschritten 38°.

Bei der Leichenöffnung fand sich eine nur mäßig vergrößerte Milz (300 g), leukämische Zellansammlungen im Knochenmark in weißlicher Färbung und sehr umfängliche und ausgeprägt grünliche leukämische Herde in der Milz, der Leber, den Nieren und den beträchtlich vergrößerten Lymphknoten sowie in den Gaumenmandeln. Geschwürsbildungen in der Mundhöhle fehlten hier ebenso wie in dem oben beschriebenen 4. Falle.

An die Infektionsmyelocytose erinnert in diesem Falle nur mehr der fieberhafte, verhältnismäßig kurze Krankheitsverlauf. Die hier so sehr in den Vordergrund tretende Organbeteiligung läßt dagegen auch an die Diagnose „chronische Leukämie“ denken; diese Annahme hat aber

nicht viel für sich, da, abgesehen von der verhältnismäßig kurzen Krankheitsdauer, auch der für die chronische Leukämie so kennzeichnende große Milztumor fehlte. Schließlich wäre auch an die Diagnose „Chloromyelosarkomatose“ zu denken. Doch war zerstörendes Wachstum nirgends nachweisbar. Da die meisten Infiltratzellen eine positive Oxydasereaktion gaben, konnten sie nur als unreife myeloische Zellen gedeutet werden. Nach den hämatologischen und anatomischen Befunden muß also auch dieser Fall als Myeloblastenleukämie gedeutet werden, welche wegen der Bildung grünen Farbstoffes in den leukämischen Herden nach *Lehndorffs* Vorschlag auch Myeloblastenchloroleukämie genannt werden kann.

6. Fall. Krankengeschichte: 16jähriges Mädchen, vor 4 Jahren Mandeloperation (Tonsillotomie?), sonst stets gesund. Die gegenwärtige Erkrankung begann Anfang Dezember 1922 (etwa 2 Wochen vor dem Tode) mit rasch vorübergehendem Fieber, 38,5°, Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Auftreten eines Blasenausschlages auf den Lippen. Diese unbestimmten Allgemeinerscheinungen dauerten etwas länger als 1 Woche. Am 13. XII. trat Nasenbluten auf. Da dieses 2 Tage andauerte, wurde die Patientin am 15. XII. ins Spital geschickt. Dem Kollegen *Dimmel* fiel eine kleine Hautblutung im Gesichte der Kranken auf, und er nahm deshalb sogleich (am 16. XII.) eine Blutuntersuchung vor. Die klinische Untersuchung ergab, abgesehen von der schweren Blutarmut und den Hautblutungen, keine Besonderheit. Temperatur 15. bis 17. XII. zwischen 36,2 bis 37°. Das Nasenbluten unstillbar. Tod am 17. XII. nach 14-tägiger Krankheitsdauer.

Blutbefund (*Dimmel*): 500 000 Leukocyten, davon gaben nur etwa 4% eine positive Oxydasereaktion. Die Auszählung ergab 96% ungekörnte Formen, 1,3% gekörnte Formen von dem gleichen Bau wie die ungekörnten, 0,6% Promyelocyten und Myelocyten, 1,2% Polynucleäre, 0,3% Eosinophile, 0,6% Monocytoide. Die ungekörnten Zellen zeigten folgende Beschaffenheit: Kern dicht, aber nicht balkig gebaut, Zelleib basophil, äußerst schmal. Die Zellen meist etwas größer als Erythrocyten. Kernform meist rundlich, in vielen Zellen ist der Kern in 2 Hälften geteilt oder die beiden Stücke hängen am Rande noch durch eine Brücke zusammen; gelappte Formen sind weniger häufig. Oft fällt ein eigentümlich verwaschener Bau des Kernes auf. Wenn Nucleolen vorhanden sind, sind es 2 bis 3. Nun finden sich doch Zellen, die die gleiche Größe, den gleichen Kern, die gleiche Kernplasmarelation besitzen und neutrophile Körner enthalten. Das sichert die Diagnose myeloischer Mikroblasten.

Prof. v. *Decastello*, dem wir die Präparate mit der Bitte um Begutachtung vorlegten, gab das Urteil ab, daß diese Zellen nach hämatologischen Kriterien zweifellos als Myeloblasten zu bezeichnen seien.

Befund der Leichenöffnung: In der sehr blassen Haut zahlreiche Blutaustritte. Gut entwickeltes Fettpolster. Blutgerinnsel im Nasen-Rachenraum. Große zerklüftete Gaumenmandeln, die Rachenmandel ohne Besonderheit. Die Zungenrundfollikel auffallend groß. Keine Geschwürsbildung in der Mundhöhle. Die Lymphknoten aller Gegenden, besonders am Hals und im Retroperitonealraum gerötet und vergrößert (aber nirgends eine Andeutung von Geschwulstbildung!). Die Milz mäßig vergrößert (315 g). Das Knochenmark im Oberschenkel von Blutungen durchsetzt, dunkelrot. Die Nieren erscheinen an der glatten Oberfläche und im Durchschnitt durch große, das Parenchym durchsetzende Blutungsherde rot gefleckt. Flächenhaft ausgebreitete Blutungen im Endokard beider Herzkammern, besonders links am Kammerseptum und im Epikard. Hochgradige,

allgemeine Anämie. Der Herzmuskel getigert. Der Thymusrest klein. Schwund des Lipoids der Nebennierenrinde. Die mit Gewebstückchen aus der Milz angelegten Kulturen blieben steril.

Histologischer Befund: Leukämische Herde von der *myeloischen Art*, also: sehr dicht und flächenhaft verteilt im Knochenmark, intra- und interacinös in der Leber (Abb. 1), interfollikulär (auf die Pulpa beschränkt) in der Milz (Milzfollikel klein, zum Teil rudimentär, Abb. 2). Besonders eindrucksvoll ist die Ausbreitung der leukämischen Herde und der Blutungen in beiden Nieren. Kleine Herde finden sich auch in den Nebennieren.

In allen bisher genannten Organen gibt nur ein kleiner Teil (etwa $\frac{1}{10}$) der Zellen, welche die leukämischen Herde bilden, eine positive Oxydasereaktion.

In den lymphatischen Gewebsbildungen zeigen die leukämischen Zellansammlungen folgende Anordnung: Die zum Teil gut erhaltenen Lymphknötchen erscheinen von breiten Zügen blaßkerniger, protoplasmaarmer Zellen eingekreist; diese letzteren geben zum großen Teil eine positive Oxydasereaktion, demgemäß erscheinen in den Oxydasepräparaten (beispielsweise der Mandeln oder der Lymphknoten) die Lymphfollikel als weiße, kreisrunde Lücken auf blauem Grunde¹⁾. Manche Lymphknoten enthalten auch breitere, massige, follikelfreie leukämische Herde (welche schon bei unbewaffnetem Auge durch ihre blässere Farbe auffallen). Kleine Blutungen sind auch in den lymphatischen Geweben häufig nachweisbar. Der Zelleib der Zellen in den leukämischen Herden ist, ganz entsprechend dem im Blutausschlag erhobenen Befunde, sehr schmal, in vielen Zellen kaum sichtbar; er färbt sich nach *Unna-Pappenheim* rot. Die Kerne sind chromatinreich und zeigen bei geeigneter Färbung (besonders nach *Heidenhain*) einen feingekörnten Bau. Auch in den Organherden finden sich, ebenso wie im Blute neben runden Kernformen, ziemlich zahlreiche gespaltene Kerne und Riederformen.

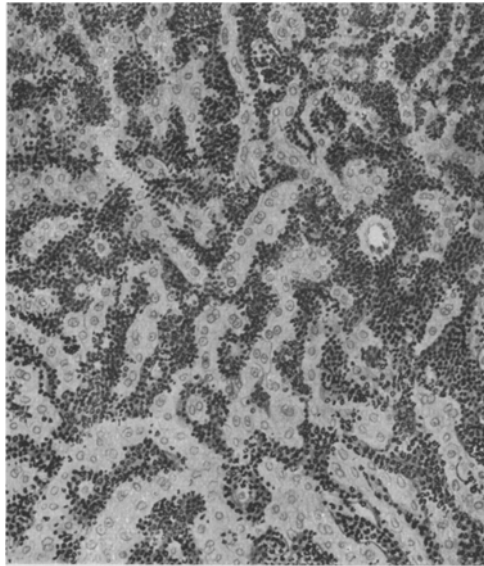


Abb. 1. Intraacinöse leukämische Infiltration der Leber.

Die Zellen, welche in diesem Falle in den Zellansammlungen der Organe und im Blute vorherrschen, sehen Lymphocyten sehr ähnlich. Zellen von solcher Beschaffenheit sind in früherer Zeit durchweg als Lymphocyten gedeutet worden. Mit dieser (jetzt wohl schon veralteten) Auffassung stimmt es nun ganz und gar nicht überein, daß solche

¹⁾ Ich verweise auf das gleiche Verhalten im Fall 4.

„Lymphocyten“ manchmal am Ende chronischer *Myelosen* plötzlich in sehr großer Zahl auftreten können. *Türk* hat mehrere solche Fälle beschrieben und schon diesem Untersucher ist es aufgefallen, daß solche „Lymphocyten“ bei guter Triazidfärbung zuweilen „eine minimale Andeutung *neutrophiler Granulation*“ aufweisen. Auch andere Untersucher haben eine solche „kleinlymphocytäre Umwandlung“ bei chronischen Myelosen gesehen (*v. Decastello, Naegeli, Flesch, Rist* und *Béclère*). Die

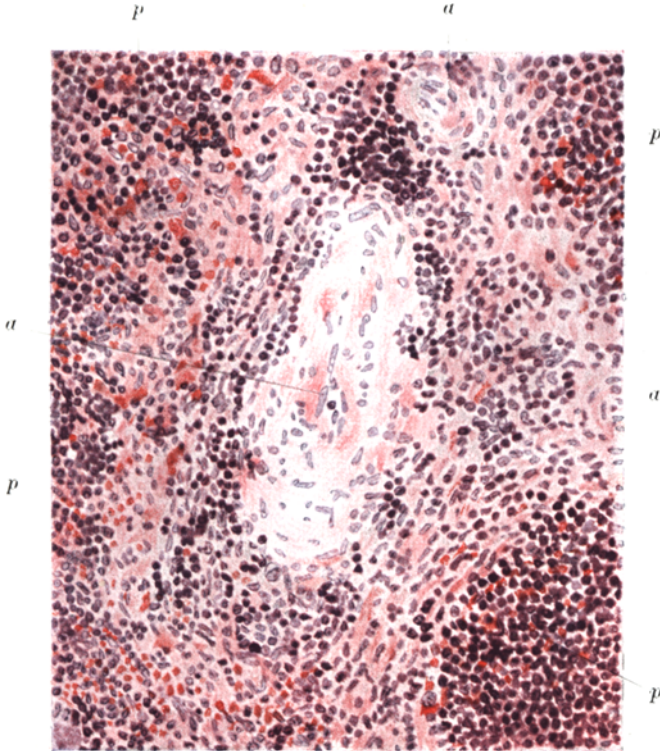


Abb. 2. Leukämische Infiltration der Milzpulpa, Atrophie der Malpighischen Lymphknötchen. *p* = Pulpa; *a* = Arterie.

gleichen „mikrolymphocytären Typen“ wurden auch wiederholt bei akut verlaufenden Leukämien beobachtet (*Isaac* und *Coblner*). Höchst sonderbar erschien es, daß in vielen dieser Fälle zwar die „lymphocytären“ Zellen im Blute außerordentlich stark vermehrt waren, bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe aber die Lymphfollikel nicht, wie erwartet, hypertrophisch, sondern *atrophisch* gefunden wurden. Die „Lymphocytenähnlichen Zellen“, wie man sich nunmehr, vorsichtiger geworden, ausdrückte, waren zwar auch in den Geweben sehr vermehrt, aber sie lagen nicht innerhalb der Lymphfollikel, sondern *zwischen* den

atrophischen Follikeln, also an den gleichen Stellen, an welchen bei typischen Myelosen die Myelocyten und Myeloblasten angetroffen werden. Dieses Verhalten (myeloischer Typus der Gewebsherde trotz lymphoiden Blutbildes, Auftreten lymphocytenähnlicher Zellen bei chronischen Myelosen, gelegentliches Vorkommen rudimentärer neutrophiler Granulation in den lymphoiden Zellen) wurde erst verständlich, als man erkannte, daß in diesen Fällen nicht wahre Lymphocyten, sondern atypische Myeloblasten („Mikromyeloblasten“) vorliegen. Bei besonders sorgfältiger Untersuchung mit modernen Färbungen gelang es in der Folgezeit, manche feinere zellmorphologische Unterscheidungsmerkmale zwischen diesen lymphocytenähnlichen „Mikromyeloblasten“ und echten Lymphocyten aufzudecken (*Döhner* und *Pappenheim*, *Naegeli*, *Alder*). Auch in unserem Falle hatte die hämatologische Untersuchung während des Lebens schon ergeben, daß die das Blutbild beherrschenden Zellen als atypische Myeloblasten zu deuten seien¹⁾.

Eine besondere Besprechung verlangt noch die Frage, ob diese Zellen zur myeloischen Reihe gerechnet werden dürfen, obwohl sie, wie in unserem 6. Falle, in der Mehrzahl fermentlos sind. (Von den 4% oxydase-positiven Zellen im Blute entfallen nur 1,3% auf die Mikromyeloblasten, die übrigen auf Myelocyten und polymorphkernige Leukocyten.) Über das Auftreten fermentloser myeloischer Zellen im Blute liegt schon eine größere Reihe von Beobachtungen vor. Unzweifelhaft ist die myeloische Natur der oxydase-negativen Zellen, wenn sie im Verlaufe einer chronischen Myelose auftreten.

Einer der von *v. Jagić* und *Neukirch* beschriebenen Fälle zeigt diesbezüglich ein besonders klares, eindeutiges Verhalten: Chronische Myelose, Röntgenbestrahlung Januar/Dezember 1909, im Dezember 14 000 Leukocyten. Im Februar 1910 (mehr als 1 Monat *nach* Aussetzen der Röntgenbestrahlung!) 438 000 Leukocyten, davon 53% (also absolut etwa 200 000) „große ungranulierte mononucleäre“, oxydase-negative Zellen. Es ist in diesem Falle also im Anschluß an eine Röntgenbehandlung zu einer akuten Verschärfung einer chronischen Myelose gekommen. Erfahrungsgemäß treten bei einer solchen gegen Ende einsetzenden, überstürzten Zellneubildung stets ungekörnte unreife myeloische Zellen (Myeloblasten) in vermehrter Zahl auf. Besonders bemerkenswert ist an der Beobachtung von *v. Jagić* und *Neukirch*, daß die unreifen myeloischen Zellen in einem solchen Falle nicht nur bei den üblichen panchromatischen Färbungen (wie allgemein bekannt), sondern auch bei der Schultze-Winklerschen Indophenolmethode körnerfrei („oxydase-negativ“) erschienen. Es handelt sich hier, wie ich glaube, um Zellen, welche auf einer noch niedrigeren Stufe stehengeblieben sind als die typischen Myeloblasten, die ja zwar keine neutrophilen Körner mehr, aber noch eine durch die Indophenolblausynthese darstellbare Granulation enthalten.

Daß diese Zellen wirklich *neugebildete*, besonders unreife Formen darstellen und nicht etwa alte, schon zur Zeit der Röntgenbestrahlung vorhandene Zellen sind, wie *v. Jagić* und *Neukirch* annahmen, geht wohl daraus hervor, daß die Zahl der Zellen auch nach dem Aussetzen der Röntgenbestrahlung weiter zunahm.

¹⁾ Eine eingehendere Begründung vom hämatologischen Standpunkte wird *Dimmel* an anderer Stelle bringen.

Es ist wohl auch kaum anzunehmen, daß bei einem mit so stürmischen Wucherungserscheinungen verlaufenden Krankheitsprozeß die *gleichen* Zellen länger als einen Monat die Röntgenschädigung überleben. *v. Jagić* und *Neukirch* vertraten damals (vor 14 Jahren) auch noch die Meinung, daß die Verdrängung der Myelocyten durch Myeloblasten in ihren Fällen darauf zurückzuführen wäre, „daß die Myelocyten ihre Granula einbüßen, also eine Art degenerativer Rückbildung erfahren“. Heute ist es wohl allgemein anerkannt, daß die Myeloblasten nicht Entartungsprodukte, sondern unreife *Vorstufen* der Myelocyten sind, und das gleiche gilt wohl auch für die bei diesem Falle gegen Ende auftretenden, völlig undifferenzierten, also auch fermentlosen Myeloblasten¹⁾.

Mit dieser Auffassung stimmt es überein, daß diese fermentlosen Myeloblasten auch *ohne* vorausgehende Röntgenbestrahlung bei akut verlaufenden Myeloblastenleukämien vorkommen. Besonders eingehend hat *Dunn* diese Erscheinung untersucht. Er zählte, abgesehen von der üblichen Differentialzählung (bei Triazid und Jennerfärbung) auch in den Oxydasepräparaten 4000 Zellen. Dabei ergab sich folgendes:

Fall 1. 59jähr. ♂. Akute Myelose, Leukocytenanstieg von 13 000 bis 203 000 innerhalb von 10 Tagen. 80% Myeloblasten. Oxydase-negativ waren die kleinen Lymphocyten (1,7%) und die Myeloblasten mit „starkbasophilem Zelleib“, zusammen 10% der Zellen. „Massive“ myeloische Organherde.

Fall 2. 13jähr. ♂. Akute Leukämie, 99–101° F. Fieber²⁾, Neigung zu Blutungen, geschwürige Tonsillitis, Gingivitis, 81 000 Leukocyten, 88,3% große einkernige Zellen mit den „typischen Merkmalen von Naegelis Myeloblasten“, 5,3% kleinere einkernige Zellen, 3,9% Myelocyten, 2,4% polymorphkernige Leukocyten; die Oxydasereaktion nur in 12% deutlich positiv, in 2% schwach positiv, in 86% negativ! Leukämische Zellansammlungen von myeloischem Typus in den Organen; wenig oxydase-positive Zellen in der Leber, zahlreichere in der Milz; in den Lymphknoten war die Oxydasereaktion „in einem sehr beträchtlichen Teil der Infiltratzellen (in a very considerable proportion of the cells in the infiltrations here)“ positiv.

Dunn fand also ebenso, wie ich unabhängig von ihm feststellen konnte, in den lymphatischen Geweben *reifere* Zellformen (einen beträchtlich höheren Prozentsatz der leukämischen Infiltratzellen oxydase-positiv) als in den übrigen Organen und im strömenden Blute.

Fall 3. 11jähr. ♀. Akute Leukämie, 250 000 Leukocyten, 92,8% große, ungekörnte, einkernige Zellen, aber nur 3,3% oxydase-positive Zellen.

Auf Grund dieser Befunde vertritt *Dunn* die Anschauung, daß die

¹⁾ Da *v. Jagić* und *Neukirch* eine „Fermentschädigung durch Bestrahlung“ annahmen, bin ich dieser Frage weiter nachgegangen. Ich verglich die Stärke der Fermentreaktionen (Indophenolblausynthese, Dopareaktion) in bestrahlter überlebender Epidermis und in unmittelbar bestrahlten unfixierten Blutaussstrichen von 2 Leukämikern mit unbestrahlten Vergleichsgegenständen. Obwohl die angewendeten Röntgendosen ganz außerordentlich groß waren, konnte in den bestrahlten Objekten nicht die geringste Minderung oder Abschwächung der Oxydasen nachgewiesen werden. Mit diesen Beobachtungen ist die Vorstellung wohl kaum vereinbar, daß Röntgenstrahlen in viel kleineren Dosen (in so kleinen, daß die bestrahlten Zellen überleben) die intracellulären Oxydasen zu zerstören vermögen.

²⁾ Das entspricht etwa 38,5–39,5° C.

Oxydasereaktion „in den mehr embryonalen Formen der Knochenmarkszellen“ negativ ausfällt. Über entsprechende Beobachtungen berichten auch andere Untersucher (*Kahn, Hirschfeld, Parrisius und Heinberger, Jochmann und Blühdorn, Kwasniewski, Naegeli*). *Kahn* beispielsweise fand bei einer Myeloblastenleukämie „nur in etwa der Hälfte der sich sonst durch kein Kriterium unterscheidenden Zellen“ sowohl im Blute wie in den Organschnitten positive Oxydasereaktion und alle Zwischenstufen zwischen stark positiven und nur Spuren Oxydase enthaltenden Myeloblasten. *H. Hirschfeld* deutet ähnliche eigene Befunde in dem Sinne, „daß die Myeloblasten erst einen gewissen Reifegrad erreicht haben müssen, um die Reaktion zu geben“ und meint, „daß bei akuten Myeloblastenleukämien offenbar durch die überstürzte Zellproliferation verhindert werde, daß dieser Reifezustand überhaupt eintrete.“

Nach allen diesen Mitteilungen, welchen ich noch weitere gleichsinnige Berichte anreihen könnte, ist wohl nicht mehr daran zu zweifeln, daß 1. das myeloische System lymphocytenähnliche Zellen („Mikromyeloblasten“) hervorbringen kann, 2. daß es auch oxydase-negative Myeloblasten gibt.

Wenn wir nach diesem Umwege zu unserem 6. Falle zurückkehren, so ist folgendes zu sagen: die Meinung der Kliniker, daß die lymphocytenähnlichen Zellen dieses Falles als atypische unreife Myeloblasten aufzufassen seien, hat nach den vorliegenden Erfahrungen viel für sich. Da die Oxydasereaktion in der Mehrzahl der zu beurteilenden Zellen fehlt, muß der Blutbefund dieses Falles mit besonderer Vorsicht gewertet werden. Nun sind wir aber nicht allein auf die von den Hämatologen angegebenen zellmorphologischen Unterscheidungsmerkmale angewiesen, sondern wir können noch ein zweites Hilfsmittel heranziehen, die histologische Untersuchung. Diese erleichtert und sichert die Differentialdiagnose, da die kennzeichnenden Gewebsveränderungen bei der lymphatischen und bei der myeloischen Leukämie verschiedene sind (*E. Meyer und Heineke, Fabian, Naegeli und Schatilloff, Hirschfeld und Pappenheim*).

Endlich wären nach *Sternberg* Fälle, welche histologisch ein zerstörendes Wachstum zeigen, als „Leukosarkomatosen“ bzw. als „Myelosarkomatosen“ von den rein hyperplastischen Leukämien abzugrenzen¹⁾.

In dem vorliegenden Fall war zerstörendes Wachstum weder makroskopisch²⁾ noch mikroskopisch nachweisbar. In allen Organen zeigte ein Teil der Infiltratzellen eine positive Oxydasereaktion. Der Ansicht der Internisten, daß dieser Fall zu den Myeloblastenleukämien zu rechnen

¹⁾ Es würde zu weit führen auf die Spezialfrage der Leukosarkomatose an dieser Stelle näher einzugehen. Ich verweise diesbezüglich auf die Abhandlungen von *Sternberg, Pappenheim, Fabian, Naegeli und Schatilloff, E. Fränkel, Herzheimer*.

²⁾ Milz, Leber und Nieren zeigten eine vollkommen glatte Oberfläche.

sei, konnte ich mich um so eher anschließen, als die *Ausbreitung der leukämischen Herde in der Leber und in der Milz histologisch durchaus den myeloischen Typus* aufweist.

Hämatologisch und histologisch entsprechende Fälle sind wiederholt beschrieben worden (*Naegeli, Isaac und Cobliner, Parrisius und Heinberger, Steffler, Kahn, Dunn, Döhner und Pappenheim, Herzheimer, Opitz, Winternitz und Ghon*). Auch in diesen Fällen fanden sich trotz des akuten Verlaufes sehr umfängliche myeloische Herde in verschiedenen Organen und atypische Zellformen im Blut und in den Organherden. In manchen dieser Fälle zeigten diese Zellen gleichfalls nur eine unvollkommene Oxydasereaktion, in anderen Fällen gaben mehr als 50% der fraglichen Zellen eine positive Oxydasereaktion.

Diesen von den angeführten Untersuchern als Myeloblastenleukämien gedeuteten Fällen glaube ich auch meine Beobachtung anreihen zu dürfen. Bei dieser Auffassung wäre das vorliegende Krankheitsbild also eine Myeloblastenleukämie, die zwei Besonderheiten zeigt: 1. eine besonders überstürzte Neubildung unreifer atypischer Zellen, 2. eine so starke Mitbeteiligung der Organe an der leukämischen Veränderung, wie wir eine solche auch bei der chronischen Leukämie sehen. Die Unterschiede zwischen dem pathologisch-anatomischen Bilde des vorliegenden Falles und dem für chronische Leukämie charakteristischen morphologischen Befunde können sämtlich auf die kürzere Krankheitsdauer zurückgeführt werden. Bei weniger stürmischem Verlaufe wäre eher die Ausbildung vollwertiger, auch Oxydase bildender Zellen zu erwarten gewesen. Auch die Milz hätte ja erst bei längerer Krankheitsdauer Zeit gehabt, zu der die chronische Leukämie kennzeichnenden Größe anzuwachsen.

Bei einem Vergleiche der morphologischen Befunde dieser 6 Fälle von Myeloblastenleukämie ergibt sich folgendes: Die einzelnen Fälle zeigen eine verschiedene Wucherungsstärke des myeloiden Gewebes und demgemäß einen verschiedenen Umfang der leukämischen Organherde, und zwar einen geringen in den Fällen 1—3, einen etwas größeren im Fall 4; noch beträchtlicher sind die leukämischen Organveränderungen im Fall 5 und am ausgedehntesten im Fall 6. Es ist bemerkenswert, daß entsprechend der gesteigerten Wucherungsstärke, also entsprechend einer beschleunigten, überstürzten Neubildung von Zellen mehr und mehr unreife, atypische Zellformen¹⁾ in den Organherden und im Blute auftreten: Im Fall 1—3 fanden sich typische Myeloblasten, im Fall 4 einzelne atypische Zellformen, im Fall 5 zahlreiche atypische Myeloblasten (nur ein Drittel der unreifen myeloischen Zellen zeigt eine posi-

¹⁾ Auch *Naegeli* findet „hochgradige Zellatypie“ bei besonders stürmisch verlaufenden Fällen.

tive Oxydasereaktion!); im Fall 6 war die Zellatypie am meisten ausgeprägt (nur 4% oxydase-positiv!). Es finden sich also in der Reihe dieser 6 Fälle verschiedene Abstufungen zwischen den beiden Extremen: einerseits Fälle mit geringer Wucherungsstärke, kleinen leukämischen Organherden und typischen Zellformen und andererseits die Fälle mit großer Wucherungsstärke, großen Organherden und atypischen Zellformen¹⁾. Es kann uns nicht überraschen, daß gerade bei stürmischer Zellwucherung mehr undifferenzierte atypische Zellformen auftreten. Die gleiche Erscheinung läßt sich ja auch in der Pathologie der Geschwülste verfolgen.

Für einen morphologischen Vergleich mit der chronischen Leukämie können natürlich nur solche Fälle von Myeloblastenleukämie in Betracht kommen, die eine außerordentlich große Wucherungsstärke haben, denn nur dann, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit sehr erhöht ist, können die leukämischen Organveränderungen trotz der 10–20fach kürzeren Krankheitsdauer der Myeloblastenleukämien annähernd an Umfang die die chronische Leukämie kennzeichnende große Ausdehnung erreichen.

Es zeigt sich nun in der Tat, daß solche Fälle (Fall 4–6) morphologisch der chronischen Leukämie sehr ähnlich sein können. In dem Bau der histologischen Gewebsveränderung der chronischen Leukämie und der Myeloblastenleukämie besteht überhaupt kein Unterschied; stets findet sich der gleiche Typus: Ausbreitung der leukämischen Herde zwischen den *atrophischen* Follikeln in den Lymphknoten und in der Milz, leukämische Zellansammlungen in der Leber sowohl *intra-* als *interacinos*. Der Unterschied zwischen dem Umfang der leukämischen Herde akut verlaufender Fälle und der Ausdehnung der leukämischen Herde chronischer Leukämien wird um so kleiner, je mehr die kurze Krankheitsdauer durch eine gesteigerte Wucherungsstärke ausgeglichen wird. Der bestehende Zellunterschied (unreife, undifferenzierte Zellen bei der akuten Myeloblastenleukämie, reifere Zellformen bei der chronischen Leukämie) fällt weg, wenn die Myeloblastenleukämie mit der chronischen Leukämie erst in derem nicht allzu selten gegen Ende auftretenden akuten Exazerbationsstadium verglichen wird, bei welchem bekanntlich gleichfalls ganz unausgereifte, atypische, manchmal sogar oxydase-negative Zellen in großer Menge auftreten können. *Morphologisch stehen sich also Myeloblastenleukämie und chronische Leukämie zweifellos sehr nahe.*

Je geringer die Wucherungsstärke und je kürzer der Verlauf einer Myeloblastenleukämie ist, desto geringer ist der zur Zeit des Todes erreichte Umfang der myeloischen Organveränderungen und desto mehr entfernt sich das morphologische Bild solcher Fälle von dem pathologisch-

¹⁾ Es wäre naheliegend, an diese Reihe auch die Fälle anzuschließen, welche eine besonders große Wachstumsstärke, nämlich geschwulstartiges Wachstum zeigen: die „Myelosarkomatosen“ *Sternbergs*.

anatomischen Befunde einer chronischen Leukämie. Diese Fälle mit geringerem Wucherungsdrang können einen ähnlichen histologischen Organbefund ergeben wie manche septische Infektionen, *unterscheiden sich* von diesen aber doch *stets durch einzelne Besonderheiten*, nämlich durch die viel eingreifendere Umgestaltung des Blutbildes und durch die Bildung von myeloischen Zellansammlungen an Stellen (Zunge, Speiseröhre, Schlund), welche sonst bei bakteriellen Infektionen frei von leukämischen Herden bleiben. Der Übergang von solchen Fällen mit geringen myeloischen Organveränderungen zu Fällen mit schon etwas ausgedehnterer myeloischer Infiltration (Fall 4) ist ein fließender. Bei den Infektionsleuko- und -myelocytosen dagegen erreichen die myeloischen Organherde niemals eine größere Ausdehnung. Es scheint demnach, daß zu der auslösenden Ursache, die vielleicht auch bei der Myeloblastenleukämie eine bakterielle sein könnte, doch noch ein *besonderer unbekannter* Umstand hinzutreten muß¹⁾, um das von der *gewöhnlichen myeloischen Reaktion auf bakterielle Infektionen abweichende* charakteristische Bild einer Myeloblastenleukämie zu erzeugen. Ob dieser unbekannte Umstand innerhalb oder außerhalb des Körpers zu suchen sei, mit anderen Worten, ob er in der Körperkonstitution oder in einer besonderen Beschaffenheit des Erregers liege, das bleibt noch eine offene Frage.

Zusammenfassung.

Typische Fälle von Myeloblastenleukämie unterscheiden sich durch das anatomische, hämatologische und klinische Gesamtbild so sehr von den Infektionsleukocytosen und -myelocytosen einerseits, von der chronischen Leukämie andererseits, daß es wohl berechtigt sein dürfte, die Myeloblastenleukämie auch weiterhin als *gesonderten Krankheitsbegriff* aufrecht zu erhalten. Es können demnach 3 Typen krankhafter Veränderungen des myeloischen Systems: 1. die Leukocytosen, 2. die Myeloblastenleukämie, 3. die chronische Leukämie voneinander unterschieden werden.

Eine andere Frage ist es, ob diese 3 Krankheitstypen ihrem Wesen nach grundverschiedene und daher stets scharf zu sondernde Veränderungen darstellen. Wenn wir von den ätiologischen Hypothesen absehen und uns an die morphologischen Unterscheidungsmerkmale halten, dann zeigt sich, daß eine derartige scharfe schablonenhafte Sonderung nicht durchführbar ist. Die Schwierigkeiten beginnen nämlich, sobald wir uns die Frage vorlegen, an welchen Stellen in der folgenden Reihe die Grenzlinien zwischen den 3 Krankheitstypen zu ziehen seien: Leukocytose — Myelocytose — Myelocytose mit Auftreten einzelner Myeloblasten im Blut („leukämoides Blutbild“) — Myeloblasten-

¹⁾ Herz nimmt „einganz besonderes Verhalten der hämatopoetischen Organe“ an.

leukämien mit geringen — größeren — ausgedehnten Organherden — protrahiert¹⁾ verlaufende Myeloblastenleukämien — subakute Leukämien — chronische Leukämien. Wenn man auch noch nicht im Sinne *Sternbergs* Leukocytosen, Myelocytosen und Myeloblastenleukämien pathogenetisch zusammenfassen will, so muß doch zugegeben werden, daß es schwer zu entscheiden ist, an welcher Stelle in dieser Reihe die Scheidewand aufzurichten sei, welche Fälle noch „prinzipiell“ den Leukocytosen²⁾ und welche den Myeloblastenleukämien beizuordnen seien. Aber ebenso ist es auch dann, wenn man nicht wie *Naegeli*, v. *Domarus* u. a. Myeloblastenleukämie und chronische Leukämie als zusammengehörig betrachtet, schwer anzugeben, wo die Grenzlinie zwischen beiden zu ziehen sei und es wird immer Grenzfälle geben (beispielsweise unser Fall 5), deren Zugehörigkeit zur akuten oder zur chronischen Leukämie fraglich bleibt.

Wir finden also zwar 3 verschiedene, scharf ausgeprägte Krankheitstypen, zwischen diesen aber, soweit sich das nach morphologischen Gesichtspunkten beurteilen läßt, mannigfache Übergänge. Die Myeloblastenleukämie nimmt also *morphologisch* eine *Mittelstellung* ein: Bei geringerer Wucherungsstärke zeigt sie mehr Ähnlichkeit mit dem anatomischen Befunde der Infektionsmyelocytosen, ohne jedoch diesen völlig gleichgestellt werden zu können, bei größerer Stärke der Wucherungsvorgänge dagegen tritt die Ähnlichkeit mit dem Bilde der Infektionsmyelocytose zurück und es ergibt sich ein der chronischen Leukämie vergleichbarer Organbefund. Mit dieser rein morphologischen Feststellung ist natürlich noch keineswegs gesagt, daß diese Krankheitsformen auch pathogenetisch zusammengehören.

Ein solcher Zusammenhang könnte sich vielleicht ergeben, wenn sich die Ansicht von *Lubarsch* als richtig erweist, „daß 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“. Bei dieser Auffassung könnten für die Leukämie ebenso wie für die Leukocytosen verschiedene Reize (infektiöse, toxische, alimentäre, innersekretorische) als Ursachen in Betracht kommen. Unerklärt bleibt es bei dieser Annahme, warum der gleiche Reiz sowohl zu einfachen Leukocytosen führen als im anderen Falle (bei Leukämien) auch hyperplastische Vorgänge auslösen könne.

Auch *Sternbergs* Infektionstheorie wäre nicht unvereinbar mit der Auffassung jener Untersucher, welche die Myeloblastenleukämie und

¹⁾ Die Höchstdauer der „akuten Leukämie“ wird von den Autoren verschieden ($1\frac{1}{2}$ —4 Monate) angegeben. (Literatur bei *Herzheimer*.)

²⁾ Die Art des klinischen Ausgangs kann für eine solche Entscheidung wohl nicht herangezogen werden. Die gleiche Ansicht vertritt auch *Sternberg* bei der Erörterung einer ähnlichen Frage: „Es geht überhaupt nicht an, die Abgrenzung eines Krankheitsbildes lediglich davon abhängig zu machen, ob der Prozeß in Heilung übergeht oder mit dem Tode endigt.“

chronische Leukämie als pathogenetisch zusammengehörig betrachten, da auch bei der chronischen Leukämie die Wirksamkeit einer infektiösen Schädigung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, im Gegenteil für eine solche manche Beweismittel angeführt worden sind (v. *Domarus*, v. *Decastello*, *Naegeli*, *Ellermann*).

Da wir über Annahmen und Theorien bezüglich der Pathogenese aber doch nicht hinauskommen können, solange die Ursachen aller dieser Veränderungen nicht bekannt sind, gehe ich nicht näher auf diese Gedankengänge ein, sondern begnüge mich mit der Feststellung, daß das morphologische Verhalten der Myeloblastenleukämie das Bestehen pathogenetischer Zusammenhänge sowohl mit den Leuko- und Myelocytosen als auch mit der chronischen Leukämie als *möglich* erscheinen läßt. Die Entscheidung, ob solche Zusammenhänge tatsächlich bestehen, läßt sich auf rein morphologischem Wege nicht erbringen und muß in der Schwebe bleiben, bis die Ätiologie dieser Krankheitsbilder aufgeklärt sein wird.

Literaturverzeichnis.

- Ahrens*, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1054. — *Alder*, Fol. haematol. **29**, 105. 1923. — *Arneth*, Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Jena 1904. — *Askanazy*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**, 1. 1894. — v. *Decastello*, Fol. haematol. **13**, 471. 1913. — v. *Decastello*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 402. — v. *Decastello* und *Kienboeck*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **11**, 377. 1907. — v. *Domarus*, Handbuch Kraus-Brugsch **8**, 343. 1920. — *Döhrer* und *Pappenheim*, Fol. haematol. **16**, 145. — *Dunn*, Quart. Journ. of med. **6**, 293. 1913. — *Ellermann*, Fol. haematol. **29**, 203. 1923. — *Fabian*, *Naegeli* und *Schatiloff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 436. 1907. — *Federmann*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **12**, 237. 1903. — *Flesch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 619. — *Grosch* und *Stone*, Journ. of the Americ. med. assoc. 1904, S. 1. — *Herzheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2506. — *Herz*, Handbuch Kraus-Brugsch **8**, 531. 1920. — *Hirschfeld*, Med. Klinik 1924, S. 247. — *Hirschfeld* und *Kothe*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1253. — *Isaac* und *Coblner*, Fol. haematol. **10**, 459. 1910. — v. *Jagič* und *Neukirch*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910, S. 874. — *Jochmann* und *Blühdorn*, Fol. haematol. **12**, 181. 1911. — *Kahn*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **9**, 258. 1911. — *Klieneberger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 2161. — *Kwasniewski*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **145**, 83. 1924. — *Lehndorff*, Handbuch Kraus-Brugsch **8**, 573. 1920. — *Lubarsch*, zit. nach *Catsaras* (Pathol. Inst., Berlin), Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 45. 1924. — *Meyer* und *Heineke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 435. 1907. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. 1923. — *Neumann*, Arch. f. Heilk. **11**, 1870. — *Opitz*, *Winternitz* und *Ghon*, Med. Klinik 1924, S. 164 u. 897. — *Pappenheim*, Fol. haematol. **9**, 143. 1910. — *Pappenheim* und *Hirschfeld*, Fol. haematol. **5**, 347. 1908. — *Parrisius* und *Heinberger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**, 335. 1924. — *Rist* und *Béclère*, Semaine méd. 1910, S. 143. — *Simmonds*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**, 418. 1904. — *Steffler*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 309. 1912. — *Sternberg*, C., Zeitschr. f. Heilk. 1904, S. 170 u. 201; Handbuch Lubarsch-Ostertag **9**, 2. 1905. — Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 475. — Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 162; Handbuch Krehl-Marchand **2**, 1913; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**, 75. 1916. — *Türk*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1085. — *Virchow*, Frorieps N. Notiz **36**, 151. 1845. — *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1**, 563. 1847.