

(Aus dem Pathologischen Institute des Städtischen Krankenhauses zu Wiesbaden.)

Über Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen besonders in der Haut.

Von

Gotthold Herxheimer.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 24. November 1924.)

Die vielumstrittene Frage der Entstehungsart der Herde bei den verschiedenen Formen der Myelosen und Lymphadenosen, besonders der leukämischen, kann auf Grund eines größeren Übersichtsmaterials, wie es z. B. aus dem Institut *E. Fränkels* noch jüngst *Brack* getan, oder auch an der Hand besonders eindringlicher Einzelfälle weiter ergründet werden. Unter diesem Gesichtspunkt scheint mir die Mitteilung eines Falles von „Myeloblastenleukämie“ von Belang, der einige Besonderheiten oder Seltenheiten bietet, auch abweichend von meinen früheren Mitteilungen über akute Leukämien.

Ein 64jähriger Mann weist im Nacken eine Eiterung auf, die, als Karbunkel angesprochen, aufgeschnitten wird, aber nicht heilt, sondern geschwulstartig wächst, oder wohl richtiger weiterwächst, weil es sich offenbar von vornherein nicht nur um einen Karbunkel handelte. Bald darauf entwickeln sich auch fast am ganzen übrigen Körper geschwulstartige Knoten.

Bei der Aufnahme ins Krankenhaus, etwa 5 Monate nach dem allerersten Beginn, stellte der Oberarzt unserer Hautabteilung, Herr Dr. *Gutmann*, folgendes fest: Im Nacken eine derbe höckrige Geschwulst von Kleinkindsfaustgröße (mit der Schnittnarbe in der Mitte); die Haut ist braunrot gefärbt und in breiter Ausdehnung mit der Geschwulst verlötet. Ferner bestehen flach vorragende Herde von Stecknadel- bis Pfennigstückgröße an Brust, Rücken, Bauch, Gliedmaßen, hier am stärksten an den Streckseiten, behaarter Kopfhaut, Hals, während das Gesicht, die Hände und Füße (und untersten Teile der Unterschenkel) allein ganz frei sind. Die Haut ist meist mit den Gebilden geradezu übersät; sie sind blaß- oder bräunlichrot. Bei seitlichem Druck besteht Schmerzempfindlichkeit. Auch bestehen zahlreiche Blutungen der Haut. Von den übrigen klinischen (Oberarzt Dr. *Géronne*) Befunden seien erwähnt: Vergroßerung der Leber und Milzschwellung.

Die Blutuntersuchung in der 1. Woche des Krankenhausaufenthaltes 6 mal ausgeführt, ergibt stets grundsätzlich ähnliche Bilder: zunächst 7300 später 11 000 bis 13 400 Gesamtleukozytenzahl; etwa 60—70% neutrophile Leukozyten; 2—3% Eosinophile; 4—15% Lymphocyten; vor allem aber einzelne typische

Myelocyten und besonders 14—27% Myeloblasten und Prämyelocyten, meist erstere, einige wenige kernhaltige rote Blutkörperchen.

Ein herausgeschnittener Hautknoten zeigte in gemeinsamer Untersuchung von Dr. Gutmann und mir eine verbreitete Wucherung großer Zellen, welche keine Granula enthielten und ihrem Kern und ganzem Verhalten nach als Myeloblasten gedeutet wurden. Stutzig machte nur, daß sie insgesamt keine Oxydasereaktion gaben; davon wird unten im Zusammenhang der histologischen Befunde die Rede sein. Trotzdem und trotz des nicht allzu hochgradigen Blutbefundes stellten wir die Diagnose auf myeloische, hauptsächlich Myeloblastenleukämie. Patient starb nach 14 täg. Krankenhausaufenthalte. Die letzte Blutuntersuchung, 1 Woche vor dem Tode, zeigte die Leukocyten auf 48% gefallen, dagegen die Myeloblasten auf 41% gestiegen; im Leichenblut betragen letztere sogar 50%. Bei der Leichenöffnung waren einzelne Lymphknoten leicht geschwollen, die Milz sehr groß aber ohne geschwulstartige Knoten. Die Leber zeigte nur einen etwa haselnußgroßen Knoten um einen großen Pfortaderast. Dagegen war der ganze Herzbeutel, ferner die Schilddrüse in eine graue geschwulstartige Masse von mächtiger Ausdehnung verwandelt, und ebenso, flach ausgebreitet, die ganze Innenfläche der Dura. Die Nieren und der Darm wiesen einzelne Knoten auf. Es besteht in der Femurdiaphyse rotes Knochenmark ohne Befund von Knoten oder dergleichen. Histologisch bestanden alle diese geschwulstartigen Bildungen aus ganz den gleichen Zellen wie die der Haut, aus Myeloblasten.

Der Fall bietet nun eine Reihe von Besonderheiten bzw. regt zur Verfolgung einiger Einzelfragen an. Zunächst der Sitz der Myeloblastenwucherungen. Hier ist die Haut in ihrer mächtigen Beteiligung hervorzuheben. Bei Lymphadenosen öfters zu beobachten, ist dies bei Myeloblastenleukämien äußerst selten. Diese Frage wird in einer Arbeit von Zurlhelle aus dem Jahre 1922 behandelt und die Fälle zusammengestellt. Danach scheint eine geschwulstartige Beteiligung der Haut nur in 8 Fällen, von denen aber einige durchaus unsicher sind, beobachtet zu sein; ferner bei etwa 9 Fällen von Chlorom, wobei aber nicht zu entscheiden ist, wie viele dieser meist älteren Fälle zur Chlorolymphadenose, wie viele zur Chloromyelose gehören. Unter den Fällen von Myeloblastenleukämie fand sich eine ähnliche Hautbeteiligung wie bei uns bisher wohl nur in den Fällen von Buschke-Hirschfeld, Schultze-Schnitter und Zurlhelle. Art der Ausbreitung und klinischer Befund der Hautbildungen unseres Falles stimmen fast völlig mit der Schilderung des Falles Hoffmann-Zurlhelle überein (abgesehen davon, daß die blaue Farbe der Herde bei uns nicht so hervortrat). Auch die Vermutung Zurlhelles, daß sich die Hautbildungen gerade in solchen Fällen finden, in denen die geschwulstartigen Herde der inneren Organe ausgebildet sind, belegt unser Fall besonders schön. Allerdings bestand die Hauterkrankung länger als in den anderen Fällen beobachtet, wie überhaupt der Fall langsamer verlief (meist in 1— $2\frac{1}{2}$ Monaten, bei uns in $5\frac{1}{2}$).

Auch die anderen geschwulstartigen Ansiedlungen unseres Falles sind seltener und etwas eigentümlich. In der Leber nur ein Geschwulst-

knoten, in der Niere wenige, in der Milz keine, dagegen Dura, Schilddrüse und Herzbeutel geradezu diffus geschwulstartig verändert. Solche etwas atypischen Sitze sind im Hinblick auf die Entstehung und Entwicklung bemerkenswert. Zumeist wird ja jetzt, worauf ich zurückkomme, örtliche Entstehung der leukämischen Herde angenommen, ein Wiedererwachen der Blutbildungstätigkeit embryonaler Zeit. Die Hauptsitze dieser Tätigkeit sind nun gerade in unserem Falle freier. Aber die Fähigkeit zur Blutbildung ist ja im embryonalen Leben zunächst wohl allen gefäßhaltigen Organen bzw. dem Mesenchym überhaupt eigen, wenn auch die Verteilung der Blutbildungstätigkeit auf die einzelnen Nichthauptorgane nicht in Einzelheiten bekannt zu sein scheint. Somit kann nunmehr auch in atypischem Überwiegen an allen möglichen Stellen ins Krankhafte gesteigert die Blutbildung wieder erscheinen. Darauf daß sich geradezu geschwulstartige Wucherungen finden, komme ich noch zurück.

Eine zweite Frage von Wichtigkeit betrifft die Ableitung der Zellen in histologischer Verfolgung. Hier erwiesen sich uns nun gerade die Hautpräparate, vor allem die von der im Leben herausgeschnittenen Haut, zur Verfolgung als besonders geeignet, und unter den Farbmethoden neben den *van Gieson*-, Hämatoxylin-Eosin-, Giemsa-färbungen ganz besonders die *Pappenheim-Unnasche Pyronin-Methylgrünfärbung*. Diese hat *Askanazy* nach der von ihm erkannten Basophilie des Protoplasmas junger Zellen ja mit gutem Recht schon frühzeitig für die Verfolgung von Blutbildern empfohlen. Hier traten die Myeloblasten durch das sehr stark rotgefärbte netz- bis körnchenartig angeordnete Protoplasma sehr scharf vor anderen Zellen hervor und ließen sich ganz besonders gut verfolgen bzw. ableiten. Daß sich die Zellen gerne um Schweißdrüsen, Talgdrüsen auch Haarfollikel ablagern, wie dies z. B. *Hoffmann-Zurhelle* und *Weils* als bezeichnend betonen (entsprechend der Anordnung um Gänge auch sonst) stimmt auch in unserem Falle, ebenso wie das von *Rolleston-Fox, Fabian, Zurhelle* hervorgehobene reihenweise infiltrierende Vordringen zwischen die Bindegewebsbündel der Cutis und des Papillarkörpers; aber viel mehr noch fiel, wie auch sonst von zahlreichen Untersuchern betont würde, und auch bei uns in anderen Organen aber eben ganz besonders an der Haut verfolgbar war, die Lagerung der kleinsten Zellnester um Capillaren und kleinste Gefäße auf. Die allerersten Anfänge in Gestalt ganz weniger Zellen mit typischem Bau traten hier deutlichst den Gefäßten folgend hervor, und alle „Übergänge“ der um diese Gefäßchen gelegenen Zellen zu jenen größeren Haufen. Die Bilder entsprachen fast völlig den von mir bei Lepra verfolgten und erinnerten außerordentlich an dieselben. Nur war eben naturgemäß die Art der entstehenden Zellen eine andere: dort die mit Fettfarbstoffen besonders schön erkennbaren

vakuolär-lipoiden Leprazellen, hier die vor allem mit der Pyronin-Methylgrünfärbung gut hervorgehobenen Myeloblasten. Dabei schien mir nur hier und da ein kleiner Unterschied zu bestehen insofern als manchmal unmittelbar um die Gefäße noch eine ganz schmale etwa einzellige Schicht gewöhnlicher adventitieller Zellen lag und dann erst die Myeloblasten. Alles spricht für ein Hervorgehen der Myeloblasten aus den adventitiellen Zellen. Aber auch noch ein anderes fiel auf, ganz ähnlich wie bei den Leprabildern, nämlich daß auch spindelförmige Zellen des Bindegewebes selbst — auch *Aschoff* rechnet ja „gewisse Bewohner des Bindegewebes“ zu den Retikuloendothelien im weiteren Sinne —, wenn auch viel vereinzelter als die Adventitiazellen, Myeloblasten zu bilden schienen. Bei aller Abneigung gegen solche „Übergangsbilder“ und bei aller Zurückhaltung morphologische Bilder als Zeitfolge zu erkennen, schien doch, wenn unmittelbar neben länglichen Zellen mit dunklem Kern abgerundete mit größerem, hellen, anders gebauten Kern und weit stärker rotgefärbtem netzartigem Protoplasma lagen, und Zwischenglieder aller Art hervortraten, ein derartiger Schluß fast unabweisbar. Wie dem aber auch sei, das Hervorgehen aus adventitiellen Zellen auf jeden Fall drängt sich in erster Linie auf. Und warum sollte, wenn Herkunft und Umbildung bei entzündlichen und spezifisch-entzündlichen Zellneubildungen heute gerade von diesen Zellen aus ziemlich allgemein anerkannt wird, dies hier bei der myeloischen Neubildung nicht ebensogut möglich sein, da es sich ja um eine Tätigkeit handelt, die den angenommenen Stammzellen jener Zellen, den Endothelien, wohl von Hause aus zukommt, wie dies seit den grundlegenden Untersuchungen von *M. B. Schmidt* zumeist anerkannt wird.

Wenn ich bisher von Myeloblasten sprach, so muß ich dies noch etwas begründen. Die Zellen zeigten in ihrem Gesamtbau dieses Aussehen. Kern wie Protoplasma der großen Zellen entsprachen völlig Myeloblasten. Daß es keine Myelocyten sind, zeigt die Tatsache, daß die Zellen in den Gewebswucherungen, nach *Giemsa-Schridde* gefärbt, keine Körnelungen aufweisen, während im selben Präparate z. B. von Knochenmark oder Milz Leukocyten bzw. Myelocyten schön gefärbte Granula erkennen ließen. Auch einer der besten Kenner dieser Zellformen, Herr Prof. *Nägeli*, dem Präparate des Falles vorlagen, hielt die Zellen für zweifellose Myeloblasten. Für seine Beurteilung des Falles bin ich ihm sehr dankbar. Auch der Blutbefund entsprach ja dieser Auffassung. Man könnte einwenden, es habe sich um eine Lymphadenose gehandelt, zu der nur — zum Schluß — eine myeloblastäre Reaktion hinzugekommen sei. Aber eine solche Auffassung ist kaum haltbar. Die geringe Beteiligung der Lymphknoten und das Verhalten der Milz, in der die Neubildung die Pulpa betrifft, wäh-

rend ihre Knötchen spärlich und klein geworden sind, spricht, wie manches andere, dagegen. Wir müssen an der Art der Veränderung als leukämischer Myelose (Myeloblastenleukämie) festhalten.

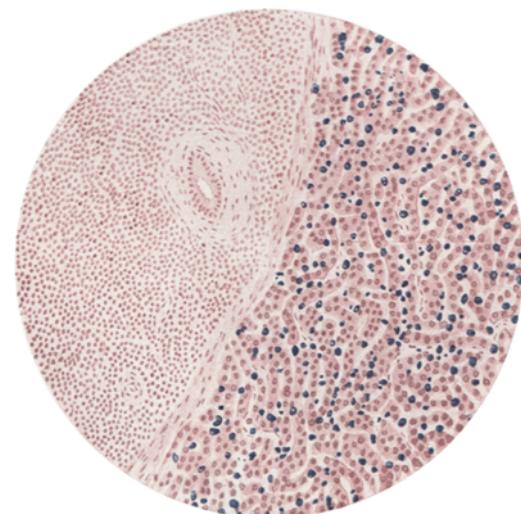
Obwohl also die Zellen offenbar Myeloblasten sind, habe ich dies, da ja die Unterscheidung von Lymphoblasten (großen Lymphozyten) morphologisch sehr schwer sein kann, — über die Oxydasereaktion s. u. — noch mit Zuhilfenahme zweier besonderer Methoden zu erhärten gesucht. Einmal indem ich die bekannte *Altmann-Schriddesche* Granulamethode an Schnitten, die von dem im Leben herausgenommenen Hautstück stammten, anwandte. Die von *Schriddesche* für Lymphocyten und Lymphoblasten beschriebenen Granula konnte ich in diesen Zellen nirgends wahrnehmen. Weiterhin schien es mir von besonderem Werte, ganz neue Angaben von *Ellermann*¹⁾ nachzuprüfen. Er stellte fest, daß der Mitosenwinkel für Erythroblasten, Lymphoblasten und Myeloblasten kennzeichnend verschieden sei und glaubt danach diese Zellarten unterscheiden zu können. Der Winkel für die Myeloblasten soll der bei weitem stumpfste sein und durchschnittlich etwa 69° (der für Lymphoblasten durchschnittlich nur 40°) betragen. Dies soll sich auch bei Vermehrung der Zellen bei Leukämien so verhalten, und somit hier zur Unterscheidung der Zellformen herangezogen werden können. Wir haben nun in einer größeren Reihe von Kernteilungsfiguren den Mitosenwinkel festgestellt, abgezeichnet und gemessen und denjenigen von 12 besonders deutlichen Mitosen mehrerer Präparate genauer zusammengestellt. Wir fanden dabei einen solchen von nie unter 55° , im höchsten Fall (2 mal) von 80° und im Durchschnitt von 66° . Dies — und auch die einzelnen gefundenen Zahlen — entsprechen den von *Ellermann* für Myeloblasten zusammengestellten fast völlig. Und vorausgesetzt daß die Zahlen in einer größeren Reihe von Fällen sich, für die verschiedenen Zellarten etwa gleichbleibend, im Sinne *Ellermanns* als brauchbares kennzeichnendes Unterscheidungsmerkmal erweisen, stimmen auch diese Feststellungen ganz damit überein, daß es sich in unserem Falle um Myeloblasten handelt.

Da war es nun besonders auffallend, daß jene Zellen in den Wucherungen keine Oxydasereaktion gaben. Dies fiel, wie erwähnt, zunächst schon an dem herausgeschnittenen Hautstückchen auf. In den mächtigen Herden in keiner Zelle Andeutung einer Oxydasereaktion, und doch war diese durchaus gelungen, denn einzelne in Capillaren gelegene Leukocyten und vor allem Myeloblasten gaben die Reaktion ausgezeichnet. Und ebenso war letzteres schon an den zu gleicher Zeit angestellten Blutausstrichpräparaten auch mit den Myeloblasten der Fall. Ganz die gleichen Verhältnisse traten nun bei den vom Sektions-

¹⁾ Det Kgl. Danske videnskab. selskab. Biologiske meddelelser III, 5. 1921.
Folia Laematal. Bd. 30. 1924.

material gewonnenen Präparaten hervor: in den Capillaren stark vermehrte große einkernige Zellen — Myeloblasten — mit ausgesprochener Oxydasereaktion, die geschwulstmäßig vordringend gewucherten Zellen überall stets ohne solche. Ganz besonders deutlich ist dies an Leberschnitten zu sehen (s. d. Abb). Die Capillaren sind, wie bei den myeloischen bzw. myeloblastischen Leukämieformen fast stets, sehr deutlich mit einer großen Zahl von Myeloblasten mit deutlichster Oxydasekörnelung erfüllt, unmittelbar daneben aber die eine große geschwulstartige Wucherung um einen großen Pfordaderast scharf abgesetzt ohne jede Oxydasereaktion ihrer Zellen. Und so fehlte letztere auch vollständig

in den geschwulstartigen Wucherungen in Epikard, Dura, Niere, Schilddrüse und den Hautwucherungen. Dagegen — und dies ist besonders zu betonen — in Knochenmark und Milz fanden sich sehr große Mengen von Zellen, weniger Myelocyten und Leukocyten, vor allem aber das Bild beherrschend Myeloblasten, und diese Zellen geben hier schönste Oxydasereaktion. Im Knochenmark lagen sie auch, was *Nägeli* als kennzeichnend für diese Leukämieformen bezeichnet,



Leber, Oxydasereaktion. Links: Geschwulstartige Neubildung, bestehend aus Myeloblasten ohne jede Andeutung einer Oxydasereaktion. Rechts: Lebergewebe, in den Kapillaren zahlreiche Myeloblasten mit Oxydasereaktion.

ganz gewöhnlich als ganze Nester zusammen. Die Zahl der Myeloblasten übertraf weit die hier gewöhnliche. Ebenso in der Milz. Dieser Gegensatz Myeloblasten in Blut, Knochenmark, Milz mit Oxydasereaktion, in den geschwulstartigen Wucherungen aller anderen Organe stets ohne jede Andeutung einer solchen, trat in unserem Falle gesetzmäßig scharf hervor, und gerade dies scheint mir besonders bemerkenswert an ihm.

Daß die Oxydasereaktion der Granulocytenreihe besonders der Myeloblasten launisch ausfallen oder fehlen kann, ist von Einzelfällen bekannt. In vielen Fällen von Myeloblastenleukämien geben ja in den Wucherungen (wie im Blut) nicht alle Zellen die Reaktion, wohl aber ihre große Mehrzahl. Das ist oft festgestellt und von mir in meinen früher untersuchten Myeloblastenleukämien auch beobachtet worden. Dies liegt

aber bei dem uns gegenwärtig beschäftigenden Fall ganz anders, gesetzmäßig verteilt. Keinerlei Übergangsbilder, sondern in Blut, Knochenmark, Milz stets Oxydasereaktion, in den herdförmigen Wucherungen nie. *Nägeli* schreibt nur kurz, daß die Oxydasereaktion wegen Fermentschwundes versagen kann. Auch *v. Jagiś* und *Neukirch* fassen in ihrem Falle das Versagen des Reaktionsausfalles als Schwund des Fermentes, als degenerative Erscheinung der Myeloblasten (auf Grund von Röntgenbestrahlung) auf. Es scheint mir nun bei der Gesetzmäßigkeit unseres Falles nicht der geringste Anhaltspunkt gegeben, einen Fermentschwund anzunehmen, sondern alles für ein Fehlen von vornherein, d. h. ein Nichtentstehen des Fermentes der Zellen an diesen Bildungsarten zu sprechen. Ein solcher Gesichtspunkt findet sich nur selten in der einschlägigen Literatur besprochen¹⁾. Und doch ist dies schon 1911 ausdrücklich von *Askanazy* beschrieben und hervorgehoben worden. Er stellt in seinen „Studien über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber“ ausdrücklich fest, daß er immer wieder bestätigen konnte, daß die bei der Oxydaserreaktion positiven Ausfall zeigenden Zellen fast ausschließlich im periportalen Gewebe und in der Blutbahn lagen, „während die eigentlichen Blutbildungsherde im Lebergewebe keine Oxydaserreaktion gaben“. Und *Askanazy* gibt auch die klare Erklärung, „daß es bei den Myeloblasten ein Stadium gibt, in welchen sie noch keine Oxydaserreaktion geben“. Er schreibt dann auch sehr gut: „Es ist ja auch verständlich, daß die spezifisch chemische Ausdifferenzierung der Myeloblasten eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und man nicht voraussetzen darf, daß dieses Element sogleich mit allen chemischen Talenten begabt zur Welt kommt.“ Ganz die gleiche Beobachtung in den örtlichen Wucherungen bei Leukämie, wie sie *Askanazy* bei der Blutbildung in der Leber so vorzüglich geschildert hat, war es denn auch, die mich hauptsächlich veranlaßte, diesen Fall für eine Mitteilung in der dem verehrten Forscher gewidmeten Festschrift zu wählen. Erwähnen möchte ich, daß im Falle *Zurhelle* zwar die Wucherungen der inneren Organe Oxydaserreaktion der meisten Zellen — die zumeist Myelocyten, nicht Myeloblasten waren — ergaben, daß aber an den

¹⁾ *Anmerkung bei der Korrektur:* Erst nachträglich sehe ich, daß *Hirschfeld* (Medizinische Klinik 1924, Nr. 8) jüngst ganz den gleichen Gedankengang ausgesprochen hat. Er betont, daß bei akuten Myeloblastenleukämien die Oxydaserreaktion auch in allen Myeloblasten negativ ausfallen kann (von Gesetzmäßigkeiten — Blut, Gewebe — wie in unserem Falle, sagt er nichts) und erklärt dies dadurch, daß die überstürzte Zellwucherung verhindert, daß dieser Reifezustand (den die Myeloblasten erreicht haben müssen, um die Reaktion zu geben) überhaupt eintritt. „Diese Vorstellung erscheint mir annehmbarer und natürlicher, als die Annahme eines Oxydaseschwundes.“

Die gleiche Ansicht vertritt *Katsunuma* in seinem gerade erschienenen Buche (*Intracelluläre Oxydation und Indophenolblausynthese*, Jena Fischer 1924).

Hautwucherungen auch auffiel, daß die in den Gefäßen gelegenen Zellen und nur in wenigen Herden auch Gruppen von Zellen unmittelbarer um Gefäße gelegen die Oxydasereaktion gaben, dagegen sonst alle übrigen Zellen der Wucherungen „nicht die Spur einer Reaktion“. Der Fall ist ja in dieser Hinsicht etwas lückenhaft, da besonders an den Blutausstrichen die Oxydasereaktion nicht vorgenommen wurde — und *Zurhelle* selbst hebt dies hervor —, immerhin erinnert dieser Befund an unseren Fall wenigstens als Übergang. Daß bei der ersten Untersuchung des Hautstückchens zu Lebzeiten des Kranken das Versagen der Reaktion zuerst stutzig machte, ist selbstverständlich, zumal ja auch das Blutbild zunächst nicht sehr kennzeichnend war. Trotzdem stellte ich alles zusammengenommen von vornherein die Diagnose auf Myeloblastenleukämie. *Zurhelle*, in dessen eigenem Falle die Diagnose zu Lebzeiten nicht gestellt wurde, ordnet in seiner mir damals unbekannten Arbeit die Hauptkennzeichen zusammen, auf Grund deren in Zukunft wohl eine Diagnose zu Lebzeiten möglich wäre und betont dabei auch für die Hautwucherungen die Oxydasereaktion wenigstens eines Teiles der großen Zellen. In unserem Falle erwies sich die trotz Versagens der Reaktion von uns gestellte Diagnose später bei der Leichenöffnung als richtig.

Ich erörterte diese Oxydasefrage etwas eingehender, weil unser Fall mir in dieser Richtung grundsätzlich wichtig erscheint. Wenn die Zellen des Knochenmarkes, der Milz, des Blutes einerseits sich zwar morphologisch den Zellen der geschwulstartigen Wucherungen völlig gleich, aber durch eine funktionelle Eigenschaft, eben die Oxydase, doch verschieden verhielten, so spricht dies entschieden für Unterschiedlichkeiten in der örtlichen Entstehung. Und dies scheint mir ein weiteres wichtiges unterstützendes Merkmal, die autochthone Abstammung der Herde im Gegensatz zu einer metastatischen oder einer Kolonisationsannahme zu vertreten. Gerade in dieser Hinsicht scheint mir mein Fall besonders hinweisend für eine örtliche selbständige Bildung der Myeloblastenwucherungen. Die andere mögliche Erklärung, daß etwa die Zellen, aus dem Knochenmark stammten und nun nach ihrer Ortseinlagerung bei ihrer Vermehrung ihr Ferment verloren hätten — gleichmäßig alle und ohne Ausnahme — erscheint mir gezwungener und unwahrscheinlich. Dazu kommen die geschilderten örtlichen Befunde der Ableitung von adventitiellen Zellen. Ganz offenbar bildete das Knochenmark in unserem Falle richtige Myeloblasten und gab sie an das Blut ab, und ebenso wohl auch die Milz (wobei ich aber auf die verwinkelte Frage, wie weit gerade die Milz an Ansammlung und evtl. Abbau, wie weit an Neubildung der Zellen beteiligt ist, nicht eingehen will). Die geschwulstartigen Herde der anderen Organe aber haben keine Zellen ans Blut abgegeben, denn oxydasefreie Myeloblasten

fanden sich in diesem nicht, ebensowenig wie im Knochenmark selbst; dagegen wucherten sie örtlich um so stärker. Hiermit soll natürlich nicht gesagt sein, daß ersteres nicht in anderen Fällen eintritt.

Diese Befunde sprechen nun aber nicht nur für eine selbständige Entstehung der Herde bei Leukämie (myeloischer Leukämie), sondern auch für eine gewisse gegenseitige Unabhängigkeit ihrer Bildung. Ich schließe mich also *Brack* an, der auch zu dem Ergebnis kommt, daß man nicht von einer Primärerkrankung des Knochenmarkes (bzw. bei Lymphadenosen der Lymphknoten) sprechen muß, von dem aus sekundäre Herde gesetzt werden, sondern den Begriff der „Systemerkrankung“ in den Vordergrund stellen soll. Aber die Unabhängigkeit kann eben sogar so weit gehen, daß im Knochenmark selbst andere, hier z. B. reifere Zellen gebildet werden als von dem Mesenchym (besonders adventitiellen und perikanalikulären Zellen) der anderen Organe, wie unser, in dieser Hinsicht wohl allerdings sehr seltener, Fall zeigt. Fälle, in denen das Knochenmark hauptsächlich myelocytär zusammengesetzt ist, das myeloblastische Blutbild dagegen von Myeloblastenbildung außerhalb des Knochenmarks abgeleitet werden muß, wie dies *Nägeli* erwähnt, verhalten sich ja in gewisser Beziehung umgekehrt, aber sprechen ebenso für eine derartige Unabhängigkeit der Bildungen. Und auch die seltenen Fälle, in denen bei Myeloblastenleukämie mit Organwucherungen das Knochenmark als Fettmark gefunden wird — *Nägeli* stellt derartige Fälle zusammen — sind von denselben Gesichtspunkten aus gut deutbar. Ähnlich andere Erscheinungen, die auf der gleichen Linie liegen. Diese Unabhängigkeit kann eine zahlenmäßige und zeitliche sein. In dieser Hinsicht erscheint es mir bemerkenswert, daß oft gerade in den Fällen mit geschwulstmäßigen Wucherungen in den inneren Organen (bzw. der Haut) lange Zeit nicht ein ausgesprochenes Bild der Leukämie, sondern ein subleukämisches besteht, daß oft die Gesamtzahl der Leukocyten gar nicht wesentlich vermehrt und auch die Zahlen der Myelocyten und Myeloblasten keine gesamtzahlenmäßig sehr hohen sind, z. B. in den Fällen *Zurhelles* wie in dem unseren, in letzterem trotz über 5 monatigen Bestehens der Hautveränderungen. Eben auch das Zeitliche ist auffallend; in den Fällen gerade mit solchen massenhaften geschwulstartigen Bildungen treten stärker erhöhte Myeloblastenzahlen öfters erst kurz vor dem Tode hervor.

Ist es da nicht gut möglich, daß in solchen Fällen die örtlichen geschwulstartigen Bildungen zeitlich älter sind, die Knochenmarks- (und Milz-) Überbildung reifer Myeloblasten erst später hinzutritt und so erst spät zur Ausbildung des eigentlichen myeloblastisch-leukämischen Blutbildes führt? Auch hier wäre vielleicht ein Gedanken-gang an die schon erwähnte *Askanazy*sche Arbeit anzuknüpfen. Den

Mangel der Oxydasereaktion in den Myeloblasten der Blutbildung in der Leber sieht er (neben Fehlen der Bildung *Charcot'scher Krystalle*) als einen Umstand an, der „uns verhindern sollte, ohne weiteres das blutbildende Knochenmark im extrauterinen Leben mit dem sog. myeloischen, also besser myeloiden Gewebe der Fötalleber zu identifizieren“. So sollen wir auch hier bei diesen Leukämieformen vielleicht gerade aus der von mir betonten Unabhängigkeit auch den Schluß ableiten, vorsichtig zu sein in der völligen Gleichsetzung der abweichenden Tätigkeit des Knochenmarkes mit den örtlichen Wucherungen chemisch (fermentativ) unreifer Myeloblasten, wird auch das ursächlich Bewirkende ein gemeinsames sein.

Dies leitet nun über zu einer Auffassung, die einem solchen Gedankengang in der Tat in mancher Hinsicht nahesteht, bzw. ihn noch weiterführt. Wir sind in der Darstellung und Bezeichnung des Falles als Myeloblastenleukämie der Auffassung der meisten Forscher gefolgt, wie sie z. B. in dem bekannten Werk von *Nägeli* vertreten wird. Aber bekanntlich hat *Sternberg* die Fälle mit besonders geschwulstartigen Wucherungen — und hierher gehört ja auch unser Fall — aus dem Gebiete der Leukämie ausgeschieden und als Leukosarkomatosen bezeichnet. Er, und vor allem *Paltau*, der dieselbe Meinung vertrat, betonen dabei auch das Zeitliche, daß es nämlich zunächst zu örtlichen geschwulstartigen Gewebswucherungen komme, und sich erst später die kennzeichnende Veränderung des Blutes einstelle. Man könnte daher daran denken, unseren Fall als Leukosarkomatose mit myeloischer Endreaktion im Sinne *Sternbergs* aufzufassen, wie *Sternberg* selbst und noch jüngst sein Schüler *Scherf* (sein Fall 4) manche Fälle erläutert haben. Aber dagegen spricht, daß ich eben (s. oben) jene Zellen, die die Gewebswucherungen darstellen, nicht als große lymphocytäre Zellen, sondern als — wenn auch noch oxydasefreie — Myeloblasten auffassen zu müssen glaube, ferner daß auch im Blute die in den „Leukosarkom“-Fällen *Sternbergs* von ihm sogenannten „Leukosarkomzellen“ (große mononucleäre Formen, nicht Myeloblasten), die sich auch im Falle *Scherf's* (52,32%) fanden, völlig fehlten, auch zu seiner Zeit, als die Myoblasten noch nicht sehr zahlreich waren. Auch fehlt eine gegen das Lebensende aufgetretene septische Erkrankung mit Fieber usw., mit der *Sternberg* die spätere Myeloblastenüberschwemmung des Blutes und überhaupt die sog. akute myeloische Leukämie erklären will. Ein „Karbunkel“ schien ja allerdings die Erkrankung einzuleiten. Aber ich habe auf Grund auch der Erkundigungen bei den behandelnden Ärzten, wenn auch ganz genaue Angaben nicht möglich waren, eigentlich keinen Zweifel, daß der Beginn des großen Knotens im Nacken damals schon bestand, und die Eiterung dazu kam, wie ja bei Leukämie so häufig und gerade an dieser Stelle bei dem Bestehen der Schwellung

leicht zu erklären. Aber der „Karbunkel“ heilte auf Aufschneiden hin als solcher ab, und dies liegt über 5 Monate zurück. Für eine septische Erkrankung sprach in dieser Zeit klinisch nicht das geringste mehr, und ebensowenig irgend etwas bei der Leichenöffnung. Auf Grund einer der letzten *Nägeli*schen Mitteilungen untersuchten wir auch das Blut eingehend auf Entartungsveränderungen der Kerne der Leukocyten und ihrer Vorstufen, wie sie bei septischen Erkrankungen gefunden werden, ohne aber solche irgendwie zu sehen.

Können wir also unseren Fall nicht als „Leukosarkomatose“ *Sternbergs* mit infektiös-myeloischer Reaktion ansehen, so käme dagegen die von *Sternberg* aufgestellte entsprechende Form der myeloischen Reihe mit geschwulstartigen Wucherungen, die von ihm sog. Myelosarkomatose, in Betracht, wie ähnlich auch *Pappenheim* eine myeloische Form der Leukosarkomatose anerkennt. Allerdings gibt *Sternberg* noch 1915 an, daß er derartige Fälle nur aus der Gruppe des sog. Chloroms beobachtet habe; zu letzterer gehören ja auch die im Schrifttum niedergelegten (s. oben) meisten Fälle mit starker Hautbeteiligung. Von der Chloromfarbe war in unserer Beobachtung keine Spur vorhanden, doch wäre dies kein ausschlaggebender Gegengrund, da ja nach ziemlich allgemeiner Auffassung die Grünfärbung keinem selbständigen Zustand oder krankhaften Vorgang entspricht, sondern mehr unbezeichnender Natur ist. Wir könnten also unseren Fall sehr gut im Sinne der *Sternbergschen* „Myelosarkomatose“ (vielleicht wäre besser von „myeloischer Leukosarkomatose“ zu sprechen, um auch die Leukämiekomponente zum Ausdruck zu bringen) auffassen. Auch hier wäre dann die von mir oben angenommene, auch zeitliche Unabhängigkeit der einzelnen myeloischen Wucherungen, ebenso wie sie *Sternberg* und *Pältauß* bei der „Leukosarkomatose“ betonen, gut verständlich. Es bleibt nur die alte Streitfrage, ob wir das Kennzeichen der atypischen geschwulstartigen Wucherung so scharf den ja auch sonst atypischen, wenn auch mehr hyperplastischen, Wucherungen der gewöhnlichen Leukämieformen entgegenstellen und dermaßen in den Vordergrund rücken wollen, um derartige „Leukosarkomatosen“ (lymphatischen oder myeloischen Charakters) im Sinne *Sternbergs* von der Leukämie abzutrennen. Ich habe mich früher gegen letzteres ausgesprochen, und ebenso zahlreiche andere Forscher. Daß aber die großzelligen, meist akuter verlaufenden Fälle gerade Wucherungen mit stärkerem Wachstum aufweisen, das ganz geschwulstartig ist, ist sicher richtig. Ebenso gebe ich *Sternberg* gerne zu, daß das bösartigere Wachstum nicht nur eine „Funktion der Zeitdauer“, womit ich es früher erklären zu können glaubte, ist, denn es findet sich auch bei langsamerem Verlauf, wofür *Sternberg* eine Reihe Fälle anführt, und wie auch vorliegender Fall zeigt. Ein eigener, wie *Nägeli* sagt,

„biologisch abweichender“ Typus dieser mit besonders geschwulstartigem Wachstum örtlicher Herde einhergehenden Fälle ist also anzuerkennen und ebenso das Verdienst *Sternbergs* dies scharf betont zu haben. Solange aber die Gründe für diese abweichende Wachstumsart unbekannt und wir überhaupt über die Entstehungsursachen der ganzen Erkrankungsgruppe völlig ununterrichtet sind, scheint es mir mehr eine subjektive Abgrenzungsfrage, ob wir diese Formen als eigenes Krankheitsbild aus dem Rahmen der Leukämien überhaupt herausnehmen oder sie den Leukämien (meist großzellig-lymphatischen bzw. myeloblastischen) als eigene Abteilung einordnen wollen. Da letzteres von den meisten Forschern geschieht, habe ich auch meinen Fall als Myeloblastenleukämie bezeichnet, erkenne aber gerne an, daß es durchaus möglich ist, auch an der Hand dieses eine Brücke zu der Auffassung *Sternbergs* zu schlagen.

Zusammenfassung: Überschauen wir den in mehrfacher Hinsicht eigenartig gestalteten Fall von Myeloblastenleukämie, so fällt die starke Beteiligung seltener ergriffener Organe, insbesondere der Haut, auf. Vor allem aber bietet er besonders gute Anhaltspunkte, die myeloischen Wucherungen als örtlich selbständige entstanden aufzufassen. Die örtlichen Wucherungsherde bestehen aus *Myeloblasten*, die keine Spur von Oxydasereaktion geben, offenbar weil sie bei der sehr starken Neubildung fermentarisch nicht ausgereift sind; in scharfem Gegensatz hierzu geben die Myeloblastenneubildungen des Knochenmarkes und der Milz, und ebenso die offenbar allein aus diesen ausgeschwemmten *Myeloblasten des Blutes*, gute Oxydasereaktion. Es ist daher große — offenbar auch zeitliche — Unabhängigkeit der Zellneubildungen voneinander anzunehmen. Dabei ist kein großer Unterschied, ob wir von Myeloblastenleukämie oder — im Sinne *Sternbergs* — von „Myelosarkomatose“ sprechen wollen.