

(Aus dem Institut für Geschwulstbehandlung und der propädeutischen chirurgischen Klinik der I. Moskauer Staatsuniversität. — Vorstand: Prof. P. A. Herzen.)

## Über aplastische Leukanämie.

Von

Professor S. M. Zypkin,  
Konsultant des Instituts und der Klinik.

(Eingegangen am 28. Juli 1925.)

Als *Leukanämie*, eines von v. Leube in die Hämatologie eingeführten Ausdrucks, werden gewöhnlich solche Fälle von Bluterkrankung bezeichnet, bei welchen das Blut Veränderungen darbietet, die teils für die perniziöse Anämie, teils für die Leukämie charakteristisch sind. Sämtliche veröffentlichten Fälle von Leukanämie können in zwei Kategorien eingeteilt werden. Zur ersten Kategorie gehören die Fälle, wo die Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ verändert ist, d. h. wo die Anzahl der Leukocyten die normalen Ziffern übersteigt. Hierher gehören die Fälle von *Hirschfeld*, *Luce*, *Mattirolo*, *Carducci*, *Masing*, *Inada* u. a. Die zweite Kategorie von Leukanämien setzt sich aus Fällen zusammen, wo bei der Norm gegenüber veränderten qualitativen Verhältnissen der Leukocyten ihre Gesamtzahl die Norm nicht übersteigt oder sogar ihr gegenüber herabgesetzt ist. Dieser Kategorie sind die Fälle von *Kerschensteiner*, *Weber*, *Bushnell* und *Hall*, *Margarete Levy*, v. *Leube*, *Hurter*, *Hynek* u. a. zuzuweisen.

Was die erste Kategorie von Leukanämien anlangt, so sind dies nichts weiter als Leukämien, von denen ein Teil zur lymphatischen, ein anderer hingegen zur myeloiden Leukämie zu rechnen ist. Die Fälle der zweiten Kategorie können mit gutem Grunde als Pseudoleukämiefälle betrachtet werden. Jedenfalls ist bei ihnen die Bezeichnung „*Pseudoleukanämie*“ besser angebracht als Leukanämie.

Über die Veränderungen seitens der Erythrocyten, welche in den erwähnten Fällen von Leukanämie und Pseudoleukanämie beobachtet wurden, ist zu sagen, daß sie durch die Hämolyse bedingt sind, die durch das gleiche Gift hervorgerufen wird, welchem die Veränderungen in der Zusammensetzung der farblosen Blutkörperchen ihre Entstehung verdanken. Der Ansicht, daß es sich in den in Rede stehenden Fällen um eine hämolytische Anämie handle, stellt *Luce* den Einwand entgegen,

es sei in keinem einzigen Falle von Leukanämie Siderosis in der Leber festgestellt worden. Dieser Einwand von *Luce* wird auf das nachdrücklichste durch die Fälle von *Hirschfeld*, *Inada* und *Masing* entkräftet, in denen in der Leber Hämosiderin in großer Menge nachgewiesen wurde. Man muß gestehen, daß die Benennung *Leukanämie*, gleichwohl, wie die Benennung *Pseudoleukanämie*, in den meisten Fällen ganz überflüssig ist, da doch die Pseudoleukämie und Leukämie überhaupt sehr häufig mit Anämie einherzugehen pflegen. Die Erythrocyten als Zellen mit einer verwickelten biologischen Organisation reagieren auf die Einwirkung pathogener Agenzien in gleicher Weise wie die spezifischen Zellen der parenchymatösen Organe mit Degeneration und folgenden Zerfall. Gelangt daher ins Blut ein schädigender Stoff, der Leukämie oder Pseudoleukämie bewirkt, so muß er in erster Reihe die Erythrocyten treffen, die infolge der Kompliziertheit ihrer Organisation in gleicher Weise wie die speziellen Zellen der parenchymatösen Organe für die Einwirkung eines Giftes am empfindlichsten sind.

Aus dem Gesagten erhellt, warum die Pseudoleukämie und Leukämie häufig mit Anämie einhergehen. Wenn wir jedoch auch Fälle von den erwähnten Erkrankungen mit einer normalen oder einer unbedeutend herabgesetzten Anzahl von Erythrocyten antreffen, so erklärt sich dies dadurch, daß die Erythrocytenverluste in den bezeichneten Fällen bis zu einem gewissen Zeitpunkte infolge der gesteigerten regeneratorschen Tätigkeit der erythroblastischen Apparate ersetzt werden.

Bezüglich des Hämosiderins ist zu sagen, daß seine Anwesenheit in der Leber zugunsten einer hämolytischen Anämie spricht. Sein Fehlen dagegen spricht keineswegs gegen letztere, wenn man in Betracht zieht, daß das beim Zerfall der roten Blutkörperchen freiwerdende Eisen nicht als totes Kapital liegen bleibt, sondern vom Organismus für Zwecke der Regeneration ausgenutzt wird. Infolgedessen ist anzunehmen, daß in ein und demselben Falle Perioden, wo die Leberzellen Hämosiderin enthalten, mit Perioden abwechseln, wo es dort nicht vorhanden ist, mit anderen Worten, wo es für die Bildung neuer Erythrocyten gänzlich aufgebraucht worden ist. Somit hängt der Befund von Hämosiderinkörnchen in den Organzellen überhaupt und in den Leberzellen im besonderen davon ab, in welcher von den erwähnten Perioden den Kranken der Tod ereilt hat.

Indessen sehen wir, daß viele geneigt sind, nach der Anwesenheit oder dem Fehlen von Hämosiderinkörnchen in den Leberzellen in jedem einzelnen Falle über die Natur der betreffenden Anämie zu urteilen. So schließt sich *Luce* auf Grund seiner Behauptung, daß bei der Leukanämie niemand Siderosis gefunden habe, der Anschauung von *Pappenheim* über das Wesen dieser Krankheit an. Nach *Pappenheims* Ansicht besteht die Leukanämie aus einer medullären Pseudoleukämie lymph-

adenoider oder myeloider Natur. Die sich nach *Pappenheim* bei dieser Erkrankung bildenden herdförmigen Veränderungen im Knochenmark sollen ebenso wie die metastatischen Knoten beim Carcinom und Sarkom in den anliegenden Bezirken des Knochenmarkgewebes eine Reizung verursachen, als deren Folge im Blute Myelocyten auftreten (Reizungsmyelocytose) sowie auch kernhaltige rote Blutkörperchen. Auf diesem Wege entsteht nach *Pappenheims* Meinung eine Anämie, die er als „myelophthisische“ bezeichnet, zum Unterschied von der hämolytischen Anämie.

Gegen die oben dargelegte Anschauung von *Pappenheim* hat mit vollem Recht *Hirschfeld* Einwendungen erhoben. Warum sollen, fragt vollkommen richtig *Hirschfeld*, nur umschriebene hyperplastische Herde im Knochenmark eine „Reizungsmyelocytose“ hervorrufen? Falls die ganze Ursache in einer mechanischen Reizung des Knochenmarkes enthalten ist, so müßten auch die diffusen Hyperplasien, wie sie z. B. bei der Leukämie statthaben, diese Erscheinung ebenso gut bewirken können. Gegen *Pappenheims* Ansicht spricht noch der Umstand, daß, wie *Hirschfeld* betont, circumscribte hyperplastische Herde in keinem einzigen der veröffentlichten Leukanämiefälle im Knochenmark beobachtet worden sind. Endlich, wenn die *Pappenheimsche* Annahme richtig wäre, so würde das hämatologische Bild der Leukanämie unbedingt bei multiplen Myelomen Platz greifen, bei denen in der Tat im Knochenmark umschriebene Bezirke von wucherndem Knochenmarksgewebe in Form von Neubildungen vorkommen. Indessen wird gerade bei dieser Krankheit nur eine sehr mäßige Anämie beobachtet, während die Leukocyten keine mehr oder minder wesentlichen Abweichungen von der Norm darbieten.

Der Hinweis *Pappenheims* auf die Veränderungen, die sich im Blute beim Auftreten metastatischer (carcinomatöser und sarkomatöser) Knoten im Knochenmark einstellen, ist ebenfalls nicht als besonders überzeugend anzusehen. Man darf vor allem nicht vergessen, daß diese metastatischen Knoten, wenn sie im Knochenmark auftreten, für letzteres ein fremdartiges Element bilden, das eben infolge seiner Fremdartigkeit eine Reizung in den den Knoten unmittelbar benachbarten Knochenmarksbezirken hervorzurufen vermag. Doch diese Erwägung trifft nicht auf die umschriebenen, aus Knochenmarkszellen bestehenden Wucherungen zu, die für das benachbarte Knochenmarksgewebe kein fremdes, sondern gleichartiges Element darstellen. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, daß wir bei Myelomen keine wesentlichen Veränderungen im Blut finden.

*Hirschfeld* hält die Anämie bei der Leukanämie für eine hämolytische, dabei nimmt er jedoch keine unmittelbare Hämolyse an, sondern glaubt, daß das bei dieser Krankheit lymphadenoid oder myeloid ver-

änderte Knochenmark Toxine bilde, die auch den Zerfall der Erythrocyten bewirken. Diese Ansicht, die bis zu einem gewissen Grade von *Pappenheim* geteilt wird, muß man wohl als sehr problematisch bezeichnen. Dagegen spricht mit aller Entschiedenheit der von mir beobachtete Fall von Leukanämie, welcher sehr überzeugend den *unmittelbaren* Charakter der Hämolyse bei dieser Krankheit beleuchtet.

Patient Alex. Bogossli., Buchhalter, 34 Jahre alt, kam am 19. 9. 1924 an die Klinik, klagte über große allgemeine Schwäche. Der aus Moskau gebürtige Kranke, verheiratet, Vater eines 9jährigen, vollständig gesunden Kindes. In der Familie keine Blutkrankheiten. Als Kind machte er Masern durch. Im Jahre 1917 Unterleibstypus. Lues verneint. Abusus in Baccho ebenfalls. Vor einigen Jahren bemerkte Patient einen unbedeutend vergrößerten Lymphknoten rechts am Unterkiefer. Im Jahre 1919 hatte er ein „Zahngeschwür“, worauf die Lymphknoten rechts und links unter dem Unterkiefer allmählich anzuschwellen begannen, später die Lymphknoten an beiden Ohren. Im Laufe eines Jahres erreichten diese Lymphknoten die bei der Aufnahme in die Klinik festgestellte Größe. Im Jahre 1921 bemerkte der Arzt, an welchen sich der Kranke wandte, auch bedeutende Schwellung der Leisten- und Achselknoten. Im Jahre 1923 wurde Patient in Jalta (Krim) mit subcutaner Arseneinspritzung behandelt. Nach dem Aufenthalt in Jalta fühlte sich Patient besser. Im Frühjahr 1924 trat allgemeine Schwäche auf, so daß der Kranke sich nur mit Mühe fortbewegen konnte. In letzter Zeit erhebliche Abmagerung, vollständiger Mangel an Eßlust, auffallende Blässe der Haut.

*Status praesens.* Sehr blasser Kranker mit gedunsenem Gesicht und starker Blässe der sichtbaren Schleimhäute. Am Halse, in der Regio submandibularis und parotidea beiderseits stark vergrößerte Lymphknotenpakete. Ebenso starke Schwellung der Leisten- und Achsellymphknoten. Unmittelbar unter der Haut sind in der Rippengegend einzelne bewegliche, etwas vergrößerte Drüsen zu tasten. Gaumenmandeln sehr vergrößert. Bedeutende allgemeine Schwäche. Patient steht vom Bett nicht auf. Zunge etwas belegt. Eßlust völlig fehlend. Keine dyspeptischen Erscheinungen. Stuhlgang täglich normal. *Leber* vergrößert, 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen in der rechten Mammillarlinie fühlbar, ebenso *Milz* in der linken Mammillarlinie 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Atemzüge 32. Über den *Lungen* normaler Klopfeschall. Zestreute trockene Rasselgeräusche. Linke *Herzgrenze* 1 Finger breit außerhalb der linken Mammillarlinie, rechte l. mediana. Puls 120, ungenügende Füllung. Über allen Klappen systolische Geräusche.

*Harn* nicht untersucht wegen des kurzen Aufenthaltes des Kranken in der Klinik.

Die *Blutuntersuchung* ergab 700 000 Erythrocyten, 18% Hb und 245 000 Leukocyten. Unter den Leukocyten: Pol. Neutroph. 4%, kl. Lymphocyten 78%, Mesolymphocyten 12%, große Lymphocyten 2%, Eosinophile 2%, Monocyten 2%. Anisocytose, geringfügige Poikilocytose. *Vollständiges Fehlen von kernhaltigen roten Blutkörperchen.*

*Krankheitsverlauf.* Der Kranke verweilte in der Klinik im ganzen 6 Tage. Am 6. Tage starb er infolge der rapid ansteigenden allgemeinen Schwäche.

*Temperatur* während des Aufenthaltes in der Klinik: 19. IX. 37,2°, 20. IX. 37—37,4°, 24. IX. 37,5°, 37,0°, 22. IX. 37,4°, 37,4°, 23. IX. 37,7°, 37,9° und 24. IX. 36,8°, 37,7°.

Die von H. E. Koritzky vorgenommene *Sektion* ergab folgendes:

Schlechter Ernährungszustand. Haut blaß, Fettgewebe schwach entwickelt. Halslymphknoten stark vergrößert, den Hals wie ein Halsband umgebend, vorne gleich unter dem Unterkiefer und in großer Menge, auch hinter den M-li sternocleidomastoidei. Die Knoten sind rund, hart, auf der Schnittfläche weiß. Gleichartige Lymphknoten in Achsel- und Leistengegend. Rechter *Brustfellraum* durch fibröse Stränge verodet.

*Lungen* blutarm und ödematös. Auf dem Brustfell punktförmige Blutungen. Bronchiallymphknoten beträchtlich vergrößert.

*Herz* vergrößert. Unter dem Epikard viele Fettablagerungen und punktförmige Blutungen. Herzwände etwas verdickt. Muskulatur schlaff. Unter dem Endokard gelbliche Streifen sichtbar.

Die *Aorta* ist glatt.

*Gaumenmandeln* hart, vergrößert bis Mittelpflaumengröße, auf der Schnittfläche weiß. *Speiseröhren-* und *Magenschleimhaut* sehr blutarm. Im Bereiche des Fundus in flachen Falten angehoben; auf ihrer Oberfläche recht reichlich punktförmige Blutungen sichtbar. Die Schleimhaut des Magens ist von einer großen Menge von Schleim bedeckt. *Darmschleimhaut* äußerst blutarm. Peyersche Haufen und Lymphknötchen vergrößert. *Bauchspeicheldrüse* ist blaß. Ihrem oberen Rande entlang, um ihren Kopf sowie am Gekröse des Dünndarms und im retroperitonealen Gewebe sind große Mengen verschiedentlich vergrößerter Lymphknoten.

*Milz* ist vergrößert ( $15 \times 9,5 \times 4$ ), von derber Konsistenz, im Schnitte grau-roter Farbe; zwei *Nebennitzen*: eine haselnußgroße, die andere wie ein Erbsenkorn.

*Leber* vergrößert. Gewicht 1690. Masse:  $19 \times 14 \times 27 \times 7$  cm. Der Rand ist scharf; Konsistenz fest. *Nieren* vergrößert und derb. Parenchym von rötlich-grauer Farbe. Rindenschicht schwer von der Marksicht zu unterscheiden. *Nebennieren* in den zentralen Abschnitten von grauer Farbe. *Schilddrüse* ist von normaler Größe, blaß, enthält viel Kolloid. *Knochenmark* der Röhrenknochen in den *Epiphysen* wie auch in den *Diaphysen* von gelber Farbe. Die Knochenmarkhöhle von Knochenbälkchen durchsetzt, so daß das Knochenmark nur mit einiger Mühe entnommen wird. Knochenmark des Brustbeins von dunkelroter Farbe, das der *Rippen* von rosagrauer Farbe.

*Mikroskopische Untersuchung.* Das Knochenmark des Brustbeins und der Rippen: Die Räume zwischen den Knochenbälkchen sind von Mark ausgefüllt, der stellt das Bild einer diffusen lymphadenoiden Metaplasie dar und besteht fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten. Alle übrigen Zellen des Knochenmarks fehlen vollständig. Nur hier und da kann man einzelne Riesenzellen sehen. Im Knochenmark der Rippen sieht man stellenweise in der Nähe der Knochenbälkchen Ablagerungen von *Hämosiderin*.

*Röhrenknochenmark* sowohl in *Epi-* wie *Diaphyse* ausschließlich aus *Fettmark* bestehend. Nur stellenweise unbedeutende Anhäufungen von Lymphocyten.

Die *Milz*. Das Bild einer stark ausgeprägten lymphadenoiden Hyperplasie. Die Pulpazellen sind fast vollständig durch Lymphocyten verdrängt. Deshalb sind die Umrisse der Lymphknötchen undeutlich. Sämtliche Äste der Milzarterie sind auf ihrer ganzen Ausdehnung von breiten Mänteln lymphadenoiden Gewebes umgeben. Im retikulären Bindegewebe sind an vielen Stellen kleine Ablagerungen von *Hämosiderin* zu sehen.

Die *Lymphknoten*. Zur Untersuchung wurden sechs aus verschiedenen Stellen entnommen. Die Struktur war in allen Drüsen verwischt. Alle stellen eine strukturlose Masse dar, welche vorwiegend aus kleinen Lymphocyten gebildet wird. Keimzentren sind nirgends zu finden. Es ist nicht nur unmöglich, die Follikel von den Sinus zu unterscheiden, sondern auch die Kapsel und Trabekel sind so

durch Lymphocyten infiltriert, daß ihre Umrisse meistens nur mit Mühe entdeckt werden können. Die an die Lymphknoten angrenzenden Bezirke von Fettgewebe sind gleichfalls so stark durch Lymphocyten infiltriert, daß sie fast unmerkbar ineinander übergehen und es infolgedessen nicht möglich ist, die Grenze zwischen ihnen und dem umgebendem Gewebe festzustellen. Hier und da sind an den Stellen, die ihrer Lage nach den Sinus entsprechen, kleine Ablagerungen von Hämosiderin zerstreut. Gaumenmandeln zeigen das gleiche Bild wie die oben beschriebenen Lymphknoten.

*Die Leber.* Die Glissonsche Kapsel ist in ihrer ganzen Ausdehnung verdickt und dicht durch Lymphocyten infiltriert (Lymphome). Dabei ist das die Lymphocyten tragende faserige Bindegewebsstroma an vielen Stellen hyalinisiert. In den Lebercapillaren ist die Zahl der Lymphocyten meistens vermehrt; die letzteren stellen hier und da größere scharf umrissene Anhäufungen dar. An diesen Stellen sind die Leberzellen stark zusammengedrückt. Sie sind überall beträchtlich verändert. Erstens zeigen sie fast alle starke Hämosiderinspeicherung; zweitens zeigen die meistens besonders im Läppchenzentrum starke Lipoidablagerung (Färbung mit Sudan). Stellenweise lassen sich auch Herde vollständiger Nekrose wahrnehmen.

*Die Nieren.* Parenchymatöse und fettige Entartung mit Vorwiegen der ersteren in der Rindenschicht und der letzteren im Epithel der Tubuli recti. Überall geringe Anhäufungen von Lymphocyten in den Blutgefäßen.

*Das Herz.* Diffuse fettige Entartung der Muskelfasern. Die Querstreifung ist meistens verwischt. In den Capillaren überall geringe Anhäufungen von Lymphocyten.

*Die Lungen.* Die Capillaren enthalten so viel Lymphocyten, daß die Wände der Alveolen nur aus ihnen zu bestehen scheinen. Stellenweise sind im Interstitium der Lungen sowie in der Pleura kleinere Lymphome wahrnehmbar.

*Bauchspeicheldrüse o. B.* Am Magen chronische Entzündung, die sich in Bildung von Herden von grob faserigem Bindegewebe äußert. Stellenweise rundzellige Infiltration und überhaupt Verdickung des bindegewebigen Stromas in vielen Bezirken der Schleimhaut.

*Dünndarm.* Die Struktur ist vollständig erhalten. Lymphknötchen stark vergrößert mit unregelmäßigen Umrisen, von der Submucosa bis zur Muscularis propria und in die Schleimhaut selbst, stellenweise bis an die Epitheloberfläche reichend.

*Dickdarm.* Ungefähr dieselben Veränderungen wie am Dünndarm, jedoch bedeutend weniger ausgeprägt.

*Nebennieren.* In der peripheren Schicht der Nebennieren sind fast gar keine Veränderungen zu beobachten. Die Zellen bewahren ihr gewöhnliches Aussehen und enthalten normale Lipoidmengen. Die Capillaren der peripheren Schicht der Nebennieren sind meistens leer. Nur stellenweise sind kleine Häufchen von Lymphocyten anzutreffen. In der Richtung zur Zona reticularis wächst die Lymphocytenzahl in den Capillaren allmählich an. An der Grenze der Zona fasciculata und reticularis sowie in der Zona reticularis selbst, sind die Gefäße stellenweise von Lymphocyten vollgestopft. Hier läßt sich auch die Anwesenheit von wirklichen Lymphonen beobachten, welche besondere Größe in der Markschiebt erreichen; von diesen brechen manche in die Rindenschicht durch, erreichen die Kapsel und dehnen sich in ihr weiter aus.

*Schilddrüse und Prostata o. B.*

*Groß- und Kleinhirn.* Erscheinungen von mäßigem Ödem. Die Gefäße der weichen Hirnhaut und des Gehirns prall mit Lymphocyten gefüllt.

Der beschriebene Fall bietet, soweit es das hämatologische Bild anbelangt, eine völlige Kombination von *perniziöser Anämie* und *lymphatischer Leukämie*. Einerseits haben wir hier stark ausgeprägte Anämie mit erhöhtem Färbeindex, andererseits wiederum *absolute* und *relative* Lymphämie. Der gemischte Charakter des Falles tritt noch auffallender bei der Deutung der pathologisch-anatomischen Veränderungen zutage. So konnten wir neben einer allgemeinen Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes, welches sich in Form von allgemeiner Schwellung der Lymphknoten, von lymphadenoider Metaplasie der Milz und in der Bildung von Lymphomen in verschiedenen Organen (Leber, Nebennieren, Darm u. a.) äußerte, folgendes feststellen: 1. Bedeutende *fettige Degeneration der Leber, des Herzens und der Nieren*, 2. *Ablagerung von Hämosiderin in Milz, Lymphknoten und besonders große Anhäufungen davon in den Leberzellen und schließlich* 3. *stark ausgeprägte interstitielle Veränderungen in der Schleimhaut des Magens*.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe erwies folglich Veränderungen, die für die lymphatische Leukämie charakteristisch sind, und gleichzeitig solche Veränderungen, welche das der perniziösen Anämie eigene pathologisch-anatomische Bild vollständig erschöpfen. Das Interesse unseres Falles ist nicht darauf beschränkt, daß in ihm beide Krankheiten so ausdrücklich vertreten sind, wie von hämatologischer, so auch von pathologisch-anatomischer Seite. Er trägt auch noch die Besonderheit, daß er in sich die Kombination von Leukämie mit der *aplastischen* Form von perniziöser Anämie verkörpert.

Oben erwähnten wir schon, daß das Knochenmark wie der Epiphysen, so auch der Diaphysen der Röhrenknochen sich als reines *Fettmark* erwies. Dieser Umstand ist von überaus wichtiger Bedeutung, da er *Pappenheims* Behauptung widerspricht, daß die Leukämie durch Herdveränderungen im Knochenmark bedingt sei, welche eine Reizung der anliegenden Bezirke des Knochenmarksgewebes ausüben, was zu einem Erscheinen im Blute von Erythroblasten und einer „Reizungsmyelocytose“ führen sollte. Andererseits spricht die Anwesenheit von *Hämosiderin* in unserem Falle sehr überzeugend gegen die andere Vermutung *Pappenheims*, und zwar, daß wir es bei der Leukanämie mit einer „*myelophthisischen*“ Anämie zu tun hätten. Die erwähnte *Hämosiderose* zeugt entschieden von dem *hämolytischen* Charakter dieser Anämie.

Das in unserem Falle vorgefundene aplastische Knochenmark der Röhrenknochen spricht auch gegen *Hirschfeld*, der eine *direkte* Hämolyse bei der Leukanämie nicht zuläßt und vermutet, daß die Hämolyse bei dieser Krankheitsform durch Toxine hervorgerufen werde, welche das hyperplasierte Knochenmark bildet. Die Leukämie und Pseudo-leukämie werden, wie bekannt, sehr oft von Anämie begleitet, welche

sich gewöhnlich in schwer und akut verlaufenden Fällen dieser Krankheitsformen ausbildet. Das bei diesen Formen im Blute zirkulierende Gift trifft an erster Stelle die roten Blutkörperchen, ruft in ihnen *degenerative* Veränderungen hervor, welche zu ihrem Zerfall führen. An zweiter Stelle geschieht die Schädigung des Parenchyms der blutbildenden Organe und insbesondere des Knochenmarks in Form einer *Hyperplasie*. Dabei werden in diesen Wucherungsprozeß sowohl die farblosen als auch die hämoglobinhaltigen Zellen des Parenchyms hineingezogen. Die besondere Eigenschaft der Pseudoleukämie und Leukämie besteht darin, daß bei diesen Erkrankungen die Wucherung der Parenchymzellen in den blutbildenden Organen von *Entdifferenzierung* resp. *Embryonalisation* begleitet wird; die Entdifferenzierung tritt aber erst in einer bestimmten Tiefe des Wucherungsvorgangs auf. Es muß betont werden, daß diese Tiefe für die farblosen und hämoglobinhaltigen Zellen ungleich ist, und zwar liegt die Grenze, nach welcher die Embryonalisation der Normalblasten beginnt, tiefer als die der farblosen Zellen. Dank diesem Umstande ist das leichte Zustandekommen solch einer Verbindung denkbar, bei welcher das Gift von einer bestimmten Stärke genügend ist, um eine Embryonalisation der farblosen Gebilde hervorzurufen, dabei aber ungenügend für die Embryonalisation der wuchernden Normoblasten. In solchen Fällen ist das Ergebnis der Hämolyse natürlicherweise verwischt. Die Anämie tritt in diesen Fällen nicht auf. Sie kommt erst dann zum Vorschein, wenn beim ständigen Anwachsen der Kraft des Giftes der Embryonalisationsvorgang von den farblosen Zellen des Knochenmarks auf seine erythroblastischen Elemente übergreift. Dadurch werden diese letzteren der Fähigkeit beraubt, zu normalen Normoblasten heranzureifen. Als Ergebnis des Entdifferenzierungsprozesses entstehen Erythroblasten mit schärfer ausgesprochenem embryonalem Charakter, und es kann sogar bis zur Bildung der farblosen Stammformen der Erythroblasten kommen (*Erythrogonie Pappenheims*).

Folglich ist die Pathogenese der Anämie, welche die Pseudoleukämie und Leukämie begleitet, so eng mit der Pathogenese der genannten klinischen Formen verknüpft, daß jeder Anlaß für die Ausscheidung einer besonderen selbständigen klinischen Form unter dem Namen *Leukanämie* oder *Pseudoleukanämie* haltlos ist.

Zu Beginn dieser Abhandlung wiesen wir bereits darauf hin, daß wir es in den meisten mitgeteilten Fällen von Leukanämie entweder mit Leukämie oder mit Pseudoleukämie zu tun haben. Unser Fall trägt einige Sonderheiten, welche wir unterstreichen zu müssen glauben. In diesem Falle tritt die Verbindung von Anämie und Leukämie wie hämatologisch, so auch pathologisch-anatomisch, besonders deutlich zutage; dabei ist die Pathogenese der erwähnten



Anämie eine etwas andere, als oben geschildert wurde. Leider konnte uns der Kranke nicht Auskunft über seinen Blutbestand während des ganzen Krankheitsverlaufes geben, was uns die Möglichkeit gegeben hätte, den ganzen Entwicklungsvorgang des krankhaften Vorganges nach dem hämatologischen Bilde bis zu seinen Anfängen zu verfolgen. Vermutlich begann die Krankheit bei unserem Patienten nicht als Anämie, sondern als chronische lymphatische Leukämie. Dabei wies die Erythrocytenzahl am Anfang der Krankheit wahrscheinlich keine besonderen Abweichungen von der Norm auf. Ebenfalls dünkt uns sehr wahrscheinlich, daß die Anämie erst allmählich hinzutrat, wie sie gewöhnlich die Pseudoleukämie bzw. Leukämie bei deren mehr minder langer Dauer begleitet und durch die Entdifferenzierung der im Knochenmark sich vermehrenden Normoblasten hervorgerufen wird. Jedoch erreicht solch eine Anämie beim chronischen Krankheitsverlauf niemals solch einen Grad, wie wir ihn bei der Aufnahme unseres Kranken in die Klinik feststellten. Offenbar hat der *aplastische* Zustand des Knochenmarks die Erythropoese schwer beeinträchtigt, und zur ursprünglich *hämolytischen* Anämie gesellte sich auf diese Weise Anämie von *aregeneratorischem* Typus. Als Endergebnis dieser und jener entstand nun eine perniziöse hämatologische und pathologisch-anatomisch nachweisbare Anämie. Wenn dem so ist, so ist an unserem Falle wohl nicht ohne Grund der Name *Leukanämie* anwendbar, und er muß als Fall von *aplastischer Leukanämie* betrachtet werden.

Nun drängt sich die Frage auf, wodurch überhaupt der *aplastische* Prozeß im Knochenmark bedingt wird und in unserem Falle insbesondere. Es lassen sich nicht selten Fälle von lymphatischer Leukämie beobachten, wo das Fettmark der Diaphysen der Röhrenknochen in ganzer Ausdehnung erhalten ist, d. h. wo es nicht der lymphadenoiden Umwandlung anheimfiel. Dies ist dadurch erklärlich, daß in den genannten Fällen der Vorgang der lymphadenoiden Metaplasie noch nicht solch eine Entwicklung erreicht hat, um sich auf das Knochenmark der Diaphysen der erwähnten Knochen zu erstrecken.

In unserem Falle ist solch eine Erklärung nun keineswegs am Platze. Wir dürfen nicht außer acht lassen, daß in unserem Falle das Fettmark nicht nur die Diaphysen, sondern auch die *Epiphysen* der Röhrenknochen füllte. Wir sehen also hier einen *aktiven* Vorgang von Verwandlung des vorgebildeten lymphoiden — vielleicht sogar lymphadenoid veränderten — Knochenmarks in *Fettmark*. Es ist leicht möglich, daß das Knochenmark in den Diaphysen der Röhrenknochen in Anbetracht der sehr langen Krankheitsdauer (6 Jahre) Zeit hatte, einer mehr oder weniger diffusen lymphadenoiden Verwandlung anheimzufallen, und daß dieses Mark dann späterhin, gleich dem in den Epiphysen, von Fettmark verdrängt wurde.

Die Umwandlung des lymphoiden (roten) Knochenmarks in fettiges (gelbes) bildet nach unserer Überzeugung das abschließende Glied einer ganzen Reihe von Erscheinungen, welche in der Entwicklung des pathologischen Vorganges aufeinanderfolgen.

Das Befallen verschiedener Zellsysteme im Organismus unter dem Einflusse der im Blute umlaufenden Gifte geschieht in gesetzmäßiger Aufeinanderfolge, welche durch den biologischen Wert der betreffenden Zellen bestimmt wird. Durch den Komplizitätsgrad der biologischen Organisation der Zelle wird nicht nur die Form ihrer Reaktion auf die erwähnten Gifte bestimmt, sondern auch der Grad ihrer Empfindlichkeit gegenüber diesen Giften, d. h. der *Zeitpunkt* der Affektion. Je verwickelter die Organisation der Zelle ist, um so mehr ist sie geneigt, durch *Degeneration* auf infektiöse und toxische Schädlichkeiten jeder Art zu reagieren, und um so größere Empfindlichkeit zeigt sie gegenüber diesen reizauslösenden Stoffen. Je einfacher die Zelle in ihrer Funktion und ihrem chemischen Bestande ist, um so klarer tritt ihre Neigung zur *hyperplastischen* Reaktion hervor, und umso weniger empfindlich ist sie.

Folglich bilden die *speziellen* Parenchymzellen der Organe und ihre Stromazellen in bezug auf ihre biologische Organisation zwei extreme Typen (höhere und niedere). Die ersteren antworten mit *Degeneration*, die letzteren mit *Hyperplasie*. Die Mitte zwischen ihnen nehmen die speziellen Zellen der blutbildenden Organe ein. Diese Zellen reagieren meistens auf Reize mit *Hyperplasie*. Einerseits stehen sie unter den spezifischen Zellen anderer Organe, weil sie eine Reaktion auf Gifte aufweisen, die elementaren Zellen eigen ist. Andererseits stehen sie höher als die Stromazellen, insofern sie *parenchymatöse* resp. spezifische Zellen sind, deren Funktion viel verwickelter als diejenige der Bindegewebszellen ist.

Wenn wir nun die dargelegten Erwägungen in Betracht ziehen, so fällt es nicht schwer, zu begreifen, daß von dem ins Blut eingedrungenen Gifte an *erster* Stelle die speziellen Zellen der parenchymatösen Organe betroffen werden (1. Stadium *Degeneration*), daraufhin die speziellen Zellen der blutbildenden Organe (2. Stadium *Hyperplasie*) und endlich an *dritter* Stelle leidet das bindegewebige Stroma der Organe, welches dabei auch stets *hyperplastisch* wird (3. Stadium).

Nach dem dargestellten Schema, welches wir *pathologische Trias* nennen, verlaufen auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche bei den Blutkrankheiten stattfinden. Sämtliche uns bekannten Blutkrankheiten entwickeln sich unter dem Einflusse der im Blute kreisenden toxischen Stoffe, welche an erster Stelle die speziellen Zellen des Blutes schädigen, als welche wir die Erythrocyten ansehen. Letztere verfallen dabei verschiedenen degenerativen Veränderungen, welche zu

ihrem Zerfall führen. Darauf findet eine Wucherung des Parenchyms der blutbildenden Organe statt, d. h. es tritt das zweite Stadium der Trias ein. Jedoch hat dieses Stadium bei den Blutkrankheiten seine Besonderheiten. Dank der bedeutenden und fortschreitend ansteigenden Kraft des Giftes geschieht die Wucherung der speziellen Zellen der blutbildenden Organe nicht in dem mäßigen Zeitmaß, das den neugebildeten Teilen die Möglichkeit bietet, bis an den Zustand der ursprünglichen Mutterzellen heranzureifen, und dadurch in den hyperplasierten blutbildenden Organen den normalen biologisch-histologischen Typus der Parenchymzellen erwähnter Organe erhält. Die Wucherung des Parenchyms der blutbildenden Organe bei den Blutkrankheiten ist wegen der angeführten Eigentümlichkeit ihrer ursächlichen Einflüsse stets von *Entdifferenzierung* resp. Embryonalisation der wuchernden Gebilde begleitet. Derselbe Unterschied zwischen Blutkrankheiten und gewöhnlichen Infektionskrankheiten ist a priori in bezug auf das dritte Stadium der pathologischen Trias zu erwarten, d. h. wir haben vollen Grund, das Vorkommen solcher Bluterkrankungen vorauszusetzen, denen eine Embryonalisation des *Stromas* der blutbildenden Organe zugrunde liege. Zu diesen Erkrankungen muß *Morbus Hodgkini* gerechnet werden\*).

In den meisten Fällen von Blutkrankheiten, welchen eine Embryonalisation des Parenchyms der blutbildenden Organe zugrunde liegt, wenn das dritte Stadium der Trias erreicht wird, d. h. die Hyperplasie des Stromas der erwähnten Organe, so behält letzteres seinen differenzierten Bau, resp. es handelt sich um Wucherung des fibrösen Bindegewebes. In der Literatur sind Fälle von Leukämie bekannt mit auffallenden fibrösen Veränderungen des Knochenmarks. So war im Falle von *Eichhorst* in der Milz eine ungemein reiche Wucherung von trabekulärem Bindegewebe vorhanden, während das Knochenmark von überaus breiten und festen Bindegewebssträngen durchzogen war.

Zu den Bluterkrankungen, welche von mehr oder weniger ausgeprägten interstitiellen Veränderungen der blutbildenden Organe gefolgt sind, müssen auch *Morbus Banti* und die *fibröse* Form der *Lymphosarkomatose* gezählt werden.

Folglich kann das Knochenmark, gleich den übrigen Organen, unter dem Einflusse toxischer und infektiöser Einflüsse *interstitiellen* Veränderungen anheimfallen. Während jedoch in fast allen Organen der interstitielle Prozeß sich in Form von Wucherung des *fasrigen* Bindegewebes äußert, zeichnet sich im Knochenmark dieser Prozeß durch eine bestimmte Vielartigkeit aus. Hier beschränken sich die inter-

\*) Darüber wird genauer erörtert in meinem Artikel „Pseudoleukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose und ihre gegenseitigen Beziehungen“, welcher in diesem Jahre in den *Folia haematologica* erscheinen wird.

stitiellen Veränderungen nicht ausschließlich auf das faserige Bindegewebe, sondern auch sonstige Bindegewebsarten nehmen an diesem Prozeß teil. So treffen wir mitunter außer rein fibrösem Knochenmark auch noch schleimiges Mark an. Weiterhin sind in der Literatur nicht wenig Fälle von Leukämie und Pseudoleukämie verzeichnet, welche mit Osteosklerose einhergingen, wobei der Markraum von einem mehr oder minder feinem Netz von Knochenbälkchen durchsetzt war. Kurzum, im Knochenmark stellen sämtliche Arten von Bindegewebe ein Material für den interstitiellen Prozeß dar. Deshalb ist die Annahme berechtigt, daß auch das Fettgewebe als eine der Bindegewebsarten in diesem Sinne keine Ausnahme macht, und daß der Verwandlungsprozeß des lymphoiden Knochenmarks in Fettmark als *interstitielles Äquivalent* aufzufassen ist.

An der Entwicklung der interstitiellen Veränderungen im Knochenmark können entweder eine bestimmte Art von Bindegewebe oder mehrere Arten desselben gleichzeitig beteiligt sein. In letzterem Falle sind verschiedene Kombinationen zu beobachten. In unserem Falle z. B. war neben dem Fettmarke ein Durchdringen des Markraumes von einem Netze von Knochenbälkchen bemerkbar. Hier äußerte sich also der interstitielle Prozeß im Knochenmark in Form von Wucherung von *zwei* Bindegewebsarten (Knochen- und Fettgewebe). Manchmal treffen wir ein *fibrös-fettiges* Mark oder ein *schleimig-fettiges* oder schließlich eine *Osteosklerose* neben der fibrösen Verwandlung des Knochenmarks. Bei allen erwähnten Kombinationen ist die Möglichkeit der *Transformation* von einer Bindegewebsart in die andere nicht ausgeschlossen. Die interstitiellen Veränderungen im Knochenmark unterscheiden sich von solchen Veränderungen in anderen Organen durch ihre *diffuse* Verbreitung, welche manchmal bis zur vollständigen Vernichtung des Parenchyms geht. Derartige Erscheinungen sind niemals in nichtblutbildenden Organen anzutreffen. So kann es z. B. bei interstitiellen Veränderungen in der Leber niemals zur völligen Vernichtung ihres Parenchyms kommen, da schon bedeutend früher der Tod des Kranken eintreten müßte. Im Knochenmark dagegen, ebenso wie in anderen blutbildenden Organen, ist dies deshalb möglich, weil sie einzelne Abschnitte eines ganzen blutbildenden Systems darstellen. Deshalb kann eben die vollständige Verödung irgendeines blutbildenden Organes durch die gesteigerte Funktion der erhaltenen Abschnitte des blutbildenden Systems ersetzt werden.

Das Knochenmark ist nicht das einzige Organ, wo der interstitielle Prozeß sich in Form von Fettgewebswucherung äußert. Dies geschieht gleichfalls in den Lymphknoten, wenn auch bedeutend seltener und in weniger ausgeprägter Form. Dieselbe Erscheinung wird übrigens auch bei der lymphatischen Leukämie beobachtet, wo bei der mikroskopischen Untersuchung der erkrankten Drüsen, welche bei dieser Krankheit eine

strukturlose, aus Lymphocyten bestehende Masse darstellen, das ganze Gesichtsfeld mehr weniger von Fetträumen durchsetzt ist.

Der geschilderte Fall ist vom Standpunkte der Pathogenese der perniziösen Anämie im allgemeinen sehr lehrreich. Er beweist nämlich, daß die *aplastische* Anämie nicht der *hämolytischen* Anämie gegenübergestellt werden kann, daß die aplastische Anämie nicht als solche entsteht, weil doch die Aplasie des Knochenmarks resp. die fettige Verwandlung des lymphoiden Knochenmarks erst nachträglich auftritt in der Ordnung der aufeinanderfolgenden Entwicklung des pathologischen Prozesses. Die erwähnte Verwandlung, von uns als interstitielles Äquivalent betrachtet, stellt eine Erscheinung dar, welche vollständig zum *dritten* Stadium der pathologischen Trias gehört. Der Umstand, daß in den meisten der in der Literatur beschriebenen Fälle von aplastischer Anämie die Anwesenheit einer *Hämosiderose* in der Leber und Milz beobachtet wurde, spricht dafür, daß jede aplastische Anämie auf Hämolyse beruht. Was nun das obenerwähnte interstitielle Äquivalent anbetrifft resp. die fettige Verwandlung des Knochenmarks, so erschwert sie das hämatologische Bild, welches einerseits durch die Hämolyse hervorgerufen ist, andererseits durch die Störung der Erythrocytenregeneration infolge der Embryonalisierung der wuchernden Normoblasten, die unter dem Einfluß desselben Giftes, welches die Hämolyse verursacht hat, zustande kommt.

*Bloch, Helly* und *Ziegler* teilen die Ansicht, daß die Ursache der aplastischen Anämie in einer primären, angeborenen oder erworbenen Trägheit des Knochenmarks liegt. *Türk* dagegen anerkennt zwar den hämolytischen Charakter der aplastischen Anämie und nennt sie sogar „aplastische hämolytische Anämie“, meint jedoch, daß dabei stets eine hypoplastische Konstitution besteht, dank welcher das Knochenmark eine ungenügende Reaktion auf die geschehende Hämolyse manifestiert.

Wir halten die Anschauungen der genannten Forscher über die Pathogenese der aplastischen Anämie für wenig begründet. Von einer ungenügenden Reaktion und überhaupt von Trägheit des Knochenmarks kann noch dann die Rede sein, wenn wir bei der Sektion Fettmark nur in den Diaphysen der Röhrenknochen vorfinden. Jedoch verliert solch eine Vermutung jeglichen Boden in jenen Fällen, wo wir neben dem Befunde des Fettmarks in den Diaphysen ein solches auch in den *Epiphysen* der langen Knochen sowie in den kurzen und spongiösen Knochen antreffen. In diesen Fällen haben wir es mit einem offenbaren *aktiven* Vorgang zu tun, welcher in der Verwandlung des vorher vorhandenen lymphoiden Markes in fettiges besteht und von uns als interstitielles Äquivalent betrachtet wird. Von der Richtigkeit des eben Gesagten überzeugen uns die Fälle der aplastischen Anämie bei Kindern in dem Alter, wo das rote resp. lymphoide Mark in allen Knochen sich

befindet, und wo folglich vom Fettmark noch keine Spur ist. Zum Beispiel beziehen wir uns auf *Kleinschmidt*, der eine aplastische Anämie bei einem 4 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen beobachtete, bei welcher sich Fettmark in allen Knochen vorfand.

Man muß also glauben, daß bei jeder aplastischen Anämie dem Fettmark stets ein lymphoides Mark vorangeht resp. die aplastische Periode löst sozusagen die *plastische* Periode ab. Vom Standpunkte der dargelegten Anschauung über die Pathogenese der aplastischen Anämie können wir sie nicht als selbständige Anämieform ansehen. Wir verstehen auch *Pappenheim* sehr gut, wenn er sagt, die aplastische Anämie sei „keine eigene Anämieform, sondern nur eine bloße Abart der perniziösen, aber auch der sonstigen aperniziösen hämotoxischen Anämien“.

Die aplastische Anämie stellt nach *Pappenheim* etwa ein Endstadium wie der perniziösen, so auch der aperniziösen Anämieformen dar. Wir wollen dabei noch unsererseits hinzufügen, daß die aplastische Anämie nicht nur das Ende einer beliebigen Anämieform darstellen kann. Sie kann sich einer beliebigen Bluterkrankung in den Fällen zugesellen, wo die Kraft des mit der gegebenen Erkrankung zusammenhängenden Giftes genügend erscheint, um den Vorgang bis zum dritten Stadium der Trias resp. bis zum Auftreten in irgendeiner Form von diffusen interstitiellen Veränderungen im Knochenmark zu geleiten. In unserem Falle hat sich die aplastische Anämie der lymphatischen Leukämie angeschlossen, während einem Falle von *Hirschfeld* dieselbe Anämieform sich zur Lymphogranulomatose hinzugesellte.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Luce*, Über Leukanämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. — <sup>2)</sup> *Mattirolo*, Fol. Hämatol. 1905, zitiert nach *Levy*. — <sup>3)</sup> *Hirschfeld*, Über Leukanämie. Folia haematol. 1906. — <sup>4)</sup> *Hirschfeld*, Charité Annalen **36**. — <sup>5)</sup> *Levy, Margarete*, Über leukanämoide Blutbefunde auf nicht leuk. Basis. Folia haematol. **10**. — <sup>6)</sup> *Carducci*, Akute Lymphadenie mit leukanäm. Syndrom. Folia haematol. **8**. — <sup>7)</sup> *Masing*, Zur Leukanämiefrage. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. — <sup>8)</sup> *Inada*, Zur Leukanämiefrage. Zitiert nach Folia haematol. **7**, H. 7. — <sup>9)</sup> *Kerschensteiner*, Zur Leukanämiefrage. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 21. — <sup>10)</sup> *Krjukoff*, Zur Leukanämiefrage. Prakt. Wratsch. 1905. — <sup>11)</sup> *Hurter*, zitiert nach Folia haematol. **7**, H. 7. — <sup>12)</sup> *Leube*, Dtsch. Klinik **3**. — <sup>13)</sup> *Hynek*, zitiert nach Folia haematol. **7**, H. 7. — <sup>14)</sup> *Pappenheim*, Folia haematol. 1905, S. 762. — <sup>15)</sup> *Pappenheim*, Folia haematol. **12**, Sitzung der Berlin. hämatol. Gesellschaft. — <sup>16)</sup> *Blumenthal, R.*, Über aplastische Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**. — <sup>17)</sup> *Hirschfeld*, Über aplastische Anämie. Folia haematol. **12**. — <sup>18)</sup> *Kleinschmidt*, Aplastische hämolytische Anämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**. — <sup>19)</sup> *Türk*, Vorles. über klin. Hämatologie. T. 2, Hälfte 2. — <sup>20)</sup> *Bloch*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. — <sup>21)</sup> *Ziegler, K.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. — <sup>22)</sup> *Helly*, zitiert nach *Kleinschmidt*. — <sup>23)</sup> *Eichhorst*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**.