

(Aus der Fakultäts-Klinik für innere Krankheiten des Leningrader Medizinischen Instituts. — Direktor: Prof. G. Lang.)

## Über „Sekundäre Myelose“ bei Tuberkulose.

Von

B. Swirtschewskaja.

(Eingegangen am 10. März 1926.)

Im Jahre 1923 wurde von uns ein eigenartiger klinischer Fall beobachtet, bei dessen Deutung wir zunächst auf große Schwierigkeiten gestoßen waren.

Das verhältnismäßig seltene Vorkommen entsprechender Fälle und deren Bedeutung für die Frage über die Rolle von Infektionskrankheiten in der Pathogenese der Leukämien dürfte wohl die Veröffentlichung dieses Falles rechtfertigen.

Die 45jährige, durchaus intelligente Kranke wurde am 28. XII. 1922 in die Klinik mit folgenden Beschwerden aufgenommen: Ausgesprochene Schwäche, Atemnot, Schmerzen in der linken Seite und seit längerer Zeit bestehendes remittierendes Fieber. Patientin gibt an, bereits seit März 1922, also seit ca. 9 Monaten, krank zu sein. Die ersten subjektiven Beschwerden bestanden in einem unbestimmten Gefühl des Unwohlseins und der Abnahme der Arbeitsfähigkeit. Zu gleicher Zeit wurde ein an Stärke zunehmendes Druckgefühl im linken Hypochondrium empfunden, dem ab und zu sich kurz andauernde Schmerzen in der gleichen Gegend zugesellten. Seit Juni 1922 stellten sich Temperatursteigerungen ein, und zwar in Form von Fieberwellen mit unregelmäßigem Typus. Zur gleichen Zeit begann eine langdauernde hämorrhagische Kolitis.

Bei ärztlicher Beratung (4—6 Monate vor Eintritt in die Klinik) wurde mit Rücksicht auf eine Milzvergrößerung und auf Grund bestehender kachektischer Erscheinungen die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Malaria bzw. Febris recurrens gestellt, ohne daß aber das Blut untersucht bzw. Chinin angewandt worden wäre.

Während der letzten 1½ Monate klagt Patientin über Schmerzen in der linken Brusthälfte, über Husten und über Atembeschwerden. Die Atembeschwerden, die letzten Endes Patientin zum Eintritt in die Klinik veranlaßt haben, setzten ganz allmählich ein.

Die Mutter der Patientin litt an einer Geisteskrankheit; sonst Erblichkeit o. B. In der Kindheit Scharlach und Lymphadenitis der Halsdrüsen.

Menses seit dem 14. Lebensjahr, regelmäßig. Anamnestisch keinerlei gynäkologische Leiden.

Seit Beginn der Krankheit Amenorrhöe. Patientin ist verheiratet und hat 2 gesunde Kinder.

Bis vor 5 Jahren war Patientin ganz gesund. Vor 5 Jahren eine akut verlaufene Geisteskrankheit, vor ca. 3 Jahren eine allgemeine Infektionskrankheit, die vom Arzt damals als Febris recurrens gedeutet wurde.

	Hämoglobin (Fleisch-Mischer)	Erythrocyten	Farbe-Index	Leukocyten	Lymphocyten		Monocyten		Myeloblasten		Myelocyten				
											neutr.	eos.	bas.	Summa	
					%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	%	%	%	abs.
30./XII.	45%	3 800 000	0,6	21 000	15,0	3150	3,75	788	0,5	105				7,5	1575
2./I.				20 600	7,2	1483	8,4	1730	1,6	330	5,6	0,4	—	6,0	1236
9./I.				33 250	7,5	2493	7,7	2560	2,8	931	7,0	—	—	7,0	2327
16./I.	50%	3 900 000	0,64	20 000	6,6	1323	6,7	1340	1,8	360	6,0	—	0,6	6,6	1320
23./I.				21 500	5,0	1075	5,2	1118	3,0	645	7,5	—	—	7,5	1610
29./I.				20 000	5,0	1000	7,5	1500	2,0	400	6,1	0,2	—	6,3	1260
2./II.	55%	3 200 000	0,85	15 500	5,0	775	7,8	1209	1,6	248	4,2	0,4	0,8	5,4	830
7./II.				20 000	7,2	1440	6,0	1200	1,5	300	6,8	—	—	7,3	1460
13./II.				19 000	2,3	439	4,0	764	0,5	96	5,9	—	—	5,9	1126
20./II.	35%	2 300 000	0,75	13 400	3,3	442	3,6	482	1,7	227	3,5	—	—	3,5	470
25./II.	40%	3 300 000	0,65	14 300	2,2	314	3,3	472	0,3	42	3,1	—	—	3,1	443
1./III.				10 500	7,8	819	13,7	1440	—	—	—	—	—	—	—

Vor 1 $\frac{1}{2}$  Jahren soll ein Ikterus auf infektiöser Basis bestanden haben.

Status praesens: Kachexie. Atemnot. Haut fahl; keinerlei Blutaustritte. Scleren nicht verfärbt. Conjunctiven blaß. Mundschleimhaut und Zähne o. B. Lymphknoten im allgemeinen o. B. Nur in der rechten Achselhöhle und in beiden Leisten vereinzelte kleine, weiche und verschiebbare Drüsen nachweisbar. Die peripheren Arterien verhärtet und geschlängelt. Puls 116, regelmäßig, gut gefüllt. Der untere Teil der linken Brusthälfte vorgewölbt, Intercostalräume verwischt. Herzstoß nicht sichtbar und nicht palpabel. Relative Herzgrenzen rechts — rechte Parasternallinie, obere und linke Grenze perkutorisch nicht nachweisbar, da die Herzdämpfung hier unmittelbar in eine Dämpfung übergeht, die vorne von der 2. Rippe und hinten von der Mitte des Schulterblattes abwärts die ganze untere linke Brusthälfte einnimmt. Herztöne klar und rein. Im Bereiche der linksseitigen Dämpfung Atemgeräusch und Stimmfremitus bedeutend abgeschwächt; in der linken Axilla und links vorne pleuritisches Reiben. Kein Auswurf.

Abdomen gleichmäßig vergrößert; keine Zeichen von Ascites. Bauchwand gespannt.

Milz von derber Konsistenz, mit abgerundetem Rande. Milzgrenzen palpatorisch: mediale — 3 Finger breit vom Nabel entfernt; untere — in der Höhe des Nabels, nach links und hinten — nicht feststellbar. Leber nicht palpabel; perkutorisch entspricht die obere Lebergrenze der 5. Rippe. Beim Inspirium Dämpfung im Bereich von 1—1 $\frac{1}{2}$  Finger breit unterhalb des Rippenbogens. Geringes Ödem der Unterschenkel. Keinerlei Schmerzen beim Beklopfen der Knochen.

Wiederholte Urinuntersuchung o. B. Untersuchung der Punktionsflüssigkeit aus der linken Pleurahöhle ergab: 7% Eiweiß, reichliche Leukocyten, mit Vorwiegen der lymphoiden Reihe. Bakteriologisch steril.

Stuhl dünnflüssig, mit Schleimbeimengungen und des häufigeren mit makroskopisch nachweisbarem Blut. Wiederholte Untersuchungen auf Tbc.-B. im Stuhl stets negativ.

Blutuntersuchung — s. Tabelle.

Erythrocyten: Stark ausgesprochene Anisocytose, Poikilocytose und Polychromatophilie. Vereinzelte Makro- und Mikrocyten, Erythroblasten (meist poly-

Metamyelocyten					Leukocyten neutroph.		Leukocyten eosinoph.		Leukocyten basoph.		Plasma- zellen		Erythroblasten
neutr.	eos.	bas.	Summa										
%	%	%	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
9,6	—	1,4	11,0	2270	64,75	13 600	0,75	158	5,75	1207	0,45	95	1,5
8,0	0,3	0,2	8,5	2826	58,6	11 070	0,2	41	7,2	1483	0,6	124	0,6
11,0	—	0,3	11,3	2260	60,2	20 016	0,3	100	4,0	1330	—	—	1,3
12,5	0,25	0,25	13,0	2795	62,4	12 480	0,3	60	4,5	900	0,9	180	1,3
13,8	—	—	13,8	2760	62,5	13 440	0,25	54	3,5	752	—	—	1,3
15,0	—	—	15,0	2325	62,8	12 560	0,5	100	2,1	420	0,5	100	—
17,0	—	1,2	18,2	3640	63,0	9 675	—	—	2,2	341	—	—	0,9
20,0	—	—	20,0	3820	57,8	11 560	—	—	1,7	340	0,3	60	—
18,0	—	—	18,0	2410	66,5	12 700	—	—	0,7	134	—	—	—
13,0	—	—	13,0	1860	69,9	9 366	—	—	—	—	—	—	0,6
—	—	—	—	—	78,0	11 154	0,1	14	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	75,5	7 927	2,5	260	0,5	52	—	—	—

chromatophile Megaloblasten) im Verhältnis bis 3 Erythroblasten auf 200 weiße Blutkörperchen. — Leukocyten: Ausgesprochene Neutrophilie. Vermehrung der basophilen Zellen. Nægels Myeloblasten (Lymphoidocyten und Leukoblasten nach Pappenheim), Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten, vorwiegend aus der neutrophilen Reihe. Monocytose. Malariaplasmodien nicht nachweisbar.

Im 2-monatigen Krankheitsverlauf können 2 Perioden unterschieden werden.

Während der 1. Periode, die ca. 1 Monat umfaßt, stand die Temperaturkurve unter dem Zeichen einer Continua (37,0—38,0°), wobei es weder zu Schüttelfrösten noch zu Schweißausbrüchen zu kommen pflegte. Puls 80—90, Atemfrequenz 25—30. Der Appetit war befriedigend, und es trat sogar eine Zunahme des Körpergewichts auf.

Das Pleuraexsudat nahm ab und der Befund an den Bauchorganen blieb unverändert.

Die 2. Beobachtungsperiode war gekennzeichnet durch eine höhere Temperaturkurve von unregelmäßigem Typus, durch erhöhte Pulsfrequenz und durch steigende Atemnoterscheinungen. Gleichzeitig fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinbefindens; die kachektischen Erscheinungen wurden ausgesprochener und es gesellte sich eine rechtsseitige exsudative Pleuritis hinzu. (Das rechtsseitige Pleurapunktat hatte serösen Charakter, Eiweißgehalt 3%, im Sediment reichlich polynucleäre Neutrophile, Lymphocyten und in geringer Zahl große lymphoide Zellen mit stark basophilem Protoplasma und einem an Nucleoli reichen Kerne [Myeloblasten?].)

Es traten allgemeine Ödeme auf und Ascites; gleichzeitig hiermit wurde die Milz immer schwieriger der Palpation zugänglich.

Während der letzten 10 Krankheitstage trat eine ulceröse Stomatitis hinzu und es entwickelten sich multiple Petechien im Bereiche des Rumpfes. Bei wiederholten Faecesuntersuchungen Gregersen stets positiv.

Tod unter Zunahme der Kachexie.

In Berücksichtigung des Interesses, welches den Befunden der zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommenen Blutuntersuchungen zukommt, sei auf letztere an dieser Stelle näher eingegangen (Tabelle). Schon bei den ersten Blutunter-

suchungen konnten wir wesentliche Abweichungen von der Norm feststellen. Es handelte sich dabei um eine recht ausgesprochene Anämie mit stark regenerativem Charakter, der gekennzeichnet war durch reichliches Auftreten von Erythroblasten und durch Polychromatophilie. Hyperleukocytose (im wesentlichen auf Kosten der polynukleären Neutrophilen), Basophilie und Abwesenheit von unreifen Leukocytenformen: Myeloblasten und Myelocyten.

Betrachtet man die einzelnen Blutbefunde, die im Verlauf der Krankheit erhoben werden konnten, so kann zunächst eine ununterbrochene Abnahme der Erythrocytenzahl festgestellt werden, die nur kurz vor dem Tode von einer schwach ausgesprochenen Zunahme der roten Blutkörperchen abgelöst wird. Auch die Leukocytenkurve sank allmählich bis auf einen Wert von 10 500 herab, wobei es nur gelegentlich zu vorübergehender Erhöhung der Leukocytenzahl kam.

Beachtenswert ist der zunehmende Schwund der basophilen Zellen und der jungen neutrophilen Formen, die in den kurz vor dem Tode der Kranken gefertigten Blutpräparaten überhaupt nicht mehr nachweisbar waren.

Es entwickelte sich eine zunehmende Lymphopenie, während die absoluten Zahlen der Monocyten bis zuletzt erhöht blieben.

Während der allerletzten Krankheitsperiode waren die Veränderungen des weißen Blutbildes im wesentlichen durch eine mäßige neutrophile Hyperleukocytose und eine Hypermonocytose gekennzeichnet.

Die Blutplättchen waren während des ganzen Krankheitsverlaufes sehr zahlreich, wobei sie vielfach durch ihre Größe und sehr vielgestaltige Form auffielen.

Bakteriologisch wurde das Blut nicht untersucht.

Wir hätten es somit mit einem subakuten Krankheitsbild zu tun, dessen Eigentümlichkeiten gekennzeichnet sind durch: Fieberwellen von remittierendem Typus, Milzvergrößerung, Anämie, subleukämische Veränderungen des weißen Blutbildes, multiple Veränderungen der serösen Schleimhäute, progressive Kachexie, hämorrhagische Diathese (Petechien) und eine prämortale ulceröse Stomatitis.

Auf Grund der klinischen Analyse nahmen wir mit Wahrscheinlichkeit an, daß es sich im gegebenen Falle um die Kombination einer selbständigen Erkrankung des myeloiden Gewebes — einer subleukämischen Myelose (Milzbefund, Blutveränderungen, hämorrhagischer Diathese, Stomatitis) mit einer disseminierten Tuberkulose (Erkrankung der serösen Häute, Enterokolitis) handelte.

Die klinische Diagnose lautete daher:

<i>Myelosis subleucaemica</i>	} Tbc.?
<i>Pleuritis exsudativa bilateralis</i>	
<i>Ascites (Peritonitis?)</i>	
<i>Colitis chronica</i>	
<i>Stomatitis</i>	

Ergebnis des Sektionsbefundes:

*Allgemeine Abmagerung. Lymphoide Hyperplasie des Knochenmarks der Röhrenknochen. Endometritis caseosa tuberculosa et Salpingitis caseosa bilateralis. Pelvioperitonitis mit chronischen hyalinen Degenerationserscheinungen. Polyserositis serosa exsudativa tuberculosa. Käsigc Infiltration der Mediastinal- und der tiefen Cervicaldrüsen. Linksseitige hypostatische eitrig-katarrhalische Bronchopneumonie. Degeneration des Herzens und der Nieren. Muskatnußbeber. Chronische Hyperplasie*

der Milz. *Miliare Tuberkulose der inneren Organe. Ödem der Hirnhäute und des Hirngewebes.*

Die histologische Untersuchung ergab folgenden Befund<sup>1)</sup>, der von Frau Dr. *Sacharjewskaja* folgendermaßen formuliert wurde:

Fixationsverfahren: Zenker-Formol.

Färbung mit Panchrom.

*Leberbefund:* Struktur der Leberacini gut erhalten, periportales Zwischengewebe nicht vermehrt. Die intraacinosen zentralen Blutcapillaren erweitert und mit Erythrocyten und kernhaltigen Zellen angefüllt. Die peripheren Partien der Leberläppchen stark fettig infiltriert.

Vereinzelte Tuberkel, zum Teil als Anhäufungen von Zellen vorwiegend lymphoiden Typus, zum Teil in Form von nekrotischen Herden, die peripher von einem Zellsaum umgeben sind, — in der periportalen Zwischensubstanz und in der Peripherie von zahlreichen Acini gelegen. Neben den tuberkulösen Knötchen sind nur ganz geringe Zellanhäufungen in dem interlobulären Bindegewebe nachweisbar, die im wesentlichen aus Lymphocyten zusammengesetzt sind und nie aus reifen oder jungen Formen der granulierten Reihe.

In den Capillaren der Leberläppchen neben einer großen Menge von Erythrocyten zahlreiche kernhaltige Zellen. Besonders groß ist die Zahl von außerordentlich großen phagocytierenden Zellen, in deren Protoplasma man Einschlüsse von Erythrocyten und kernhaltigen Elementen mit pyknotischem Kern beobachten kann. Zum Teil liegen diese Zellen frei im Lumen der Gefäße, zum Teil zeigen sie wandständige Lagerung; Mitosen selten, 1—2 Mitosen auf mehrere Präparate nachweisbar. Untersuchungsergebnis auf Tbc.-B. negativ.

*Epikrise:* Muskatnußleber (Hyperämie und Fettinfiltration). Miliartuberkulose, anscheinend Herde von Erythro- und Leukopoese (in den Capillaren der Leberbalken Abschiebung der Kupferschen Zellen, Stammzellen, basophile Zellen mit bläschenförmigem chromatinarmen Kern, Anhäufung von Normoblasten, anscheinend lokaler Herkunft). Starke Anhäufungen in den Capillaren von phagocytierten Zellen. Oxydasereaktion negativ.

*Die Milz:* Stark blutüberfüllt, mit ungleichmäßiger Verteilung. Da, wo die Erythrocyten in der Pulpa und in den Sinus nicht zu dicht gelagert sind, kann man neben den roten Blutkörperchen auch kernhaltige Gebilde unterscheiden. Zum Teil sind große Phagocyten (Erythrophagen) reichlich nachweisbar. Die normale Milzstruktur ist aufgehoben. Die Pulpa von Zellen dicht durchsetzt, die Trabekel stark verdeckt durch die zelligen Elemente und teilweise nur als dünne Stränge erkenntlich.

Um die zentrale Arterie, deren Wand hyalinisiert erscheint, sind die Follikelreste als Zellanhäufungen erkenntlich, deren Zellbestand aber sich wesentlich von dem normalen Bilde unterscheidet.

Unter den die Zentralarterie umgebenden Zellen kann man folgende Arten unterscheiden: 1. große Zellen mit basophilem Protoplasma und einem hellgefärbten Kern, der 1—2 Nucleoli aufweist (Stammzellen); 2. Zellen mit schmalem basophilen Protoplasmarande und einem runden Kerne, Lymphocyten, Erythrocyten, eosinophile Zellen mit rundem Kerne und rundkernige Zellen mit neutrophiler Granulation.

Im roten Pulpagewebe kommen die gleichen obenerwähnten Zellformen vor. Daneben sind herdweise gelagerte Zellanhäufungen anzutreffen, die aus Zellen

<sup>1)</sup> Für die freundliche Überlassung der histologischen Untersuchungsbefunde, die von Frau Dr. *M. A. Sacharjewskaja* erhoben wurden, erlaube ich mir, ihr meinen ergebensten Dank auszusprechen.

(Typus Radkern) mit stark basophil gefärbtem Protoplasma und vielfach exzentrisch gelagertem Kerne bestehen.

Des ferneren sind in der Milz vereinzelte, zentral verkäste Tuberkel nachweisbar, um die die gleichen Formelemente der Pulpa gelagert sind: kleine Lymphocyten mit hellblauem Protoplasma und pyknotischem Kern, Zellen mit dunkelblauem Protoplasma (Stammzellen?) und Phagocyten. Riesenzellen nicht nachweisbar. Erscheinungen von Phagocytose sind in der Milzpulpa nicht weniger ausgesprochen als in der Leber. Es werden dabei in großer Menge sowohl Erythrocyten als kernhaltige Gebilde phagocytiert.

An den Stellen, wo stark ausgesprochene Blutüberfüllung herrscht, bestehen die Phagocyteinschlüsse ausschließlich aus roten Blutkörperchen.

Neben den bereits beschriebenen Formen kommen in der Milz große Zellen mit eigenartigem, häufig degeneriertem Kerne vor, die als Megakaryocyten angesprochen wurden.

*Epikrise:* Stauungsmilz. Vereinzelte Tuberkel (miliare Tuberkulose). Chronische Hyperplasie des roten Pulpagewebes, Myelo-Erythropoese und Megakaryocytose. Plasmacytose, Phagocytose. Oxydasereaktion in einigen Zellen positiv.

*Knochenmark:* Sehr wenig Fettzellen. Das ganze Knochenmarkgewebe ist ausgefüllt von Zellen und größeren Gefäßen. Unter den verschiedenen Zellformen werden angetroffen: 1. Stammzellen, d. h. große Zellen mit hellgefärbtem, rundem Kerne und breitem basophilen Protoplasmarande. Die Zellen sind teils einzeln gelagert, teils zu mehreren zusammen, teils treten sie auf in zusammenhängenden Verbänden. Mitosen wurden beobachtet.

2. In unmittelbarer Nachbarschaft von obigen Stammzellen trifft man einzeln oder in Gruppen gelagert Zellen mit einem den Stammzellen entsprechenden Kern, deren Protoplasma aber entweder nur schwach basophile Eigenschaften aufweist oder gar oxyphil reagiert (Myelocyten). Mitosen werden auch bei diesen Zellen angetroffen.

3. Herdförmige, mit Mitose einhergehende Erythropoese.

4. Megakaryocyten mit dem für sie eigenartigen Kerne; darunter häufig Formen mit Zeichen der Degeneration.

5. Phagocyten, mit Einschlüssen von Erythrocyten und kernhaltigen Zellen in großer Zahl.

Vereinzelte finden sich im Knochenmark auch zentral verkäste Tuberkel, die von Zellen lymphoiden Typus umgrenzt sind. Riesenzellenbildung nicht nachweisbar. Auch reichlichere Bildung von Zellen epithelioiden Charakters nicht feststellbar.

Die Untersuchung des Knochenmarkes ergibt somit 1. den Nachweis einer miliaren Tuberkulose des Knochenmarkes; 2. das Vorhandensein von Erythropoese und vorwiegender Myelopoese (große Anzahl von undifferenzierten Zellen — Stammzellen), Megakaryocytose und 3. Phagocytose.

Viele Zellen geben eine positive Oxydasereaktion.

*Lymphknoten* (Bronchialknoten): Käsige Nekrose des ganzen Lymphknotens. In der krümeligen Masse sind teilweise noch Zellen nachweisbar, deren Kerne aber Degenerationserscheinungen aufweisen; im übrigen sind nur noch Reste von Chromatin und Kohle nachweisbar.

Die Grenzen der nekrotischen Partie erscheinen gezähnt. Die Kapsel des Lymphknotens stark hyperämisch und von zelligen Elementen infiltriert (zerstreut vereinzelte Tuberkel). Die die Kapsel infiltrierenden Zellen zumeist aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehend; vereinzelte eosinophile Zellen und zahlreiche Phagocyten mit Einschlüssen von Kohlenpigment und degenerierten Zellen.

Zusammenfassend kann darauf hingewiesen werden, daß die histologische Untersuchung der blutbildenden Organe wesentliche Abweichungen von der Norm aufweist.

Neben den Befunden einer Miliartuberkulose haben wir es mit einem ausgesprochenen zellreichen Knochenmark zu tun, in welchem die Erythro- und Leukopoese deutlich in Erscheinung traten. Entwicklung von myeloidem Gewebe in der Milz und vereinzelte erythro- und leukopoetische Herde in der Leber.

Bei eingehender Berücksichtigung des klinischen Krankheitsbildes des Sektionsergebnisses, der erhobenen histologischen Befunde und nicht zum mindesten der einschlägigen Literatur, sahen wir uns gezwungen, die ursprüngliche Deutung des Krankheitsfalles fallen zu lassen. Es traten vielmehr an uns eine Reihe von Fragen heran, die folgendermaßen formuliert werden können.

1. Ist die Kombination von Tuberkulose und Myelose eine rein zufällige Erscheinung? Sind mit anderen Worten die beiden Prozesse als durchaus selbständige Erscheinungen anzufassen, die nur zeitlich zusammenfallen und im übrigen gewissermaßen unabhängig voneinander verlaufen, oder aber ist die Myelose im gegebenen Falle nur als ein Symptom, als eine Auswirkung der bestehenden Tuberkuloseinfektion zu deuten?

2. In welcher Weise läßt sich das Zurückgehen der leukämischen Blutbeschaffenheit im weiteren Verlauf der Krankheit erklären und welche Bedeutung kommt solcher Rückbildung zu?

3. Kann tatsächlich der Tuberkulose in den Ursachen der Leukämien (Myelosen) irgendwelche Rolle zugesprochen werden?

Diese Frage, die eine rein prinzipielle Bedeutung hat, berührt unmittelbar das Kapitel der Pathogenese der Leukämien.

Bei Berücksichtigung der einschlägigen Literatur (soweit sie uns zugänglich war) konnten wir feststellen, daß die Frage über ein kombiniertes Auftreten von Tuberkulose und Myelose in den letzten Jahren schon wiederholt Gegenstand der Debatte war.

Es steht somit unsere Beobachtung keineswegs vereinzelt da, sondern reiht sich, soweit wir feststellen konnten, an 18 entsprechende bereits beschriebene Fälle an.

Im Hinblick des Interesses, das der Frage entgegengebracht wird, sei eine kurzgefaßte Übersicht der entsprechenden Fälle gegeben.

1. Fall. *Lichtheim* (1897): 26jährige Frau, 1½ Jahre krank, im Beginn nur Allgemeinbeschwerden; 7 Monate vor Eintritt ins Krankenhaus Milzvergrößerung festgestellt; 3 Wochen vor Eintritt akute Drüsenschwellung am Halse und Fieber. Unter Krankenhausbeobachtung 3 Monate. Remittierendes Fieber, zunehmende Kachexie. Starke Milzvergrößerung. Anämie. Leukocytose 250 000; Nachweis von „Markzellen“ in großer Anzahl. Häorrhagische Rippenfellentzündung und Peritonitis. Tbc.-B. im Sputum negativ. Vor dem Tode Erscheinungen einer frischen Stomatitis, Verringerung der Milzschwellung und sinkende Leukocytenwerte.

*Sektionsbefund:* Leukämische Milz, geringe Veränderungen des Knochenmarkes, käsige Degeneration der Halsdrüsen und frische Tuberkulose der Bronchialdrüsen. Polyserositis tuberculosa. Miliare Tuberkulose der Lungen, Leber und Milz. Histologische Befunde fehlen.

2. *Fall. Junger* (1900): Arbeiter, 25 Jahre. Früher stets gesund. 6 Monate vor Beobachtungsbeginn Absceß an der Zunge, der spontan durchbrach; rasch fortschreitende Schwellung der Hals- und Achseldrüsen. Hämorrhagien auf der Brust. Kräfteschwund. Befund: Milzvergrößerung, Lebervergrößerung. Anämie, Leukocytose 40 000—125 000 („Markzellen“ in Mitose und Erythroblasten), Drüsenabsceß. Retinalblutung. Leukocytenwerte sinken, intermittierendes Fieber, Kachexie, allgemeine Ödeme, Lungenerscheinungen, Ascites. 2 Tage vor dem Tode: Normale Leukocytenwerte, Verschwinden der Markzellen und der Erythroblasten aus dem Blut. Verringerung der Milzschwellung.

*Sektionsbefund:* Tuberkulose des Peritoneums, der Bauchorgane, der Pleura, des Perikards und des Knochenmarkes. Bronchialdrüsen teils käsig degeneriert, teils verkalkt. Knochenmark der langen Röhrenknochen dunkelrot, durchsetzt mit käsigen Herden. Tbc.-Befund im Mark positiv. In allen Organen Blutextrasate.

*Histologischer Befund:* Leber: Leukämische Zellanhäufungen. Typische miliare Tuberkel mit positivem Bacillenbefund. Aktives Knochenmark; Tuberkel nachgewiesen. Der histologische Milzbefund ist unklar wiedergegeben.

3. *Fall. Quincke* (1902): Arbeiter, 26 Jahre. 2 Jahre intermittierendes Fieber. 12 Tage vor Eintritt ins Krankenhaus Schmerzen im Abdomen, die ihn bettlägerig machten. Beim Eintritt: Blässe, Dyspnoe, Fieber. Verändertes Atemgeräusch im rechten Oberlappen. Starke Vergrößerung der Milz und Leber, Ascites. Drüsen nicht vergrößert. Anämie, Leukocytose 830 000 (hauptsächlich einkernige Zellen); 6 Wochen Beobachtung. Rechtsseitige exsudative Pleuritis, Kachexie. 12 Tage vor dem Tode Milzvergrößerung bis um 75% zurückgegangen. Auch das abnorme Blutbild ersetzt durch eine gewöhnliche neutrophile Leukocytose.

*Sektionsbefund:* Beiderseitige exsudative Pleuritis, Ascites. Tuberkulose einer leukämischen Milz mit Infarktbildung. Tuberkulose einer leukämischen Leber. Tuberkulose der Tracheal-, Portal- und Retroperitonealdrüsen. Knochenmark von grauroter Farbe. Zellbestand des Knochenmarkes hauptsächlich: „Markzellen“ und reichlich eosinophile Zellen, vereinzelte Erythroblasten.

Sonstige histologische Befunde fehlen.

4. *Fall. Quinckes* 2. Fall (1902): Seemann, 43 Jahre, Alkoholiker. Während der letzten Jahre schwindet die Leistungsfähigkeit. 2 Wochen vor Beobachtungsbeginn Schüttelfrost, Fieber, Atembeschwerden, Husten.

*Befund:* Linksseitige exsudative Pleuritis, starke Milzschwellung, Leukocytose 76 000, Abnahme der Leukocytenzahl vor dem Tode.

*Sektionsbefund:* Akute Tuberkulose und rechtsseitige Pneumonie. Alte fibröse Pleuritis links, frische tuberkulöse Perikarditis, Tuberkulose der Stimmbänder. Sehr große Milz mit altem Infarkt. Eitrig-käsige Degeneration der Mesenterialdrüsen. Miliare Tuberkulose der Leber und Milz.

*Histologischer Befund:* Milz: Reichliches Bindegewebe, Herde von Rundzellen; Tuberkel fehlen.

Leber: Tuberkelbildung. Knochenmark von roter Farbe, neben myeloidem Gewebe reichliches Bindegewebe.

5. *Fall. Roth* (1913): Frau, 50 Jahre. Anamnese: Pneumonie, Peritonitis. Fühlt sich krank seit 5 Monaten. Allgemeinbeschwerden, hämorrhagische Diathese, Stomatitis. Stark vergrößerte Milz und Leber. Hohes Fieber. Tod unter



zunehmenden Erscheinungen von Kachexie und Anämie. Leukocytose 8000, 13 000, 7600. 90—57% Myeloblasten, zahlreiche Myelocyten und Erythroblasten.

*Sektionsbefund:* Tuberkulose der Halslymphdrüsen und der Hilusdrüsen. Miliare Tuberkulose der Milz und Leber. Beiderseitige phlegmonöse Parotitis. Parenchymatöse Nephritis. Struma Kolloidalen Charakters. Hyperplasie der Milz. Hämorrhagische Diathese.

*Histologischer Befund:* Myeloide Metaplasie des Knochenmarkes und gleiche Veränderung, nur schwächer ausgesprochen, in der Milz. Miliare Tuberkelbildung mit positivem Bacillenbefund in Knochenmark und Leber.

6. Fall. Kast, zit. nach Roth: Kind, 15 Jahre. Alte Tuberkulose der Bronchialdrüsen und des linken Oberlappens. Später Entwicklung einer miliaren Tuberkulose. Entsprechende Veränderungen nachgewiesen in Leber, Milz und Nieren. Im Knochenmark keine Tuberkel.

Eigenartiges weißes Blutbild (Leukocytose) mit 31% Myelocyten und 10,5% basophilen Zellen, so daß diagnostisch Leukämie vermutet werden konnte.

7. Fall. Müllern und Grossmann, zit. nach Roth: 5 jähriges Kind, rascher Tod unter hämorrhagischen Erscheinungen und Fieber. Klinische Diagnose: akute myeloide Leukämie (Myeloblasten und Myelocyten).

*Sektionsbefund:* Subakute und akute Tuberkulose der Lymphdrüsen, myeloide Metaplasie der Leber und Milz.

8. Fall. Bruchmann, zit. nach Roth: Tuberkulose der cervicalen und bronchialen Lymphknoten, verbunden mit einer myeloiden Leukämie bei einem 13 jährigen Knaben.

9. Fall. Mazur, zit. nach Roth: Klinisches Krankheitsbild bei einem 20 jährigen Patienten, das als myeloide Leukämie aufgefaßt wurde.

*Sektionsbefund:* Tuberkel in Lunge, Pleura und Bronchialdrüsen.

10. Fall. Hirschfeld und Wiesenthal (1920): Dieser Fall beansprucht ein besonderes Interesse, insofern es sich um eine Kombination von Erythämie und Leukämie mit einer Tuberkulose handelt. 57 jährige Patientin, seit 14 Jahren bestehender Milztumor, angeblich als Folgeerscheinung (?) einer überstandenen septischen Angina und einer exsudativen Pleuritis. 10 Jahre lang besteht eine Polycythaemia rubra. Nach Röntgenbestrahlung der Knochen entwickelt sich eine mäßige Anämie und eine subleukämische Myelose (Leukocytose 22 000 bis 23 000, Neutrophilie, Myelocytose und Myeloblasten). Unregelmäßiges Fieber im Laufe von 2 Monaten.

*Sektionsbefund:* Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz und des Knochenmarkes. Myeloide Metaplasie der Milz stark ausgeprägt. Die gleichen Veränderungen im Knochenmark in schwachem Grade. Leber und Drüsen unverändert.

Histologischer Nachweis myeloiden Gewebes im Knochenmark.

11. Fall. Gudzent (1920): 19 jähriger Patient. 2 Jahre Allgemeinbeschwerden. 2 Monate erhöhte Temperatur. Anämie. Leukocyten 20 000 (Blutbild entspricht einer subleukämischen Myelose). Hämorrhagische Diathese.

*Sektionsbefund:* Chronische Tuberkulose der Lungen, der Lymphdrüsen, der Milz, Leber und Pleura.

Histologischer Nachweis myeloiden Gewebes im Knochenmark.

12. Fall. Lubarsch (1922): Patient während 10 Jahren unter ärztlicher Beobachtung. Leukocytose 5000. Myelocyten 15%. Erythrocyten 2—2½ Millionen. Miliare Tuberkulose. Tod. Im Knochenmark, Milz und Leber ausgesprochene Veränderungen: Myelomegakaryocytose.

13. Fall. Hegler (1922): 34 jährige Frau. Während 6 Monaten zunehmende Schwäche. Remittierendes Fieber. Milzvergrößerung. Anämie. Leukocytose 16 200; 73% neutrophiler Myelocyten.

*Sektionsbefund:* Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz und Nieren. Bronchopneumonie beiderseits. Tuberkulose der Bronchialdrüsen, leukämisch veränderte Milz und Leber. Rotes Knochenmark.

14. Fall. *Weichmann* (1922): 37jährige Frau. Seit 2 Wochen krank. Hohes Fieber. Vor Krankenseintritt Hämoptöe, Menorrhöe.

Bewußtlosigkeit, Stomatitis, Bronchitis. Leber und Milz etwas vergrößert. Ausgesprochene Anämie. Leukocytose 35 850. Myeloblasten 63,5%, Myelocyten 15%, Monocyten 18,5%.

*Sektionsbefund:* Käsig Tuberkulose der Hals- und Hilusdrüsen. Verwachsungen der Pleura. Tuberkulose der Lungen, Leber und Nieren.

Im Knochenmark Herde myeloiden Gewebes, Tuberkelbildung fehlt.

15. Fall. *Füchtner*, zit. nach *Weichmann*: Patient mit beiderseitiger Bronchopneumonie. Exsudative Pleuritis und Myeloblasten-Leukämie.

Bei der Autopsie neben leukämieähnlichen Veränderungen im Knochenmark Tuberkulose nachgewiesen.

16. Fall. *Schilling* 1. Fall (1924): Alte Frau. Remittierendes Fieber, das mehrere Monate anhält. Halsdrüsen vergrößert. Anämie. Leukocytose 49 000. Neutrophilie, Verschiebung des Blutbildes nach links, Promyelocyten, Myelocyten, Erythroblasten. Nach erfolgter Incision einer Drüse sinkt die Zahl der Leukocyten und es verschwinden aus dem Blut die Myelocytenformen. Bakteriologische Untersuchung des Blutes negativ.

*Klinische Diagnose:* Septicämie, leukämieähnliche Reaktion der blutbildenden Organe.

*Sektionsbefund:* Tuberkulose. Es fehlen Angaben über das Verhalten der blutbildenden Organe.

17. Fall. *Schilling* 2. Fall (1924): Verläuft klinisch wie eine typische Endokarditis, mit einer Monocytose von 56%. Die positiv ausfallende Oxydasereaktion läßt die Zellen, als der myeloiden Reihe angehörig, erkennen. Milztumor.

*Sektionsbefund:* Myeloblastenleukämie und generalisierte Tuberkulose.

18. Fall. *Krasso* und *Nothnagel* (1925): Von besonderem Interesse. 45jähriger Patient. Vier Jahre vor dem Tode wurde bei ihm eine myeloide Leukämie festgestellt. Die letzten 4 Monate seines Leidens fiebert Patient; es kommt zu hämorrhagischen Erscheinungen und es entwickelt sich eine Kachexie. Milz und Leber sehr stark vergrößert. Anämie. Leukocyten 28 000. 36% unreife myeloide Zellen. Exitus unter Temperaturabfall, Rückgang des Milztumors und Leukopenie nach Röntgenbestrahlung.

*Histologischer Befund:* Eigenartige Veränderungen in allen Organen, speziell in den Lungen, Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark in Form von multiplen nekrotischen Herden und Blutergüssen, als Folgeerscheinungen von bakteriellen Emboli. Typische tuberkulöse Granulome nicht nachweisbar.

In den nekrotischen Partien außerordentlich zahlreiche Bakterien, die in der Kälte sich nach Ziehl-Nelsen färben lassen und sich als außerordentlich acidoresistent erweisen; Riesenzellen kaum nachweisbar. Die Sonderstellung der erhobenen histologischen Befunde, des septicämischen Charakters der Erkrankung, die morphologisch-tinktoriellen Eigenschaften der Bakterien, die besonderen kulturellen Eigenheiten der Reinkultur und die damit erhobenen Befunde im Tierversuch veranlaßten Verff. anzunehmen, daß es sich im gegebenen Falle um den Typus gallinaceus des Tuberkuloseerregers handelt. Hierbei können aus der Beschreibung des histologischen Befundes keinerlei bindende Rückschlüsse gemacht werden auf das Vorhandensein etwaiger myelopetischer Veränderungen, die als Erklärung für das periphere Blutbild hätten dienen können. Berücksichtigt man die Möglichkeit, daß es sich im gegebenen Falle um eine Er-

krankung sui generis mit einer besonderen Ätiologie handeln kann, und zieht man ferner den fehlenden histologischen Hinweis auf Veränderungen des myelo-poetischen Apparates in Betracht, so darf, trotz größter klinischer Ähnlichkeit, der Fall *Krasso-Nothnagel* keineswegs den übrigen Fällen an die Seite gestellt werden. Wir sehen uns daher auch gezwungen, bei unseren weiteren Ausführungen von diesem Falle ganz abzugehen.

Trotz der bestehenden Mannigfaltigkeit, die sowohl im klinischen Verlauf sich ausspricht als auch im Blutbefund und in den pathologisch-anatomischen Ergebnissen, kommt sämtlichen aufgeführten Fällen ein gemeinsames Merkmal zu, insofern es sich allemal um die Kombination von Tuberkulose und Myelose handelt. In allen diesen Fällen kommt es neben einer ausgesprochenen Tuberkulose, sei es in Form einer chronisch-Allgemeintuberkulose, sei es in der häufiger auftretenden akuten Form, stets zur Ausbildung von myeloidem Gewebe mit wechselnder Stärke und in verschiedener Ausdehnung.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die angeführten Fälle keineswegs die Zahl analoger Beobachtungen erschöpfen, vielmehr ist anzunehmen, daß die Häufigkeit eines solchen Geschehens eine viel größere ist. Immerhin genügt auch das vorliegende Beobachtungsmaterial, um an ein rein zufälliges Zusammenfallen der Erscheinungen zu zweifeln und vielmehr das Auftreten von Tuberkulose und Myelose unter dem Gesichtspunkte eines inneren Zusammenhanges sich vorzustellen.

Bei Erweiterung dieser keineswegs neuen Frage stellen sich die Mehrzahl der Autoren wie *Lichtheim, Quincke, Junger, Hirschfeld, Hegler* auf den Standpunkt, daß es sich in den entsprechenden Fällen um Myelosen handle, die durch miliare Tuberkulose verwickelt seien. Das Zurückgehen des leukämischen Blutbildes und das Anschwellen der Milz, die mit der Verschlechterung des Allgemeinbefindens im terminalen Stadium des Leidens Schritt halten, veranlassen die obengenannten Autoren, die Leukämie als Grundleiden aufzufassen und der miliaren Tuberkulose die Rolle eines terminalen Faktors zuzuschreiben. Bei dieser Auffassung werden die Beobachtungsfunde analogisiert mit entsprechenden Veränderungen des Blutbildes und dem Zurückgehen des Milztumors, wie sie bei der Komplikation von chronischen Leukämien durch Pneumonie, Erysipel und Sepsis nicht so selten sind.

*Quincke* nimmt unter anderem an, daß das Zurückgehen des leukämischen Blutbildes beim Auftreten interkurrenter Infektionskrankheiten leicht erklärlich sei durch die Annahme, daß es einerseits zur Schädigung bzw. Zerstörung der weißen Blutkörperchen im Blut und in der Milz komme und andererseits zu einer Hemmung ihrer Neubildung in ihren Bildungsstätten. Sowohl das eine wie das andere kann nach *Quincke* bedingt werden durch Stoffe, die im Wechselspiel zwischen Mikro- und Makroorganismus bei den entsprechenden Infektionen (Tuberkulose, Influenza, Strepto- und Pneumokokkenerkrankungen) entstehen. (Die

Versuche, Leukämien therapeutisch durch Tuberkulin zu beeinflussen, dürften analogen Vorstellungen entsprechen.)

Ohne auf die recht verwickelte Frage über die Ursachen der Rückkehr des leukämischen Blutbildes zur Norm einzugehen, sei hervorgehoben, daß Rückschlüsse aus dem Verhalten des peripheren Blutbildes auf das jeweilige Verhalten der blutbildenden Organe in diesen Fällen wenigstens nicht statthaft sind, weil das periphere Blut keineswegs den jeweiligen Zustand der blutbildenden Organe widerspiegelt.

Tatsächlich hat auch in allen Fällen, bei denen es zur Rückbildung des leukämischen Blutbildes prä mortal gekommen war, die pathologisch-anatomische Untersuchung dennoch das Bestehen myeloider Organveränderungen in verschiedenem Grade nachweisen können.

Überzeugende Beweise aber für eine Rückbildung des myeloiden Gewebes, die der Rückkehr des leukämischen Blutbildes zur Norm gleichliefe, sind von den Anhängern dieser Richtung nicht beigebracht worden.

Eine ganz andere Auffassung in dieser Frage ist im Jahre 1913 von *Roth* vertreten worden.

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei schwerverlaufenden Formen gewisser Infektionskrankheiten es zur myeloblastischen Umwandlung des Knochenmarkes und auch zur extramedullären Bildung von myeloidem Gewebe kommen kann, glaubt *Roth* auch für die Tuberkulose ähnliche Verhältnisse annehmen zu dürfen. Er glaubt, daß es in gewissen Fällen von Tuberkulose, unter Einwirkung von uns bisher unbekannten Umständen zur Myelose und zur Prägung eines leukämischen Blutbildes kommen kann, die er als „ungewöhnliche Reaktion des myeloiden Gewebes auf eine bestehende Infektion“ bezeichnet.

Im Jahre 1922 entwickelt *Lubarsch* anläßlich einer kritischen Stellungnahme zum Falle *Gudzent* folgende Ansichten:

Die im Falle *Gudzent* erhobenen histologischen Befunde, bei denen aktives myeloides Gewebe nur im Knochenmark nachgewiesen werden konnte, während alle übrigen Organe keinerlei diesbezügliche Veränderungen zeigten, veranlassen L. die leukämischen Blutveränderungen als sekundäre aufzufassen, und zwar als Folgeerscheinung einer schweren Schädigung, die durch die chronische Tuberkulose ausgelöst und unter anderen auch das Knochenmarksgewebe getroffen hatte.

Solche Veränderungen, die *Lubarsch* zu den sekundären bzw. reaktiven rechnet, werden von ihm als Ausdruck einer „sekundären Myelose“ aufgefaßt und gewissermaßen den primären Myelosen gegenübergestellt, bei denen eine generalisierte Schädigung des ganzen blutbildenden Gewebes das Primäre darstellt.

Bei kritischer Stellungnahme zu dieser Frage an Hand der einschlägigen Literatur und an Hand unseres eigenen Falles sahen wir uns gezwungen, die Myelose als eine mit der Tuberkulose in ursächlichem Zu-

sammenhänge stehende Erscheinung im Sinne von *Lubarsch* aufzufassen, wobei wir das Wort „Myelose“ im Sinne einer nachweisbaren gesteigerten Tätigkeit des myeloischen Gewebes gebrauchen.

Die Auffassung der Myelose als eine sekundäre Erscheinung, wie im gegebenen Falle, besagt aber keineswegs, daß myeloische Symptome im Gefolge einer chronisch-disseminierten oder einer miliaren Tuberkulose zu den gewöhnlichen oder häufigen Befunden gehören müßten; das myeloische Blutbild steht vielmehr außerhalb des Rahmens des üblichen infektiösen Blutbildes.

Bezüglich des Blutbildes bei Tuberkulose besteht auch heute noch kein einheitliches Urteil. Während *Cornet*, *Hegler*, *Nägeli*, *Schilling* ein für Tuberkulose spezifisches weißes Blutbild in Abrede stellen, beobachteten jüngst *Zee-Whay* gewisse Wechselbeziehungen zwischen der Schwere der Tuberkuloseerkrankung und einer Hand in Hand damit gehenden Leukocytose, Neutrophilie und einer Verschiebung des weißen Blutbildes nach links, wobei es sogar zu positiven Myelocytenbefunden kommen kann. *Cornet*, *Hegler* und *Schilling* erblicken in der Leukocytose, Neutrophilie und der Verschiebung des Kernbildes nach links eine Reaktion der blutbildenden Organe auf eine Sekundärinfektion, während *Nägeli* sie mit dem fortschreitenden tuberkulösen Prozeß in Verbindung bringt.

Für die Miliartuberkulose sind nach den meisten Untersuchern eher sogar eine Leukopenie (einhergehend mit Neutrophilie und Verschiebung nach links) bzw. normale Leukocytosenwerte charakteristisch, als eine Leukocytose, die aber zweifellos auch und sogar in ausgesprochenem Maße vorkommen kann.

Es erwächst die Frage, welche Ursachen und Vorbedingungen maßgebend sind für das Entstehen solcher eigenartiger leukocyitärer Reaktionen, wie sie in manchen Fällen von Tuberkulose zu beobachten sind.

*Roth*, der die leukämischen Blutveränderungen bei Tuberkulose rein funktionell auffaßt, erklärt die ungewöhnliche Reaktion des myeloischen Gewebes durch die Annahme einer bestimmten individuellen Prädisposition, die als konstitutionelle Eigenart bzw. als eine über das Maß des Gewöhnlichen hinausgehende Reaktivität des blutbildenden Gewebes formuliert wird.

Eine solche Erklärungsweise ist nur eine Umschreibung der Tatsache selbst und ist kaum geeignet, das Problem zu klären.

Es fragt sich, ob nicht eher die eigenartige Reaktion der blutbildenden Organe in gewissen Wechselbeziehungen steht zum Charakter des Tuberkuloseprozesses, sei es zum klinischen Krankheitsverlauf (akuter oder mehr chronischer), sei es zur verschiedenen Lokalisation des Prozesses.

Bezüglich der Lokalisation erwächst die Frage, ob nicht die Entwicklung der Tuberkulose gerade in den blutbildenden Organen zu den

besprochenen leukämischen Veränderungen in irgendwelchen Beziehungen steht.

Bedauerlicherweise ist gerade die pathologische Anatomie und Histologie der blutbildenden Organe bei Tuberkulose verhältnismäßig wenig erforscht. In unserem Falle läßt sich auf jeden Fall kein deutlicher Hinweis finden, aus dem geschlossen werden könnte, daß die Entwicklung von myeloidem Gewebe in den blutbildenden Organen etwa Schritt hielte mit dem Grade der Tuberkuloseausbreitung in besagten Organen. (So zeigt der entsprechende Befund unseres Falles: stark ausgesprochene Hyperplasie des Knochenmarks trotz Nachweis nur einzelner Tuberkel im Marke und ausgesprochene Myelose der Milz und bescheidene Entwicklung von myeloidem Gewebe in der Leber, bei reichlicher Durchsetzung von Milz und Leber mit Miliartuberkeln.)

Aus der interessanten Arbeit von *Koizumi* geht hervor, daß bei Fällen von Miliartuberkulose im Knochenmark in 50% der Fälle Tuberkelbazillen nachweisbar sind; bei nicht miliaren Tuberkuloseformen, bei denen im Knochenmark keinerlei Tuberkelbildung nachweisbar ist, steigt der Hundertsatz von positiven Tuberkelbazillenbefunden auf 70%. Diese Beobachtungen stehen im besten Einklang mit den von *Löwenstein* entwickelten Anschauungen, daß bei an Tuberkulose Verstorbenen der Tuberkelbazillennachweis in allen Organen auch in denjenigen Fällen gelingt, wenn keinerlei mikroskopische für Tuberkulose spezifische Veränderungen in den entsprechenden Organen nachweisbar sind.

In Übereinstimmung mit diesen Anschauungen dürfte man annehmen, daß bei den angeführten Fällen der fehlende Nachweis von Tuberkelbildung in den verschiedenen blutbildenden Organen nicht gleichzusetzen ist mit dem Fehlen von Tuberkelbazillen.

Wir nehmen des ferneren an, daß die Entwicklung von Myelose auch dann zustande kommen kann, falls man annimmt, daß nicht nur die Tuberkelbazillen selbst einen Wucherungsreiz auf das blutbildende Gewebe ausüben können, sondern daß auch ihren Toxinen eine entsprechende Wirkung zukommt, wobei der Reaktionsgrad einerseits von der Intensität und Dauer der Toxinwirkung abhängt, andererseits von der Reaktivität der entsprechenden Gewebe.

Fixieren wir noch einmal die Auffassung von *Lubarsch* über die leukämieähnliche Reaktion des Blutes und der blutbildenden Organe bei gewissen Infektionskrankheiten, die er als „sekundäre Myelose“ bezeichnet, so sehen wir, daß solche Auffassung auf der Beobachtung begründet ist, daß es in diesen Fällen zu einer relativ schwach ausgesprochenen und wenig ausgebreiteten Myelose zu kommen pflegt, die auf das Knochenmark beschränkt bleibt. Der klinische Verlauf und die Blutbefunde (in den meisten Fällen subleukämische Myelose) veranlassen des weiteren *Lubarsch*, solche Fälle in eine gesonderte Gruppe der

„sekundären Myelosen“ zusammenzufassen und sie von den idiopathischen primären Myelosen, die durch eine generalisierte, gewissermaßen primäre Schädigung der hämopoetischen Organe charakterisiert sind, abzutrennen. Wenn man, von diesem Gesichtspunkte ausgehend, das beigebrachte Material sichtet, so kann man die Fälle bei Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde in 2 Gruppen einteilen.

Zur 1. Gruppe müßten gerechnet werden die Fälle: *Junger, Quinke, Roth, Müllern, Bruchmann, Gudzent, Weichmann, Fächner, Hegler, Schilling* und unser Fall. Klinisch sind diese Fälle in erster Linie gekennzeichnet durch das Syndrom einer akuten oder subakuten Myelose (Dauer 1 Monat bis  $1\frac{1}{2}$  Jahr), durch einen entsprechenden, meist subleukämischen Blutbefund, durch Milztumor, hämorrhagische Diathese, Stomatitis und durch Begleiterscheinungen seitens der Drüsen, der Lungen und der serösen Häute.

Pathologisch-anatomisch treten in den Vordergrund: alte Tuberkuloseherde, Miliartuberkulose und Myelose in verschiedenem Grade.

Zur 2. Gruppe würden 3 Fälle zuzurechnen sein. Klinisch handelt es sich um eine chronische Erkrankung der blutbildenden Organe mit dem Blutbefund einer chronischen Leukämie (1. Fall *Quinke*) bzw. einer Subleukämie (Fall *Lubarsch*) oder einer Polycythämie (Fall *Hirschfeld*), um eine sich anschließende akute Miliartuberkulose und im Falle *Hirschfeld* um eine Verdrängung der erhöhten erythroblastischen Funktion durch eine leukoblastische.

Pathologisch-anatomisch sind diese Fälle gekennzeichnet: durch chronische Tuberkulose der Drüsen, Lungen und serösen Häute und durch Miliartuberkulose. Ausgesprochene chronische Myelose, hauptsächlich in der Milz nachweisbar (im Falle *Quinke* alter Infarkt). In den Organen myeloide Veränderungen weniger ausgesprochen.

Eine Sonderstellung nimmt der Fall *Kast* ein (akute Miliartuberkulose mit Myelocytenbefund im peripheren Blut, bei dem pathologisch-anatomisch keinerlei Anzeichen einer bestehenden Myelose nachgewiesen werden konnten).

Berücksichtigt man die pathologisch-anatomischen Befunde und das klinische Bild der zur 1. Gruppe gehörigen Fälle, und stellt man sich auf den Standpunkt, daß es sich dabei um eine *sekundäre* subakute Myelose handelt, so erwächst die Frage, welche Deutung den Fällen *Lubarsch, Hirschfeld* und dem 2. Fall *Quinke* zukommt. Pathologisch-anatomisch konnte in allen 3 Fällen Miliartuberkulose als Todesursache festgestellt werden. Eine Miliartuberkulose ist aber bekanntlich nicht denkbar, ohne daß ein alter Tuberkuloseherd vorhanden wäre. (Im Falle *Quinke* — käsige Degeneration der Mesenterialdrüsen und fibröse Pleuritis nachgewiesen, in den Fällen *Hirschfeld* und *Lubarsch* fehlen entsprechende Angaben).

Es fragt sich nun, ob es sich in diesen 3 Fällen um ein zufälliges Zusammentreffen von Tuberkulose und Myelose handelte, oder ob nicht auch hier ursächliche Beziehungen anzunehmen seien? Vielleicht verlief auch in diesen Fällen die Tuberkulose zunächst in durchaus gutartiger, latenter Form und verursachte ausgedehntere und größere Veränderungen in den blutbildenden Organen: im Falle *Quincke* das Bild einer chronischen leukämischen Myelose, im Falle *Lubarsch* das einer chronischen sub- oder aleukämischen Myelose und im Falle *Hirschfeld* das Bild einer chronischen Polycythämie?

Bei solcher Voraussetzung, die von vornherein nicht ausgeschlossen werden kann, entsteht aber die Frage, wo die Grenze zu ziehen sei zwischen einer primären idiopathischen Myelose und einer Myelose sekundärfunktionellen Charakters?

Wohl bestimmen die vorherrschenden Richtungen (*Pappenheim*, *Nägeli*, *Sternberg*, *Hirschfeld*, *Schilling*) den Leukämiebegriff als eine generalisierte Systemerkrankung des ganzen leukopoetischen Apparates, bei der es zu einer verbreiteten autochthonen Hyperplasie von Zellelementen kommt. Die Zellen verlieren dabei ihre Differenzierungsmöglichkeit und es entwickelt sich die Bösartigkeit des klinischen Verlaufes, wodurch es ermöglicht wird, die eigentlichen Leukämien von den Infektionsleukocytosen und Metaplasien abzugrenzen. Die Mehrzahl der Forscher vertritt aber trotzdem die Auffassung, daß die beiden Formen von Myelosen durch fließende Übergänge verbunden sind und daß die an den blutbildenden Organen sich abspielenden Veränderungen im wesentlichen identische und nur quantitativ verschieden stark ausgesprochene Prozesse darstellen. Die Vertreter der infektiösen Theorie der akuten leukämischen Myelosen, mit *Sternberg* an der Spitze, die die Myelose als eigenartige Reaktion des blutbildenden Gewebes auf verschiedene Infektionsreize auffassen, konnten im Tierversuch nachweisen, daß durch Infektion mit Staphylokokken- und Streptokokkenaufschwemmungen es gelingt, nicht nur ein leukämieähnliches Bild zu erzeugen, sondern auch eine Hyperplasie des myeloischen Gewebes im Knochenmark und entsprechende myeloide Veränderungen in Milz- und Lymphknoten hervorrufen.

Auch *Ssissojeff*, der sich eingehend mit den Veränderungen des blutbildenden Apparates bei Dysenterie und anderen Infektionskrankheiten beschäftigt hat, spricht von einer gemeinsamen Art, mit der das blutbildende Gewebe auf die verschiedenen Infektionsreize reagiert; dabei kommt es zur gesteigerten blutbildenden Tätigkeit des Knochenmarks, zur extramedullären Myelo- und Erythropoese, zur Plasmocytose und zur Hyperplasie dem dem retikulo-endothelialen Apparat angehörigen Zellen, wobei auf letzteres von *Ssissojeff* besonderer Wert gelegt wird.



Die Veränderungen, die an den blutbildenden Organen unseres Falles festgestellt werden konnten, eines Falles, der an Miliartuberkulose starb, sind grundsätzlich von den obigen *Ssissojeff*schen Befunden nicht verschieden — höchstens quantitativ stärker ausgesprochen. Prinzipiell läßt sich, unserer Meinung nach, eine Hyperplasie des Knochenmarks und eine extramedulläre Bildung von myeloidem Gewebe, wie sie bei Infektionskrankheiten auftreten können, nicht abgrenzen von entsprechenden Veränderungen bei der idiopathischen primären Myelose. Auch für die Vielgestaltigkeit solcher Veränderungen, sowohl in bezug auf die Stärke als auch das Ausmaß der extramedullären Myelosen, bringt das beigebrachte Material sprechende Beispiele (vom Falle *Kast* bis zum Falle *Hirschfeld*). Es erwächst damit die Frage, ob es sich im gegebenen Falle nicht um verschiedene Grade oder verschiedene Stadien eines einheitlichen Vorganges handelt, der einerseits bestimmt wird durch die verschiedene Dauer und Intensität des auf das blutbildende Gewebe einwirkenden Reizes und andererseits durch die individuelle (manchmal gesteigerte) Reaktivität des entsprechenden Gewebes.

Bejahenden Falles wäre dann die Abgrenzung der Begriffe „primäre“ und „sekundäre“ Myelose nicht nur überflüssig, sondern auch unfolgerichtig.

Primär ist, wie uns scheint, nur die oder jene Infektion, primär nur die oder jene Intoxikation, die als Reiz für das myeloide Gewebe in Betracht kommen und in einigen Fällen zur Bildung von extramedullärem myeloiden Gewebe führen. Die Myelosen selbst wären danach alle nur sekundärer Natur.

Ausgehend von der Annahme, daß die ursächliche Seite der Leukämiefrage am ehesten unter dem Gesichtspunkte des Infektionsreizes erklärt werden kann, glauben wir auch unseren Fall in diesem Sinne bewerten zu müssen.

Aus den Befunden, die in unserem Falle erhoben werden konnten und die im wesentlichen sich decken mit den Untersuchungsergebnissen bei einer größeren Reihe ähnlicher Fällen, geht hervor, daß auch die Tuberkulose zu jenen Infektionen zu rechnen ist, die unter gewissen, bisher unerforschten Bedingungen zur Entwicklung einer Myelose führen kann.

Berücksichtigt man die bereits angeführten Untersuchungsergebnisse von *Ssissojeff*, die für eine Übereinstimmung der myeloischen Reaktion bei den verschiedenen Infektionsprozessen sprechen, zieht man in Betracht, daß (in unserem Falle wenigstens) die histopathologischen Befunde auch bei Tuberkulose sich nicht von den entsprechenden Veränderungen bei anderen Infektionsprozessen trennen lassen<sup>1)</sup>, und berücksichtigt man

<sup>1)</sup> Die entsprechenden Präparate wurden von Prof. *Ssissojeff* durchgesehen, wofür wir an dieser Stelle ihm herzlichen Dank aussprechen.

schließlich, daß bisher keinerlei zwingende Beweise vorliegen für eine prinzipielle Abgrenzungsmöglichkeit der idiopathischen leukämischen Myelose von den bei Infektionen auftretenden myeloiden Reaktionen (der Identitätsbeweis steht zwar noch aus — und wäre erst zu erbringen), so ermächtigt uns das Tatsachenmaterial die Annahme zu vertreten von einer Einheitlichkeit der Myelosen in histopathologischer Hinsicht.

#### Literaturverzeichnis.

- Lichtheim*, Dtsch. med. Wochenschr. 1897. — *Junger*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **162**, 283. 1900. — *Cornet*, Spezielle Pathologie und Therapie. Nothnagel 1900. — *Quincke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**, 445. 1902. — *Roth*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 75. 1913. — *Hirschfeld*, Fol. haematol. **26**. 1920. — *Gudzent*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 475. — *Lubarsch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23, S. 786. — *Weichmann*, Med. Klinik 1922, Nr. 34. — *Hegler*, Handbuch der Tuberkulose (Brauer, Schröder und Blumenfeld), Bd. IV. 1922. — *Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1924. — *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung 1924. — *Peppenheim*, *Nägeli*, *Domarus*, Herz- und Blutkrankheiten. Spezielle Pathol. u. Therapie. Kraus & Brugsch B. IX. 1920. — *Sissojeff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 15, 41. 1924. — *Koizumi*, Dtsch. med. Wochenschr. **98**, 418. 1924. — *Zee-Whay*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 418. 1924. — *Krasso* und *Nothnagel*, Wien. Arch. f. inn. Med. **11**, H. 3. 1925.