

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## Über Knochenveränderungen bei Leukämie.

Von

Dr. med. habil. Kurt Apitz,  
Oberarzt am Institut.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Oktober 1937.)

Im folgenden soll über leukämische Skeletveränderungen berichtet werden, welche bei zwei Lymphadenosen beobachtet wurden. Was bisher an solchen Prozessen beschrieben worden ist, gibt noch kein ausreichend vollständiges Bild der Wechselwirkungen zwischen Knochengewebe und leukämischer Zellwucherung. Das hat einerseits seinen Grund in der mangelhaften Kenntnis der anatomischen Unterlagen, da manche, besonders kindliche Skeletveränderungen bei Leukämie, ganz vorwiegend vom Röntgenologen erkannt und mitgeteilt sind. Soweit andererseits einschlägige Beobachtungen auch von pathologisch-anatomischer Seite erfolgt sind, wurden sie meistens nicht unter dem Gesichtswinkel studiert, der jetzt wieder ein besonderes Interesse erlangt hat: ob nämlich aus dem Verhalten der leukämischen Zellen gegen den Knochen auf ihren neoplastischen Charakter geschlossen werden kann. Daher vermißt man vielfach Angaben über die feinere histologische Natur der Knochenzerstörungen, wodurch derartige kasuistische Mitteilungen auch eine allgemeinere Bedeutung für das Verständnis der Leukämien erlangen können.

Aus den hier vorgelegten Befunden hat sich ergeben, daß die Skeletzerstörung bei Leukämie verschiedener Art sein kann. Zunächst soll eine Schilderung der 3 Grundtypen der Knochenschädigung gegeben werden, wie sie sich aus der Untersuchung der eigenen Fälle ergibt. Dann wird es auch möglich sein, die bisher mitgeteilten ähnlichen Befunde in die zugehörigen Gruppen einzuordnen, und, was die Einwirkung auf das Knochengewebe anlangt, den Vergleich zwischen leukämischer und geschwulstartiger Wucherung zu führen.

### Eigene Beobachtungen.

*Fall 1.* 63jährige Hebamme. Bis 8 Wochen vor dem Tode voll arbeitsfähig, seit dieser Zeit allgemeines Krankheitsgefühl. Nach etwa 4 Wochen Drüsenschwellungen am Hals bemerkt, Fieber und Gewichtsabnahme, bettlägerig mit Husten und Erbrechen. 13 Tage vor dem Tode Aufnahme in die I. Medizinische Klinik der Charité mit Drüsenschwellungen am Hals, Leber und Milzvergrößerung. Blutbild: Mäßige sekundäre Anämie; 11 300 Leukocyten, davon 80% Lympho-, 6% Monocyten, 12% Segment-, 2% Stabkernige. Einen Tag vor dem Tode petechiale

Blutungen, der Tod erfolgt nach zunehmender Verwirrtheit in den letzten Lebenstagen.

Die Autopsie (1523/36, P. I. der Universität Berlin) bestätigte die klinische Diagnose einer *leukämischen Lymphadenose*: Leukämische Infiltration der von Blutungen durchsetzten Lymphdrüsen, des lymphatischen Apparates der Mundhöhle und des Dünndarms; starke Vergrößerung und zahlreiche nekrotische Keile der Milz; periportale leukämische Herdbildung der Leber; graue Infiltration des

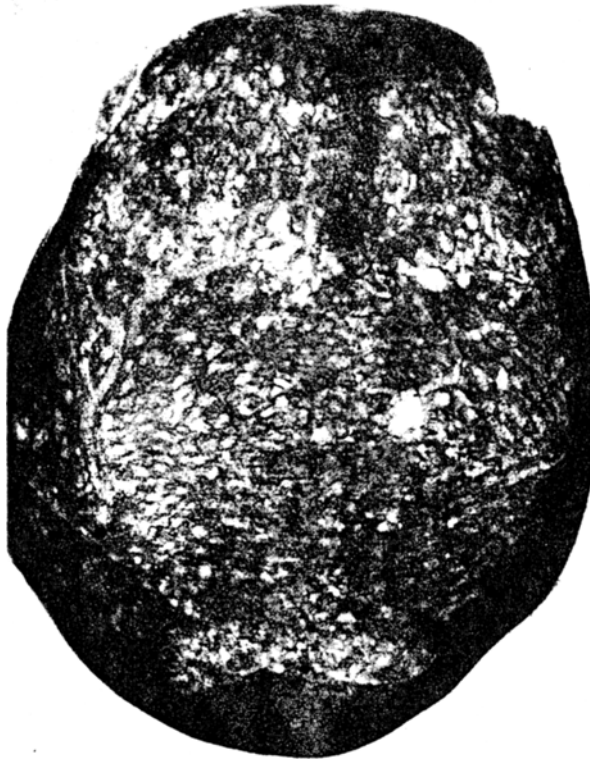


Abb. 1. Fall 1. Röntgenbild der Kalotte. Zahlreiche feinfleckige Arrosionsherde.

Knochenmarkes. Als letzte Todesursache fand man eine in Schüben verlaufene Thromboembolie der Lungenarterien mit Lungeninfarkten bei Thrombose der linken Wadenvenen. Eine hämorrhagische Diathese äußerte sich in Blutungen der Körperhaut, der Magenschleimhaut und der Pleuren.

Bei der histologischen Untersuchung der Organe fand sich eine großzellige leukämische Infiltration typischer Art in Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark. Die infiltrierenden Zellen hatten runde, mäßig helle Kerne und einen schmalen, basophilen Protoplasmasaum, entsprachen also „Lymphoblasten“. Sie zeigten nur recht unbedeutende Gestaltabwandlungen, die jedenfalls nicht die Variabilität überschritten, welche man bei großzelligen Leukämien zu sehen gewohnt ist.

Es handelt sich also um eine klinisch akut verlaufene großzellige Lymphadenose mit subleukämischem Blutbild im Endstadium. Am

Knochensystem waren schon mit freiem Auge verschiedene Veränderungen zu bemerken, von denen zunächst diejenigen der knöchernen Schädelkapsel besprochen werden. Die Kalotte war von zahllosen Herden durchsetzt, welche nach Abziehen der Kopfschwarte und der Dura als graugefärbte Fleckchen von Linsen- bis Fingernagelgröße zu erkennen waren. In ihrem Bereich war die knöcherne Substanz eingeschmolzen. Allerdings reichte der Defekt meist nicht durch die ganze Dicke der Kalotte hindurch. Auch an der Schädelbasis wurden nach Abziehen der Dura ähnliche Herde sichtbar. Von der Zahl und Ausdehnung

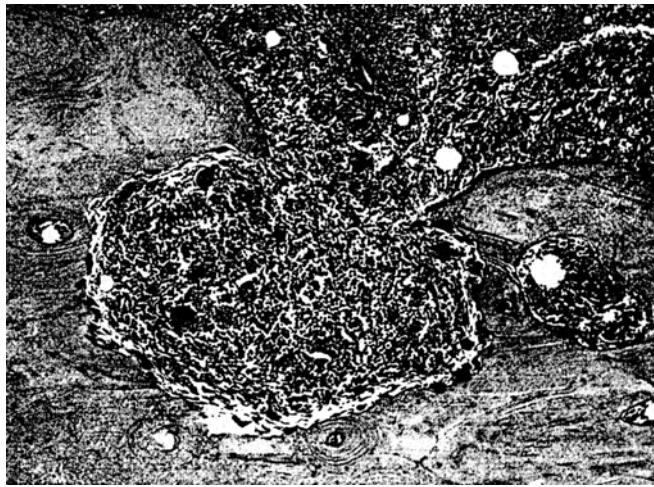


Abb. 2. Fall 1. Vergr. 1:70. Knochenarrosionsherd der Kalotte mit deutlichem Osteoclastensaum, rechts Erweiterung eines Haversschen Kanals. Diffuse leukämische Infiltration des Markes.

gibt die Röntgenaufnahme der aus der Leiche entfernten Kalotte eine Vorstellung (Abb. 1).

Zur histologischen Untersuchung werden verschiedene Stellen der Kalotte entnommen, welche mehrere der beschriebenen Herde enthalten. Das Knochenmark ist überall durch leukämische Wucherungen ersetzt, deren Zellen sich ebenso wie in den schon geschilderten Organinfiltraten verhalten. Die Diploe ist nur ausnahmsweise erhalten, meist vollständig weggeschmolzen. Ebenso fehlen streckenweise die Laminae interna oder externa, jedoch meist so, daß geringe Reste entweder der einen oder anderen noch erhalten sind.

Die Art des Knochenabbaues ist, da der Prozeß an vielen Stellen noch in der Entwicklung ist, leicht festzustellen. Man sieht (Abb. 2 und 3) zahlreiche Osteoclasten am Werk, welche in breiter Front dem alten lamellären Knochen aufsitzen oder von Haversschen Kanälen aus die kompakte Substanz porosieren. Nirgends zeigt der Knochen morphologisch faßbare Untergangserscheinungen, welche etwa dem lacunären Abbau vorausgegangen sein könnten.

Besonders an Stellen, wo schon ausgedehnte Knochendefekte bestehen, können die Osteoclasten ganz verschwinden. Hier setzen nun reparative Vorgänge ein. Die

stehengebliebenen Knochenteile zeigen streckenweise einen saumförmigen Belag dunkler gefärbten, neugebildeten Knochens (Abb. 4), der sich scharf gegen den alten lamellären Knochen absetzt. Ihm liegt eine Reihe dichtstehender Osteoblasten an. Das neugebildete Knochenmaterial hat keine lamelläre Struktur, seine Knochenzellen sind unregelmäßig angeordnet. Ferner findet man inmitten leukämisch infiltrierter Gebiete, besonders perivascular, ein lockeres fibröses Gewebe, in dem es zur Bildung geflechtartigen Knochens kommt (Abb. 3 und 4). Die zum Teil recht breiten Bälkehen haben als Randschicht meist nur unregelmäßig angeordnete, flach anliegende spindelige Zellen und gehen deutlich in Bindegewebsfasern

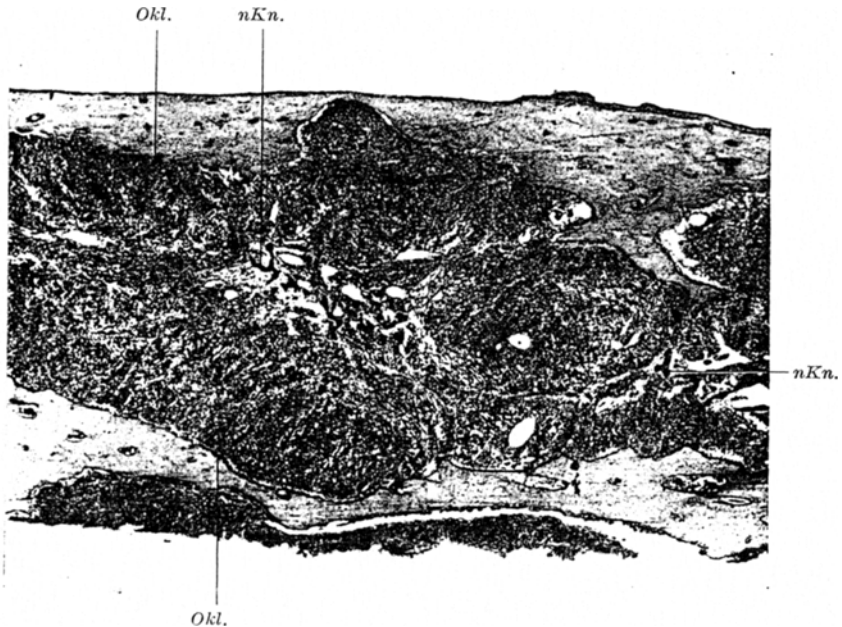


Abb. 3. Fall 1. Vergr. 1:20. Schnitt durch die ganze Dicke der Kalotte. Vollständige Resorption der Diploe, fortschreitende der Lamina int. (oben) und ext. (unten). Leukämische Infiltration des Markes. *Okl.* Osteoclastenbesatz. *nKn.* beginnende Neubildung geflechtartigen Knochens.

über. Häufig setzt der geflechtartige Knochen mit einer etwas verbreiterten Basis an dem saumförmigen Belag des alten Knochens an.

Im Schädeldach dieses Falles von Lymphadenose ist es also zu einer schwersten Knocheneinschmelzung gekommen, so daß die Kalotte im Röntgenbild wie durchlöchert aussieht. Als Ursache dieser Erscheinung findet man histologisch einen echten lacunären Abbauprozess bei dichter leukämischer Infiltration des Markes. Von Nekrosen oder sonstigen komplizierenden Knochenschädigungen ist nichts zu bemerken, so daß man die aktive Knochenzerstörung dieses Falles ausschließlich auf die leukämische Zellwucherung zurückführen muß. Nebenher laufen Vorgänge der Knochenneubildung, welche röntgenologisch nicht erkennbar waren. In enger örtlicher Beziehung zu den beschriebenen Einschmelzungen kommt es zur Bildung geflechtartigen Knochens.

Weitere Skeletveränderungen fielen an den Rippen und am Sternum auf. 4 Rippen (links die 2. und 5., rechts die 2. und 7.) waren in der Nähe der Knorpelknochengrenze abnorm beweglich. 3 dieser Rippen zeigten an der gleichen Stelle eine leichte, brusthöhlenwärts gelegene Auftreibung mit milchiger Trübung der bedeckenden Pleura. Auf einem Längsschnitt sah das Mark in der weiteren Umgebung des Bruches gelblich und mißfarben aus, seine Konsistenz war weicher als am sonstigen

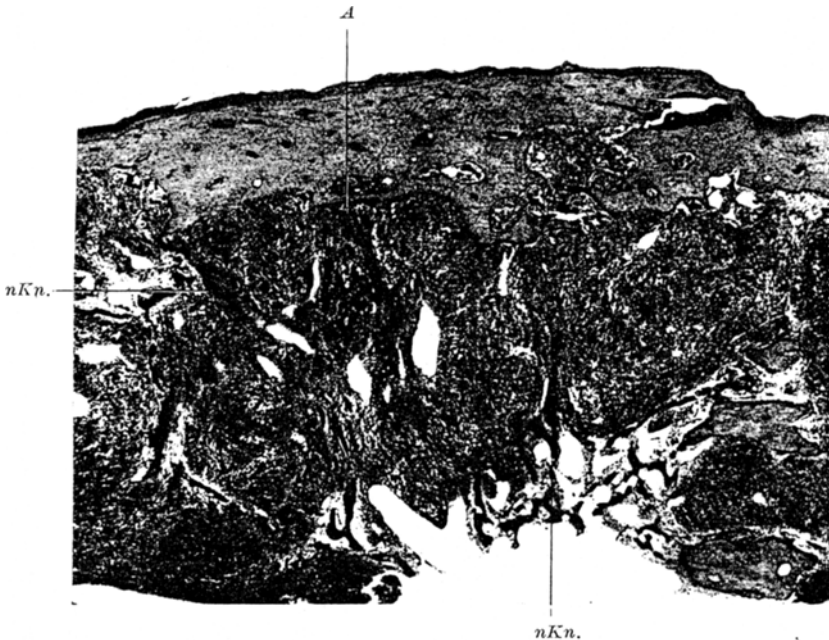


Abb. 4. Fall 1. Vergr. 1:20. Nachbarschaft der in Abb. 3 wiedergegebenen Stelle. Fast völlige Zerstörung der Diploe und der Lamina interna. A Anlagerung neuen, dunkler gefärbten an alten lamellären Knochen. nKn. neugebildeter geflechtartiger Knochen.

Skelet. Ein ebenso beschaffenes Mark fand sich im gesamten Sternum, ohne daß hier eine Fraktur nachgewiesen werden konnte. Die nicht gebrochenen Rippen ließen sich leicht wie Pappe knicken, nach Art osteoporotischer Knochen.

Im Röntgenbild der gebrochenen Rippen (Abb. 5) erkennt man die beträchtliche Dislokation der nahe am Rippenknorpel gelegenen Brüche. Es fällt auf, daß keinerlei knöcherner Callus nachzuweisen ist, obwohl, wie die histologische Untersuchung ergeben wird, die Brüche schon längere Zeit zurückliegen. Die mit freiem Auge beobachteten Anschwellungen müssen also eine andere Ursache haben. Die spongiöse Substanz der Rippe ist rarefiziert und kalkarm. Trotzdem ist die eigentliche Ursache der Frakturen erst aus der histologischen Untersuchung ersichtlich.

Flache und senkrechte Längsschnitte der verschiedenen Rippen geben einen in den wesentlichen Zügen gleichen Befund, so daß es im allgemeinen genügen wird,

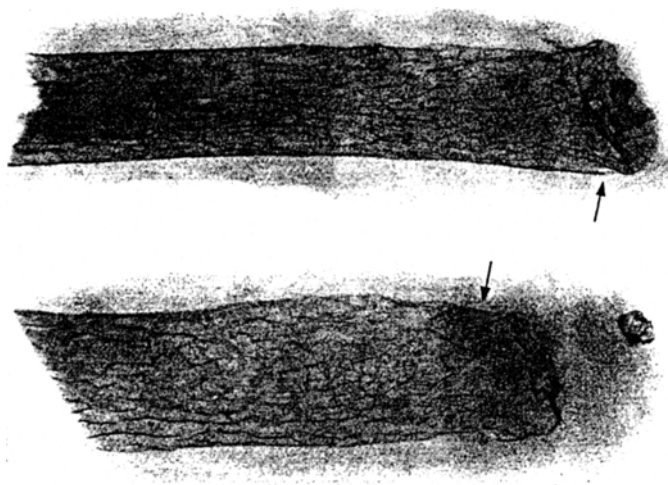


Abb. 5. Fall 1. Röntgenbilder spontan gebrochener Rippen. Bei den Pfeilen deutliche Dislokation. Osteoporose.

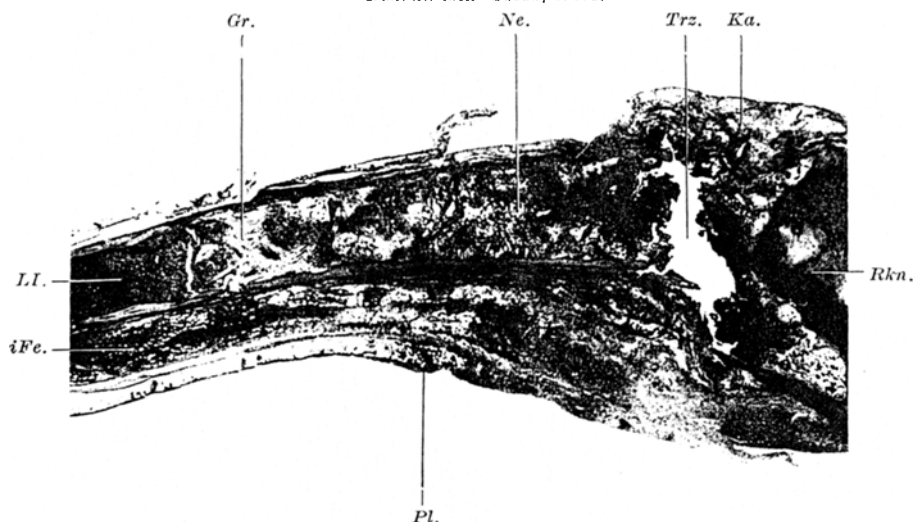


Abb. 6. Fall 1. Vergr. 1 : 5. Längsschnitt einer spontan gebrochenen Rippe. Ll. leukämisches Infiltrat. Ne. nekrotisches Infiltrat. Gr. Granulationsgewebe. Trz. Trümmerzone, bei der Verarbeitung zum Teil herausgefallen. Am oberen und unteren Ende des künstlichen Spaltes deutliche Frakturstellen. Ka. Kallus, vorwiegend knorpelig-bindegewebig. Leukämische Infiltration des Fettgewebes (= iFe.) und der Pleura (Pl.). Rkn. Rippenknorpel.

auf die Verhältnisse bei der in Abb. 6 und 7 wiedergegebenen, senkrecht geschnittenen Bruchstelle Bezug zu nehmen. Betrachtet man zunächst das Mark in weiterer

Entfernung von der Bruchstelle, so findet man die gleiche dichte leukämische Infiltration, welche auch in der Kalotte angetroffen wurde. Die leukämischen Zellen drängen sich durch Lücken der verschmälerten Rindenschicht unter das Periost und infiltrieren von hier aus die anliegenden Weichteile, insbesondere das subpleurale Gewebe. Nur bei einer der 4 untersuchten Rippen kommt es dabei zu einer herdweisen subperiostalen Arrosion des intakten Knochens durch Osteoclasten in der gleichen Weise wie sie soeben beim Schädel geschildert wurde. Jedoch

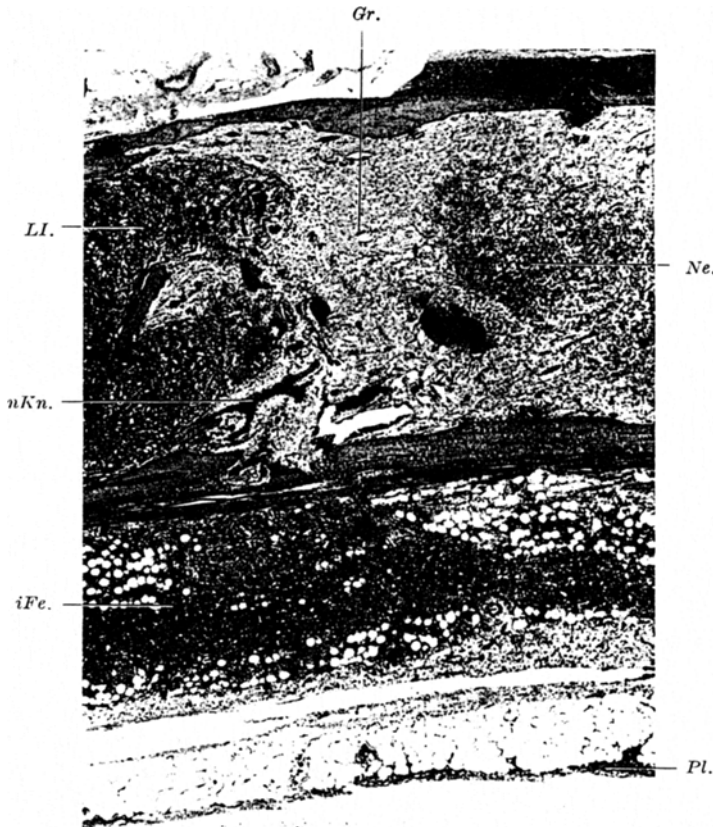


Abb. 7. Fall 1. Vergr. 1:22. Organisation der leukämischen Marknekrose. *Ne* Nekrose, *LI.* erhaltenes leukämisches Infiltrat, *Gr.* vorwucherndes Granulationsgewebe, *nKn.* beginnende Knochenneubildung. Leukämische Durchsetzung des Fettgewebes (*iFe.*) und der Pleura (*Pl.*).

befindet sich diese Arrosion, die in den übrigen Fällen ganz fehlt, nicht in der Nähe der Bruchstelle.

Hier nun zeigt das Mark ein völlig anderes Aussehen, indem vollständige Nekrose vorliegt. Krümelige, verwaschen gefärbte und kernlose Massen sind an die Stelle der Infiltration getreten. Es muß eingeschaltet werden, daß das Sternalmark, welches makroskopisch in ähnlicher Weise wie diese Teile des Rippenmarkes verändert war, nun auch histologisch die gleiche Nekrose zeigt. Die mit dem freien Auge wahrgenommene Gelbfärbung beruht dabei auf einer ungleichmäßigen tropfigen Fetteinlagerung in das abgestorbene Gewebe.

Als Reaktion auf die Nekrose wuchert vom nichtnekrotischen, wenn auch infiltrierten Mark aus reichlich Granulationsgewebe in die abgestorbenen Teile ein (Abb. 7). Auch durch kleine Lücken der Corticalis hindurch sproßt es pilzförmig in die Markhöhle ein. Schätzungsweise der 5. Teil der in Abb. 6 dargestellten Marknekrose ist auf diese Weise resorbiert. Innerhalb des jungen Bindegewebes kommt es vereinzelt schon zur Bildung geflechtartigen Knochens.

Im Bereich der Marknekrose ist auch der Knochen schwer in Mitleidenschaft gezogen. Alle spongiösen Teile innerhalb des abgestorbenen Gewebes sind kernlos und stärker rot gefärbt als normal. Auch die Rindenschicht zeigt gleichartige Veränderungen, allerdings in verschiedener Ausdehnung. Zum Teil ist nur der zentral gelegene Teil betroffen und ein äußerer Mantel verschont geblieben, während in anderen Fällen die Corticalis in ganzer Tiefe abgestorben ist. Das wird dann auch daran kenntlich, daß sich vom Periost her osteoclastische Riesenzellen tief in den geschädigten Knochen einnagen, und daß das Periost vielfach mit einer schalenförmigen Neubildung von Knochen einsetzt. Leukämische Infiltrate sind hier nicht zu sehen, so daß die Veränderungen also wirklich nur auf die Knochennekrose zu beziehen sind.

Auf Grund dieser Veränderungen wird das Auftreten der Frakturen in der Nähe der Rippenknorpel verständlich. Sie liegen stets inmitten des nekrotischen Bereiches. Aus kleinen nekrotischen Knochenteilen und bröckeligem totem Gewebe wird in diesem Bereich eine „Trümmerzone“ gebildet, welche offenbar durch die regelmäßigen respiratorischen Bewegungen der Bruchenden hervorgerufen ist.

Rings um die Bruchstelle, welche zum Teil noch von Periost überdeckt ist, hat sich ein bindegewebiges und knorpeliges Callusgewebe entwickelt. Nur in kleinen Bezirken ist auch etwas kalkarmer Knochen gebildet worden, der aber keine Verbindung mit den Bruchenden besitzt.

Die Rippenbrüche verdanken also nicht den gleichen Vorgängen am Knochen ihre Entstehung, welche zu den multiplen Knocheneinschmelzungen des Schädels geführt haben, wenn auch an einer Rippe geringe Zeichen lacunärer Resorption nichtgeschädigten Knochens gefunden wurden. Vielmehr liegt hier eine grundsätzlich andere Form der Knochenschädigung vor, welche auf dem Weg über die Nekrose leukämischer Infiltrate zustande kommt. Daß die Nekrose wirklich der primäre Vorgang ist, zeigt ihr Vorkommen auch ohne Frakturen im Sternalmark. Man darf den Vorgang wohl den bekannten keilförmigen Nekrosen der Milz, welche übrigens auch in diesem Falle reichlich aufgetreten waren, gleichstellen. Der Verdacht einer Zirkulationsstörung durch Übergreifen der leukämischen Infiltration auf die Gefäßwände ist öfter als Ursache angesehen worden, jedoch nicht einwandfrei bewiesen. Die größeren Arterien zeigten im Bereiche der Marknekrosen der Rippen nichts Auffälliges.

Die Folgen der Marknekrose für den Knochen sind erstaunlich schwere. Es konnte gezeigt werden, daß die betreffenden Teile der Spongiosa und Corticalis fast völlig nekrotisch werden, was einerseits zur Entstehung der Frakturen und der „Trümmerzonen“ führt, andererseits eine Reihe reparativer Vorgänge im Gefolge hat. Die Neigung zur bindegewebigen und knöchernen Ausheilung der Nekrose ist offenbar groß. Dagegen muß es auffallen, daß der Callus fast nur aus Binde-



gewebe und Knorpel besteht, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß die respiratorischen Bewegungen an der Rippe die Knorpelbildung im Callus sehr fördern (*Lauche*).

Auf Sägeschnitten durch die ganze Wirbelsäule, einen Oberschenkel und die Beckenschaufeln war die gewöhnliche graurote Hyperplasie des Markes zu bemerken, stellenweise durch Blutungen fleckig gerötet. Grobe Knochendefekte oder Nekrosen bestanden hier nicht. Die spongiösen Teile sind zart und weitmaschig, stellenweise weitgehend geschwunden. Röntgenologisch zeigen Wirbelsäule und Schenkelknochen nur die nach diesem Aussehen zu erwartende Osteoporose und keinen Anhalt für versteckte herdförmige Einsmelzungen. Auf dem frontalen Übersichtsschnitt durch einen ganzen Wirbel findet sich auch histologisch einfache Atrophie der Spongiosa, keine Spur von lacunärer Resorption.

*Fall 2.* 65jähriger Büroangestellter. Im Alter von 44 Jahren 10 Monate wegen „Urämie“ in der Klinik. Zum erstenmal soll er im Alter von 58 Jahren wegen Leukämie in Behandlung gestanden haben. 4 Jahre danach erhielt der Patient auf Anraten der Poliklinik der II. Med. Klinik der Charité Röntgenbestrahlungen wegen Leukämie; außerdem wurde damals Emphysem und Kreislaufdekomensation festgestellt. Im Blut fanden sich seinerzeit: 104 000 Leukocyten, davon 82% kleine und 8% große Lymphocyten. Seitdem in regelmäßigen Abständen bestrahlt. Nach 7jährigem Bestehen des Leidens wird der Patient schwerkrank und bewußtlos, mit erheblichen Schwellungen der Hals- und Leistendrüsen, in die Klinik gebracht. 2 Tage nach der Einlieferung stirbt er, ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben. Am Tage vor dem Tode folgendes Blutbild: 3,59 Mill. Rote, 56% Hämoglobin, 150 000 Leukocyten, davon 68% kleine, 13% große Lymphocyten, 19% myeloische Formen.

Die klinische Diagnose einer chronischen leukämischen Lymphadenose wird bei der Sektion (883/36, P. J. der Univ. Berlin) bestätigt: Typische Infiltration der Leber (2330 g Gewicht), der Milz (835 g), aller Lymphknoten mit Ausnahme der mesenterialen und des Knochenmarkes. Als Ursache der klinisch beobachteten



Abb. 8. Fall 2. Ansicht der 3.—5. Rippe von der Pleuraseite her. Hämorrhagisch durchtränkte knotige und plattenförmige Auftreibungen.

cerebralen Symptome findet sich eine hämorrhagische Pachymeningitis bei fleckiger leukämischer Infiltration der Dura. Die histologische Untersuchung der Organe ergibt eine gewöhnliche kleinzellige Lymphadenose.

Es handelt sich also um eine kleinzellige, chronische lymphatische Leukämie. Von verschiedenen Skeletveränderungen waren am auffälligsten die Befunde an den Rippen. Die 3.—6. rechte sowie die 2. und 3. linke Rippe waren unregelmäßig verdickt. An jeder von ihnen sah man, besonders deutlich von der Pleuraseite aus (Abb. 8), eine Reihe halbkugelter oder mehr plattenförmiger Vorwölbungen, die

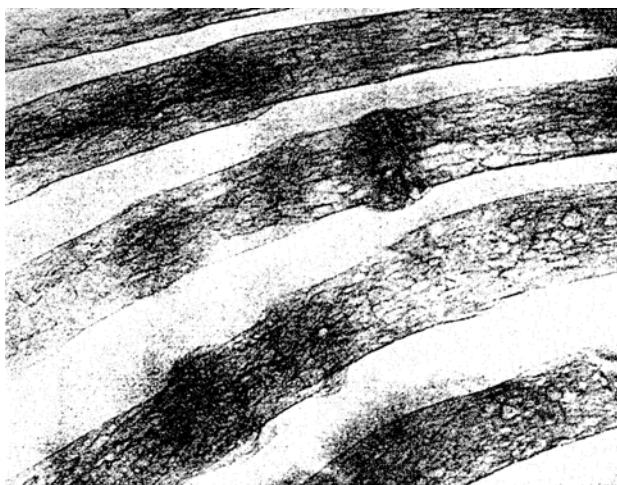


Abb. 9. Fall 2. Die Rippen der Abb. 8 im Röntgenbild. Etwa 9 Frakturen, an der Dislokation und Verschattung erkennbar, der jüngste Callus dunkler und dichter. Osteoporose.

hämorrhagisch durchtränkt waren. Von hier aus breitete sich eine gleichmäßige, graue, weiche Infiltration in der Pleura aus. Sowohl die veränderten Rippen in den nichtverdickten Teilen wie auch alle anderen Rippen waren auffallend leicht knickbar.

Die Röntgenaufnahme der aus der Leiche entfernten Rippen (Abb. 9) zeigt, daß den Knotenbildungen eine Veränderung des Knochenbaues zugrunde liegt. Jeder Anschwellung entspricht eine Stelle, wo der Zusammenhang der Corticalis unterbrochen ist und die Bruchteile sich unter deutlicher Dislokation wieder verbunden haben. Der hierbei entwickelte knöcherne Callus ist meist auffallend zart. Mehrere solche Bruchstellen reihen sich in Abständen von nur wenigen Zentimetern aneinander. Nur einzelne Frakturen (eine solche ist auch in der Abb. 9 sichtbar) haben größeren Kalkgehalt und mehr verwaschene Zeichnung, sind also jünger. Die Rippen geben im ganzen nur einen schwachen Röntgenschaten, auch bei wiederholten Aufnahmen, was sich durch

die später zu erwähnende hochgradige Verdünnung der Corticalis erklärt. Die Spongiosa zeigt meist eine dünne und weitmaschige Zeichnung.

Mehrere Rippen wurden in verschiedenen Schnittrichtungen im Bereich der Bruchstellen histologisch untersucht. Bis auf geringe Reste ist die Spongiosa geschwunden, die Corticalis ist verdünnt und durchlöchert (Abb. 10). Ein üppiges leukämisches Infiltrat nimmt die Stelle des geschwundenen Knochens ein; es besteht aus den gleichen einförmigen kleinen Lymphocyten, welche die sonstigen Organinfiltrate zusammensetzen. Durch eine herdweise Lockerung der Zellen erhält die Infiltration das in Abb. 10 zu erkennende fleckige Aussehen. In der Umgebung der stehengebliebenen Spongiosabälkchen findet man die letzten Reste myeloidischen Gewebes. Obwohl zahlreiche Schnitte von verschiedenen derart veränderten

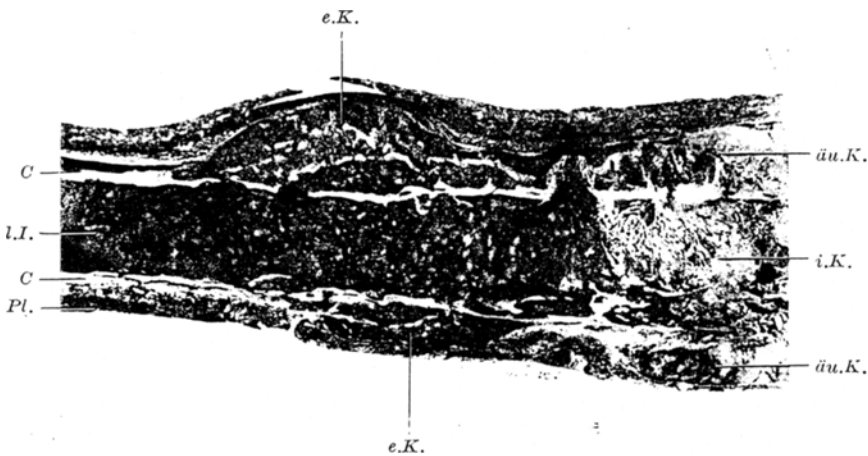


Abb. 10. Fall 2. Vergr. 1:3. Längsschnitt einer mehrfach gebrochenen Rippe. Rechts der vorläufige (äußere *äu.K.* und innere *i.K.*) Callus des jüngeren Bruches. Links der endgültige Callus (*e.K.*) einer alten Fraktur. *C* verdünnte Corticalis, *L.I.* leukämisches Markinfiltrat mit Schwund der Spongiosa, *Pl.* leukämisches durchsetzte Pleura.

Rippen angelegt wurden, ist es niemals gelungen auch nur eine Spur von osteoclastischer Resorption nachzuweisen. Stets handelt es sich um einfache Atrophie.

Das trifft auch für die jetzt noch zu schildernden Frakturstellen zu, soweit nicht die Resorption abgestorbenen Knochens an den Bruchenden in Betracht kommt. Die Bruchheilung kann in 3 verschiedenen Stadien beobachtet werden. In Abb. 10 rechts ist ein vorläufiger Callus erkennbar, welcher durch reichliche Knochenentwicklung die Verbindung zwischen den Bruchenden herstellt. Im äußeren Callus mehrere größere knorpelige Bezirke. Nur in den Randzonen dringt die leukämische Infiltration ein wenig zwischen die neuen Knochenbalkchen ein. Sonst ist das Zwischengewebe fibrös und in jeder Hinsicht dem eines normalen Callus an die Seite zu stellen.

Dagegen hat die Leukämie im 2. Stadium der Bruchheilung von allem verfügbaren Zwischengewebe wieder Besitz ergriffen. Abb. 11 zeigt den Übergang des vorläufigen in den endgültigen Callus, kenntlich an mehrfachen Einschlüssen größerer Knorpelinseln und noch relativ reichlichem äußerem Callus. Zwischen den Knochen- spangen überall leukämisches Infiltrat, das sich von hier auch in die benachbarten Weichteile fortsetzt.

Das Endstadium des Prozesses schließlich wird am häufigsten angetroffen. Noch immer zeigt der Schnitt eine hochgradige spindelige Auftreibung über der alten Bruchstelle. Doch besteht sie nunmehr fast nur noch aus leukämischer Wucherung,

welche das Periost hochdrängt. Die Knochenbildung des Callus ist demselben Schicksal verfallen wie die Spongiosa, nämlich einer schweren Atrophie, ohne jede lacunäre Resorption. Würde man die vorausgegangenen Stadien nicht kennen, so läge der Gedanke an eine wiederholte lamelläre Knochenbildung durch das abgehobene Periost nahe. So aber kann kein Zweifel sein, daß nicht die leukämische Infiltration, sondern der knöcherne Callus zuerst bestanden und das Periost abgehoben hat.

Es handelt sich also hier um eine zu Spontanfraktur führende Knochen-schädigung, welche weder mit lacunärer Resorption noch mit Knochen-nekrose etwas zu tun hat. Vielmehr ist sie Folge einer hochgradigen

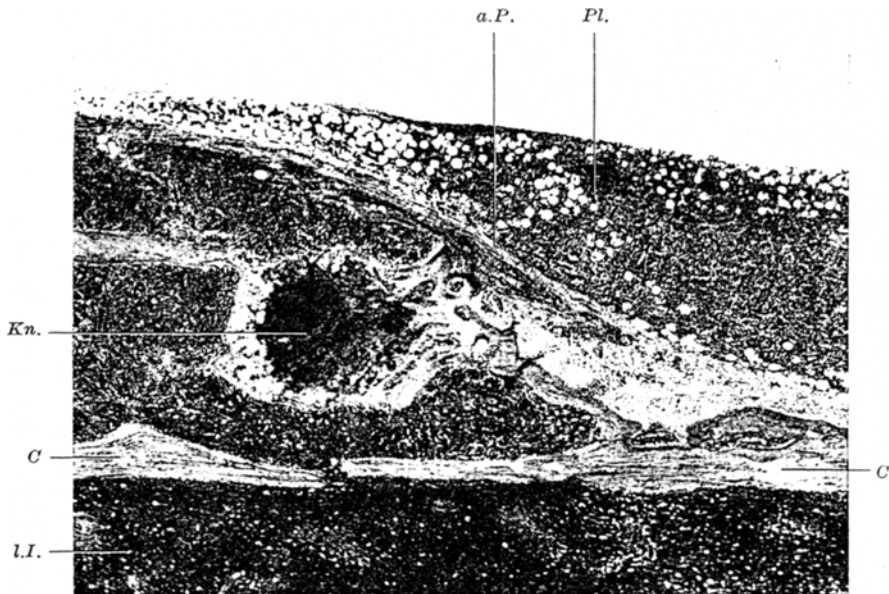


Abb. 11. Fall 2. Vergr. 1:25,5. Übergang vom vorläufigen zum endgültigen Callus. Rippe. C Corticalis. a.P. abgehobenes Periost. Kn. Knorpelinsel im knöchernen Callus. Leukämische Infiltration des Markes (I.I.) und des subperiostalen Gewebes (Pl.).

Atrophie, welche auch den neugebildeten Callus nicht verschont. Das verschiedene Alter der zum Teil weitgehend veränderten Callusbildungen läßt vermuten, daß der klinisch unbemerkte Prozeß vielfacher Spontanfrakturen sich über lange Zeit hinzieht, was auch mit dem ausgesprochen chronischen Charakter dieser kleinzelligen Leukämie zusammenstimmen würde.

Aus der weiteren Untersuchung des Skelets gewinnt man einen Eindruck von dem Ausmaß, das die leukämische Osteoporose hier erreicht hat. Besonders auf dem Sägeschnitt durch Femur und Wirbelsäule fällt die dürftige Entwicklung der Spongiosa auf. In umschriebenen, aber unscharf begrenzten Bezirken ist nur das sulzige hyperplastische Mark ohne Knochenbälkchen sichtbar. Zur Röntgenaufnahme wurden

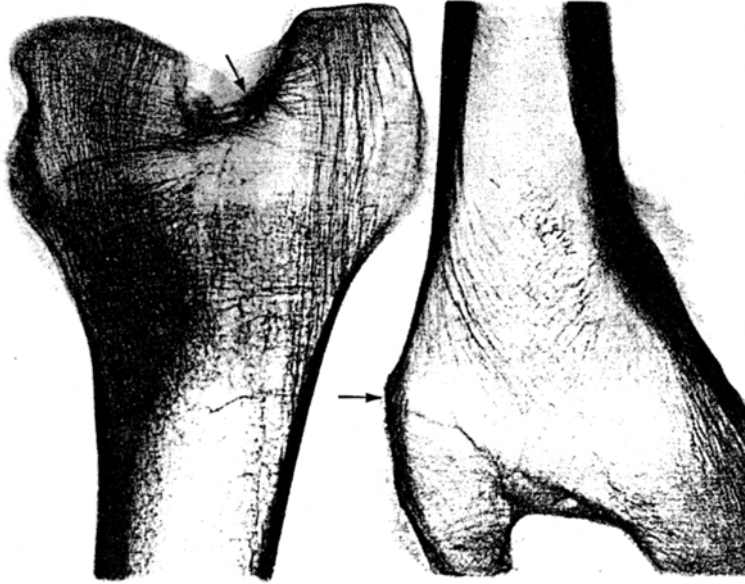


Abb. 12. Fall 2. Röntgenbilder von Knochenscheiben aus den Femurepiphyphen. Diffuse und herdförmige Rarefizierung, histologisch keine lacunäre Resorption.



Abb. 13. Vergleichsbilder zu Abb. 12 vom Femur eines skeletgesunden gleichaltrigen Menschen.

etwa 1,5 cm dicke Scheiben von beiden Femurenden abgesägt und mit gleichartig gewonnenen Scheiben einer gleichaltrigen Person verglichen. Es bestätigt sich, daß die Spongiosa zarter, ihre Bälkchen weniger zahlreich sind. Außerdem sieht man wiederum unscharf umschriebene, ausgesprochen herdförmige Bezirke mit fast völligem Knochenschwund (Abb. 12 und 13). In großen Übersichtsschnitten, welche die beschriebenen Lückenbildungen enthalten, zeigt sich jedoch wieder, daß keinerlei lacunäre Resorption, sondern einfache Atrophie die Veränderung hervorgerufen hat.

Trotz des Auftretens umschriebener Defekte und zahlreicher Spontanfrakturen hat sich also im Falle 2 nichts nachweisen lassen, was einer Knochenzerstörung durch Tumor gleichzustellen wäre. Vielmehr haben sich alle Veränderungen auf eine einfache leukämische Osteoporose, hier allerdings besonderen Ausmaßes, zurückführen lassen.

### Besprechung.

Die histologische Untersuchung hat ergeben, daß die Wirkungen leukämischer Infiltrate auf den Knochen wesentlich vielfältiger sind, als sich nach den makroskopischen und röntgenologischen Befunden voraussagen läßt. Drei verschiedene Grundvorgänge können zu umschriebenen Aufhellungen im Röntgenbild und zu Spontanfrakturen führen: die Resorption gesunden Knochens, die Marknekrose mit Knochenschädigung und die einfache Osteoporose. In der folgenden Erörterung sollen die einschlägigen Mitteilungen des Schrifttums nach solchen Gesichtspunkten gruppiert und dadurch eine allgemeinere Kennzeichnung der 3 Gruppen ermöglicht werden. Es wird sich dabei ergeben, daß die Skeletveränderungen bei kindlicher Leukämie Besonderheiten aufweisen, welche daher rühren, daß ein noch wachsender Knochen von der Schädlichkeit betroffen wird. Als 4. Gruppe leukämischer Knochenschädigungen sind also die Wachstumsstörungen zusammenzufassen.

#### *1. Herdförmige lacunäre Knochenresorption bei Leukämie.*

Die lacunäre Resorption morphologisch intakten Knochens ist als ein wesentlicher Unterschied des aggressiven vom einfach hyperplastischen Wachstum anzusehen. Ortseigenes hyperplastisches Gewebe wird dazu nicht instande sein, wenn nicht etwa grobe mechanische Druckwirkungen vorliegen. Gegen die Auffassung, daß die hier beschriebenen multiplen Resorptionsherde im Schädeldach durch erhöhten Gewebedruck verursacht sind, läßt sich zunächst der ausgesprochen herdförmige Charakter der Veränderung bei gleichmäßiger Verteilung der Infiltration anführen. Weiter spricht die Seltenheit der Veränderung dagegen, obwohl doch die pralle Infiltration des Markes bei Leukämie etwas ganz Gewöhnliches ist. Besonders ist es aber mit der Annahme einer einfach mechanischen Wirkung der leukämischen Zellen schwer vereinbar,

daß auch an der Außenseite sonst intakten Rippenknochens im Bereich leukämischer Infiltration eine gleichartige Resorption beobachtet wurde. Die herdförmige Knochenzerstörung fügt sich andererseits gut in die Anschauung ein, daß die Leukämie neoplastischer Natur ist.

Wenn schon makroskopisch, z. B. durch Spontanfraktur langer Röhrenknochen, eine schwere herdförmige Knochenzerstörung erkennbar wird, so ist die Aggressivität der leukämischen Wucherung besonders leicht nachweisbar. Zur Beurteilung einschlägiger Mitteilungen des Schrifttums ist außer diesem Befund noch die scharfe Begrenzung der Ausfallsherde im Röntgenbild und die eventuelle Vergesellschaftung mit osteoplastischen Prozessen von Bedeutung. Auf solche Kriterien ist man angewiesen, um festzustellen, inwieweit die Annahme destruktiven Wachstums leukämischer Infiltrate im Knochen wirklich begründet ist; denn die histologischen Untersuchungen sind, soweit überhaupt ausgeführt, meist nicht erschöpfend genug.

Die älteste verwertbare Mitteilung dürfte diejenige *Eisenlohrs* (1878) sein, welcher bei einer auch sonst ungewöhnlichen Leukämie Auftreibungen der Rippen mit riesenzelliger Resorption der Corticalis gesehen hat. *Herbst* beschrieb eine Myelose mit ausgedehnten Knochenzerstörungen am Schädel und an der Tibia, *Pförringer* eine Lymphadenose mit mehrfachen Spontanfrakturen langer Röhrenknochen infolge schwerster Destruktion und geringer Heilungstendenz der Brüche. *Häenisch* und *Querner* teilten mehrere einschlägige Fälle mit, von denen der erste Aggressivität in Weichteilen betrifft und der dritte besser nicht verwertet wird, da er nicht genügend sicher gegen Lymphogranulom abzugrenzen ist. Im Falle 2 lag eine durch Autopsie bestätigte lymphatische Leukämie vor, bei welcher Arrosion des Beckens, schwerer Knochenschwund des Kreuzbeins und vollständige Durchwucherung der Kalotte gefunden wurden. Der 4. Fall war eine chronische Myelose mit großem knochenzerstörendem Tumor der Beckenschaufel, bei der Autopsie schon in fibröser Umwandlung angetroffen. *Evans* und *Leucutia* sahen bei Lymphadenose herdförmige Arrosionen der Finger- und Handwurzelknochen sowie an Röhrenknochen, mit Auftreten einer Spontanfraktur; der Fall, welcher nach dem Verhalten des Blutbildes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes eindeutig zur Leukämie gehört, wird von den Verfassern als Lymphosarkom bezeichnet. Bei *Hallermann* (Fall 10) ist eine aleukämische Lymphadenose typischer Ausbreitung beschrieben, welche mit multiplen osteoclastischen Knotenbildungen des Skelets und dadurch bedingtem Oberarmbruch einherging. Über die Zugehörigkeit des als „lymphocytäres Myelom mit aleukämischer Lymphadenose“ bezeichneten Falles zur Leukämie mit Knochendestruktion wird noch zu sprechen sein. Ein von *Patrassi* anatomisch, von *Trusen* klinisch bearbeiteter Fall bot eine Spontanfraktur des Femurschaftes bei Lymphadenose.

*Craver* und *Copeland* (2) haben unter 86 Fällen von Lymphadenose 7mal röntgenologisch Skeletveränderungen festgestellt. Da aber nur in einem (nicht näher angegebenen) Bruchteil der Fälle das Skelet röntgenologisch untersucht wurde, ist die tatsächliche prozentuale Häufigkeit größer. In einer tabellarischen Zusammenstellung der Fälle wird zwischen osteoclastischen und -plastischen Läsionen unterschieden. Die histologische Untersuchung soll, soweit ausgeführt, als Ursache der Aufhellungen „deutlich aggressive Destruktion“ ergeben haben. Auch eine Myelose ging mit „ausgesprochenen Knochenveränderungen“ einher. Leider ist diese einzige Verarbeitung eines größeren Beobachtungsgutes nicht so eingehend dargestellt, daß man sich ein genaueres Bild der von den Untersuchern gesehenen

und zahlenmäßig verwerteten Knochenschädigungen machen kann. Die Unsicherheit wird noch dadurch vermehrt, daß die gleichen Verfasser (1) unter einer Reihe von „Knochenmetastasen bei Lymphosarkom“ u. a. 2 Fälle (15 und 16) mit dem Blutbild und den Organbefunden typischer Lymphadenose anführen. Sie möchten solche Beobachtungen als terminale Einschwemmung der Lymphosarkomzellen in das Blut auffassen, obwohl von einem primären Lymphosarkom in beiden Fällen nirgends die Rede ist. In einem Falle haben Einschmelzungsherde im Schädel und in den Oberschenkeln bestanden, im anderen verstreute osteoplastische Herde. Die Fälle sind zweifellos den Knochenveränderungen bei Leukämie zuzurechnen.

*Banti* (1904) erwähnt als ein Zeichen der Tumornatur der Leukämien die Rarefizierung und Arrosion von Knochen, jedoch ohne nähere Angaben. Die wirkliche Natur mehrerer, verschiedentlich zitierter Angaben muß zweifelhaft bleiben: So gehören *Wielands* „primär multipel auftretende Lymphosarkome der Knochen“ wahrscheinlich den plasmacellulären Myelomen zu. *Ellermann* hat ein „Myelom mit Myelose“ beschrieben, von dem man nicht sicher sagen kann, ob es eine Myeloblastenleukämie mit Knochenzerstörung oder ein unreifes plasmacelluläres Myelom mit allgemeiner Organbeteiligung darstellt. In *Lundholms* Fall schließlich lagen Knocheneinschmelzungen vor, die möglicherweise osteomyelitischer Natur waren; eine Autopsie konnte nicht ausgeführt werden.

Im Röntgenbild läßt sich die leukämische Knochenzerstörung nach *Haenisch* und *Querner* nicht von Carcinommetastasen, nach *Craver* und *Copeland* auch nicht von Lymphosarkomherden unterscheiden. Die histologische Analyse ergibt gleichfalls das Bild echter Knochendestruktion. Von manchen Untersuchern wird betont, daß die Aufhellungen im Röntgenbild wieder verschwinden können. Soweit jugendliche Leukämien diese Erscheinung zeigen, dürfte es sich, aus anderen, noch zu erörternden Gründen, wahrscheinlich nicht um echte Destruktion handeln; ebenso wird noch darauf eingegangen, daß die Knochenschädigung nach Marknekrose weitgehend rückbildungsfähig ist. Doch selbst soweit einzelne der oben zusammengestellten Fälle echter Destruktion eine „Heilung“ gezeigt haben, widerspricht das nicht dem Verhalten maligner Tumormetastasen, bei denen das gleiche Ereignis verschiedentlich (z. B. *Weber* und *Brandt*, *Saupe*) mitgeteilt wurde. Die Vergesellschaftung der Einschmelzung mit gleichzeitiger Knochenneubildung, wie sie auch im vorliegenden Falle I beobachtet wurde, ist gleichfalls bei malignen Tumormetastasen etwas ganz Gewöhnliches.

Aus der Durchsicht des Schrifttums hat sich also ergeben, daß in einer gewissen Anzahl früherer Beobachtungen mit Recht echtes destruktives Wachstum im Skelet bei Leukämie angenommen wurde. Hinsichtlich ihrer Seltenheit ist die Erscheinung etwa mit makroskopisch nachweisbaren Gefäßeinbrüchen, mit dem Einbruch mediastinaler Infiltrate in Herzbeutel und -muskel oder der Zerstörung von Skeletmuskulatur zu vergleichen. Trotzdem solche Vorkommnisse nur in einer beschränkten Zahl von Fällen beobachtet worden sind, zeigen sie doch eine potentielle Malignität der leukämischen Zelle an. Die Ursache der Knochenzerstörung kann nur in der besonderen Eigenart der im gegebenen Falle gerade wuchernden leukämischen Zelle gesucht werden. Aus den Erfahrungen mit Tierleukämien weiß man, daß jeder Leukämienstamm gewisse biologische und lokalisatorische Besonderheiten besitzt, welche auch bei der Transplantation nicht verloren gehen.

*Hallermann* hat seine oben angeführte Beobachtung als „lymphocytares Myelom mit aleukämischer Lymphadenose“ bezeichnet. Da sie



sich prinzipiell nicht von den übrigen besprochenen Fällen und auch vom hier mitgeteilten Falle 1 unterscheidet, erhebt sich die Frage, ob man die destruktiven Knochenherde als Myelome bezeichnen darf. Im Bereich der Knochenzerstörungen war nie etwas von geschlossenen knotigen Wucherungen zu sehen, die sich irgendwie von dem diffusen Infiltrat des Markes unterschieden hätten. Auch stammen die infiltrierenden Zellen nicht vom Knochenmark ab. Wird man deshalb schon die Bezeichnung Myelom als unangebracht empfinden, so kommt noch hinzu, daß schon *Wallgren* (ebenso *Hirschfeld*) den Nachweis eines echten lymphocytären Myeloms (ohne Leukämie) nicht als erbracht ansah. Die Myelome sind in cytologischer Hinsicht als eine einheitliche Geschwulst-art anzusehen. Mit *Wallgren* hat der Verfasser sich auch gegen die Existenz der erythroblastischen (z. B. *Ribbert*, *Froboese*, *Loi* und *Rosiello*) und der myelocytären (*Sternberg*) Myelome ausgesprochen. Gestützt auf den Nachweis von *Russellschen* Körperchen, also eines spezifischen Zellproduktes, in den unreiferen Formen, hat der Verfasser [*Apitz* (3)] sich dafür eingesetzt, daß die Myelomzellen verschiedene Differenzierungsstufen von einer unreifen mesenchymalen Zelle (wahrscheinlich Myeloblasten) zu echten Plasmazellen darstellen. Eine ähnliche Auffassung vertreten *Fleischhacker* und *Klima*. Eine Gruppe der lymphocytären Myelome, in welche man die knochenzerstörenden Herde der Lymphadenose einreihen könnte, existiert also nach dieser Auffassung gar nicht.

In früheren Untersuchungen [*Apitz* (1 und 2)] hat der Verfasser die neoplastische Natur der Leukämien vertreten und insbesondere die Identität der lymphatisch-leukämischen Zelle mit der Lymphosarkomzelle nachzuweisen unternommen. Diese Auffassung erhält durch den hier erbrachten und durch die Mitteilungen des Schrifttums belegten Nachweis, daß die leukämische Zelle gelegentlich auch intakten Knochen durch lacunäre Resorption herdförmig auflösen kann, eine weitere Stütze.

## 2. Die Knochenschädigung durch leukämische Marknekrose.

Es gehört zu den Hauptergebnissen dieser Untersuchung, daß man nicht jede Spontanfraktur oder herdförmige Aufhellung im Röntgenbild als sicheres Zeichen destruktiven leukämischen Wachstums ansehen darf. So haben die im 1. Falle beobachteten Rippenbrüche gelehrt, daß auch herdförmige Nekrosen des leukämisch durchsetzten Markes den Knochen schwer schädigen können.

Im Schrifttum ist das Vorkommen der eigenartigen herdförmigen Nekrosen schon bekannt. Den eindrucksvollsten Fall solcher Art hat *Paschlau* beschrieben. Bei einem 8jährigen Mädchen mit (zunächst aleukämischer) Myelose entwickelten sich multiple Aufhellungsherde des Skelets. Die Probeexcision einer solchen Stelle

ergab nur fibröses und Granulationsgewebe. Autoptisch fand man multiple Nekrosen des leukämisch durchsetzten Markes, zum Teil in fibröser Umwandlung, die mit reichlicher Knochenneubildung einherging. So erklärte sich die röntgenologisch festgestellte Heilung eines Teils der Herde als Vernarbung mit Verknöcherung.

*Erb* beschreibt bei Leukämie gelbliche Knochenmarksnekrosen, die er auf Kreislaufstörungen zurückführen möchte, welche durch den Druck der wuchernden Zellen auf Gefäße entstehen sollen. Ferner erwähnen noch *Patrassi* und *Connor* Marknekrosen neben den anderen Veränderungen am Knochen.

Die leukämischen Marknekrosen stehen offenbar den weitaus häufigeren Milznekrosen nahe. Die Aufklärung ihrer Ursache ist eher von einer weiteren Untersuchung der leukämischen „Infarkte“ der Milz zu erwarten. Jedenfalls ist ein direkter Zusammenhang der Nekrosen mit aggressiven Eigenschaften der leukämischen Zellen nicht nachgewiesen.

### 3. Die leukämische Osteoporose.

Die allgemeine Atrophie des Knochens, insbesondere der Spongiosabälkchen, bei Leukämie ist seit langem bekannt (*Helly*). Sie kann außergewöhnlich schwere Grade erreichen, so daß auf Grund einer solchen Beobachtung von *Bouchut* und Mitarbeitern sogar der Begriff einer „myélose ostéomalacique“ für die Fälle mit schwerstem allgemeinem Knochenschwund vorgeschlagen wurde.

Der hier beschriebene 2. Fall zeigt seltenere bzw. weniger bekannte Züge der leukämischen Osteoporose, die besondere Beachtung verdienen. Zunächst ist das Vorkommen massenhafter Spontanfrakturen bei einfacher Atrophie bemerkenswert und zeigt wiederum, wie vorsichtig man mit der Annahme eines destruierenden Wachstums auf Grund klinischer Symptome sein muß. Das Schicksal des Callus macht den späteren Befund subperiostaler Infiltrate mit eingestreuten spärlichen Knochenbälkchen verständlich und bewahrt vor der Verwechslung solcher Befunde mit periostaler Knochenneubildung im Bereich leukämischer Infiltrate, wie sie z. B. *Gliniski* bei einem offenbar ähnlich gelagerten Fall als möglich angenommen hat.

Weiter hat die genauere, insbesondere röntgenologische Untersuchung gezeigt, daß die leukämische Osteoporose zu herdförmiger Verstärkung neigt. Daher sind im klinischen Röntgenbild festgestellte unschriebene Aufhellungen auch nicht ohne weiteres auf Destruktion zu beziehen. Der Nachweis osteoclastischer Metastasen setzt noch weitere Besonderheiten voraus, wovon bei der Besprechung der leukämischen Knochendestruktion schon die Rede war. Ganz allgemein ergibt sich aus der Vielfalt der bei Leukämie beobachteten Knochenprozesse, daß zur Aufklärung ihrer wirklichen Natur im Einzelfalle Autopsie und histologische Untersuchung sehr erwünscht sind.

#### 4. Die Skeletveränderungen bei der Leukämie des Kindes.

In den letzten Jahren werden häufig eigentümliche Begleiterscheinungen der kindlichen Leukämie beschrieben, welche die kleinen Patienten sehr quälen und für den Arzt die Gefahr diagnostischer Irrtümer in sich bergen. Die Kinder erkranken unter dem klinischen Bilde der Polyarthrititis, also mit wandernden Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, welche anfallsweise auftreten und mit Fieber einhergehen. Zum Unterschied von echtem Rheumatismus werden die Erscheinungen durch Salicylpräparate nicht gebessert; auch fehlen meist alle Anzeichen, daß das Herz miterkrankt sein könnte.

Wird bei diesen Kindern eine röntgenologische Untersuchung des Skelets vorgenommen, so findet man gewöhnlich umschriebene Aufhellungen wechselnder Lokalisation in spongiosen Teilen und häufig gleichzeitig eine mauschettenförmige periostale Knochenneubildung von der Art der Periostitis ossificans bei Lues oder Skorbut. Manchmal tritt erst nach längerer Verkennung des Leidens ein sicheres Zeichen der Leukämie, z. B. typisches Blutbild oder Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung auf, und ermöglicht dann die richtige Diagnose.

Man kann also von einer Symptomentrias bei kindlicher Leukämie sprechen, welche in Rheumatoid der Gelenke, herdförmiger Rarefizierung der Knochen und periostaler Knochenneubildung besteht.

Folgende Untersucher haben bei ihren Fällen alle genannten Symptome gesehen: *Karelitz*, *Poynton* und *Lightwood*, *Smith*, *Feer* (Fall 7), *Sutton* und *Bosworth*, *Connor* (Fall 2), *Gould* und *Le Wald*. Rheumatoid mit Knochenrarefizierung, aber ohne Periostveränderung beschreiben: *Krajft*, *Poynton* und *Moncrieff*, *Fuchs*, *Maternowska* und *Redlich* (1. Fall), *Rolleston* und *Frankau*, *Melchior*, *Taylor* sowie *Allison* fanden periostale Knochenbildung bei Rheumatoid ohne Aufhellungen des Skelets. Schließlich sind in einer Reihe kasuistischer Darstellungen die charakteristischen Gelenkerscheinungen erwähnt, ohne daß Angaben über das röntgenologische Verhalten der Knochen zur Verfügung stehen: *Cooke*, *Feer* (6. Fall), *Maternowska* und *Redlich* (2. Fall), *Apitz* (1). Auch in den schon besprochenen Fällen von *Paschlaw* und *Trusen* wurden die rheumatoiden Symptome beobachtet. Eine besondere Stellung nimmt die Beobachtung von *Ehrlich* und *Forer* ein, wo die leukämische Periostveränderung der beschriebenen Art mit echtem, durch Salicyl beeinflussbarem und autopsisch bestätigtem Rheumatismus einherging.

Wertvolle Angaben über die absolute Häufigkeit der einzelnen Symptome der Trias enthält die Zusammenstellung von *Snelling* und *Brown*. 12 Fälle von kindlicher Leukämie zeigten *sämtlich* umschriebene Rarefizierungen der Knochen im Röntgenbild, welche sich zum Teil erst während der klinischen Beobachtung entwickelten. Der Knochenschwund war an verschiedenen Stellen, am häufigsten aber in Form einer bandförmigen Aufhellung neben der Epiphysenlinie lokalisiert. In einem der Fälle kam es zur Spontanfraktur. 6 dieser 12 Fälle hatten außerdem Gelenksbeschwerden und von diesen wiederum 4 röntgenologisch nachgewiesene periostale Knochenneubildung. Entsprechend haben *Häßler* und *Krauspe* in 10 Fällen kindlicher Leukämie fast regelmäßige Knochenveränderungen gefunden.

Nach den Angaben des Schrifttums sind also die oben gekennzeichneten Symptome bei kindlicher Leukämie ausgesprochen häufig. Der herd-

förmige Knochenschwund gehört möglicherweise zum Bild jeder kindlichen Leukämie. Es fragt sich nun, was über die anatomischen Grundlagen dieser Prozesse bekannt ist, insbesondere, in welchem Verhältnis die Knochenveränderungen zu den hier untersuchten Befunden am Erwachsenen stehen.

Was zunächst die geweblichen Vorgänge bei den röntgenologisch festgestellten Knochenaufhellungen anlangt, so findet man bei *Erb* eine kurze Beschreibung, welche sich auf die anatomische Untersuchung von 2 der von *Snelling* und *Brown* klinisch mitgeteilten Veränderungen stützt. Danach führt die leukämische Durchsetzung zu einem Schwund der Spongiosabälkchen sowie zur Erweiterung der *Haversschen* Kanälchen in der *Compacta*. Die Rarefizierung der *Compacta* auf diesem Wege kann so hohe Grade erreichen, daß „nur eine Schale wabenartigen Knochens zwischen Periost und ursprünglicher Markhöhle erhalten bleibt“. Von lacunärer Resorption ist in *Erbs* Abbildungen nichts zu erkennen. Auch *Erb* betont die Beziehung des Knochenschwundes zur Epiphysenlinie, wo außerdem an der Knorpelwucherungszone Veränderungen (nicht näher beschriebener Art) auftreten sollen. Die leider sehr kurze Mitteilung von *Erb* wird ferner durch einen kurzen Sektionsbefund bei *Poynton* und *Lightwood* ergänzt, welche in einem Falle mit multiplen Knochenschwundherden auch die Beziehung zur Epiphysenlinie betonen, die am durchsägten Oberschenkel mit freiem Auge kaum mehr zu sehen war. Nach *Krauspe* ist neben osteoclastischer Resorption einfache Atrophie zu sehen: im Gebiet der enchondralen Verknöcherung ist oft die Ossifikation durch dichte Infiltratbildung gehemmt.

Wenn demnach auch osteoklastische Knochenzerstörung vorkommt, so darf man doch auf Grund der Erfahrungen bei der leukämischen Osteoporose des Erwachsenen darf man beim Kinde erst recht annehmen, daß auch umschriebene Ausfälle einfach atrophischer Natur sein können. Die viel lebhafteren Umbauvorgänge führen beim Wegfall der Knochenneubildung in umschriebenen Bezirken offenbar schnell zum völligen Knochenschwund. Daß eine Wachstumsstörung auf diesem Wege zu den Knochenausfällen führt, wird weiter durch die bevorzugte Lokalisation an der Epiphysenfuge kenntlich gemacht. Auch ein hoher Grad herdförmigen Knochenschwundes ist noch ohne Destruktion denkbar. So gingen im Falle von *Clark* schwere herdförmige Knochenaufhellungen mit einer Epiphysenlösung an mehreren Röhrenknochen einher, was dem ganzen Prozeß beim Kinde ebenfalls mehr den Charakter von umschriebener Wachstumsstörung als von aggressiver Knochenresorption gibt.

Über die Histologie der periostalen Knochenneubildung liegen genauere Angaben vor. Mit freiem Auge erkennt man eine schalenförmige Auflagerung, welche auf dem Sägeschnitt wie eine zweite *Compacta* aussehen kann und durch einen schmalen Spalt von der eigentlichen *Compacta* getrennt ist. *Erb*, *Ehrlich* und *Forer*, *Poynton* und *Lightwood* sowie *Taylor* sind sich darin einig, daß die periostale Knochenneubildung einsetzt, wenn das Periost durch eine leukämische Infiltration von der *Corticalis* abgedrängt worden ist. Der Verknöcherungszone kann das gleiche Schicksal wie dem ursprünglichen Periost wiederholt zustoßen, was dann jedesmal wieder zur Bildung einer neuen Knochenlamelle, parallel zur Oberfläche des *Compacta* führt. Die einzelnen Lamellen schließen die leukämischen Zellen zwischen sich.

*Karelitz* hat im Röntgenbild den gleichen Vorgang auch bei periostaler Ausbreitung eines Nebennierensarkoms gesehen und hält daher den mechanischen Faktor der Periostabhebung, ähnlich wie beim Cephalhämatom, für den wesentlichen Anlaß der Knochenbildung. *Krauspe* betont besonders die Häufigkeit der Osteophytbildung am Schädeldach im Bereich leukämisch infiltrierter Dura.

Entsprechende Vorgänge sind beim Erwachsenen nur selten [*Craver* und *Copeland* (2), eventuell *Nothnagels* Fall] beobachtet worden. Die periostale Schalenbildung setzt offenbar im allgemeinen ein Periost voraus, das noch in physiologischer Ausübung seiner knochenbildenden Fähigkeit begriffen ist. So rechtfertigt sich die Abtrennung der kindlich-leukämischen Skeletveränderungen von denen des Erwachsenen durch mehrere Unterschiede, welche sowohl die Art wie die Lokalisation und Häufigkeit der Veränderungen betreffen. Die Abweichungen sind in den lebhaften Wachstumsvorgängen bzw. ihrer Störung durch die Leukämie im kindlichen Knochen begründet.

#### Zusammenfassung.

Die histologische Untersuchung von leukämischen Skeletveränderungen ergibt, daß die Knochenschädigung dabei auf verschiedenen Grundvorgängen beruhen kann:

Die herdförmige Knochenarrosion durch lacunäre Resorption ist eine seltene Komplikation der Leukämie und als Ausdruck ihres neoplastischen Charakters anzusehen.

Durch Nekrose des leukämisch infiltrierten Knochenmarkes können Absterbevorgänge am Knochen und Spontanfrakturen bewirkt werden, die nichts mit echter Aggressivität der leukämischen Wucherung gegenüber dem Knochen zu tun haben.

Die leukämische Durchsetzung des Knochenmarkes führt häufig zu Osteoporose, in deren Verlauf Spontanfrakturen und ausgesprochen herdförmige Atrophien vorkommen können.

Durch die Störung von Wachstumsvorgängen führt die Leukämie im kindlichen Skelet zu Veränderungen, die grundsätzlich von denen des Erwachsenen abzutrennen sind und deren besonderer Charakter in Wachstumstörungen und periostaler Knochenanlagerung zu erblicken ist.

#### Schrifttum.

- Allison*: Radiology 3, 388 (1924). — *Apitz*: (1) Zbl. Path. 58, 1 (1933). — (2) Virchows Arch. 299, 1 (1937). — (3) Virchows Arch. 300, 113 (1937). — *Banti*: Zbl. Path. 15, 1 (1904). — *Bouchut, Leerat et Guichard*: Sang 8, 925 (1934). — *Clark*: Radiology 26, 237 (1936). — *Connor*: Amer. J. Canc. 29, 20 (1937). — *Cooke*: J. amer. med. Assoc. 101 III, 432 (1933). — *Craver* und *Copeland*: (1) Arch. Surg. 28, 809 (1934). — (2) Arch. Surg. 30, 639 (1935). — *Ehrlich* und *Forer*: Arch. int. Med. 53, 938 (1934). — *Eisenlohr*: Virchows Arch. 73, 56 (1878). — *Ellermann*: Zbl. Path. 34, 33 (1923). — *Erb*: Arch. Dis. Childh. 9, 319 (1934). — *Evans* und *Leucutia*:

Amer. J. Roentgenol. **15**, 497 (1926). — *Feer*: Jb. Kinderheilk. **116**, 155 (1927). — *Fleischhacker* u. *Klima*: Fol. haemat. (Lpz.) **56**, 5 (1936). — *Froboese*: Virchows Arch. **222**, 291 (1916). — *Fuchs*: Mschr. Kinderheilk. **63**, 185 (1935). — *Gliniski*: Virchows Arch. **171**, 101 (1903). — *Gould* and *Le Wald*: Arch. of pediatr. **33**, 417 (1916). — *Haenisch* u. *Querner*: Z. klin. Med. **88**, 29 (1919). — *Hüßler* u. *Krauspe*: Virchows Arch. **290**, 193 (1933). — *Hallermann*: Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 57 (1929). — *Helly*: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, herausg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. I/2, S. 1015. Berlin: Julius Springer 1927. — *Herbst*: Mschr. Kinderheilk. **9**, 447 (1910). — *Hirschfeld*: Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, Bd. VIII, S. 293. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1920. — *Karelitz*: Amer. J. Dis. Childr. **33**, 394 (1927). — *Krafft*: Kinderärztl. Prax. **7**, 295 (1936). — *Lauche*: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, herausg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. IX/3, S. 204. Berlin: Julius Springer 1937. — *Loi e Rosiello*: Arch. ital. Anat. e istol. Pat. **5**, 960 (1934). — *Lundholm*: Acta path. scand. (Köbenh.) **9**, 137 (1930). — *Maternowska* u. *Redlich*: Z. Kinderheilk. **49**, 652 (1930). — *Melchior*: Zbl. Chir. **49**, 1737 (1922). — *Nägeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, S. 450. Berlin: Julius Springer 1931. — *Nothnagel*: Internat. Beitr. wiss. Med., Festschr. *Virchow* **2**, 155 (1891). — *Paschlaw*: Klin. Wschr. **1934** **II**, 1430. — *Patrassi*: Beitr. path. Anat. **86**, 643 (1931). — *Pförringer*: Fortschr. Röntgenstr. **20**, 405 (1913). — *Poynton* and *Lightwood*: Lancet **1932** **I**, 1192. — *Poynton* and *Moncrieff*: Lancet **1929** **II**, 812. — *Ribbert*: Zbl. Path. **15**, 337 (1904). — *Rolleston* and *Frankau*: Lancet **1914** **I**, 173. — *Saupe*: Röntgenprax. **8**, 177 (1936). — *Smith*: Amer. J. Dis. Childr. **45**, 123 (1933). — *Snelling* and *Brown*: Arch. Dis. Childh. **9**, 315 (1934). — *Sutton* and *Bosworth*: J. of Pediatr. **5**, 60 (1934). — *Taylor*: Radiology **6**, 523, (1926). — *Trusen*: Mschr. Kinderheilk. **50**, 45 (1931). — *Vining* and *Thomson*: Arch. Dis. Childh. **9**, 277 (1934). — *Wallgren*: Virchows Arch. **232**, 381 (1921). — *Weber* u. *Brandt*: Fortschr. Röntgenstr. **52**, 511 (1935). — *Wieland*: Virchows Arch. **166**, 103 (1901).