

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

## Über die Bedeutung von Knochenmarkschäden für den areaktiven Verlauf generalisierter Tuberkulose<sup>1</sup>.

Von

Dr. Herbert Matisseck,

Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. März 1942.)

Unter den mannigfaltigen Verlaufsarten der Tuberkulose ist eine durch einen besonders bösartigen Charakter gekennzeichnet: Die Typho-bacillöse *Landouzy*. Ursprünglich wurden dieser Krankheit nach *Landouzy-Gougerot* 3 verschiedene Verlaufsformen zugeordnet:

1. Lokalisierte Tuberkulose nach langem fieberhaften Verlauf mit Remissionen.
2. Ausheilung nach sepsisartigem Verlauf.
3. Tod unter einem akut-septischen oder typhösen Bilde.

Da die erstgenannte Form kaum von lokalisierten Tuberkulosen mit anderem Beginn zu trennen ist und deshalb nur geringe selbständige Bedeutung hat, andererseits Ausheilungen sicher sehr selten und schwer zu beweisen sind (*Landouzy* selbst hat eine Heilung unter 100 Fällen nur 5mal gesehen), so hat sich die spätere Forschung ausschließlich mit der akut-septischen Form befaßt. Seit dem 1918 im deutschen Schrifttum von *Scholz* mitgeteilten Fall verbinden wir mit der *Landouzy*schen Krankheit den Begriff der „Sepsis tuberculosa acutissima“. Die Diagnose wird klinisch nur in den wenigsten Fällen richtig gestellt. Das hat vor allem seinen Grund darin, daß diese Krankheit ziemlich selten ist und in den meisten Fällen nicht selbständig verläuft, sondern mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet ist, die oft das klinische Bild beherrschen. Aber auch pathologisch-anatomisch ist der makroskopische Befund wenig eindrucksvoll und erst eine sorgfältige histologische und bakteriologische Untersuchung vermag die Diagnose zu sichern. So ist es verständlich, daß manche Fälle unerkant bleiben, andere dagegen nicht ausreichend bewiesen erscheinen. Eine schärfere Kennzeichnung der *Landouzy*schen Krankheit wird folgende Kriterien berücksichtigen müssen:

1. Klinischer Verlauf unter einem akut septischen oder typhösen Bilde.
2. Pathologisch-anatomisch: Gewebse Nekrosen ohne Entwicklung von tuberkulösen Granulomen.

<sup>1</sup> Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. *Apitz*.

3. Fehlen älterer tuberkulöser Herde.
4. Nachweis reichlicher Erreger in den Nekrosen.
5. Häufige Kombination mit Störungen der Knochenmarksfunktion.

Zu 1. *Landouzy* beschrieb 1882 die nach ihm benannte Krankheit unter dem Titel „De la fièvre bacillaire prétuberculeuse à forme typhoïde. Typhobacilliose“. Hierdurch sollte zum Ausdruck gebracht werden, daß es sich um ein typhusartiges Krankheitsbild handelt mit Anwesenheit reichlicher *Kochscher* Bacillen im Blut, ohne Bildung typischer Granulome im Gewebe (*Gougerot*). Wenn *Landouzy* damals die schwere Benommenheit der Kranken als sinnfälligstes Symptom charakterisieren wollte, so sind die später vorgeschlagenen Bezeichnungen mit Rücksicht auf den septischen Charakter, die plötzliche Entwicklung und die Schwere der Krankheit gewählt: „Sepsis tuberculosa acutissima“ (*Scholz*), „Sepsis tuberculosa gravissima“ (*Rennen*), „Tuberkulosesepsis“ (*Mathes, Bálint*), „Typhotuberkulose“ (*Aviragnet*). Der Ausdruck „areaktive generalisierte Tuberkulose“ (*Siegmund*) kennzeichnet das pathologisch-anatomische Bild<sup>1</sup>. Die Unterschiede zwischen den unspezifischen Gewebse Nekrosen bei der *Landouzy*schen Krankheit und den tuberkulösen Granulomen, insbesondere bei der Miliartuberkulose, sind so groß, daß die Abtrennung jener Krankheit als eines besonderen Krankheitsbildes berechtigt ist (*Stæhelin*): bei der Miliartuberkulose kommt es nämlich zur wiederholten Bacillämie mit deutlichem Ausgangspunkt bei einer Organtuberkulose und, wenn die Krankheit eine gewisse Dauer erreicht hat, entwickeln sich tuberkulöse Granulome; hingegen besteht bei der *Landouzy*schen Krankheit eine Tuberkelbacillensepsis mit einem latenten oder wenig umfangreichen Streuherd, wobei es auch bei langer Dauer der Erkrankung nicht zur Bildung spezifischer Granulome kommt, wie sich durch zahlreiche Beispiele beweisen läßt. Der Unterschied beider Verlaufsformen ließe sich durch den Vergleich mit andersartigen Allgemeininfektionen gut veranschaulichen: die Miliartuberkulose könnte mit den Verhältnissen bei Allgemeininfektionen durch Eitererreger, der Pyämie, verglichen werden, die *Landouzy*sche Krankheit dagegen mit einer Allgemeininfektion bei mangelhafter Abwehrkraft des Organismus, der Agranulocytose. In vielen der bei *Dugge, Hegler* und *Siegmund* zusammengestellten Fälle von *Landouzy*scher Krankheit ist der Beginn akut und hoch fieberhaft gewesen, manchmal verbunden mit Schüttelfrost. Auch unsere 3 Fälle, über die später berichtet wird, zeigten das gleiche Bild. Besonders anschaulich ist in dieser Hinsicht die in Abb. 2

<sup>1</sup> Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß in der vorliegenden Arbeit das Schrifttum nur insoweit berücksichtigt wurde, als es dem hier charakterisierten Begriff der „*Landouzy*schen Krankheit“ entspricht; namentlich die mit lokalisierten Organtuberkulosen verbundenen Bacillämien werden im Gegensatz zu *von Wyss* nicht als zugehörig betrachtet [*W. H. von Wyss*: *Helvet. med. Acta* 7. 430, 683 (1940/41)].

dargestellte Temperaturkurve unseres zweiten Falles, wo es während der stationären Behandlung einer chronischen leukämischen Myelose eines Tages unvermittelt zu Temperaturanstieg auf 39° C kam. Das Fieber hat im allgemeinen den Charakter einer Febris remittens oder Febris continua, bis nach etwa 2—6 Wochen der Tod eintritt. Die Kranken werden vielfach unter dem Verdacht einer akuten Infektionskrankheit eingeliefert. Verläuft das Fieber mit hoher Continua und besteht eine starke Benommenheit neben der regelmäßig zu beobachtenden Leukopenie, relativen Lymphocytose und relativen Bradykardie, so wird Typhus abdominalis vermutet. Doch fehlen die Bronchitis und die Roseolen; die *Gruber-Widalsche* Reaktion ist immer und die Diazoprobe oft negativ. Findet sich dagegen remittierendes Fieber mit häufigen Schüttelfrösten, so liegt der Gedanke an eine Septicopyämie nahe. Die Diagnose wird noch wesentlich schwieriger oder gar unmöglich, wenn vor dem Auftreten der Sepsis tuberculosa acutissima bereits eine fieberhafte Krankheit besteht. Immerhin können bei den häufigen mit Leukämien verbundenen Fällen aus dem Verhalten des Blutbildes wichtige Schlüsse gezogen werden, wie aus der weiteren Schilderung hervorgehen wird. Auch das Fehlen der Leukocytose mit Linksverschiebung bei septischem Verlauf kann als diagnostischer Hinweis dienen.

Zu 2. Das pathologisch-anatomische Bild bei der *Landouzy*schen Krankheit bietet makroskopisch nichts Charakteristisches. Ausgedehnte spezifische Veränderungen an inneren Organen, wie sie bei den meisten anderen Formen der Tuberkulose gewöhnlich beobachtet werden, findet man hier nicht. Insbesondere ist die Sepsis tuberculosa acutissima von den übrigen areaktiven Verlaufsformen, nämlich kongenitalen Tuberkulosen, fortschreitenden käsigen Pneumonien, kaverneröser Lungenschwindsucht, gewissen tropischen Verlaufsformen der Tuberkulose (vgl. *Büngeler*) usw. streng zu trennen. *Landouzy* hat selbst bei seinen „akuten Tuberkulosen“, nämlich der käsigen Pneumonie, Miliartuberkulose und Typhobacilliose, eine strenge Unterscheidung getroffen. Während bei den anderen akuten tuberkulösen Erkrankungen ein massiger, meist schwer zerstörender käsiger Prozeß mit wechselnder Lokalisation angetroffen wird, sieht man bei der „Typhobacilliose“ in den sonst auch von der Miliartuberkulose befallenen Organen, kaum stechnadelkopfgroße, graue oder graugelbliche, verwaschene, etwas trockene Herdchen. Diese liegen mehr oder weniger dicht im gesunden Gewebe, ohne besondere Anordnung oder wahrnehmbare Beziehung zur Umgebung. Histologisch findet man meist miliare Gewebse Nekrosen ohne Entwicklung tuberkulöser Granulome. Epitheloid- und Riesenzellen sind spärlich oder fehlen ganz, die lymphocytäre Infiltration im Randgebiet ist kaum entwickelt. Weshalb es hier nicht zu spezifischer Gewebsreaktion kommt, obwohl nach der Dauer der Erkrankung die Möglichkeit in zahlreichen Fällen gegeben wäre, ist eine der wichtigsten, aber noch keineswegs

befriedigend gelösten Fragen, mit der wir uns noch später beschäftigen werden.

Zu 3. Die Sonderstellung der „*Landouzy'schen Krankheit*“ unter den tuberkulösen Allgemeinerkrankungen ist weiter durch die Beobachtung *W. Fischers* gesichert worden, daß alte tuberkulöse Herde in Form eines Primärkomplexes hier im allgemeinen vermißt werden. Auch *Siegmund* hat später auf diese Eigentümlichkeit nachdrücklich hingewiesen und ihr in seinen Untersuchungen besondere Beachtung geschenkt. Bei der Nachprüfung ergibt sich, daß von den Fällen des deutschen Schrifttums (Zusammenstellung bei *Dugge, Hegler, Siegmund*; dazu kommt ein Fall von *Velten* und *Fatum*, 3 weitere der vorliegenden Arbeit) nur in 2 (*Bálint, Siegmund* Fall 8) alte Veränderungen gefunden wurden. Weiterhin ist unser 3. Fall hier anzuführen, bei dem sich eine erweichende alte Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten vorfand. In der Mitteilung von *Scholz* fehlen diesbezügliche Angaben. Eine weitere Besonderheit besteht darin, daß nicht selten als Ausgangspunkt der Magendarmtrakt zu gelten hat, wie aus den Arbeiten von *Fischer, Eckel, Dugge, Siegmund* (Fall 2, 3, 6, wahrscheinlich auch bei *Holzer, Jacobowicz, Steinbrinck*) und auch Fall 1 der vorliegenden Arbeit hervorgeht. Die Feststellung *W. Fischers* verdient große Beachtung; besagt sie doch, daß es sich bei der *Landouzy'schen Krankheit* um eine tuberkulöse Primärinfektion im vorgeschrittenen Alter handelt. Schon seit dem *Koch'schen* Grundversuch wissen wir, daß die Tuberkulose im unbefruchteten und reinfizierten Tier grundsätzlich verschieden verläuft; im ersten Fall entsteht nämlich eine fortschreitende Verbreitung der Infektion im Körper des Tieres, im anderen ein örtlich beschränktes tuberkulöses Geschwür. Man bezieht dieses Phänomen auf die „spezifische Allergie“ des reinfizierten Körpers. Hiermit könnte es also zusammenhängen, daß es bei der Sepsis tuberculosa acutissima nicht zur Bildung spezifischer Granulome kommen kann; denn für die Entwicklung typischer Tuberkel ist nach *Rössle* eine besondere Reaktionslage des Körpers erforderlich. Daher wird jeder Deutungsversuch für die mangelhafte Entwicklung spezifischer Granulome den von *Fischer* aufgedeckten und von *Siegmund* stark betonten Mangel älterer tuberkulöser Herde bei der *Landouzy'schen Krankheit* berücksichtigen müssen. Jedoch vermag die Deutung der Krankheit als eines generalisierten Primärinfektes nicht vollständig zu befriedigen; denn auch jede sonstige Primärinfektion, z. B. im frühen Kindesalter, trifft auf keine spezifische Allergie und trotzdem kommt es in den allermeisten Fällen nicht zu einer areaktiven Ausbreitung, sondern der kindliche Organismus beherrscht die Infektion. Es müssen also noch andere Bedingungen gegeben sein, die diesen eigenartigen Verlauf gewährleisten oder begünstigen, und um deren Aufklärung wir uns hier bemühen werden.

Zu 4. Die reichliche, oft massenhafte Anwesenheit von Tuberkelbacillen in den Gewebse Nekrosen wird von allen Beobachtern hervorgehoben. Dieser Befund ist so auffällig, daß manche Untersucher angenommen haben, es müsse sich um eine Infektion mit einem besonderen Typ von Kochschen Bacillen handeln, nämlich um den Typus *gallinaceus*. *Klimmer* ging sogar so weit, das geschilderte histologische Bild als typisch für eine Infektion mit Geflügeltuberkulose hinzustellen. Indessen kommt von den Fällen des Schrifttums überhaupt nur bei *Dugge* mit Rücksicht auf die Ergebnisse seiner Tierversuche eine Infektion mit dem Typus *gallinaceus* in Betracht. In den Fällen von *Nasse* und *Lederer* ist diese Vermutung gänzlich unbegründet. Es ist das Verdienst *Siegmunds*, in seiner 1939 erschienenen zusammenfassenden Arbeit an Hand von 8 eigenen Zuchtversuchen bewiesen zu haben, daß die *Landouzy*-sche Krankheit nicht schlechthin als menschliche Form der Geflügeltuberkulose gelten kann. Bei der Mehrzahl der Kranken liegt eine Infektion mit dem Typus *humanus* vor, in wenigen Fällen (*W. Fischer, Hegler, Siegmund* Fall 2) mit dem Typus *bovinus*.

Zu 5. Beim Studium der Fälle von *Landouzy*scher Krankheit wird der Blick immer von neuem auf die Funktion der hämatopoetischen Organe gelenkt. Hier sind immer wieder Fehlleistungen der blutbildenden Gewebe zu beobachten, die oft das Krankheitsbild so sehr beherrschen, daß die zugleich bestehende „Typhobacillose“ klinisch nicht bemerkt wird. Besonders häufig sind die mit Störungen der Leukopoese einhergehenden Fälle. Bei den Mitteilungen von *Gosau, Dietrich, Crasso* und *Nothnagel, Siegmund* (Fall 8) und 2 eigenen Fällen (Fall 2 und 3) liegen chronische leukämische Myelosen vor; bei *Eckel, Siegmund* (Fall 3) Mikromyeloblastenleukämien und bei *Siegmund* (Fall 2) eine akute Myeloblastenleukämie. Auch Minderleistungen des Knochenmarks in Form von Agranulocytosen sind durch *Scholz, Steinbrinck, Siegmund* (Fall 1, wahrscheinlich auch Fall 4 und 5) und einen eigenen Fall (Fall 1) bekannt geworden. Bei *Rennen* und *Lederer* liegen andere Störungen der Hämatopoese vor (Polycythämien). In einer gewissen Anzahl von Fällen läßt sich der Knochenmarkschaden bis auf lange Zeit vor der Erwerbung der Sepsis *tuberculosis acutissima* zurückverfolgen, in anderen scheint dieser erst während der dazukommenden Krankheit offenbar zu werden. Es ist ein auffälliges Symptom, daß es im Verlauf der *Landouzy*-schen Krankheit zu einer starken Verminderung der Granulocyten kommt, so daß oft weniger als 1000 Leukocyten im Blut gefunden werden. Besonders eindrucksvoll ist diese Tatsache bei leukämischen Blutveränderungen, wenn hohe Zellzahlen in relativ kurzer Zeit auf normale Werte absinken, wie es etwa bei *Krasso* und *Nothnagel, Gosau, Dietrich* und in unserem dritten Fall beobachtet wurde. Auch andersartige Reaktionen mit finaler Ausschwemmung unreifer Blutzellen kommen vor, wofür *Siegmunds* 3. (Mikromyeloblastenleukämie) und auch *Reiches*

Fall als typisches Beispiel anzuführen ist. *Siegmund* führt diese beiden entgegengesetzten Reaktionsweisen auf die gleiche Ursache zurück; es seien die Tuberkulotoxine, welche sowohl als Schädigung wie auch als Reiz auf die Granulocytenbildung wirken können. Die Knochenmarkschäden werden damit als Folge und nicht als Ursache der Krankheit gedeutet. Mit *Siegmunds* Auffassung sind jedoch die Fälle von *Landouzy*-scher Krankheit, wo nachgewiesenermaßen ein primärer Blutschaden bestand, schwer zu vereinen. Das trifft neben den aus dem Schrifttum bekannten Fällen, insbesondere auch für unseren 2. und 3. Fall zu. Wir werden uns bei der Erörterung unseres Beobachtungsgutes noch näher damit zu beschäftigen haben.

So kommt man also zu folgender Kennzeichnung der *Landouzy*-schen Krankheit (Typhobacilliose) oder Sepsis tuberculosa acutissima: sie ist als eine besondere Verlaufsform der Infektion mit humanen oder bovinen Tuberkelbacillen zu betrachten. Ihre wesentlichen Merkmale sind der sepsis- oder typhusartige Verlauf, die areaktiven Gewebsektosen mit reichlichen *Kochs*-chen Bacillen, das Fehlen älterer tuberkulöser Herde und das häufige Zusammentreffen mit Störungen der Knochenmarksfunktion.

Alle diese Gesichtspunkte sind bereits Gegenstand eingehender Betrachtung gewesen, ohne daß die Gesamtheit der Bedingungen, die zum Zustandekommen der Erkrankung erforderlich sind, bereits klar oder vollständig erkannt werden konnte. Das Verständnis für den eigenartigen Krankheitsablauf ist zwar wesentlich gefördert worden durch die Beobachtung *W. Fischers*, daß alte tuberkulöse Herde bei der *Landouzy*-schen Krankheit vermißt werden. Auch weiß man, daß die Ursache des besonderen Verlaufs im Organismus und nicht im Parasiten zu suchen ist, nachdem *Siegmund* nachgewiesen hat, daß die Infektion nicht durch einen bestimmten Typ *Kochs*-cher Bacillen erzeugt wird. Aber die gleichen Verhältnisse liegen so häufig vor, ohne daß es zur „Typhobacilliose“ kommt, daß man nach weiteren Bedingungen Umschau halten muß. Wir haben besonders die auffällige Vergesellschaftung mit Knochenmarkserkrankungen beachtet. Sie vermögen jedoch nur dann den areaktiven Krankheitsverlauf verständlich zu machen, wenn sie nicht, wie *Siegmund* annimmt, eine Folgeerscheinung der Infektion sind. So zwingt eine genauere Betrachtung der *Landouzy*-schen Krankheit dazu, den sonst in der Humanpathologie wenig zugänglichen und wenig beachteten Zusammenhängen nachzugehen, welche zwischen der Knochenmarksfunktion und der Abwehr der tuberkulösen Infektion bestehen. Die wertvollen Auskünfte, welche die experimentelle Tuberkuloseforschung zu dieser Frage gibt, sind für die Deutung der *Landouzy*-schen Krankheit noch nicht herangezogen worden. Wir haben die erneute Mitteilung einschlägiger Beobachtungen für nützlich und notwendig gehalten, weil sie trotz ihrer Seltenheit durch ein besonderes

Zusammentreffen Einblick in sonst schwer zugängliche Vorgänge der Infektionsabwehr gewähren.

### Eigene Beobachtungen.

Im folgenden werden 3 Fälle von *Landouzy'scher* Krankheit geschildert, von denen 2 mit chronischer leukämischer Myelose und 1 mit Agranulocytose einherging. Die histologischen Befunde werden jeweils, um Wiederholungen zu vermeiden, zusammenfassend dargestellt und nur die Besonderheiten an den einzelnen Organen hervorgehoben.

*Fall 1.* S.N. 907/40 (Path. Inst. der Universität Berlin) <sup>1</sup>.

M. B., 35 J. ♀, verh. *Klin. Diagnose:* Agranulocytose. F.-A.: Eltern leben, sind gesund. 8 Kinder; 4 davon sehr früh an Lungenentzündungen gestorben. 3 andere Geschwister gesund. — E.-A.: Als Kind „rote Flecken“; später Magen-senkung. Sonst immer gesund. — Menarche mit 16 Jahren, Menses regelmäßig, 28/8. Erste Schwangerschaft mit 33 Jahren. Junge lebt, gesund. Zweite Schwangerschaft mit 35 Jahren. Ebenfalls gesunder Junge. — Alk., Nicot., Ven. Inf. verneint. Appetit mäßig. Schlaf gut. Stuhlgang, Miktion regelmäßig und ohne Beschwerden. Am 6. 4. 40 Schüttelfrost mit 39° C Fieber, welches in den folgenden Tagen weiter anstieg; es entwickelte sich beträchtliche körperliche Schwäche mit leichten, aber zunehmenden Halsbeschwerden. Am 13. 4. 40 zunächst Aufnahme in das Diakonissenhaus Steglitz, wo bei der Pat. remitt. Fieber zwischen 38 und 40° C mit relativer Bradykardie festgestellt wurde. Am 29. 4. und 4. 5. Spaltung eines linsengroßen Abscesses der li. Tonsille. Blutbild: 24% Hb., 1,8 Mill. Ery., 1800 Leuko. Am 9. 5. 40 Überweisung an die I. Med. Univ.-Klinik mit der Diagnose Angina agranulocytotica. Jetzige Beschwerden: Appetitlosigkeit, Schwäche, Müdigkeit, Abmagerung, Fieber. Vom klin. Befund sei hervorgehoben: Dick belegte Zunge und Mandeln, Foetor ex ore. Dämpfung hinten über re. L.U.L., Bronchialatmen. Vereinzelte R.-Gs. im vorderen Mittelfeld. re. Bab.: negativ. Gordon, Oppenheim: pos. Blutbild: Hb. 30%, Ery. 1,3 Mill., Leuko.: 1000 (Segm. 6, Stab. 5, Jug. 2, Myeloc. 2, Eos. 1, Lymph. 70, Mono. 14). Senkg. 165/168 (nach *Westergreen*). Temperatur: 39,5° C. Urin: Eiweiß pos., Urobilin pos. — 6 Blut-transfusionen. Hb. verbessert sich auf 50%. Erythrocyten nehmen bis 2,5 Mill. zu, während Leukocytenwerte sub finem von 1000 auf 1900 ansteigen. Während des ganzen Verlaufs besteht septisches Fieber mit täglichen Schüttelfrösten. Relative Bradykardie. Leichter Ikterus. Petechiale Hautblutungen. Sämtliche Blutkulturen steril. Unter zunehmender Dyspnoe und Kreislaufschwäche erfolgt am 29. 5. der Tod.

*Pathologisch-anatomische Diagnose.* *Landouzy'sche* Krankheit. Feinstfleckige Aussaat in Leber, Milz, Lungen und vereinzelte Flecken der Nieren. Ausgedehnte Verkäsung von paratrachealen Lymphknoten. Trockene Verkäsung von portalen Lymphknoten. Geschwüre des unteren Ileums. Agranulocytose. Fibrinös-hämorrhagische Perikarditis. Atrophie des Myokards. Konfluierende Bronchopneumonie des re. U.L. mit beginnender Gangrän. Lungenödem. Trockene Pleuritis. Ikterus. Accessorischer Schilddrüsenlappen; kleine Kropfknoten der Schilddrüse. Bakteriologisch: Herzbeutel und Milz: Reichlich hämolytische Coli, ganz vereinzelt schwach hämolytische Streptokokken.

*Histologische Befunde.* Von den untersuchten Organen sind in Lunge, Leber und Milz stellenweise dichtstehende miliare Herdchen zu erkennen, die unscharf

<sup>1</sup> Die klinischen Angaben über Fall 1 verdanke ich Herrn Prof. Dr. Koch (I. Mediz. Univ. Klinik der Charité), die über Fall 2 und 3 Herrn Prof. Dr. v. Bergmann (II. Mediz. Univ.-Klinik der Charité).

gegen die Umgebung abgegrenzt sind. Die Herde zeigen zentrale Verkäsung mit reichlichen Zell- und Kerntrümmern. Die Entwicklung spezifischer Granulozyten mit Epitheloid- und Riesenzellen ist nirgends wahrzunehmen. Bei der Färbung nach *Ziehl-Neelsen* sind überall am Rande der Nekrosen massenhafte säurefeste Stäbchen nachweisbar. An der *Lunge* sieht man in den peripheren Teilen der Nekrose geringe Rundzelleninfiltrate und stellenweise nicht unbeträchtliche Fibrinexsudation, wie die *Masson*-Färbung zeigt. Größere Abschnitte des Lungengewebes sowohl in der Umgebung der Herde, als auch in anderen Teilen enthalten Ödemflüssigkeit mit wechselndem Fibringehalt, Erythrocyten und phagocytierenden Alveolarzellen, die an dem aufgenommenen Rußpigment zu erkennen sind. Bei

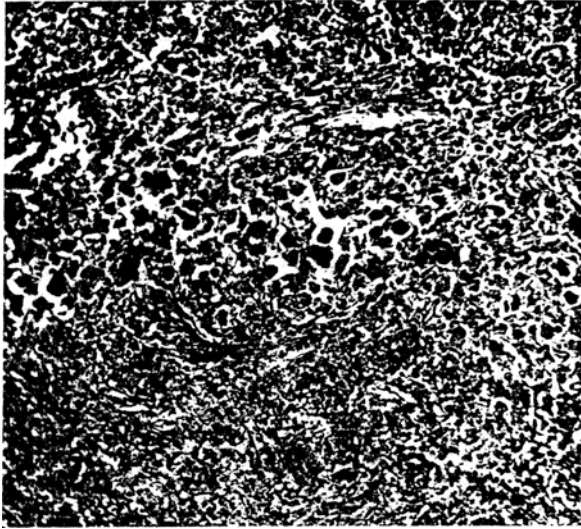


Abb. 1. Fall 1 (S.-Nr. 997/40). Milz (Agranulocytose). H.-E.-Färbung. Vergr. 1:170. Zentrale Nekrose, in den Randpartien große, nicht faserbildende, protoplasmareiche Zellen, die an die großzelligen Wucherungen bei Typhus abdominalis erinnern. Kein spezifisches Granulationsgewebe.

der Oxydasereaktion ergibt sich, daß auch stellenweise mäßig viel intraalveolär gelegene Leukocyten anwesend sind. Im *Ziehl-Neelsen*-Präparat massenhafte, schon makroskopisch an den intensiv rot gefärbten Partien erkennbare, säurefeste Stäbchen. Von elastischen Fasern sind in den Nekrosen nur noch spärliche Reste vorhanden oder fehlen ganz, wie in der *Elastica*-Färbung deutlich wird. In der *Milz* stehen die Herdchen ziemlich dicht, manchmal sind sie um teilweise noch schattenhaft erkennbare Follikelarterien geordnet. In den Randpartien der meisten Milzherdchen trifft man locker zusammenliegende, große, protoplasmareiche, blasige Zellen mit meist randständigem, chromatinarmen, runden bis spindelförmigen Kernen, die als Retikulumzellen anzusehen sind; sie erinnern an die großzelligen Wucherungen bei Typhus abd., zeigen aber keine entsprechend starke Phagocytose von Kern- und Zelltrümmern (s. Abb. 1). Weiter außen liegen Rundzelleninfiltrate und reichlich Erythrocyten, wie überhaupt die Pulpa stark hyperämisch und ziemlich zellarm ist. In der *Leber* sind die Herdchen von der Größe eines halben, seltener von 1—2 Läppchen. Sie liegen teilweise im Bereich der *Glissonschen Kapsel* oder an beliebiger Stelle des Leberläppchens. In den peripheren Teilen der Verkäsung sind hier und da erhaltene Sternzellen zu sehen; weiter außen große, proto-



plasmareiche, blasige Retikulumzellen mit häufig zu beobachtender Erythrophagie, die den oben beschriebenen Zellen der Milz sehr ähnlich sehen. Ein Saum von Rundzellen ist nur dort in mäßigem Grade ausgebildet, wo die Herdchen in der Gegend der *Glissonschen Felder* liegen. *Knochenmark* und *Rippenquetschmark* zeigen nur spärlichen Zellgehalt. Ziemlich oft begegnet man eosinophilen Myelocyten, doch fehlen Leukocyten fast ganz. Megacaryocyten in gehöriger Anzahl, reichlich Normoblasten. Keine Nekrosen. Die Untersuchung der *Perikarditis* ergibt keinen Anhalt für Tuberkulose. In einem *paratrachealen Lymphknoten* sind in der Umgebung eines kleinen unversehrten Gefäßes massenhafte, in dichten Haufen beieinander liegende, säurefeste Stäbchen zu finden. Im *unteren Ileum* ist in geringer Ausdehnung ein Schleimhautdefekt zu sehen, wo jedoch die nekrotischen Teile größtenteils schon abgestoßen sind. Die wallartig geformten Ränder hängen

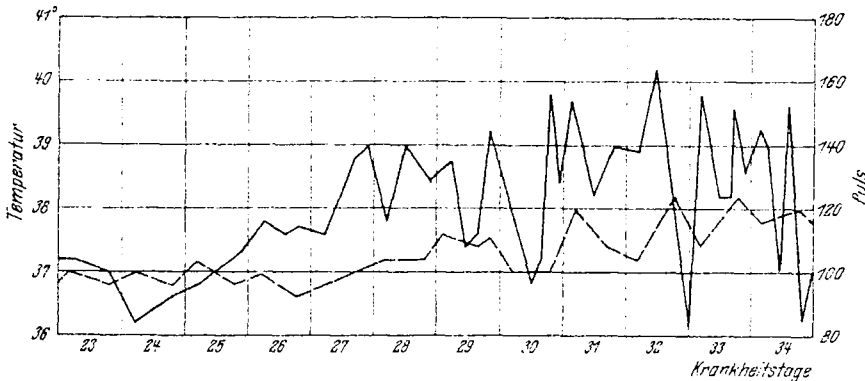


Abb. 2. Fall 2 (S.-Nr. 432/41). Charakteristische Temperaturkurve bei *Landouzy'scher Krankheit*: unvernitteltes Begin, remittierendes oder intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten; zugleich besteht relative Bradykardie. Der Kranke befand sich wegen chronischer Myelose in klinischer Behandlung.

etwas über und werden ebenso wie der Geschwürsgrund von einem sehr rundzellenreichen Gewebe gebildet. Auch große, protoplasmareiche, mononucleäre Zellelemente sind reichlich vorhanden (Retikulumzellen). Im Geschwürsgrund findet sich ein kleiner käsiger Herd, in dessen Randpartien gleichfalls die großen Retikulumzellen zu bemerken sind. Keine Epitheloid- oder Riesenzellen.

Fall 2. S.N. 432/41 (Path. Inst. der Universität Berlin).

B. W., 54 J., ♀. *Klin. Diagnose*: Leukämische Myelose. F.-A.: ohne Bes. E.-A.: Als Kind Masern. Menarche mit 14 J., Menses regelmäßig, 28<sup>4</sup>. 2 normale Geburten; kein Abort. Menopause mit 47 J. nach Uterusexstirpation wegen Metrorrhagien. Seit Herbst 1940 allgemeine Mattigkeit. Schlaf unruhig; nachts zuweilen krampfartige Schmerzen in den Beinen. Bei leichten Anstrengungen Atemnot. Gewichtsabnahme um 20 Pfund bei gutem Appetit. Seropositive Lues III. — Am 16. I. 41 Aufnahme in die II. Med. Univ.-Klinik. Haut und Schleimhäute blaß. Leichte Cyanose. Keine Ödeme. Über den hinteren Lungenpartien trockene, feinblasige R.-G. Herz o. B. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen; Milz handflächengroß, fest; der untere Pol erreicht den Rippenbogen. Nirgends vergrößerte Lymphknoten. Keine pathologischen Reflexe. Blutbild: Hb. 38%, Ery. 2,2 Mill., F.I. 0,9. Leuko. 37200 (am 18. 12. 40: 331200), Eos. 6%. Segm. 38%, Stab. 22%, Jug. 10%, Myeloc. 9%, Myelobl. 12%, Normobl. 3%, Polychromasie, Anisocytose. Basophil punktierte 1%. Lymph. 3%. Urin Sedim. lateritium. Zur Besserung der Anämie wiederholte Bluttransfusionen und

Eisentherapie. Am 5. 2. 41: Hb. 58%, Ery. 3,6 Mill., Leuko. 68000, Eos. 2%, Segm. 16%, Stab. 8%, Jugendl. 22%, Myeloc. 22%, Myelobl. 28%, Lympho. 2%. Behandlung der Lues mit Bismogenol. Am 11. 2. unvermittelter Anstieg der Temperatur auf 39°, in den folgenden Tagen bis auf 40,2°; teils remittierender, teils intermitt. Charakter. Relative Bradykardie. Blutbild am 13. 2.: Hb. 56%, Ery. 2,8 Mill., Leuko. 195000. Blutsenkung 82/124 (*Westergreen*). Lymphoc. 4%. Trotz 3 Röntgenbestrahlungen keine wesentliche Abnahme der Leukozyten: 150000 (5. 3.), 176000 (13. 3.): 2 Tage ante finem 111600. Weitere Milz- und Lebervergrößerung, Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Unter zunehmendem Kreislaufversagen erfolgte am 26. 3. der Tod.

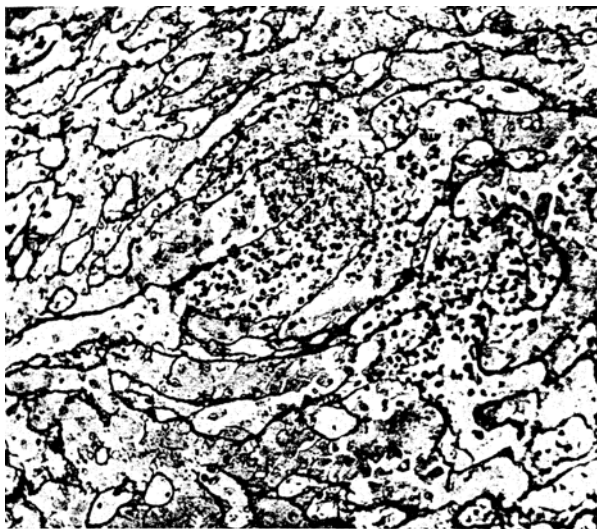


Abb. 3. Fall 2 (S.-Nr. 432 41). Leber (Myelose). Versilberung nach *Fool*. Vergr. 1:170. Miliare Nekrose mit erhaltenen, ortständigen Gitterfasern. Keine Neubildung von Fasern.

*Pathologisch-anatomische Diagnose.* Chronische Myelose mit *Landouzy*scher Krankheit. Starke Splenomegalie mit fast durchweg feinknotiger, mäßig dichter Streuung, ebensolcher Streuung in der mäßig vergrößerten Leber, graue Hyperplasie des Knochenmarks, geringfügige Schwellung der cervicalen und der linksseitigen inguinalen Lymphknoten, sehr spärliche Streuung bd. Lungen und der re. Pleura, dichtere der li. Pleura, feinknotige käsige Durchsetzung der li. Lungenwurzel und der paratrachealen Lymphknoten, hier zum Teil grobverkäsend. Zwerchfellhochstand, Kompressionsatektase des li. Unterlappens bei serösem Erguß der li. Brusthöhle (400 ccm), vereinzelte, meist gröbere Verkäsungsherdchen und Arteriosklerose der Nieren, tuberkulöse Pelvioperitonitis. Mesaortitis luica, vorwiegend des aufsteigenden Teils und des Bogens der Aorta mit starker Ektasie hierselbst. Mehrere Gummien des re. Leberlappens mit größerer Narbenbildung der Umgebung. Anämie und Trübung des Herzfleisches mit Erweiterung der re. Kammer. Hypostase und mäßige Blähung der Lungen. Maulbeersteine der Gallenblase. Entfettung der Nebennierenrinde. Größere Erosion des Pylorusmagens. Melanosis coli. Operativer Defekt der Gebärmutter und der Adnexe.

*Histologischer Befund.* In diesem Falle sind die käsigen Herdchen in Lunge, Milz, Leber, Niere, Lymphknoten und Pankreas vorhanden. Sie zeigen überall

das schon im ersten Fall geschilderte Vorwiegen der Nekrose, nur sind hier in den Organen die leukämischen Blutzellen stark beteiligt. Bei der Färbung nach *Ziel-Neelsen* sind auch in diesem Fall reichlich säurefeste Stäbchen nachgewiesen worden. In den *Lungen* werden die Herdchen von miliaren käsigen Pneumonien gebildet, die in der Mitte massenhafte Kerntrümmer oder teilweise nekrobiotische leukämische Zellen enthalten. In manchen Herden zeigt der *Masson*-Schnitt mäßige Fibrinexsudation, nirgends epitheloide Zellen, *Langhanssche* Riesenzellen oder Faserbildung in der Randzone; fast gänzliche Zerstörung der elastischen Fasern. Starke Hyperämie in den Randgebieten. In den Abbildungen 3 und 4 sind zwei der dichtstehenden käsigen Herdchen in der *Leber* dargestellt. Bei der

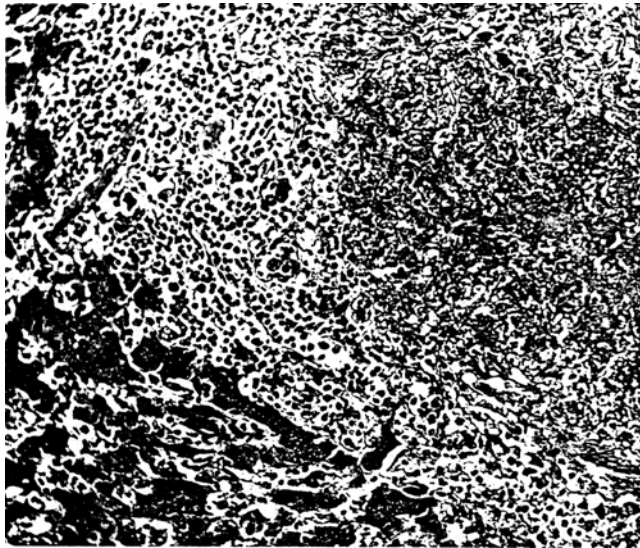


Abb. 4. Fall 2 (S.-Nr. 432/41). Leber (Myelose). H.-E.-Färbung. Vergr. 1:170. In der Peripherie der Nekrose Kranz von leukämischen Blutzellen. Rechts oben Verkäsung. Links unten Lebergewebe mit leukämischer Veränderung des Capillarbutes.

Versilberung nach *Foot* (Abb. 3) sieht man im Bereich der Nekrosen die Leberzellbalken mächtig verbreitert und ödematös geschwollen; das Gitterfasernetz ist nicht unterbrochen, wenn es auch nicht mehr so deutlich wie in der Umgebung ausgeprägt ist. Neubildung von Fasern ist nicht festzustellen. Der Zellgehalt ist in den Herdchen vermehrt gegenüber den angrenzenden Partien. Im H.-E.-Schnitt, wie ihn Abb. 4 darstellt, sind die verkästen Herdchen von einem beträchtlichen Kranz leukämischer Blutzellen umgeben. Hier kann man bei starker Vergrößerung vielfach Erythrophagie und Phagocytose von leukämischen Zellen durch große aufgeblähte *Kupfersche* Sternzellen beobachten. Weiter nach der Verkäsung hin findet man verstreut und ungeordnet liegende, nicht sehr zahlreiche schlanke Zellen mit ovalen bis spindeligen, chromatinarmen Kernen, die hinsichtlich ihrer Gestalt große Ähnlichkeit mit Epitheloidzellen haben. In dieser Zone ist jedoch bei der *Azan*- und *Masson*-Färbung nirgends eine Faserbildung wahrzunehmen; keine *Langhansschen* Riesenzellen. Im übrigen zeigt die Leber das gewöhnliche Bild der leukämischen Myelose. Die *Milz* ist von myeloischen Zellen verschiedener Reife durchsetzt; auch hier haben sie sich, wenn auch nicht so deutlich wie in der Leber, um die Herdchen angesammelt. Keine Epitheloid- und

Riesenzellen oder Faserbildung. Hyperämie der Pulpa. In den Nieren sind die Nekrosen spärlicher. Die Umrisse der zugrunde gegangenen Glomeruli und Tubuli sind noch schattenhaft zu erkennen. In einer breiten Zone durchsetzen die myeloischen Zellen das umgebende Gewebe. Außer einer Nephrose zeigt die Niere nichts Erwähnenswertes. Der untersuchte *bronchiale Lymphknoten* ist dicht von käsigen Herden durchsetzt, so daß bei schwacher Vergrößerung 3—4 Herde in einem Gesichtsfeld liegen. Auch hier das mehrfach geschilderte Aussehen, nur sind stellenweise die Epitheloidzellen häufiger. Wenige atypische *Langhanssche* Riesenzellen. In den Randpartien ist bei der *Masson-Färbung* eine spärliche Entwicklung von Fasern zu beobachten. Im *Pankreas* vereinzelte größere Nekrosen ohne besonderen Befund. Im leukämisch veränderten *Knochenmark* und im *Gehirn* keine Herdchen.

Fall 3. S.-Nr. 1643/39 (Path. Inst. der Universität Berlin).

W. B., 59 J., verh. ♂. *Klinische Diagnose*: Chronische leukämische Myelose. F.-A.: Frau und 5 Kinder gesund. Keine Blutkrankheiten in der Familie. E.-A.: Angeblich immer gesund. Seit Winter 1937/38 Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, starke Blässe. Im Juni 1938 wurde in der IV. Med. Univ.-Klinik eine leukämische Myelose festgestellt (Leukocytenwerte schwankten um 100 000). Nach vorübergehender Besserung erneute Aufnahme im Januar 1939. Gebessert entlassen (13. 5. 39: 61 000 Leukocyten, 26. 7.: 57 000, 4. 8.: 24 000, 18. 9.: 42 000). — Seit Mitte Oktober plötzliche Fieberanfälle mit starkem Schwitzen, Brennen im ganzen Körper. Bei der Nahrungsaufnahme Schmerzen im Leib. Erhebliche Gewichtsabnahme. Obstipation. Am 30. 10. 39 Aufnahme in die I. Med. Univ.-Klinik. Stark abgemagerter Mann. Haut und Schleimhäute anämisch. Zunge und Rachen weiß belegt. Über li. L.U.L. trockene Pleuritis. Milz leicht vergrößert. Leberrand in Höhe des Nabels. Keine pathologischen Reflexe. Wa.R. negativ. Nicotin, Alk. gering. Fieber 40,2° C. Relative Bradykardie. Blutkulturen steril. *Gruber-Widal* negativ. Blutbild: Hb. 55%, Ery. 2,5 Mill., Leuko. 5940, (Segm. 70%, Stab. 14%, Jug. 5%, Mono. 2%, Lympho. 9%). Blutsenkung 39,58 (*Wester-green*). In den folgenden Tagen weiterhin intermitt. Fieber. Am 4. 11.: Hb. 52%, Ery. 2,5 Mill., Leuko. 4400, am 8. 11. Hb. 45%, Ery. 2,3 Mill., Leuko. 4900. (Neutrophile toxisch granuliert, *Döhlesche* Einschlüsse.) Unter zunehmendem Kreislaufversagen erfolgt am 13. 11. 39 der Tod.

*Pathologisch-anatomische Diagnose*. Chronische myeloische Leukämie mit *Landouzy*scher Krankheit: Splenomegalie, mäßige Hyperplasie des Knochenmarks, mäßige Leberschwellung. Feinfleckige, verkäsende Streuungsherde, besonders der Milz und Leber. Erweichende Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten. Hämosiderose und Verfettung der Leber. Starke Erschlaffung, braune Degeneration und Trübung des Herzens. Akute Erweiterung des re. Herzens. Pigmentierter Pyloruskatarrh. Pigmentierung der Prostata. Pigmentierung des Dickdarms. Kleine Nebennilz. Narbe der Stirn. Plaques jaunes mit Rindennarbe im Bereich des li. Stirnlappens, Cyste am Pol des re. Stirnlappens. Hämosiderose des Knochenmarks.

*Histologischer Befund*. Im vorliegenden Fall sind in Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Quetschmark die käsigen Nekrosen zu finden. Bei der Färbung nach *Ziehl-Neelsen* reichlich säurefeste Stäbchen. In der *Leber* finden sich ziemlich dichtstehende, aber vorwiegend kleine Herdchen. Wie im vorigen Fall, so sind auch hier in der Randzone, allerdings in weit geringerem Maße, Ansammlungen von myeloischen Blutzellen wahrzunehmen. In den zentralen Teilen der Herde sind diese zerfallen. Wenige Epitheloidzellen, doch im *Masson-Schnitt* keine Faserbildung. Geringe Fibrinexsudation. In den Capillaren der übrigen Abschnitte sehr wenig leukämische Zellen. Die Veränderungen der *Milz* entsprechen denen

der Leber. Hyperämische, mäßig leukämisch umgewandelte Pulpa. Das *Knochenmark* zeigt zahlreiche zentral verkäste, meist kleine knötchenartige Herde: in Abb. 5 ist ein solcher dargestellt. Die Randpartien enthalten einige bei stärkerer Vergrößerung sichtbare epitheloide Zellen, die stellenweise in einem zarten Fasergerewebe liegen. Weiter außen viele Retikulumzellen und herdförmig angeordnete leukämische Umwandlung des Knochenmarks. Dazwischen liegen faserreiche, größere Gebiete, die durch Zellarmut ausgezeichnet sind. Im *Quetschmark* kleine Knötchen mit Fibrinexsudation und mehreren Epitheloidzellen, die in einem

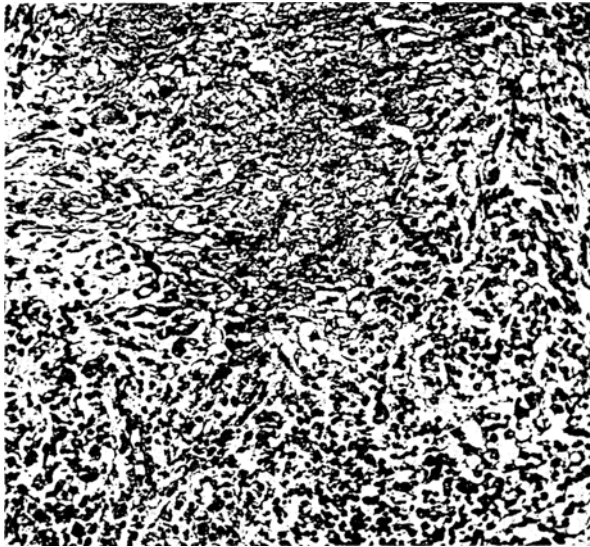


Abb. 5. Fall 3 (S.-Nr. 1643/39). Knochenmark (Myelose). H.-E.-Färbung. Vergr. 1:170. Verkäsungsherd (unten Mitte) mit wenigen Epitheloidzellen und zarter Faserbildung am Rand. Leukämisch umgewandeltes Zellmark.

feinen, faserreichem Maschenwerk liegen. Die *Lymphknoten* sind von teilweise confluierenden, käsigen Herden durchsetzt, bieten aber sonst nichts Erwähnenswertes. *Niere, Lunge* und *Gehirn* sind frei von Herden.

### Zusammenfassung.

Es wird über 3 Fälle von *Landouzy*scher Krankheit berichtet. Im 1. Fall war diese mit einer Agranulocytose bei einer 35jährigen Frau vergesellschaftet. Die Krankheit begann plötzlich mit Schüttelfrost und hohem Fieber. Schon nach kurzer Krankheitsdauer zeigte die Patientin das charakteristische Bild einer Agranulocytose mit septischen Temperaturen und fast täglichen Schüttelfrösten. Bei starker Dyspnoe und zunehmender Kreislaufschwäche trat der Tod nach etwa 7 Wochen ein. Am Sektionstisch wurde eine akute Miliartuberkulose bei Agranulocytose festgestellt. Erst die genaue histologische und bakteriologische Untersuchung ergab das Vorliegen einer *Landouzy*schen Krankheit. Nirgends war die Entwicklung von spezifischem Granulationsgewebe zu bemerken.

In den Randgebieten der Verkäsungen fielen große, blasige, locker zusammenliegende Zellen auf (vgl. Abb. 1), die an die großzelligen Wucherungen bei Typhus abdominalis erinnern.

Im 2. Fall lag bei einer 54jährigen Frau eine chronische leukämische Myelose vor, wobei es während der stationären Behandlung unvermittelt zu hohem Fieberanstieg kam. Dieser plötzliche Krankheitsbeginn mit intermittierendem Fieber ist so charakteristisch für die „Sepsis tuberculosa acutissima“, daß wir die Temperatur- und Pulskurve, die wir der II. Medizin. Univ.-Klinik (Prof. v. *Bergmann*) verdanken, in Abb. 2 dargestellt haben. Auch der Abfall der Leukocyten von ursprünglich 331200 auf 37200 und finalem Anstieg auf 111600 ist bezeichnend. Nach etwa 6 Wochen starb die Patientin unter den Zeichen des Kreislaufversagens. An den Organen wurde neben der chronischen Myelose nach sorgfältiger Untersuchung eine *Landouzy*sche Krankheit festgestellt, ohne nennenswerte Entwicklung von spezifischen Gewebsreaktionen. Die leukämischen Blutzellen fanden sich allenthalben als dichter Wall um die Nekrosen (vgl. Abb. 4).

Der Fall 3 bot gleichfalls das Bild einer chronischen leukämischen Myelose. Auch hier wieder ein etwa 4 Wochen vor dem Tode plötzlich auftretendes septisches Fieber mit Bradykardie und Verminderung der Leukocyten von etwa 42000 auf 4900. Die Untersuchungen auf Typhus abdominalis ergaben ein negatives Resultat. Pathologisch-anatomisch lag neben der chronischen leukämischen Myelose eine *Landouzy*sche Krankheit vor. Hervorzuheben ist die alte erweichende Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten. Histologisch zeigt dieser Fall noch am ehesten bezüglich des Zellgehalts Ansätze für die Bildung spezifischer Granulome. Doch können die leichten herdförmigen Sklerosierungen im Knochenmark (vgl. Abb. 5) auch bei gewöhnlicher Myelose beobachtet werden (*Apitz*); sie sind nicht als spezifische Gewebsreaktionen aufzufassen.

#### Erörterung.

Jede Betrachtung über die *Landouzy*sche Krankheit, deren Ziel in der Klärung der Ursachen für den areaktiven Verlauf liegt, wird ohne das von *W. Fischer* zuerst bemerkte Fehlen eines tuberkulösen Primärkomplexes nicht auskommen. *Siegmund* hat in seiner Arbeit dieses Verdienst *Fischers* eingehend gewürdigt und seine Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes vorgenommen. Er faßt seine Deutung mit folgenden Sätzen zusammen: „Die wichtigste Voraussetzung scheint mir aber in dem Fehlen alter, in der Jugend erworbener Primärtuberkulosen zu liegen. Ich möchte daher die überwiegende Mehrzahl der Fälle von Tuberkelbacillensepsis unter dem Gesichtspunkt des Vorkommens und Verlaufs von tuberkulösen Primärinfektionen des Erwachsenenalters betrachten. Der Infektionsablauf in

diesen Fällen ist gekennzeichnet durch das Ausbleiben einer spezifischen Allergie, sowohl am Primärherd wie im übrigen Körper, eventuell durch die Entwicklung einer spezifischen Überempfindlichkeit, die mit der negativen Phase *Liebermeisters* in Beziehung steht. -- Die bei einer großen Zahl der selbstbeobachteten und von anderen Autoren mitgeteilten Fälle von Blutschäden halte ich für eine *Folge* der Tuberkelbacilleninfektion. Wir wissen jedoch heute auf Grund zahlreicher Untersuchungen, daß die tuberkulösen Primärinfektionen im Erwachsenenalter häufiger sind als bisher allgemein angenommen wurde. Nach dem Weltkrieg waren in Deutschland nur 70% der 15jährigen tuberkulinpositiv, in den letzten Jahren sogar nur 30—40% (*Redeker*). Ähnliche Zahlen wurden in Skandinavien von *Arborelius*, *Heimbeck*, *Malmros* und *Hedvall*, *Scheel*, *Ustvedt*, *Wallgren* u. a., in Amerika von *Myers*, *Soper* und *Wilson* u. a., in der Schweiz von *Uehlinger* und *Blangey* gefunden. Bis zu 40 Jahren beträgt die Durchseuchung 80%, vollständig wird sie erst zwischen 40 und 60 Jahren. Die Mehrzahl der Primäraffekte wird also tatsächlich erst jenseits des 15. Lebensjahres erworben. Der Gedanke mag daher nahe liegen, daß es zu gehäuften, ungünstig verlaufenden, exsudativen Krankheitsformen des Jugend- und Erwachsenenalters kommen könnte. Indessen wird von fast allen Beobachtern immer von neuem darauf hingewiesen, daß die späten Primärinfekte, wenigstens in Deutschland, nicht anders verlaufen als die im Kindesalter, und daß es keine besonderen Kriterien hinsichtlich der klinischen Erscheinungsform für diese Spätinfektion gibt (*Redeker*, *Lange*, *Voigt*, *Brügger*, *Ickert*, *Nico*, *Courcoux* und *Alibert*, *Boidé*, *Meerseman*; *Myers* und Mitarb., *Soper* und *Anderson*). Hieraus geht klar hervor, daß eine späte Primärinfektion das besondere Bild der *Landouzy*-schen Krankheit nicht zu erklären vermag. Hieran ändern auch die Ergebnisse *Büngelers* nichts, der in einer neueren Arbeit über den Verlauf der Tuberkulose bei Bewohnern der warmen Länder darauf hinweist, daß dort aus gewissen Gründen die Primärinfektion meist erst in vorgeschrittenem Alter erfolgt und dann unter dem Bilde einer foudroyanten, areaktiven generalisierten Tuberkulose verläuft. Auf den ersten Blick mag es scheinen, als könnte die von *Büngeler* geschilderte „tropische Tuberkulose“ als Beweis dafür gelten, daß bei spät erfolgendem Primärinfekt die Schwindsucht keine spezifischen Gewebsveränderungen erzeugt und somit der *Landouzy*-schen Krankheit ähnlich wird. Jedoch ergeben sich bei näherer Betrachtung weitgehende Unterschiede, von denen nur ein wesentlicher angeführt sei. *Büngeler* betont, daß der Primärinfekt, der *Ghonsche* Herd, bei der „tropischen Tuberkulose“ einen ungewöhnlich großen, verkästen Lungenbezirk darstellt, wobei nicht nur die regionären, sondern auch die paratrachealen und cervicalen Lymphknoten als große verkäste Pakete erscheinen. Der *Ghonsche* Herd zeigt große Neigung zur kavernösen Einschmelzung, so daß zuweilen

die Höhlenbildung „den größten Teil eines Lungenlappens“ einnimmt. Hieraus geht hervor, daß auch die schnell fortschreitenden Formen der primären Erwachsenentuberkulose sich wesentlich vom Bilde der *Landouzy*schen Krankheit unterscheiden.

*Siegmund* hat auch dem Verhalten des Knochenmarks bei der *Landouzy*schen Krankheit besondere Beachtung geschenkt. Die sub finem oft zu beobachtende Ausschwemmung unreifer Blutzellen im Sinne akuter Myeloblastenleukämien wird von ihm wohl mit Recht als Reaktion auf den tuberkulotoxischen Reiz angesehen. Dieser Vorgang ist in gleicher Weise zu verstehen wie die häufig durch einen unspezifischen Reiz erzeugten symptomatischen „leukämoiden Reaktionen“. Auch die zuweilen progrediente Verminderung der weißen Blutzellen bis zum Bilde einer Agranulocytose oder Panmyelophthase kann in manchen Fällen mit *Siegmund* als Wirkung der Tuberkulotoxine betrachtet werden. Besonders eindrucksvoll ist der leukotoxische Einfluß der Infektion, wenn es selbst bei chronischen Formen mit hohen Zellzahlen zu schnellem Abfall auf normale oder subnormale Werte kommt. Der günstige Einfluß von tuberkulösen oder fieberhaften Infekten anderer Art auf Leukämien ist seit langem bekannt (*Quincke, Mönckeberg, Jülich, Hemmerling* und *Schleusing, Sußmann, Holler* u. a.). In einem von *Krückemeyer* kürzlich mitgeteiltem Fall von chronisch-leukämischer Myelose mit 290000 Zellen fielen diese bis auf 3000. Ein ähnliches Bild bietet unser dritter Fall mit ursprünglichen Zellwerten von 100000 und Abfall auf 4900 sub finem. Diese „Heilungen“ sind natürlich nur als scheinbare, symptomatische Besserungen zu deuten.

Indessen ist aber eine Reihe von Fällen bekannt, in denen zweifellos schon vor der Erwerbung der Tuberkulose ein krankhafter Zustand der blutbildenden Organe vorlag. Wir denken hier besonders an die chronischen Myelosen, aber auch manche Fälle von Agranulocytosen, Panmyelophthisen und Polycythämien gehören hierher. Daß diese Schäden noch weit häufiger sind, als in der klinischen Diagnose zum Ausdruck kommt, ist sicher anzunehmen; denn fast alle Kranke kommen erst bei voll entwickeltem Krankheitsbild mit Benommenheit, hoher Temperatur, relativer Bradykardie und ausgeprägter Leukopenie und Milzvergrößerung zur Klinik, so daß das ganze Augenmerk auf die serologische und bakteriologische Bestätigung eines vermuteten Typhus abdominalis oder dergleichen gerichtet ist. Als typisches Beispiel dafür sei unser dritter Fall erwähnt, wo man bei der Aufnahme etwa normale Leukocytenwerte fand, aber früher eine leukämische Myelose festgestellt wurde. Genauere, am Beginn der Krankheit erhobene Befunde, die Aufschlüsse über den Funktionszustand des Knochenmarks erlauben würden, werden fast immer vermißt. Spätere Untersuchungen können darum nur mit Vorsicht in dem Sinne verwendet werden, daß eine abwegige Funktion der blutbildenden Organe ursprünglich *nicht* bestanden hat. *Siegmund*



kommt an Hand seiner eigenen Fälle zu dem Ergebnis, daß sich „bei der Mehrzahl nicht die geringsten Anhaltspunkte“ für die Annahme gewinnen ließen, daß ein primärer Knochenmarksschaden vorlag. Hierbei kann sich *Siegmund* auf seinen Fall 6 stützen, wo  $1\frac{1}{2}$  Jahr vor der Erkrankung ein normales Blutbild gefunden wurde. Was die Leukämien betrifft, so seien sie als Ausnahme zu betrachten und einer besonderen Gruppe zuzuordnen; doch seien sie in der Lage, „die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber den Tuberkelbacillen weitgehend herabzusetzen und hier eine Reaktionslage zu schaffen, die Voraussetzung für das Zustandekommen der areaktiven sepsisartigen Generalisation ist“. Genau gesagt, bewirkt also der primäre Knochenmarksschaden nicht unmittelbar den areaktiven Verlauf, sondern erst die durch die Myelose verursachte Änderung der Reaktionslage. *Siegmund* kommt zu dieser Auffassung, weil gerade in seinem Fall von chronischer Myelose ein alter tuberkulöser Herd gefunden wurde; dessen frühere Ausheilung müßte ja eine spezifische Allergie zurückgelassen haben, wodurch dann die Voraussetzungen für die Entwicklung von spezifischen Gewebsreaktionen gegeben wären.

Doch können wir *Siegmunds* Meinung, nur bei den Myelosen sei als Ausnahme ein primärer Blutschaden bei *Landouzy*scher Krankheit zugeben, nicht beipflichten. Gerade in den Fällen mit chronischen Myelosen sehen wir einen Beweis für unsere — im folgenden zu begründende — Annahme, daß die Sepsis tuberculosa acutissima durch das seltene Zusammentreffen eines bereits bestehenden, latenten oder offenbaren Schadens der Leukopoese und einer tuberkulösen Primärinfektion entsteht. Die Verhältnisse sind bei Myelosen eindeutig, bei Agranulocytosen aus den dargelegten Gründen schwerer zu überblicken. Jedoch glauben wir zeigen zu können, daß auch hier das funktionelle Versagen bzw. die Abwesenheit der Leukocyten ausschlaggebend ist.

Unsere Vorstellungen glauben wir am besten begründen und stützen zu können, wenn wir an Hand experimenteller Studien aus dem Schrifttum die cellulären Reaktionen in den frühesten Stadien tuberkulöser Infektion näher betrachten. Hierbei handelt es sich um nicht genügend bekannte und gewürdigte Beobachtungen.

Es muß hervorgehoben werden, daß bei Infektionen mit dem *Koch*-schen Bacillus die allerersten Gewebsveränderungen im menschlichen Organismus kaum einmal gesehen wurden. Meist sind die Reaktionen schon soweit vorgeschritten, daß sie rückschauend nur unvollständig oder doch nur unsicher rekonstruiert werden können. Freilich ist das Experiment, das die Natur am Menschen vollzieht, am untrüglichsten; doch erlaubt nur der Tierversuch die histologische Untersuchung auch der frühesten Stadien mit bekannter Dauer der Infektion.

Die ersten geweblichen Veränderungen bei künstlicher Infektion mit Tuberkelbacillen sind vielfach beschrieben worden. Dabei ist eine der

für uns wichtigsten Fragen die Teilnahme der Leukocyten.' Viele Untersuchungen haben überhaupt eine Beteiligung dieser Zellen nicht anerkennen wollen. *v. Baumgarten* hat in seinen bekannten Studien über die Genese des Tuberkels diesen Zellen nur eine untergeordnete Rolle zugemessen. Doch haben schon *Yersin*, *Borrel*, *Maximow* u. a. nach intravenöser Injektion von Tuberkelbacillen eine Phagocytose der Bacillen durch Leukocyten und eine Vermehrung dieser Zellen in den Gefäßen gesehen, was auch mit der klinischen Erfahrung der anfänglichen Leukocytose bei tuberkulöser Infektion übereinstimmt. Später brachte *Huebschmann* in seinen Arbeiten über die pathologische Anatomie der Tuberkulose zum Ausdruck, daß wir im miliaren Lungenherd neben den exsudativen Vorgängen „in den ersten Stadien, was die zelligen Beimengungen betrifft, nicht etwa die für die Tuberkulose so oft als pathognomonisch bezeichneten Lymphocyten vor uns haben, sondern wiederum gelapptkernige und oxydaschaltige Leukocyten“. Oft handelt es sich dabei noch um geschädigte Leukocyten, so daß sie als solche manchmal erst durch die Oxydasereaktion mit Sicherheit erkannt werden können. Doch soll nicht geleugnet werden, wie *Huebschmann* selbst sagt, „daß schon sehr früh, sowohl im Gewebe als auch im freien Exsudat Lymphocyten oder lymphocytenartige Zellen angetroffen werden können“, doch hätten die Leukocyten zweifellos die Oberhand. Zahlreiche jüngere experimentelle Arbeiten, namentlich von amerikanischer Seite, bestätigen diese Beobachtungen *Huebschmanns*. *Long*, *Vorwald*, *Holley* haben bei sehr kleiner Injektionsdosis mit *Typus humanus* in die Cornea der Ratte eine ausschließliche Reaktion mit polymorphkernigen Leukocyten erhalten. *L. V. Gardner* sah 15 Minuten nach Inoculation von Tuberkelbacillen in das große Netz in den Capillaren erstinfizierter Tiere eine Randstellung der Leukocyten mit Emigration, die nach 4—5 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hatte. Ähnliche Bilder beschreibt *A. J. Vorwald* nach intravenöser Injektion von Tuberkelbacillen bei Ratten. Nach 1 Std. zeigten die Lungencapillaren fast ausschließlich Ansammlungen von Leukocyten, die um Tuberkelbacillen gruppiert sind. Viele von den Zellen haben Bacillen phagocytiert. Nach 2 Std. haben die Leukocyten an Zahl noch sehr zugenommen, die Alveolarwände sind durch Ansammlungen von großen mononucleären Zellen verdickt. Die Phagocytose der Bacillen durch polymorphkernige Zellen hat nach 4 Std. ihren Höhepunkt erreicht. Die in den Lungen geringen Lymphocytenanhäufungen beginnen größer zu werden. Nach 6 Std. Beginn der Exsudation in die Alveolen mit weiteren Leukocyten; Lymphocyten oder Monocyten sind noch kaum beteiligt. Nach 10—14 Std. liegen die meisten Bacillen in den Leukocyten, die schon Zeichen der Degeneration aufweisen. Wenn diese weiter vorgeschritten ist, werden sie von den an Zahl ständig zunehmenden mononucleären Zellen phagocytiert. Manche dieser Zellen enthalten dann bis zu 20 Bacillen, die nach 24 Stunden im

*Ziehl-Neelsen*-Präparat nur noch schwache Rotfärbung oder Granula zeigen. Jetzt sind die großen mononucleären Zellen in der Überzahl, fast alle Bacillen sieht man in diese eingeschlossen. Das lymphoide Gewebe zeigt zahlreiche Mitosen und ist gut entwickelt. Phagocytierte Bacillen sind jedoch hier nur selten sichtbar. Nach einer Woche haben die mononucleären Zellen schon teilweise eine Umwandlung in Epitheloidzellen erfahren. Weitere 3 Wochen später hat der Tuberkel schon typisches Aussehen: teilweise zentrale Verkäsung mit degenerierten Leukocyten und Kerentrümmern, peripher Epitheloidzellen, Lymphocyten und Plasmazellen. *L. V. Gardner* hat die Veränderungen im Zellgehalt des Peritonealexsudats bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen graphisch dargestellt. Bei erstinfizierten Tieren waren während der ersten 30 Min. nach der Injektion die Lymphocyten und Eosinophilen leicht angestiegen, aber innerhalb 1 Std. waren die polymorphkernigen Leukocyten stark vermehrt bei entsprechendem plötzlichen Abfall aller anderen Zellen. Nach 4 Std. hatten die neutrophilen Leukocyten das Maximum mit 85—90% erreicht. Nach 12 Std. Abfall auf 60% bis etwa 48 Std., dann ziemlich rasche Verminderung; nach 4 Tagen sind sie ganz verschwunden. Die Lymphocyten sind in den ersten 30 Min. mit etwa 20% vertreten, fallen dann aber sehr schnell ab und erscheinen erst nach 48 Std. wiederum in sehr spärlicher Zahl (5—10%). Erst von etwa der 4. Std. ab vermehren sich die mononucleären Zellen von etwa 5% bis auf 30% (12 Std.), nehmen bis 48 Std. nur wenig zu und haben nach 72 Std. den Höhepunkt erreicht (etwa 80%). Diese hier nur kurz und zusammenfassend geschilderten Beobachtungen sind von *Woodruff, Takeuchi, C. Schilling, Medlar, Sherwood, Lurie* u. a. in den wesentlichen Punkten bestätigt worden.

Viele Verfasser sehen in der anfänglichen, 3—4 Tage dauernden leukocyitären Tätigkeit keine für Tuberkulose spezifische Erscheinung, denn man kann sie auch fast regelmäßig bei andersartigen Infektionen beobachten. Die Chemotaxis könnte also durch Substanzen bedingt sein, die sowohl den Tuberkelbacillen als auch anderen Erregern eigen sind. Zahlreiche Untersuchungen ließen erkennen, daß der Grad der Chemotaxis sich proportional dem Gehalt an Proteinen verhält. Die bei den *Koch*schen Bacillen positiv chemotaktischen Substanzen werden auf die Tuberkuloproteine und Tuberkulophosphatide zurückgeführt (*Wartman* und *Ingraham, Doan, Sabin* und *Forkner, Sabin, Joyner* und *Smithburn* und *Sabin* u. a.). Früher hatte man überhaupt angenommen, daß die Leukocyten nicht zur Phagocytose von Tuberkelbacillen befähigt seien. In zahlreichen zuverlässigen Untersuchungen konnte jedoch der Nachweis für die Phagocytose geführt werden (*Huebschmann, Gardner, Takeuchi, Woodruff, Sherwood, Lurie, Vorwald, McCutcheon* und *Dixon* u. a.). *Gardner* berichtet, daß diese Reaktion so prompt erfolgt, daß man Mühe hat, nach einer Stunde noch einen Tuberkelbacillus außerhalb der

Leukocyten zu sehen. Es ist wichtig zu wissen, daß die Tuberkelbacillen in den Leukocyten eine Änderung ihrer Struktur erfahren, die offenbar mit ihrer fermentativen Auflösung in Zusammenhang steht. Sie färben sich dann im *Ziehl-Neelsen*-Präparat nur schwach rot, haben manchmal an den Enden lichtbrechende Körnchen, zuweilen sieht man *Muchs* granuläre Form oder überhaupt nur rötliche Bröckel (*Kolle, Hetsch, Kahn, Sweany*). Durch Freiwerden von Tuberkulotoxinen werden die Leukocyten so geschädigt, daß sie zugrunde gehen und dann von großen mononucleären Zellen phagocytiert werden. Wenn man früh genug untersucht, kann man in diesen Zellen noch die untergehenden neutrophilen Leukocyten mit den aufgenommenen Erregern sehen, wie es in den Mikrophotogrammen bei *Vorwald* besonders schön zu erkennen ist. Jedenfalls steht fest, daß die Tuberkelbacillen zum größten Teil zunächst von den Leukocyten aufgenommen werden; denn zur Zeit ihrer intensivsten phagocytären Tätigkeit sind mononucleäre Elemente erst in geringer Zahl vorhanden.

Diese Tatsachen sind für unsere Fragestellung von besonderer Wichtigkeit; denn in den Fällen mit verminderter Leukopoese muß also die Abwehr der Erreger mittels Phagocytose beeinträchtigt sein. Der Mangel an Abwehrzellen fällt um so mehr ins Gewicht, als experimentelle Studien gezeigt haben, daß hohen Infektionsdosen, wie sie in manchen Fällen von *Landouzy*scher Krankheit vorliegen mögen, auch eine stärkere Leukocytose zu folgen pflegt. Wenn so der Körper auf eine seiner wichtigsten Möglichkeiten zur Vernichtung von Krankheitserregern verzichten muß, können die *Kochs*chen Bacillen sich im Gewebe ungehemmt vermehren. Das ist auch offenbar der Grund dafür, daß in den nekrotischen Herdchen so zahlreiche säurefeste Stäbchen liegen; denn wenn man diese Tatsache allein mit der Einschwemmung massenhafter Bacillen erklären wollte, wie es übrigens fast alle Untersucher tun, so müßte man als Voraussetzung einen entsprechend stark streuenden „Sepsisherd“ vorfinden. Das trifft aber nur für den geringsten Teil der Fälle zu, meist konnte ein Ausgangspunkt für die Streuung gar nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Immerhin muß zugegeben werden, daß in manchen Fällen eine „Ausschwemmung“ von zahlreichen Erregern stattgefunden haben mag; aber wir möchten der Vermehrung der Tuberkelbacillen im Gewebe selbst infolge mangelhafter cellulärer Abwehr die größere Bedeutung beimessen.

Wie sind nun aber jene Fälle zu verstehen, die vor Beginn der Tuberkulosekrankheit durch hohe Leukocytenwerte im Blut ausgezeichnet sind? Hier müßte doch die Möglichkeit einer besonders erfolgreichen Abwehr gegeben sein. Die hier anzuführenden leukämischen Blutveränderungen weisen jedoch Zellelemente auf, die hinsichtlich ihrer Reife und Funktion hinter normalen Zellen zurückstehen. Diese Minderwertigkeit kommt bei besonderen Zelleistungen, wie sie beispielsweise

die Phagocytose darstellt, deutlich zum Ausdruck. *Hertzog* hat das Verhalten der Blutzellen bei verschiedenen Fehlleistungen der hämatopoetischen Organe experimentell untersucht. Seine Beobachtungen lassen sich ganz allgemein auf die Formel bringen, daß die Phagocytose in diesen Fällen an sich vermindert ist und sich fernerhin proportional dem Reifegrad der Zellen verhält. So waren bei Myelosen die neutrophilen Leukocyten in 92% zur Phagocytose befähigt, die Myelocyten in 40%, die Promyelocyten in 10,8% und die Myeloblasten in 0,15%. Diese Ergebnisse sind mit unwesentlichen Abweichungen, die wahrscheinlich auf der Methodik beruhen, von *Jacobsthal*, *Huddleson* und *Munser*, *Struma* und *Boerner*, *Tanabe*, *Hertzog*, *Parker* und *Roads* u. a. bestätigt worden. Auch bei experimenteller, durch Xylol erzeugter Leukocytose, ist nach *Takeuchi* die leukocytäre Reaktion bei tuberkulöser Infektion geringer als normal. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die leukämischen Blutzellen nicht in der Lage sind, die Funktionen reifer Leukocyten zu übernehmen. In unseren beiden Fällen von Myelose sind die Randpartien der Nekrosen von einem dichten Wall leukämischer Zellen umgeben (Abb. 3); im Zentrum sind trotzdem keine Kerntrümmer von zerfallenen Blutzellen sichtbar, wie sonst in verkästen Herden. Offenbar ist das der Ausdruck dafür, daß nur geringe phagocytäre Tätigkeit vorgelegen hat.

Die bisherige Schilderung läßt erkennen, welche überragende Bedeutung den Leukocyten bei der cellulären Abwehr im frühesten Stadium der tuberkulösen Infektion zukommt. Sie phagocytieren die Tuberkelbacillen und verhindern auf diese Weise sowohl die Vermehrung der Erreger als auch die ungeminderte Wirkung ihrer Toxine. Diese Leistung hat eine vollwertige Funktion der blutbildenden Gewebe zur Voraussetzung. Stehen dem Körper gerade am Anfang der Infektion nicht genügend funktionstüchtige Leukocyten zur Verfügung, so erfährt der Körper infolge der ungehemmten Entwicklung massenhafter *Kochscher* Bacillen schwere Schädigungen, deren Ausdruck die Gewebse Nekrosen und sekundären Blutveränderungen bilden. *Takeuchi* hat dies im Experiment zeigen können, indem er bei Versuchstieren durch Injektion von Benzol eine Leukopenie erzeugte; sie wiesen gegenüber Tuberkelbacillen nur eine geringe leukocytäre Reaktion auf, waren resistenzlos und erlagen leicht der Infektion.

Steht nun der durch den Knochenmarksschaden verursachte Mangel an Leukocyten, der die *Landouzy'sche* Krankheit auszeichnet, in irgendeiner Beziehung zu den fehlenden spezifischen Gewebsreaktionen? Aus den erwähnten experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß die erste celluläre Abwehr bei tuberkulöser Infektion durch die Leukocyten erfolgt. Nach der Phagocytose werden mittels fermentativer Wirkung die *Kochschen* Bacillen offenbar sehr geschädigt, was man aus den Veränderungen der Gestalt und Färbbarkeit schließen kann. Freilich ist

mit der Vernichtung der Erreger zugleich auch das Schicksal der Leukocyten bestimmt: sie gehen bei ihrer Tätigkeit zugrunde und werden dann ihrerseits von den sich vermehrenden großen mononucleären Zellen phagocytiert; vielleicht werden beim Zerfall der Leukocyten Stoffe frei, die auf die einkernigen großen Zellen als chemotaktischer Reiz wirken. Jedenfalls spielt die unmittelbare Aufnahme von Tuberkelbacillen durch die mononucleären Zellen nur eine ganz geringe Rolle. Man hat nun den Eindruck, daß durch den Mangel an Leukocyten auch die Einwanderung der mononucleären Zellelemente nur in spärlichem Maße erfolgt; denn man findet in den meisten Fällen nur sehr wenige Epitheloidzellen, die sich ja wenigstens teilweise aus den Mononucleären entwickeln. Sollten also die Leukocyten erst die Anwesenheit der großen einkernigen Zellen ermöglichen? Tatsächlich hat *Takeuchi* nachweisen können, daß die Epitheloidzellen bei Tieren mit abgetöteten injizierten Tuberkelbacillen leichter entstehen als bei Tieren mit lebenden injizierten Tuberkelbacillen; ferner, daß sie häufiger sind in Präparaten, die zahlreiche mit *Ziehl* färbbare Tröpfchen, also geschädigte Tuberkelbacillen aufweisen. Auch in unseren Fällen sind die Epitheloidzellen sehr spärlich; am ehesten findet man sie noch in unserem dritten Fall. Dagegen fielen bei Fall 1 (Agranulocytose) eigenartige, große, protoplasmareiche Zellen auf, die wir als Retikulumzellen gedeutet haben (Abb. 1). Sie liegen, ähnlich den Epitheloidzellen, in der Randzone der Nekrosen und haben phagocytäre Eigenschaften wie die großen mononucleären Zellen, aus denen sich teilweise die Epitheloidzellen entwickeln. Ob die von uns beobachteten Zellen mit den mononucleären Zellen identisch sind, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Vielleicht wird durch die starke toxische Wirkung die Umwandlung dieser Zellen in Epitheloidzellen verhindert, die besonders zahlreich sind, wenn die Tuberkelbacillen nicht toxisch, sondern als Fremdkörper wirken. Der in fast allen Fällen vorhandene Mangel an Epitheloidzellen würde auch die spärliche Entwicklung oder das gänzliche Fehlen von Fasern in der Peripherie der Herde verständlich machen. Die von einigen Beobachtern geäußerte Ansicht, daß die Faserbildung in den meisten Fällen aus zeitlichen Gründen noch nicht erfolgt sei, können wir nicht anerkennen; denn bei vielen Kranken, so bei unserem ersten und zweiten Fall, zog sich die Krankheit über mehrere Wochen hin, so daß es sicher zur Entwicklung von Granulationsgewebe hätte kommen können. In unserem dritten Fall sind die Epitheloidzellen etwas häufiger und bei geeigneter Färbung ist auch geringe Faserbildung wahrzunehmen; am deutlichsten ist das Fasergewebe im Knochenmark, wo es teilweise recht dicht steht und zellarm ist. Aber abgesehen davon, daß es älteren Ursprungs ist, als die tuberkulöse Infektion, kommt diese „Sklerosierung“ auch bei chronischer Myelose ohne Tuberkulose vor. Zusammenfassend wäre zu sagen, daß durch den Mangel an Leukocyten vielleicht auch die Einwanderung der mononucleären Zellen nur spärlich erfolgt. Da sich diese teilweise in Epitheloidzellen umwandeln, würde

auch die geringe Anzahl von Epitheloidzellen und die mangelhafte Entwicklung von Fasern verständlich werden.

Es bleibt zu fragen, ob die hier vertretene Anschauung auch aufklären kann, warum bei der *Landouzy*schen Krankheit gewöhnlich eine tuberkulöse Primärinfektion im Erwachsenenalter vorliegt. Neuere experimentelle Studien geben auch hierüber wichtigen Aufschluß. *Woodruff* fand nämlich, analog dem verschiedenen Verhalten des Organismus beim *Koch*schen Grundversuch auch in der cellulären Abwehr bei erstinfizierten und reinfizierten Tieren charakteristische Unterschiede. Bei Primärinfektionen werden nämlich die Tuberkelbacillen von den neutrophilen Leukocyten angegriffen und mittels Phagocytose unschädlich gemacht. Beim reinfizierten Tier hingegen, wo die Emigration der Leukocyten zwar schneller und reichlicher erfolgt, greifen die Leukocyten die Erreger jedoch nicht an, sondern bilden einen dichten Wall um den Herd, umgeben ihn schalenförmig und üben keine Phagocytose aus; vielleicht hängt dieses merkwürdige Verhalten der Leukocyten bei der Reinfektion mit der Verminderung der Opsonine und Bacteriotropine im tuberkulösen Organismus zusammen. Jedenfalls vermittelt es ein Verständnis dafür, daß ein vorliegender Knochenmarksschaden nicht für jede Phase, sondern nur bei der ersten Berührung eines Organismus mit den Tuberkelbacillen jene deletäre Verlaufsform bewirkt, die wir *Landouzy*sche Krankheit nennen.

Wenn wir nunmehr unsere Anschauungen über die *Landouzy*sche Krankheit zusammenfassen, so steht im Mittelpunkt die Abwehrfunktion der Leukocyten. Zwar ist sie nicht als spezifische Reaktion aufzufassen, doch geht aus den geschilderten experimentellen Befunden hervor, daß sie an der Abwehr bei der ersten Berührung mit dem Erreger entscheidend beteiligt sind. Bei der *Landouzy*schen Krankheit versagt diese celluläre Abwehr, was auf einen primären Schaden der blutbildenden Organe zurückgeführt wird. Wenn eine tuberkulöse Primärinfektion mit mangelhaften leukocytären Abwehrleistungen zusammentrifft, kommt es neben der massenhaften Vermehrung der Erreger zur allgemeinen Ausbreitung im Körper, zur „*Sepsis tuberculosa acutissima*“. Die Ursache für das Ausbleiben der spezifischen Granulome läßt sich neben dem Mangel einer spezifischen Allergie auf das Fehlen einer vorbereitenden Leistung der Leukocyten zurückführen. Die Entwicklung der Epitheloidzellen oder ihrer Vorstufen scheint durch die starke Vermehrung und toxische Wirkung der Tuberkelbacillen gehemmt zu werden; denn im Experiment sind die Epitheloidzellen nur dann sehr reichlich, wenn die Erreger geschädigt waren. So erklärt es sich, daß die *Landouzy*sche Krankheit durch das seltene Zusammentreffen einer tuberkulösen Primärinfektion im Erwachsenenalter und einen primären Knochenmarksschaden zustande kommt.

Die Funktionstüchtigkeit des myeloischen Gewebes ist demnach, wie der Sonderfall der *Landouzy*schen Krankheit lehrt, unentbehrlich

für eine erfolgreiche Abwehr der tuberkulösen Primärinfektion. Ob funktionelle Minderleistungen dieses bisher wenig beachteten Trägers der ersten Abwehr auch für andere ungünstige Verlaufsformen der Tuberkulose verantwortlich sind, steht dahin. Man wird jedenfalls in Zukunft bei der Betrachtung des tuberkulösen Krankheitsgeschehens neben der spezifischen Allergie, der Massigkeit und Virulenz der Keime auch die phagozytäre Leistungsfähigkeit der Leukocyten als einen variablen Faktor im Auge behalten müssen.

### Zusammenfassung.

An Hand von 3 eigenen, ausführlich mitgeteilten Fällen, sowie unter Verwendung des Schrifttums und von Studien aus der experimentellen Tuberkuloseforschung, wird auf bisher wenig beachtete Zusammenhänge hingewiesen, welche das Zusammentreffen einer phagozytären Minderleistung der Leukocyten und einer tuberkulösen Primärinfektion im Erwachsenenalter bei der *Landouzy*schen Krankheit erklären können. Wie sich aus mehrfachen experimentellen Beobachtungen ergibt, fällt die Aufgabe der cellulären Abwehr in den ersten Stadien der tuberkulösen Infektion fast ausschließlich den neutrophilen Leukocyten zu. Stehen diese dem Organismus nicht in genügendem Maße zur Verfügung oder sind sie funktionsuntüchtig, so können sich die Tuberkelbacillen ungehemmt vermehren und sich im Körper allgemein ausbreiten. Aus der ungeminderten Wirkung der Tuberkulotoxine resultieren die Gewebnekrosen und die sekundären Schäden am Knochenmark. Die spärliche Einwanderung der großen mononucleären Zellen, von denen sich teilweise die Epitheloidzellen ableiten, wird auf die Abwesenheit und Untätigkeit der Leukocyten zurückgeführt; denn Epitheloidzellen sind im Experiment besonders reichlich dann vorhanden, wenn die Tuberkelbacillen geschädigt sind und mehr eine Fremdkörper- als toxische Wirkung ausüben. Spezifische Granulome werden sich andererseits nicht entwickeln, d. h. die Tuberkulose wird „areaktiv“ verlaufen, wenn die erste unmittelbare Giftwirkung der Tuberkelbacillen nicht von den phagozytierenden Leukocyten aufgefangen wird. Aus der Wichtigkeit der Leukocyten, bzw. eines funktionstüchtigen Knochenmarks für die celluläre Abwehr bei der tuberkulösen Erstinfektion ergibt sich zugleich ihre allgemeinere Bedeutung für die Tuberkuloseresistenz.

### Schrifttum.

- Apitz, K.*: Verh. dtsch. path. Ges., 31. Tagg 21, 514 (1938), Diskuss.bem. — *Arbo-relius*: Zit. bei *Scheel*. — *Aviragnet*: Zit. bei *M. Scholz*, Berl. klin. Wschr. 1918 II, 1146. — *Balint, R.*: Wien. Arch. inn. Med. 10, 165 (1925). — *Baumgarten, P. v.*: Zbl. Path. 30, 257 (1919). — Z. klin. Med. 9, 93 (1885). — *Frankf. Z. Path.* 29, 430 (1923). — *Boidé, M.*: Bull. mens. Soc. Méd. mil. franc. 31, 650 (1937). — *Borrel, A.*: Bull. mens. Soc. Méd. mil. franc. 7, 593 (1893). — *Brügger, H.*: Tbk.bibl. 66 (1938). — *Büngeler, W.*: Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 63, 89. — *Courcoux, A. et A. Alibert*: Presse méd. 43, 2076 (1935). — *McCutcheon, M. u. H. M. Dixon*: Arch. Path. 21, 749 (1936). — *Dietrich, A.*: Fol. haemat. (Lpz.) 13, 43 (1912). — *Doan, C. A., F. R.*



- Sabin and C. E. Forkner: J. of exper. Med. **52**, 73 (1930). — Dugge, M.: Beitr. Klin. Tbk. **71**, 538 (1929). — Eckel, P.: Med. Klin. **1929 I**, 223. — Fischer, W.: Beitr. Klin. Tbk. **60**, 86 (1924). — Gardner, L.: Amer. Rev. Tbc. **22**, 379 (1930); **20**, 201 (1929). — Gougerot, H.: Presse méd. **68**, 537 (1908). — Gosau, J.: Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 271 (1934). — Hegler, C.: Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 1 (1938/39). — Heinbeck: Zit. bei Scheel. — Hennerling, H. u. H. Schleusing: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 309 (1927). — Hertzog, A. J.: Amer. J. Path. **14**, 595 (1938). — Holler, G.: Klin. Wschr. **1931 II**, 1663. — Holzer, K.: Beitr. Klin. Tbk. **66**, 244 (1927). — Hudlleson, I. F. and M. Munser: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 27 (1936). — Huebschmann, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Springer 1928. — Ickert, F.: Med. Welt **1939**, 1084. — Jacobowicz, L.: Beitr. Klin. Tbk. **85**, 246 (1934). — Jacobsthal, E.: Virchows Arch. **234**, 12 (1921). — Jülich, W.: Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 391. — Klimmer, M.: Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1212. — Kuhn, M. C.: Amer. Rev. Tbc. **20**, 150 (1929). — Koch, R.: Dtsch. med. Wschr. **1891 I**, 101. — Kolle-Hetsch: Experimentelle Bakteriologie und Infektionslehre. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938. — Krasso, H. u. H. Nothnagel: Wien. Arch. inn. Med. **11**, 507 (1925). — Krückemeyer, K.: Zbl. Path. **75**, 1 (1940). — Landouzy, L.: Semaine méd. **1891**, 225. — Presse méd. **1908**, 537. — III. Internat. Tbk.-Kongr. Washington **1**, 581 (1908). — Lange, K.: Z. Tbk. **78**, 145 (1937). — Lederer, K.: Wien. Arch. inn. Med. **5**, 23 (1922). — Long, E. R., A. J. Vorwald, S. W. Holley: Amer. J. Path. **7**, 555 (1931). — Lurie, M. B.: J. of exper. Med. **55**, 31 (1932); **60**, 163 (1934). — Matmros, H. u. E. Hedvall: Tbk.bibl. **68** (1938). — Amer. Rev. Tbc. **1940**, 5. — Mathes: Zit. bei Scholz: Berl. klin. Wschr. **1918 II**, 1146. — Maximow, A. A.: J. inf. Dis. **37**, 418 (1925). — Medlar, E. M.: Amer. Rev. Tbc. **20**, 312 (1929). — Meersseman, F.: Rev. de la tuberc. **3**, 1089 (1937). — Mönckeburg, J. G.: Verh. dtsch. path. Ges. **15**, 42 (1912). — Myers, Diehl, Boynton and Truch: Arch. int. Med. **59**, 1 (1937). — Nasse, H.: Zbl. Path. **53**, 209 (1931). — Nico, P.: Thèse de Paris **1934**. — Parker-Roads: Amer. J. Path. **4**, 167 (1928). — Quincke, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **74**, 448 (1902). — Redeker, F.: Co-Rapport, X. confér. d. l'un. intern. contre l. Tbc., Lisbonne 1937. — Reiche, F.: Beitr. Klin. Tbk. **32**, 329 (1914). — Rennen, K.: Beitr. Klin. Tbk. **53**, 197 (1922). — Rösse, R.: Wien. klin. Wschr. **1932 I**. — Klin. Wschr. **1933 I**, 574. — Sabin, F. R., A. L. Joyner, K. C. Smithburn: J. of exper. Med. **68**, 563 (1938). — Scheel, O.: Rapport, X. confér. d. l'un. intern. contre l. Tbc., Lisbonne 1937. — Schilling, C.: Virchows Arch. **278**, 462 (1930). — Scholz, M.: Berl. klin. Wschr. **1918 II**, 1146. — Sherwood, M. B.: J. of Immun. **17**, 481 (1929). — Siegmund, H.: Beitr. path. Anat. **103**, 431 (1939). — Smithburn, K. C. and F. R. Sabin: J. of exper. Med. **68**, 641 (1938). — Soper, W. B. and J. B. Amberson: Amer. Rev. Tbc. **39**, 9 (1939). — Soper, W. B. and J. L. Wilson: Amer. Rev. Tbc. **26**, 548 (1932). — Susmann, H.: Practitioner **1903**, 314. — Staehelin, R.: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von G. v. Bergmann und R. Staehelin, Bd. 1, 3. Aufl. Berlin: Springer 1934. — Steinbrinck, W.: Med. Welt **1938 I**, 381. — Strumia, M. u. F. Boerner: Amer. J. Path. **13**, 335 (1937). — Sweeney, H. C.: J. amer. med. Assoc. **87**, 1206 (1926). — Takeuchi, K.: Über die Histogenese der tuberkulösen Veränderungen. Trans. Soc. path. Japonicae, Liber XXVI. 1936. — Tanabe, H.: Dtsch. med. Wschr. **1941 II**, 1025. — Uehlinger, E. u. R. Blangey: Beitr. Klin. Tbk. **90**, 339 (1937). — Ustvedt, H. J.: Beitr. Klin. Tbk. **81**, 431 (1932). — Velten, C. u. E. Fatum: Beitr. Klin. Tbk. **94**, 672 (1940). — Vogt, H.: Mschr. Kinderheilk. **76**, 1 (1938). — Vorwald, A. J.: Amer. Rev. Tbc. **25**, 74 (1932). — Wallgren, J.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) N. F. **10**, 1 (1938). — Wartmann, W. B. and E. S. Ingraham jr.: Arch. of Path. **29**, 6 (1940). — Wartmann, W. B.: Arch. of Path. **26**, 694 (1938). — Woodruff, C. E.: Amer. J. Path. **10**, 739 (1934). — Wyss, W. H. von: Helv. med. Acta **7**, 430, 683 (1940/41). — Yersin, M. A.: Ann. Inst. Pasteur **11**, 245 (1888).