

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. ERICH MÜLLER).

Über die Endstadien der myeloischen Leukämie und ihre Diagnose aus dem Leberschnittbild.

Von

KARL LENNERT.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1949.)

Chronische myeloische Leukämien enden, falls nicht interkurrente Erkrankungen, insbesondere Infekte, vorher zum Tode führen, in Form eines Myeloblastenschubes, selten auch unter dem Bild einer Myelophthise, wobei dem Versagen der weißen Blutbildung in der Regel ein myeloblastisches Vorstadium vorausgeht. In beiden Fällen, also bei niedriger und hoher Blutleukocytenzahl, kommt es gleichzeitig zu einer starken Anämie und Thrombopenie. Beide Zustandsbilder der chronischen Myelose wurden in der pathologisch-anatomischen Literatur bisher nicht genügend beachtet, vor allem weil sie nur schwer oder überhaupt nicht diagnostizierbar erschienen; tatsächlich gelingt es aber relativ leicht, in einem Teil solcher Fälle Rückschlüsse auf das hämatologische Gesamtbild im Augenblick des Todes zu ziehen, und zwar durch Beachtung einerseits der intracapillären Blutbildung und zum anderen der periportalen Infiltration in der Leber. Über die Bedeutung beider Kriterien und ihren Zusammenhang mit dem Blutbild im Zeitpunkt des Todes soll im folgenden berichtet werden.

I. Über die terminale „Myelophthise“ bei myeloischer Leukämie und die Bedeutung der Leberhistologie für ihre Erkennung.

Durch das Absinken der ehemals stark vermehrten Leukocyten unter normale Werte, zusammen mit einer erheblichen Anämie und meist auch Thrombopenie im Endstadium chronischer Myelosen entstehen Bilder, die man als (sekundäre) Panmyelophthisen bezeichnen könnte, was auch gelegentlich geschehen ist. Anatomische Befunde über das Versagen der Blutbildung bei myeloischen Leukämien liegen nur ganz vereinzelt vor, auch WIENBECK, dem wir die erste zusammenfassende pathologisch-anatomische Darstellung der Myelophthisen verdanken, zitiert lediglich einige Fälle der Literatur, die aber sämtliche in das Gebiet der akuten Myeloblastenleukämien hineingehören; in keiner der bisherigen Publikationen wurde der Leberhistologie die ihr gebührende Bedeutung zugemessen, obwohl sie aus 2 Gründen als naheliegend bezeichnet werden muß: Einmal können wir in den

Lebercapillaren noch besser als in den großen Gefäßen die „Leukämie“, d. h. die Vermehrung der Leukocyten im strömenden Blut beurteilen, wobei jedoch die Untersuchungen von DEMMLER zu berücksichtigen sind, nach welchen im Blut der Leber-(und Milz-)capillaren bei myeloischer Leukämie ein höherer Prozentsatz von Leukocyten zu finden ist als im strömenden Blut oder in den größeren Gefäßen anderer innerer Organe. Zum anderen wissen wir insbesondere nach den Untersuchungen von ROHR, daß die extramedulläre Blutbildung, und damit insbesondere auch diejenige der Leber, im wesentlichen für die Leukocytose des Blutes bei Myelosen verantwortlich ist. Man wird somit bei Leukopenie des Blutes im Endstadium von Myelosen auf zellarme Lebercapillaren schließen dürfen. Diese schon theoretisch zu erwartende Parallele von Blutleukocytenzahl und Lebercapillarbild läßt sich nach einigen Fällen der Literatur und nach einem eigenen Fall praktisch belegen.

Fall SEILER und ZEISLER. 42jährige Frau, 1 Jahr krank. Leukocytenabfall von 225000 auf 11000. Gleichzeitig sehr starke Anämie und Thrombopenie. *Sektion:* Chronische, teilweise indurierende, zentral nekrotisierende und einschmelzende Pneumonie des re. Unterlappens. Hämorrhagische Diathese. Nekrotisierende Tonsillitis und Proktitis. Allgemeine Anämie. Zustand nach ausgiebiger Blutung aus Nase und Rachen. Mäßige Milzvergrößerung, histologisch ohne Blutbildung, aber mit Vermehrung der Retothelien. *Leber: keine Blutbildung.*

Fall MOESCHLIN und ROHR (1939, S. 806). 26jähriger Pat. Seit Januar 1935 uncharakteristische Symptome, die bald als Zeichen einer myeloischen Leukämie erkannt wurden. Leukocyten 425000. Abfall der Blutwerte nach Röntgenbestrahlung. Blutbild unter Arsenbehandlung und wiederholter Röntgenbestrahlung subleukämisch. Am 13. 7. 38 plötzlich nach vorherigem Wohlbefinden Fieber, schwere Allgemeinerscheinungen. Blutbild: Leuko 400000, davon 56,5 % Myeloblasten. Langsamer Abfall der Leukocyten bis auf 19500, davon 80—95 % Myeloblasten; Hb 39 %, Erythro 1,5 Mill., Thrombo 10700. Tod unter den Zeichen der Kreislaufinsuffizienz bei Bronchopneumonie. *Sektion: Leber* 2850 g schwer, histologisch *keine Infiltration der Capillaren*, geringe periportale Rundzelleninfiltration. Milz: 1630 g schwer. Starke Myelopoese, vorwiegend Mikromyeloblasten. Bronchopneumonie. Akute Stauungsorgane.

Fall KRÜCKEMEYER. 52jähriger Landwirt, seit $\frac{3}{4}$ Jahren krank. Leber- und Milztumor. Leukocytenabfall in 4 Monaten von 290000 auf 3000 (Myelocyten 13 %, Metamyelocyten 8 %, Stab 15 %, Segm 50 %, Lympho 14 %), gleichzeitig starke Anämie (Hb 36 %, Ery 1,44 Mill.). *Sektion:* Käsiges, wahrscheinlich hämatogene Tuberkulose in allen Lungenlappen. Große verkäste Lymphknotenpakete entlang der Trachea. Tuberkulöses Ulcus im Bereich der Stimmbänder. Miliartuberkulose in Milz, Leber und Nieren. *Lebergewicht:* 2425 g, histologisch *keine leukämischen Infiltrate*. Milzgewicht: 1530 g, histologisch reichliche Tuberkel, perifollikuläre Myelopoese. Im Femurschaft nur Fettmark, im Femurhals lebhaftes Myelopoese, im Wirbelmark hochgradige myeloische Hyperplasie. Lymphknotenhyperplasie, histologisch aber ohne Myelopoese.

Eigene Beobachtung: S. R. (S.-Nr. 299/46) 29jährig, weibl. *Klinisch*¹: Seit etwa 1 Jahr leichte Ermüdbarkeit und zunehmendes Völlegefühl im Leib. Bei Klinik-

¹ Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten dieses und des später angeführten Falles sei Herrn Prof. Dr. MATTHES (Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen) vielmals gedankt.

aufnahme noch guter E.Z., sowie ordentliche Durchblutung der Haut und Schleimhäute. Milz doppeltfaustgroß. Leber um 3 Finger verbreitert. Blutbild: Hb 64 %, Erythro 3,5 Mill., Leuko 225 000, davon Eos 4 %, Baso 4 %, Segm 30 %, Stab 12 %, Metamyelocyten 24 %, Myelocyten 15 %, Myeloblasten 7 %, Lympho 4 %. Nach Röntgenbestrahlung sanken die Leukocyten auf 24 000 ab. Klinikentlassung. 4 Wochen später Wiederaufnahme der Pat. mit akuten Schmerzen im li. Oberbauch. Gleichzeitig bestand ein riesengroßer Milztumor bis 3 Querfinger unter dem Nabel, eine erhebliche Leberschwellung sowie subfebrile Temperaturen. Im Verlauf von etwa 7 Wochen fielen die Leukocyten von 43 000 auf terminal 1600

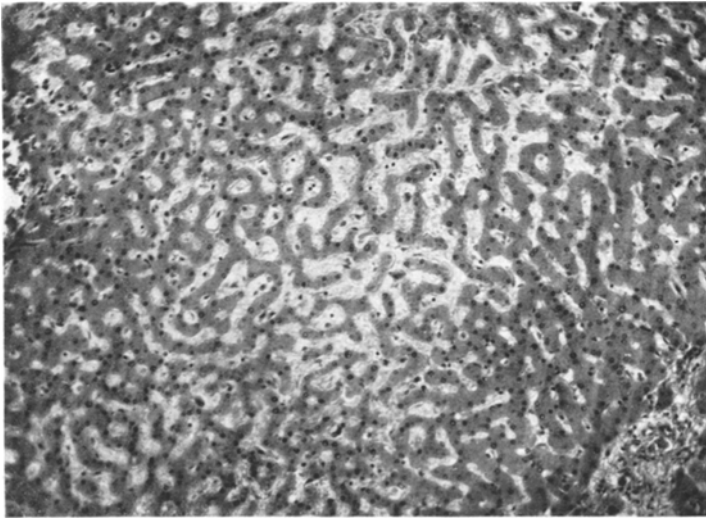


Abb. 1. Leber bei chronischer myeloischer Leukämie im Stadium der Panhämophthise. Weite zellarme Capillaren! Vergr. 103fach. (299/46).

ab, wobei die Myeloblasten zusammen mit mehreren Paramyeloblasten schließlich 52 % der Leukocyten ausmachten. Gleichzeitiges Absinken des Hb auf 10 % und der Erythrocyten auf 860 000.

Sektion: Makroskopisch-anatomisch: Großer Milztumor (1360 g) mit ausgedehnten hämorrhagischen Infarkten. Starke Leberschwellung (2560 g). Schwellung der parapankreatischen Lymphknoten. Rotes Mark in Sternum, Wirbelkörpern und Femur. Hochgradige allgemeine Anämie. Blutungen an Ösophagus, Epi-, Myo- und Endokard, Pleura, Lungen, Nierenbecken und unteren Darmabschnitten. Allgemeine Kachexie. Dilatation beider Herzkammern. Geringe Stauungsatrophie der Leber. Leberverfettung. Otitis media bds. Starkes Lungenödem, 500 cm³ hämorrhagischer Erguß in der li. Brusthöhle. Hauptleiden: Chronische myeloische Leukämie. Todesursache: Herzversagen bei hochgradiger Anämie.

Mikroskopisch-anatomisch: Leber: Starke Erweiterung der Lebercapillaren, besonders acinozentral, jedoch ohne Myelopoese. Die GLISSONsche Kapsel ist stellenweise auffallend verbreitert und gering infiltriert mit Lymphocyten, vereinzelten Plasmazellen und etlichen myeloblastenähnlichen Formen mit basophilem Plasma und rundem, chromatinarmem Kern, der 1—2 große Nucleolen enthält. Deutliche acinozentrale feintropfige Verfettung und fleckförmige Nekrosen an der gleichen Stelle. In der Milz fällt besonders eine ausgedehnte Fibrose auf.

Zwischen den stark vermehrten Fasern findet sich eine mäßig starke Myelopoese mit Myelocyten und auch eine geringe Erythropoese mit Normoblasten. Auch einige in Gruppen angeordnete Hämocytoblasten sowie vereinzelte Megakaryocyten sind zu erkennen. In einem parapankreatischen *Lymphknoten* treten besonders reichliche Megakaryocyten hervor, die immer in deutlicher Beziehung zu den Sinus stehen und offenbar von deren Endothelien abstammen, sowie zum Teil phagocytierte Blutzellen enthalten. Darüber hinaus finden sich in den Sinus auch noch ziemlich reichliche Hämocytoblasten (Myeloblasten) von gleichem Aussehen wie in der GLISSONschen Kapsel der Leber. Im *Wirbel- und Femurmark* beobachtet man eine starke Blutbildung, die vorwiegend aus Mikromyeloblasten besteht, aber auch reichliche Myelocyten und Metamyelocyten enthält. Keine Fettzellen mehr vorhanden.

Epikrise. Es handelt sich also im vorliegenden Fall um eine chronische myeloische Leukämie, deren hochgradige Leukocytenvermehrung terminal in eine Leukopenie von 1900 weißen Blutzellen bei einer gleichzeitig starken Anämie (Hb 10%, Erythro 860000) überging. Diese Anämie war auch bei der Sektion festzustellen und stellt wohl die Ursache für das schließliche Herzversagen dar. Weiterhin ist nach dem Sektionsbefund eine starke Thrombopenie anzunehmen, worauf die ausgedehnte hämorrhagische Diathese hinweist. Die klinisch festgestellte Leukopenie findet ihren morphologischen Ausdruck in der Leukopenie der Lebercapillaren. Diese sind als Zeichen des terminalen Herzversagens in den Acinuszentren stark erweitert, womit auch die makroskopisch noch vorhandene starke Lebervergrößerung wohl ihre Erklärung finden dürfte. Im Gegensatz zur Leber ist im Knochenmark keine Reduktion der Blutbildung festzustellen und auch in der Milz noch eine mäßige Myelopoese bei einer gleichzeitigen Fibrose und Vergrößerung des Organs zu finden. Das Versagen der weißen Blutbildung ist also ausschließlich in der Leber zu erkennen.

Besprechung und Deutung der Fälle.

Betrachten wir vergleichend die 3 Fälle der Literatur, zu welchen man unter Umständen noch weitere, aber nicht sicher zu beurteilende Mitteilungen des Schrifttums rechnen darf (Fall KERSCHENSTEINER?, GERLACH?) mit dem eigenen Fall, so stellen wir fest, daß jeweils die sekundär auf normale oder annähernd normale Werte abgesunkene Leukocytenzahl des Blutes einer Zellarmut der Lebercapillaren entspricht. Wichtig erscheint jedoch für die Schlußfolgerungen, die wir aus diesem Befund ziehen, daß die aleukämischen Blutwerte erst am Ende des klinischen Verlaufes nach vorheriger starker „Leukämie“ zusammen mit einer hochgradigen Anämie und zum Teil auch Thrombopenie auftraten. Demgegenüber stehen einige Fälle der Literatur, welche *primär* aleukämisch verliefen und welche somit in die Gruppe der aleukämischen Myelosen hineingehören, die wesensmäßig von der terminalen „Panmyelophthase“ der Leukämien scharf abzutrennen sind. Immerhin

ist interessant, daß auch bei den primär aleukämischen Myelosen gelegentlich das Symptom der leukocytenarmen Lebercapillaren gefunden wurde — BERBLINGER betrachtet diesen Befund sogar als typisch für diese Myeloseform —, doch ist auf dieses histologische Kriterium bei der primär aleukämischen Myelose kein absoluter Verlaß (s. z. B. Fall 2 von HIRSCHFELD), insbesondere scheinen die oft aleukämisch verlaufenden Megakaryocytenleukämien davon eine Ausnahme zu machen (z. B. Fall GÜTTNER mit 1600 Leuko im peripheren Blut und einem Lebergewicht von 4460 g). Auch die osteosklerotische Leukämie ist hier noch zu nennen, welche ebenfalls vielfach aleukämisch oder subleukämisch verläuft, dabei aber in der Regel einen großen Leber- und Milztumor aufweist. Doch ist ihre Stellung im Rahmen der echten Leukämien noch umstritten (s. WIENBECK, HEILMEYER, MERK und PIROWITZ u. a.). Wir können also nach den oben beschriebenen Fällen nur folgern, daß *bei terminal* (also sekundär) *leukopenischen oder aleukämischen Myelosen die Lebercapillaren frei von Myelopoese sind*, ja daß sie sogar vielfach ausgesprochen zellarm erscheinen, im Gegensatz zu der unvermindert starken leukotischen Wucherung im Knochenmark und der ebenfalls noch vorhandenen Myelopoese in der Milz. Dagegen gilt diese Folgerung für *primär* aleukämische Myeloseformen nur insofern, als fehlende Myelopoese in der Leber bei typischem Leukosebefund in anderen Organen auf das Vorliegen einer Aleukämie schließen läßt, wobei aber einschränkend zu sagen ist, daß eine primär aleukämische Myelose nicht mit zellarmen Lebercapillaren einhergehen muß. Es ist somit *bei der primär aleukämischen Myelose nur vom Leberschnittbild auf die Leukocytenzahl des Blutes*, nicht aber umgekehrt von der Leukocytenzahl des Blutes auf das Leberschnittbild *zu schließen*.

Nicht nur der spontane Leukocytenabfall bei chronischen Myelosen, sondern auch die durch Behandlung bedingte und zwar speziell die durch Urethanapplikation verursachte Leukocytenverminderung geht mit einem Schwund der Myelopoese in der Leber einher. Auf diese Tatsache wurde in eigenen Arbeiten besonders hingewiesen, wobei der Urethanwirkung eine gewisse Spezifität zugemessen wurde, da die fehlende Blutbildung in der Leber auch einer noch relativ starken Leukocytose entsprechen kann. Somit gehen Leukocytenzahl des Blutes und der Lebercapillaren nach Urethanbehandlung nicht immer ganz parallel, obwohl durch dieses Pharmakon meist eine Reduktion der leukotischen Zellen auf normale Werte erreicht wird. Wir folgern aus dieser gelegentlichen Inkongruenz von Leukocytenzahl in Blut und Lebercapillaren den vorwiegend extramedullären Angriffspunkt des Urethans (LENNERT, s. auch MOESCHLIN).

Stellen wir dem histologischen Befund das *makroskopische Verhalten der Leber* bei den aufgeführten Fällen gegenüber, so sehen wir eine

deutliche Diskrepanz: Es besteht nämlich jeweils eine starke Leberschwellung mit Gewichten von 2425—2850 g, obwohl in keinem Falle eine Myelopoese in der Leber histologisch nachweisbar war. Die Verschiedenartigkeit des makro- und mikroskopischen Verhaltens ist nicht ohne weiteres verständlich, doch dürften für die Erhöhung des Lebergewichtes weitgehend die terminalen Kreislaufverhältnisse verantwortlich sein, wie dies MOESCHLIN und ROHR annehmen und wofür der eigene Fall auch zu sprechen scheint; finden wir doch bei diesem eine ziemlich starke Erweiterung der acino-zentralen Lebercapillaren als Zeichen der schließlichen, durch die Anämie bedingten Insuffizienz der rechten Herzkammer.

Vergleichen wir weiterhin das mikro- und makroskopische Verhalten in der Leber mit demjenigen der Milz, so ergibt sich in sämtlichen Fällen eine erhebliche Milzschwellung (1360—1630 g) bei *stets histologisch nachweisbarer Myelopoese*, die zum Teil sogar als stark zu bezeichnen ist. Dieser Sachverhalt steht in einem gewissen Widerspruch zu den Angaben von MOESCHLIN und ROHR, wonach die periphere Leukocytenzahl vorwiegend durch die Blutbildung in der Milz und erst in zweiter Linie durch diejenige in Leber, Lymphknoten usw. bestimmt sei. Ohne die Bedeutung der Milz für den Grad der Leukocytose schmälern zu wollen, muß nach den obigen Fällen aber doch die Leber als ein weitaus sicherer Indicator für die periphere Leukocytenzahl betrachtet werden, während auch bei starker Leukopenie des Blutes die Myelopoese der Milz offenbar noch deutlich nachweisbar bleibt. Immerhin dürfen wir in dem Befund der Zellarmut innerhalb der Lebercapillaren bei terminaler „Panmyelophthase“ von chronischen Myelosen eine weitere Stütze für die vor allem von ROHR inaugurierte Ansicht erblicken, daß die *Leukocytenzahl des peripheren Blutes weitgehend vom Grad der extramedullären Myelopoese abhängt*. Freilich scheint auch diese Regel nicht ohne Ausnahme zu sein, wie schon die Betrachtung der primär aleukämischen Myelosen lehrt, doch dürften hierbei besondere Verhältnisse vorliegen, die für die leukämischen Myelosen nicht ohne weiteres zutreffen. Auf der anderen Seite scheinen gelegentlich auch echte Leukämien, und zwar offenbar ausgesprochen reife Formen, zu außerordentlich starker Leukocytenvermehrung des Blutes zu führen, ohne daß eine wesentliche extramedulläre Myelopoese nachzuweisen wäre. MOESCHLIN und ROHR berichten bereits von einem solchen Fall und auch wir machten eine ähnliche Beobachtung (Blutleuko 761 000, davon nur 7,5% Myeloblasten, Lebergewicht 2195 g, histologisch nur geringe Myelopoese).

Fragen wir nach der *Ursache* und dem *Wesen* des terminalen Bildes der „Panmyelophthase“ bei myeloischen Leukämien, so bleiben wir im Grunde die Antwort schuldig. Zwar fanden sich in dem Fall KRÜCKEMEYER und in dem eigenen Fall Infekte (schwere Tuberkulose bzw.

Otitis media beiderseits), doch scheint diesen nur eine untergeordnete Bedeutung zuzukommen und wir müssen in der Natur der Leukämien selbst die Ursache des terminalen Leukocytenabfalles sehen. Dabei ist es am nächstliegenden eine Bildungsinsuffizienz des hyperplastischen myeloischen Gewebes anzunehmen, indem wir uns vorstellen, daß nach Erschöpfung der Teilungsfähigkeit der Myelocyten auf die unreifen Myeloblasten zurückgegriffen wird. In diesem myeloblastischen Stadium führen vielfach auf Grund des Fehlens funktionstüchtiger Granulocyten schwere Infekte zum Tode. — Auch andere Faktoren mögen für den Tod in dieser Entwicklungsphase noch verantwortlich zu machen sein. — Bleibt der Patient aber in diesem Stadium noch längere Zeit am Leben, so tritt schließlich das Bild der „Panmyelophthise“ in Erscheinung, da sich auch die Teilungsfähigkeit der Myeloblasten bald erschöpft, wodurch zwangsläufig die Blutleukocytenzahl abfallen muß. Für das Tempo des ganzen Entwicklungsablaufes ist aber nicht nur die Proliferationsfähigkeit der myeloischen Zellen verantwortlich zu machen, sondern spielt naturgemäß auch die mehr oder minder starke Hinfälligkeit der Leukosezellen eine Rolle. Je schneller sie zugrunde gehen, um so rascher muß ihre Regeneration erfolgen und um so rascher wird es auch zur schließlichen Bildungsinsuffizienz kommen. Daß die Leukosezellen tatsächlich eine vermehrte Hinfälligkeit aufweisen, konnte SZILÁRD im Reagenzglas nachweisen. Auch die oft krisenhaft vermehrte Ausscheidung von Harnsäure im Urin bei terminalen Myeloblastosen spricht im Sinne eines gesteigerten Leukocytenuntergangs.

Diese terminale Insuffizienz der Blutbildung bei myeloischer Leukämie wird wohl besser als „Pan-*Hämo(cyto)*phthise“ (STODTMEISTER) bezeichnet, an Stelle des Ausdrucks „Pan-*Myel*ophthise“, da ja eine Hyperplasie der weißen Blutbildung und nicht etwa ein Schwund derselben im Knochenmark besteht. Zudem stammen die Leukosezellen des Blutes, wie oben ausgeführt, zum großen Teil aus den extramedullären Herden und nicht aus dem Myelon, so daß auch aus diesem Grunde die Bezeichnung „Myelophthise“ nicht gerechtfertigt erscheint.

II. Die Bedeutung der periportalen Infiltration in der Leber bei myeloischer Leukämie.

Fast bei jeder chronischen Myelose ist neben der typischen intra-capillären Myelopoeie eine geringe periportale Mitbeteiligung an dem leukotischen Prozeß zu beobachten, wobei die eosinophilen Myelocyten relativ zahlreich sind (wie übrigens auch embryonal!). Doch fand die selten vorkommende stärkere periportale Infiltration, die große Ähnlichkeit mit dem Bilde einer lymphatischen Leukämie hervorrufen kann, bislang noch wenig Beachtung. Lediglich NORDMANN berichtet kritisch über einen derartigen Fall (s. S. 626), doch zählen die von NORDMANN als

gleichartig angegebenen Fälle von EWALD, FREHSE und HENNIG zu den akuten Leukämien. Zwar erwähnt GRUBER in seinem Handbuch-artikel das seltene Vorkommen dieses Befundes und zitiert dabei den klinisch nicht sicher verwertbaren Fall von MEYER und HEINECKE sowie eine eigene Beobachtung von Chloroleukämie, geht aber auf die Bedeutung der starken periportalen Infiltration nicht näher ein. Es soll daher an Hand des Falles NORDMANN und einer eigenen Beobachtung eine Erklärung dieses Befundes versucht werden. Zweifellos gehören noch zahlreiche Fälle der Literatur hierher, so z. B. der Fall 11 von MOESCHLIN und ROHR, doch ist der Grad der periportalen Blutbildung meist nicht angegeben, weshalb eine vergleichende Betrachtung unmöglich ist. Auch der oben zitierte Fall von MOESCHLIN und ROHR, sowie der bereits beschriebene eigene Fall wiesen eine deutliche periportale Infiltration auf, die aber nicht die starken Grade der beiden folgenden Beobachtungen erreichten, wenngleich sie wesensmäßig mit den folgenden Fällen sicherlich übereinstimmen, also nur quantitative, nicht qualitative Unterschiede zeigen.

Fall NORDMANN: 40jähr. Pat. Chronische myeloische Leukämie im Verlauf von $2\frac{1}{2}$ Jahren beobachtet. 6 Wochen vor dem Tode akuter Myeloblastenschub mit folgendem Blutbild: Hb 20%, Erythro 1,7 Mill., Leuko 90000, davon 91% Myeloblasten, 3% Segm und 6% Lympho. *Sektion:* Histologisch findet sich in der Leber eine ziemlich dichte Durchsetzung der GLISSONSchen Scheiden mit Rundzellen von der Größe unreifer Lymphzellen mit schmalen Plasma und hellem, zart gegliedertem Kern. Keine oder verschwindend wenige Lymphocyten in den Capillaren, so daß anatomisch das Bild einer lymphatischen Leukämie vorliegt.

Epikrise. Es handelt sich um eine chronische myeloische Leukämie mit terminalem Myeloblastenschub. Histologisch bot die Leber 1. die Zeichen der Hämophthise (zellarme Capillaren), die scheinbar zu den unter I. gezogenen Schlußfolgerungen in Widerspruch stehen, da das letzte Blutbild noch 90000 Leukocyten aufwies. Wir müssen aber bedenken, daß dieses Blutbild zu Beginn des noch 6 Wochen dauernden Klinik-aufenthalts gemacht wurde und somit der tatsächlich vor dem Tod bestehenden Gesamtleukocytenzahl nicht zu entsprechen braucht. Vielmehr dürften wir nicht fehlgehen mit der Annahme, daß die Leukocyten final noch stark abgefallen sind, womit die zellarmen Lebercapillaren verständlich werden. 2. War in der Leber eine derartig starke periportale Infiltration mit kleinen und mittelgroßen „lymphoiden Elementen“ zu erkennen, daß anatomisch an eine lymphatische Leukämie gedacht werden mußte, zumal auch eine Schwellung und Infiltration zahlreicher Lymphdrüsen bestand. Lediglich die Kenntnis der klinischen Vorgeschichte bewahrte vor dieser Fehldiagnose. Die gewucherten Zellen wurden von NORDMANN als ganz indifferente Blutzellen bezeichnet und die Erkrankung dementsprechend als Hämato-blasten-leukämie betrachtet.

Eigener Fall: 49jähr., weibl. (S.-Nr. 279/48)¹. *Klinisch:* Etwa 6—8 Wochen vor Klinikaufnahme zunehmende Müdigkeit, Seitenstechen usw. Bei Klinikaufnahme große Milz und Leber. Blutbild: Hb 42%, Erythro 2,34 Mill., Leuko 209000, davon 22% Myeloblasten, 11% Promyelocyten, 13% Myelocyten, 7% Metamyelocyten, 15% Stab, 16% Segm, 7% Eos, 3% Baso, 4% Lympho, 1% Mono. Behandlung etwa 4 Wochen lang mit 1—2 g Urethan tägl., jedoch ohne wesentliche Besserung. Krisenartiger Leukocytensturz in der 5. Woche des Klinikaufenthaltes von 120000 auf 7500 mit gleichzeitig immer stärkerem Überwiegen der Myeloblasten, Auftreten von Para- und Mikromyeloblasten, zunehmender Anämie und Blutungsneigung sowie starken Durchfällen. Tod nach weiteren 10 Tagen unter

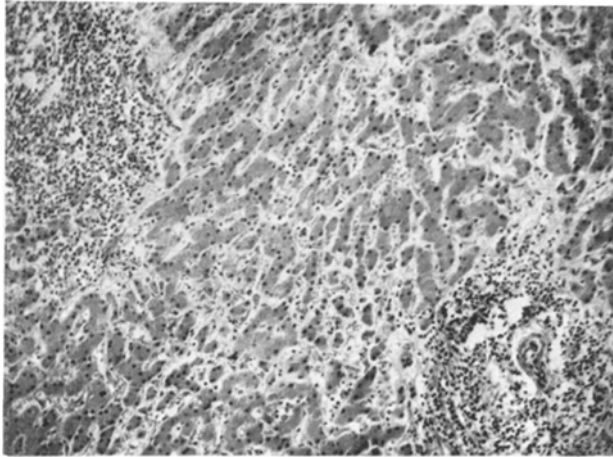


Abb. 2. Leber bei myeloischer Leukämie mit terminaler Entdifferenzierung in Richtung der „Stammzellen“. Starke periportale Infiltration! Die zellarmen Capillaren entsprechen einer Leukopenie des peripheren Blutes. Vergr. 90fach (279/48).

hohem Fieber, leukopenischen Blutwerten (2900 Leuko mit starkem Überwiegen der Myeloblasten, Para- und Mikromyeloblasten) und starker Anämie (Hb 24%, Erythro 1,31 Mill.).

Sektion: Makro-anatomisch: Geringe Leberschwellung (2055 g). Starke Milzschwellung (1255 g). Infiltration in beiden Nieren. Nekrosen im Bereich der Kehlkopfschleimhaut. Allgemeine Anämie. Kleinfleckige Blutungen an der Schleimhaut des Kehlkopfs, Magens und der Harnblase, sowie in der Niere. Konfluierende Bronchopneumonie (= Todesursache).

Mikro-anatomisch: Leber: Es besteht das Bild einer lymphatischen Leukämie mit ziemlich starker Verbreiterung der Periportalfelder und Infiltration derselben mit Lymphocyten, vereinzelt Plasmazellen und reichlichen Zellen von der Größe der Myeloblasten mit schwach basophilem Plasma und ovalem bis rundlichem, chromatinarmem Kern. Nur einige dieser Zellen ergeben positive Peroxydase-reaktion. Die Capillaren sind mittelweit und enthalten nur wenige weiße Blutzellen. *Milz:* Monotones Bild: Durchsetzung der Pulpa mit größeren und kleineren Rundzellen mit nur ganz vereinzelt peroxydasepositiven Elementen. Keine Eosinophilen. Follikel nicht mehr abgrenzbar und atrophisch. *Lunge:* Fibrinreiches, fast zellfreies Exsudat in den Alveolen wie bei agranulocytotischer Pneumonie (LETTERER). *Wirbelmark:* Keine Fettzellen mehr vorhanden, sondern einförmige Wucherung von kleinen und mittelgroßen Rundzellen mit reichlichen Mitosen.

Keine Erythropoese oder reife Zellen der Myelopoese. *Femurmark*: Noch relativ reichliche Fettzellen vorhanden, dazwischen der gleiche leukotische Prozeß wie im Wirbelmark.

Epikrise. Es handelt sich um einen Fall von subakut verlaufener Leukämie, die nach dem Blutbild als leukämische Myelose zu bezeichnen ist. Sie wurde einer Urethanbehandlung unterzogen, in deren Verlauf es zu einem starken Leukocytensturz bis zu leukopenischen Werten (2900 Leuko im Kubikmillimeter) kam. Dieser, sowie die gleichzeitig entstandene Anämie könnte mit Urethan in Zusammenhang gebracht werden, doch ist es möglich, daß auch spontan dieses Versagen aller 3 blutbildenden Systeme aufgetreten wäre. Diese Panhämophthie kommt anatomisch zum Ausdruck in den Nekrosen der Kehlkopfschleimhaut sowie der fibrinreichen und zellarmen Pneumonie (Leukopenie), weiterhin in der starken Blässe der Organe (Anämie) und schließlich in der hämorrhagischen Diathese (Thrombopenie).

Betrachten wir nun die Leber dieses Falles, so sehen wir prinzipiell das gleiche Bild wie in dem Fall NORDMANN: 1. ist in den Lebercapillaren keine Myelopoese festzustellen, was einerseits Urethanwirkung, aber auch andererseits durch eine spontane terminale Leukopenie hervorgerufen sein kann (s. unter I.). Eine Entscheidung für die eine oder die andere der beiden Möglichkeiten ist nach dem Leberschnittbild nicht möglich. 2. War auch in diesem Fall eine starke periportale Infiltration der Leber festzustellen, die auch zunächst an eine lymphatische Leukämie denken ließ, bis wir uns nach den Blutausstrichen der Klinik und nach der immerhin mehrfach positiven Peroxydasereaktion von der Richtigkeit der Diagnose myeloische Leukämie überzeugen konnten. Die Morphologie der Zellen in der GLISSONschen Kapsel läßt am ehesten an Mikro- und Paramyeloblasten denken, finden wir doch kleine runde oder etwas größere rundliche bis ovale und dann nur mäßig chromatinhaltige Kerne innerhalb eines schwach basophilen Plasmas, in welchem bei mehreren Zellen peroxydasepositive Granula nachweisbar sind.

Besprechung und Deutung der beiden Fälle.

Vergleichen wir die klinischen Daten der beiden Fälle miteinander, so müssen wir den Fall NORDMANN als chronische myeloische Leukämie mit terminalem Myeloblastenschub betrachten, während der eigene Fall als subakute myeloische Leukämie zu bezeichnen ist. Beiden gemeinsam ist die hochgradige *Vermehrung von Myeloblasten, Para- und Mikro-myeloblasten im Blute*, und dieses klinische Symptom entspricht dem anatomischen Bild einer *starken periportal Infiltration der Leber* mit den gleichen Zellen, so daß in beiden Fällen zuerst an einer lymphatischen Leukämie gedacht wurde. Diese Parallele von Myeloblastose des Blutes und periportal Infiltration der Leber im Endstadium der myeloischen

Leukämie findet eine wesentliche Bekräftigung durch die Arbeiten von KWASNIEWSKI und HENNING, welche bei *akuten* Myeloblastenleukämien meist eine ziemlich starke Blutbildung in den GLISSONschen Scheiden fanden. Auch wir konnten diesen Befund in zahlreichen Fällen von akuter Leukämie erheben, worüber an anderer Stelle zu berichten sein wird, so daß wohl an der Deutung der starken periportal Infiltration als Zeichen der terminalen Myeloblastose kein Zweifel sein kann.

Versuchen wir eine *Erklärung* für den ungewöhnlichen Befund in der Leber zu geben, so dürfen wir nicht ohne weiteres daraus eine Mischleukämie postulieren, die neuerdings wieder KOPAČ für seine, allerdings akut verlaufenen Fälle annimmt; vielmehr ist es wahrscheinlicher, daß bei der schließlichen Bildungsinsuffizienz der Myeloblasten an den typischen Stellen der myeloisch-leukotischen Wucherung (s. oben) — in beiden Fällen fehlte dementsprechend in der Leber eine intracapilläre weiße Blutbildung! — auf das pluripotente Mesenchym zurückgegriffen wird. Dabei entstehen an den Orten, an welchen sich sonst eine lymphatisch-leukotische Wucherung manifestiert, nämlich in der GLISSONschen Kapsel der Leber und in den Lymphknoten (s. NORDMANN), „lymphoide Zellen“ in vermehrtem Umfang, deren Zugehörigkeit zu einem myeloisch-leukämischen Prozeß nur zum Teil durch die Oxydase- oder Peroxydasereaktion zu erhärten ist. Man hat dabei den Eindruck, daß die insuffiziente myeloische Blutbildung auf das pluripotente Mesenchym u. a. des lymphatischen Gewebes zurückgreift, um den leukotischen Prozeß durch Bildung von „Stammzellen“ aufrecht zu erhalten, wobei terminal selbst eine Ausdifferenzierung in oxydase- und peroxydasepositive Zellen ausbleiben kann. Zweifellos kommt es aber nicht allzu häufig zu diesem Endstadium, da die Patienten vielfach schon früher sterben.

Die Frage, wie man die „lymphoiden“ Zellen bezeichnen soll, ist von untergeordneter Bedeutung. Sie wurden mit den verschiedensten Namen versehen (Mikromyeloblasten, Paramyeloblasten, Stammzellen, Hämatoblasten, Monoblasten), von denen keiner als exakt angesprochen werden kann. Am ehesten trifft noch die Bezeichnung „Stammzelle“ zu; doch ist dieser Ausdruck nur so zu verstehen, daß man damit die Zelle der letzten Phase des leukämischen Geschehens als ganz unreif charakterisieren und nicht etwa damit aussagen will, daß es sich um die Stammzelle der gesamten, also auch beispielsweise der roten, *normalen* Blutbildung handelt.

Zusammenfassung.

Die Endstadien der myeloischen Leukämie rufen im Leberschnittbild vielfach Veränderungen hervor, die von dem typischen Befund einer myeloischen Leukämie (starke intracapilläre Blutbildung) wesentlich abweichen. Durch Beachtung dieser Veränderungen sind wir in der

Lage, Rückschlüsse auf die Entwicklungsphase der Leukose und das Blutbild im Zeitpunkt des Todes zu ziehen. Dabei sind 2 charakteristische histologische Befunde herauszustellen:

1. Können die *Capillaren der Leberacini sehr leukocytenarm* sein, wobei aber das Lebergewicht noch ziemlich hoch ist und auch die vergrößerte Milz in der Regel histologisch eine deutliche Blutbildung aufweist. Aus diesem histologischen Leberbefund dürfen wir eine sekundär aleukämische oder sogar leukopenische Myelose (im Rahmen einer terminalen „Panhämophthie“) oder eventuell auch eine primär aleukämische Myelose annehmen. Letztere *muß* jedoch nicht mit zellarmen Lebercapillaren einhergehen, sondern es ist nur ein Rückschluß von dem Leberschnitt auf das Blutbild, nicht aber umgekehrt möglich. Auch nach „erfolgreicher“ Urethanbehandlung myeloischer Leukämien fehlt eine intracapilläre Myelopoese, wobei allerdings die Blutleukocytenzahl noch nicht ganz normalisiert zu sein braucht.

2. Kann eine *sehr starke periportale Infiltration* der Leber mit nur teilweise oxydasepositiven Rundzellen bestehen, so daß mehr das Bild einer lymphatischen als das einer myeloischen Leukämie hervorgerufen wird. In diesem Fall ist man berechtigt, eine Myeloblastose des Blutes (auch Mikro- und Paramyeloblastose!), also das terminale Entdifferenzierungsstadium einer myeloischen Leukämie anzunehmen. Kommt es dann noch zu einem Absinken der ehemals gesteigerten Leukocytenwerte (Bildungsinsuffizienz, gesteigerter Zerfall), so finden sich zellarme Capillaren bei starker periportal Infiltration.

Literatur.

- BERBLINGER, W.: Verh. dtsh. path. Ges. (21. Tgg) **1926**, 375. — BICKEL: Acta med. scand. (Stockh.) **104**, 1153 (1932). Zit. nach HEILMEYER, Handbuch für innere Medizin, Bd. II, S. 438. 1942. — DEMMLER, W.: Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 266 (1935). — EWALD, FREHSE u. HENNIG: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 353 (1922). — GERLACH, W.: Münch. med. Wschr. **1932**, 1101. — GRUBER, Gg. B.: In HENKE-LUBARSCH (Leber) Bd. V/1, S. 654. — GÜTTNER, H. G.: Frankf. Z. Path. **55**, 498 (1941). — HEILMEYER, L., R. MERK u. J. PIROWITZ: Klinik und Pharmakologie des Urethans. Stuttgart 1948. — HIRSCHFELD, H.: Z. klin. Med. **80**, 126 (1914). — KERSCHENSTEINER: Münch. med. Wschr. **1905**, 990. — KOPAČ, Z.: Frankf. Z. Path. **56**, 351 (1942). — KRÜCKEMEYER, K.: Zbl. Path. **75**, 1 (1940). — KVASNIEWSKI, St., u. N. HENNING: Z. klin. Med. **103**, 189 (1926). — LENNERT, K.: Klin. Wschr. **1948**, 735. — Frankf. Z. Path. **61** (1950). — LETTNER, E.: Klin. Wschr. **1948**, 385. — MEYER, E., u. A. HEINECKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 435 (1907). — MOESCHLIN, S.: Die Milzpunktion. Basel 1947. — MOESCHLIN, S., u. K. ROHR: Erg. inn. Med. **57**, 723 (1939). — NORDMANN, M.: Virchows Arch. **285**, 201 (1932). — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940. — SEILER, J., u. W. HEISLER: Münch. med. Wschr. **1935**, 577. — STODTMEISTER, R.: Klin. Wschr. **1940**, 1029. — SZILÁRD, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 286 (1924). — WIENBECK, J.: Virchows Arch. **303**, 60 (1939). — Die menschlichen Leukämien und die leukämoiden Veränderungen. Jena 1942.

Dr. KARL LENNERT, Erlangen, Pathologisches Institut der Universität.