

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. v. Strümpell.)
**Zur Kenntnis der akuten myeloiden
Leukämie.¹⁾**

Von Dr. Curt Ziegler und Dr. Georg Jochmann.

Bei der Unklarheit, welche immer noch über die Ätiologie und Histogenese der Leukämie, sowie über bestimmte Blutbilder derselben besteht, scheint es uns von Interesse, folgenden Fall von akuter Leukämie kurz mitzuteilen:

Krankengeschichte. Der 15 Jahre alte Stallbursche Paul Oswald stammt aus gesunder Familie und ist bis zum Beginn des jetzigen Leidens niemals krank gewesen. Er hat bis zum 8. Januar 1906 auch schwere Arbeit stets beschwerdefrei verrichtet. Die Erkrankung begann plötzlich am Abend des 8. Januar mit Schlingbeschwerden. Am 9. Januar stellte sich Erbrechen ein, und große allgemeine Mattigkeit. Wegen zunehmender Schwäche und fortwährenden Erbrechens sah er sich genötigt, am 13. Januar das Bett aufzusuchen. Schmerzen in der Kehlkopfgegend und Atembeschwerden gesellten sich dazu. Kopfschmerzen, Durchfall bestand nicht. Am 15. Januar wurde der Patient in die Medizinische Klinik zu Breslau verlegt.

Bei der Aufnahme bot er folgenden Befund: Schlanker, leidlich entwickelter Junge, in gutem Ernährungszustande. Gesicht sehr blaß, Nasenflügelatmen. Kein Herpes. Zunge und Lippen trocken. Keine entzündlichen Erscheinungen an Tonsillen und im Rachen. Keine wesentlichen Halsdrüsenanschwellungen. Ohr, Nasenhöhle und Nebenhöhlen ohne Befund. Mäßige Rötung und Schwellung der Stimmbänder. Lungen perkutorisch ohne Befund. Auskultatorisch sind hinten unten beiderseits feinblasige Rasseleräusche in den abhängigen Partien festzustellen. Herz nach beiden Seiten etwas verbreitert, Töne rein. Puls frequent und leicht zu unterdrücken, regelmäßig. Die Milz ist nicht palpabel, im Urin keine abnormen Bestandteile.

Weiterer Verlauf. 17. Januar. Fröhmorgens Abfall des Fiebers, doch ohne Aenderung der Pulsfrequenz. Am Abend Wiederkehr des Fiebers und häufiges Erbrechen.

18. Januar. Sehr schlechter Allgemeinzustand, fahles Aussehen, Herzdämpfung: nach oben: oberer Rand der dritten Rippe, nach rechts ein Querfinger außerhalb der Sternallinie. Nach links: 1½ Querfinger außerhalb der Mammillarlinie, Töne dumpf und leise, keine Geräusche. Zahl der Leukocyten 45 600.

19. Januar. Die Herzdämpfung reicht heute nach rechts bis nahe an die Mammillarlinie, nach links drei Querfinger breit nach außen von der Mammillarlinie, nach oben bis zum zweiten Rand der dritten Rippe; Dreiecksfigur. Die Probepunktion des

Herzbeutels im vierten Interkostalraum ergibt ein stark hämorrhagisches Exsudat, das zahlreiche Leukocyten und wenig Lymphocyten neben Erythrocyten und ferner einige Coccen enthält. An den Lungen keine Veränderung.

20. Januar. Die bakteriologische Untersuchung des hämorrhagischen Exsudates, sowie die Aussaat von 20 ccm Blut des Patienten auf Glycerinagar ergab ein negatives Resultat.

21. Januar. Herzdämpfung unverändert. Zahlreiche Herpesbläschen an Ober- und Unterlippe in der Umgebung der Mundwinkel. Nasenbluten.

22. Januar. Hämoglobingehalt 50% (nach Sahli). Zahl der Erythrocyten 1 648 000. Leukocyten 18 200. Unregelmäßiges Fieber, hoher Puls, viel Erbrechen.

23. Januar. Herzbefund unverändert. Bei einer zweiten Blutentnahme, die zwecks bakteriologischer Untersuchung vorgenommen wurde, konnten sehr zahlreiche Gram-beständige Coccen (*Staphylococcus albus*) gezüchtet werden. Das Blut sieht wässrig und wie getrübt schmutzig rot aus. Hämoglobin 35%. Spezifisches Gewicht 1042. Erythrocyten 1 752 000, Leukocyten 240 000.

24. Januar. Starkes Nasenbluten in der Nacht. Dyspnoe. Puls schwach und sehr frequent. Leukocytenzahl 206 000. Herzdämpfung unverändert. An der Herzspitze sowie über der Basis des Brustbeins lautes pericardiales Reiben. Leise, aber reine Herztöne, frequenter, kleiner Puls, mäßiges Fieber. Die Herzdämpfung reicht heute nach rechts bis ein Querfinger jenseits der rechten Mammilla, links vier Querfinger nach außen von der Mammillarlinie.

25. Januar. Sehr schlechtes Allgemeinbefinden. Fast gar kein Schlaf wegen heftiger Schmerzen in den Beinen. Keine Gelenkschwellungen. Hochgradige Dyspnoe. Kleiner, frequenter Puls. Punktion des Herzbeutels, fördert 700 ccm trüber, stark hämorrhagischer Flüssigkeit zutage. Danach Besserung der Dyspnoe und des Pulses. Leukocytenzahl morgens 252 000, abends 276 000.

Zunehmende Herzschwäche. Exitus letalis.

Die kulturelle Untersuchung des pericardialen Exsudates ergab massenhaft Kolonien von *Staphylococcus albus* und einzelne von *Streptococcus pyogenes*. Im Knochenmark der Rückenwirbel wurden nach der Autopsie massenhaft *Staphylococci* und *Streptococci* durch Kultur nachgewiesen.

Die genauere Untersuchung des Blutes und Exsudates ergab folgenden Befund: In der Zeit, da die Leukocytenzahlen noch Werte hatten, die bei der nachgewiesenen Sepsis an eine einfache Leukocytose denken ließen, sind Ausstriche des Blutes leider nicht gemacht worden.

Am 23. Januar, also an dem Tage, der das plötzliche Ansteigen der Zahl der Leukocyten brachte, war das relative Verhältnis der kernhaltigen Blutzellen folgendes: Myelocyten 65%, polynukleäre Leukocyten 16%, Uebergangszellen 8%, Lymphocyten 8,5%, eosinophile Leukocyten 1%, kernhaltige Erythrocyten 1%, freie Kerne 0,5%.

Am 24. Januar wurden folgende Verhältniszahlen gefunden: Myelocyten 69,5%, polynukleäre Leukocyten 14%, Uebergangszellen 9%, Lymphocyten 5,5%, eosinophile Leukocyten 0,5%, kernhaltige Erythrocyten 1,0%, freie Kerne 0,5%.

Am 25. Januar zählten wir: Myelocyten 72%, polynukleäre Leukocyten 14%, Uebergangszellen 5%, Lymphocyten 6%, eosinophile Leukocyten 0,25%, kernhaltige Erythrocyten 2,25%, freie Kerne 0,25%.

Der überwiegende Prozentsatz von Zellen besteht aus großen einkernigen Formen, Myelocyten. Ihre Kerne sind etwas verschieden groß, meist aber bedeutend größer als die der Lymphocyten. Die Kernform ist rund, seltener polygonal oder leicht eingebuchtet. Das Chromatin bildet ein mäßig dichtes Gerüstwerk. Das Protoplasma stellt einen schmalen oder breiteren Saum um den Kern dar und besteht aus feinsten, meist basophilen, zum Teil schwach oxyphilen Körnchen. Viele besitzen beide Körnchenarten, indem die Randzone schwach oxyphil, die inneren Teile basophil gefärbt sind. Andere gleichen durchaus den gewöhnlichen, schwach oxyphilen, sogenannten neutrophilen Myelocyten. Es geht also die basophile Körnelung deutlich in die schwach oxyphile über. Die schwach oxyphilen Zellen leiten über zu den sogenannten Uebergangszellen, deren Kerne unregelmäßig gestaltet sind, und deren Protoplasma dem der polymorphkernigen Leukocyten an Form und Größe gleicht. Die Kerne mit Hufeisenform sind den polymorphkernigen Leukocyten zugezählt. Viele Myelocyten enthalten Vakuolen, zum Teil in großer Anzahl. Selten trifft man auch große, schwach basophile, zweikernige Zellen.

Die eosinophilen Leukocyten sind teils ein-, teils zwei- und mehrkernig. Basophil gekörnte Leukocyten fehlen. Die Lymphocyten zeigen typische Merkmale, kleinen runden, stark gefärbten Kern mit kaum erkennbarem Protoplasma. Die kernhaltigen roten Blut-

¹⁾ Auf den Fall ist auch an anderer Stelle betr. experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie von dem einen von uns Bezug genommen worden. (Vgl. diese Wochenschrift No. 18, S. 729.)

körperchen stellen meist sogenannte Erythroblasten, mit größerem runden, stark gezeichneten Kern und stahlblauem, homogenem Protoplasmahof dar. Andere Formen gehören den Normoblasten an. Es sind rötliche, homogene Scheiben mit kleinem rundem, dunkelgefärbtem Kern, manche auch mit zwei oder drei Kernen. Eine besondere Zellart ist noch zu erwähnen, große myelocyten-ähnliche Zellen mit dunkelblauem, fein granuliertem Protoplasma. Sie gleichen den Türkschen Reizungsformen. Ferner finden sich noch große Zellen mit rundem Kern, der etwas größer als ein Lymphocytenkern ist und homogenem, ziemlich breitem, peripher meist bläulich erscheinendem Protoplasmahof, der kleinste Ausstülpungen erkennen läßt. Das Wesentliche in dem Blutbild ist die abnorme Menge myeloider Zellen und zwar meist basophiler Formen. Sie zeigen deutliche Uebergänge zu der oxyphilen Granulierung.

Die cytologische Zusammensetzung des pericarditischen Exsudates kurz vor dem Tode zeigte ähnliche Verhältnisse. Man fand polymorphkernige Leukocyten, die zum Teil Degenerationserscheinungen, wie Vakuolenbildung, Verklumpung des Chromatins etc. zeigten, ferner große, einkernige Zellen, die nach Kerngröße und Beschaffenheit des Protoplasmas (schwach basophil und schwach oxyphil) ganz denen des Blutes glichen. Ferner kleine Lymphocyten. Unter den Erythrocyten sah man Normoblasten. Das relative Verhältnis war: polymorphkernige Leukocyten 31%, Uebergangsformen 9%, Myelocyten 40%, kleine Lymphocyten 10%.

Lumbalflüssigkeit, die kurz nach dem Tode durch Punktion entnommen wurde, enthielt zahlreiche Myelocyten, einige polymorphkernige Leukocyten, vereinzelte eosinophile Leukocyten und einige Lymphocyten, Normoblasten und Erythroblasten.

Sektionsbefund (Geh. Med.-Rat Ponfick): Ziemlich kräftig gebauter, jugendlicher Körper. Haut durchweg außerordentlich blaß und mit leicht gelblichem Anflug. Die Conjunctiva ist blaß und von weißlicher Färbung ohne Spuren von icterischem Anflug. Die Oberlippe zeigt eine Reihe sagittal verlaufender Querrinnen und Risse, auf denen kleine Extravasate lagern. Im intermuskulären Gewebe des Rumpfes, ebenso im lockeren Gewebe des Halses stößt man vielfach auf kleine fleckige Blutungen. Die Bauchdecken sind straff gespannt. Der Zwerchfellstand entspricht rechts dem unteren Rande der 5. Rippe, links dem oberen Rande der 6. Rippe. Centrum tendineum nach abwärts gedrängt, etwas konvex, zeigt deutliches Ballotement.

Das Mark des Brustbeins und der Rippen hat ein graurötliches stellenweise fast milzähnliches Aussehen. Gehirn und seine Häute ohne Befund. Schädeldach sehr groß, fest mit der Dura verwachsen.

Nach der Eröffnung der Brusthöhle zeigt sich die freiliegende Partie des Herzbeutels enorm vergrößert, 14,5 cm hoch in der Mittellinie, Breite in Höhe der 4. Rippe 15,5 cm. Die dem Mediastinum antic. entsprechende Längsbahn hat eine Breite von 5 cm und verläuft mit Konvexität nach links seitlich der Medianlinie.

Der von der Pleura pericardica bedeckte Teil hat eine Breite von 5 cm. Hier reicht das Pericard an, vielleicht sogar über die vordere Axillarlinie, sodaß von der Lunge nur über der 3. Rippe etwas zu sehen ist und nur der Oberlappen, während der Unterlappen unsichtbar bleibt. Auch von vorn her berührt, zeigt der Herzbeutel deutliches Ballotement. Beim Einschneiden entleert sich eine Menge ziemlich dünnflüssiger Flüssigkeit, die aber frei von Flocken ist.

Auch die rechte Lunge ist sehr stark lateral zurückgeschoben, sodaß ihr medianer Rand fast der Mammillarlinie entspricht. Dagegen spannen sich zahlreiche Fäden und Stränge zwischen den Blättern des Herzbeutels aus. Die Innenfläche ist im großen und ganzen glatt und von deutlich körnigem Aussehen. Nur hier und da, d. h. in unmittelbarer Umgebung der erwähnten Fäden und Stränge unregelmäßig fetzig, sodaß man eine rötliche oder bräunliche Membran ablösen kann. Im weiteren Umfang ist das der Fall im Bereich der Herzspitze, wo man kaum noch ein Cavum wahrnehmen kann. Hier haben sich beide Blätter so dicht aneinander geschlossen, daß nur noch schmale Spalträume vom Cavum geblieben sind. Das Herz selbst bleibt vorläufig uneröffnet.

Beide Lungen zeigen links reichlicher als rechts, besonders in der Medianpartie des Oberlappens, eine große Menge bläulich-rötlicher Flecke, die auf der linken Lunge fast konfluieren. Der Unterlappen ist, je weiter nach hinten und unten, um so ausgesprochener verdichtet, dabei aber an Umfang vermehrt. Auf dem Durchschnitt zeigt sich das Gewebe verwaschen graurot, ganz glatt. Der Luftgehalt war vermindert, jedoch nicht aufgehoben, immerhin rechts mehr als links. Außerdem sieht man auf der Schnittfläche zahlreiche Extravasate. Die Schleimhäute der Bronchien sind ausnehmend blaß, mit Schleim bedeckt. Auch Kehlkopf und Trachea sind, von gleicher Blässe abgesehen, frei.

Bei den Mandeln — links stärker wie rechts — sieht man an

ersterer im Bereich einer Krypte das Gewebe grünlich verfärbt und fetzig zerfallen, etwas hyperplastisch, links von kleinen Fleckchen Blut durchsetzt.

Die Milz ist vergrößert. Die Kapsel ist sehr gespannt und derb anzufühlen. Die Schnittfläche fällt durch die gleichmäßige Glätte und Verschwommenheit auf, indem die Follikel kaum unterscheidbar und beträchtlich vergrößert sind. Die Pulpa zeigt fleischrotes, helles Kolorit und Trabekel und Gefäßwände nur ganz leicht verdickt.

Die Nebennieren o. B. Die Nieren in beiden Schichten sind ausnehmend blaß.

Die Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen sind nirgends vergrößert.

Auch im Digestionstractus finden sich keine Follikelvergrößerungen; die Peyerschen Haufen sind deutlich, Solitärfollikel weniger. Dagegen zeigen sich im Fundus, aber auch im Corpus, weniger im Pylorusteil des Magens vergrößerte Follikel, dazwischen einige fleckige Blutungen. Leber und Gallengänge sind normal. In der Gallenblase finden sich 20 ccm schwarzgrünes, zähes Sekret. Pankreas zeigt nur allgemeine Blässe. In dem sehr langen und mit vielfachen Anhängen versehenen Omentum majus bemerkt man eine Unzahl bläulich-roter, scharf umschriebener Flecken; ähnliche, aber kleiner, im Peritoneum parietale, besonders im Stratum submucosum.

Im linken Cavum pleurae finden sich etwa 50 ccm schmutzig-rot-trüber Flüssigkeit. Die Pleura selbst zeigt einige rötliche, körnige, fleckige Anhängsel, die lebhaft vascularisiert sind.

Beide Schilddrüsenlappen sind klein und, abgesehen von der Blässe, unverändert.

Diagnose: Leucaemia acutissima medullaris. Pericarditis sero-fibrinosa haemorrhagica. Tonsillitis acut. lat. gangraenosa sin. et circumscripta lat. dextra. Haemorrhagiae multip. omenti peritonei, subcutan und intermuskulär. Hyperplasia levis lienalis, gravior medullaris ossei, imprimis sterni et cost. Haemorrhag. mult. pulm. utr., imprimis lob. sup. sin. Hepatitis incompleta lob. inf. dextr. Pleuritis sero-haemorrh. lat. sin. Oligoemia univers. Leucaemia medullaris.

Die histologische Organuntersuchung ergab folgendes:

Die Milz ist myeloid umgewandelt. Ihre lymphatischen Apparate sind nur zum geringen Teil als kleine perivaskuläre Zellknötchen zu erkennen. Viele enthalten nur wenige Zellaufhäufungen oder Züge zwischen dem folliculären Stroma oder sind ganz verödet. Wo Lymphocytenherde erkennbar sind, sieht man Zeichen von Nekrose und Zerfall der Lymphocytenkerne. Regenerative Wucherungsvorgänge fehlen ganz. Ihre Umgebung, seltener die verödeten Maschen der Follikel selbst, sind myeloid umgewandelt. Stellenweise sind die myeloiden Zellen nur spärlich vorhanden, die Pulpagefäße eng oder ganz kollabiert, meist aber sind die Pulpastränge durch sie verbreitert und die Gefäße dilatiert. Das Stützgewebe ist allenthalben etwas ödematös gequollen. Die myeloiden Zellen bestehen in überwiegender Zahl aus großen basophilen Zellen mit bläschenförmigen Kernen, wenigen typischen Myelocyten und spärlichen polymorphkernigen Leukocyten. Weiter finden sich kernhaltige rote Blutkörperchen, dagegen nur wenig eosinophile Leukocyten, keine Mastzellen. Lymphocyten sieht man spärlich besonders in der Umgebung der Follikelreste. Die Veränderungen sind also durch entzündliche Vorgänge mit Untergang der folliculären Apparate und myeloide Umwandlung des Milzgewebes charakterisiert.

Die Lymphdrüsen sind nach verschiedenen Regionen verschieden beschaffen. Eine Inguinaldrüse bietet das Bild akuter entzündlicher Schwellung, die Gefäße sind stark erweitert, die Stützsubstanz gequollen, die Follikel etwas gelichtet, zwischen den Marksträngen liegen einzelne myeloide Zellen. Ebenso verhält sich eine Mesenterialdrüse. In ihren Follikeln sieht man auch deutliche Kernnekrosen.

Zwei Bronchialdrüsen dagegen sind hochgradig myeloid umgewandelt. Die Follikel sind nur zum Teil noch deutlich, ihre lymphatischen Zellen zeigen zum Teil Kernpyknose und -zerfall. Die Markstränge bestehen fast ganz aus myeloidem Gewebe, zwischen dem spärliche Lymphocyten mit geschrumpften Kernen liegen. Die myeloiden Zellen entsprechen denen der Milz. Die Gefäße sind stark erweitert und mit Erythrocyten und myeloiden Zellen gefüllt. Zeichen regenerativer Follikelwucherung fehlen auch hier. Die myeloide Einlagerung hat ihren Sitz hauptsächlich in der Umgebung der Follikel.

Die lymphatischen Apparate des Darms und des Magens sind allenthalben im Sinne entzündlicher Schwellung mit teilweisem nekrotischem Zerfall der Follikelzellen verändert. In den Tonsillen finden sich zwischen den Lymphzellen hier und dort vereinzelte oder Gruppen myeloider Zellen.

Das Knochenmark von Sternum, Wirbel und Rippe ist sehr zellreich, besteht zum größten Teil aus basophilen, großen Zellen,

ferner typischen Myelocyten und Zellen, die deutliche Uebergänge in granulierte Myelocyten aufweisen, indem peripherisch um den Kern oder an einer Seite sich oxyphile Körnchen gebildet haben. Ferner sieht man wenige polymorphkernige Leukocyten, sowie zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen. Riesenzellen finden sich in annähernd normaler Zahl. Einige Zellen gleichen Lymphocyten. Das Bindegewebsstroma und die Gefäßwände sind gequollen.

Die Leber weist Zeichen von Quellung und Trübung der Leberzellen und capillare Gallenstauung auf. Die Capillaren sind fast durchweg hochgradig dilatiert und mit Erythrocyten und myeloiden Zellen gefüllt. Einzelne Zentralvenen enthalten große Zellkonglomerate. Extravasculäre Ansammlungen von myeloiden Zellen fehlen.

Ein pneumonisch infiltriertes Stück der Lunge zeigt Anfüllung der Alveolen mit Myelocyten, polymorphkernigen Leukocyten, einigen eosinophilen Leukocyten und desquamierten Alveolarepithelien. Die Zahl der Leukocyten scheint gegenüber der des Blutes vermehrt.

Die übrigen untersuchten Organe fallen außer der Nebenniere, in deren Rindensubstanz kleine perivascular Herde myeloider Zellen zu sehen sind, teils durch entzündliche Quellungszustände der Parenchymzellen, teils durch die enorme Dilatation der capillaren Gefäße und ihren reichlichen Gehalt an myeloiden Zellen auf (Gehirn, Haut, Nieren, Pankreas, Schilddrüse, Muskulatur).

Zusammenfassung. Bei dem 15jährigen Jungen führte eine Staphylococceninfektion, deren Eintrittspforte allem Anscheine nach eine Angina bildete, zu hämorrhagischer Pericarditis und Staphylococcensepsis. Im Anschluß daran, und zwar 14 Tage nach Beginn der akut einsetzenden Erkrankung, trat eine Ueberschwemmung des Blutes mit myeloiden Zellen ein, sodaß ein leukämisches Blutbild zustande kam. Die klinische Diagnose einer akuten Leukämie wurde gestützt durch die mikroskopische Organuntersuchung, welche dieselben myeloiden Zellen wie im Blute auch in Milz und Knochenmark nachwies. Die lymphatischen Apparate der Lymphdrüsen und des Magendarmtraktes waren fast durchgehends frei von myeloiden Einlagerungen und boten ausgesprochen degenerative Vorgänge dar, nur die Bronchialdrüsen enthielten myeloide Zellen.

Seitdem A. Fränkel¹⁾ die schon von Friedreich²⁾ erwähnten, auch von Ehrlich beobachteten Symptome der akuten Leukämie schärfer fixierte, galt der lymphoide Typus als die häufigste und fast regelmäßig zu beobachtende Form der akut einsetzenden und innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode führenden Leukämie. Es handelte sich dabei in der weitaus größten Zahl der Fälle um das Vorliegen jener großen einkernigen Zelle mit basophilem, homogenem Protoplasma und bläschenförmigem Kern, die als viel umstrittener großer Ehrlichscher Lymphocyt auch heute noch den Gegenstand der größten Kontroversen in der Hämatologie bilden. Je nach der Stellung, die ihr die Autoren zuwiesen, wurde diese Zelle bald als indifferente Lymphoidzelle (Michaelis), bald als unreife Zelle (Grawitz), als Markzelle (Tronje), oder als Myeloblast (Nägeli), ja sogar als Geschwulstzelle (Sternberg) bezeichnet. Nach dem Vorgange von Fränkel rechneten die meisten Beobachter, die im letzten Decennium über akute Leukämie gearbeitet haben, bei dem überwiegenden Vorkommen dieser Zellart ihre Fälle zur lymphatischen Leukämie.

Unser Fall bot die Eigentümlichkeit, daß neben vielen basophilen, ungranulierten einkernigen, großen Zellen und typischen Myelocyten mit neutrophiler Körnelung eine große Anzahl von Zellen beobachtet wurde, die alle Uebergänge in der Protoplasmastruktur vom rein basophilen ungranulierten Protoplasma zur neutrophilen, resp. oxyphilen Körnelung erkennen ließen. Sehr häufig waren z. B. Bilder, wo die Umgebung des Kernes bereits neutrophile Granulation zeigte und das gesamte übrige Protoplasma noch basophil war. Es sind also in unserem Falle die ungranulierten Markzellen unzweifelhaft als Ursprungszellen der granulierten Myelocyten erkennbar. Wir bezeichneten das Krankheitsbild daher nach dem Blutbild als akute myeloide Leukämie.

Damit ließ sich auch der histologische Befund gut in Einklang bringen, dessen Charakteristika im wesentlichen in einer Hyperplasie des Knochenmarks und einer Umwandlung des gesamten Milzgewebes im Sinne des Knochenmarksgewebes

bestand. Es unterschied sich von dem Bilde der chronisch myeloiden Leukämie nur dadurch, daß ungranulierte basophile große Zellen über die typischen granulierten Myelocyten überwogen. Auch hier zeigten sich alle möglichen Uebergänge dieser ungranulierten in granulierten Zellen. Von einer wahren Hyperplasie echten lymphatischen Gewebes war nirgends etwas zu bemerken, ja die lymphatischen erhaltenen Apparate zeigten im Gegenteil nur degenerative Veränderungen.

Bei Beantwortung der Frage, warum gerade die ungranulierten Formen der Myelocyten, entgegen dem gewöhnlichen Verhalten bei der chronischen myeloiden Leukämie zur Vermehrung und Ausschwemmung kamen, ist zu berücksichtigen, daß die mit einer Bakteriämie einhergehende Staphylococceninfektion den Gesamtorganismus und damit auch das Knochenmark schwer zu schädigen vermochte. Diese Schädigung fand bei den Lymphocyten ihren Ausdruck in rein degenerativen Veränderungen, bei den widerstandsfähigen Markzellen aber darin, daß vermehrter Verbrauch oder partielle Schädigung der Bildungszellen zu enormer Hyperplasie derselben führte, und daß die normale Protoplasma differenzierung in den Markzellen bei einem großen Teil nicht mehr oder nicht rasch genug erfolgen konnte, und somit auch bei der pathologischen Ausschwemmung von Myelocyten, gerade die noch ungranulierten Zellformen vorherrschen mußten. So mögen die Vorgänge wohl in der Mehrzahl der Beobachtungen von akuter myeloider Leukämie gewesen sein.

Eine derartige Zell- resp. Protoplasmaschädigung zugegeben, ist es klar, daß je nach dem Grade derselben alle möglichen Varietäten des Blutbildes möglich sind, von absolutem, nahezu ausschließlichem Vorkommen der großen ungranulierten Formen bis zu relativ geringfügigen Prozentzahlen derselben an myeloiden Zellen. Vergleicht man die in der Literatur beschriebenen Fälle unter einander, so tritt tatsächlich dieses unterschiedliche Verhalten deutlich zutage. Da unter den ungranulierten Vorstufen der Myelocyten auch starke Größenunterschiede obwalten, so können auch selbst bedeutende Größenunterschiede theoretisch vorkommen und sind tatsächlich öfters beobachtet. Diese Auffassung von der Bedeutung und Herkunft der fraglichen Zellen schließt aber auch eine weitere Schlußfolgerung in sich, nämlich die, daß sekundäre Verschlimmerungen chronisch leukämischer Leukämien sich wohl in ähnlichem Sinne, wie bei der akuten Leukämie, äußern müssen. Auch diese Folgerung entspricht wiederholten Beobachtungen (z. B. Hirschfeld). Auch wir sahen bei einem typischen Fall chronisch myeloider Leukämie im Anschluß an ein schweres Trauma, das die enorm vergrößerte Milz hauptsächlich betraf, plötzlich eine rapide Verschlechterung des Allgemeinbefindens, sowie das Auftreten zahlreicher großer, ungranulierter basophiler Zellen auf Kosten typisch granulierter Myelocyten. Es handelt sich in diesen Fällen nicht um einen Uebergang von myeloiden in lymphatische Leukämien, auch nicht um das Bestehen beider Formen nebeneinander, vielmehr nur um eine Störung der protoplasmatischen Zelldifferenzierung.

Ebenso wie in unserem Falle konnten auch Lazarus und Fleischmann¹⁾, sowie Aubertin²⁾ in je einem Falle alle möglichen Uebergänge zwischen den großen Lymphoidzellen und den Myelocyten nachweisen. Auch Grawitz und besonders Nägeli haben ja schon auf diese Erscheinung im normalen Knochenmark wie auch unter pathologischen Verhältnissen hingewiesen, und Ehrlich selbst hat dasselbe bei der perniziösen Anämie beschrieben.

Was im übrigen die Frage der Spezifität der lymphatischen und der myeloiden Zelle angeht, so glauben wir uns auf den Ehrlichschen Standpunkt stellen zu müssen, nach welchem Myelocyten und Lymphocyten spezifische Differenzierungsprodukte, die nicht ineinander übergehen, darstellen. Wir rechnen allerdings aus den oben angegebenen Gründen die ungranulierte Markzelle ebenfalls zur myeloiden Zellgruppe. Wir halten das postembryonale Vorkommen einer für Lymphocyten und Myelocyten gemeinsamen Mutterzelle für unbewiesen und unwahrscheinlich. Denn erstens fehlen in unserem wie in anderen

1) A. Fränkel, Deutsche medizinische Wochenschrift 1895. — 2) Friedreich, Virchows Archiv 1857, Bd. 12.

1) Lazarus und Fleischmann, Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 30. — 2) Aubertin, Semaine médicale 1905.

Fällen in denjenigen Organen, welche der Lymphocytenproduktion dienen, nämlich den Keimzentren der follikulären Apparate, für welche diese hypothetische Mutterzelle ebenfalls Geltung haben müßte, jegliche Wucherungserscheinungen, vielmehr sieht man hier nur degenerative Prozesse. Es kann also von einer Umstimmung dieser Stammzelle in dem Sinne, daß gewissermaßen nur die myeloide Entwicklungskomponente im gesamten blutbildenden Apparate in ihr wirksam wäre, keine Rede sein. Vielmehr tritt deutlich ein Gegensatz zwischen myeloiden und lymphatischen Zellen zutage, der einmal in degenerativen, das andere Mal in proliferativen Vorgängen ausgedrückt ist. Auch um einseitige Knochenmarksschädigung kann es sich bei der Natur der vorliegenden Erkrankung, einer septischen Allgemeininfektion, unmöglich handeln.

Zweitens scheinen auch Gründe allgemein biologischer Art gegen jene Annahme zu sprechen. An und für sich dürfte eine postembryonale Differenzierung zweier Zellstämme aus einer gemeinsamen Mutterzelle, sowohl in morphologischer wie in funktioneller Richtung, kaum durch ein anderes Beispiel aus dem normalen und pathologischen Zellwachstum des entwickelten Organismus gestützt werden können. Hiergegen muß ferner der Umstand ins Feld geführt werden, daß offenbar die der hypothetischen Stammzelle äußerst nahestehende ungranulierte, basophile myeloide Zelle schon charakteristische funktionelle Unterscheidungsmerkmale gegenüber lymphatischen Zellen erkennen läßt.

Wir prüften nämlich Milz und Knochenmark unseres Falles nach der an unserer Klinik ausgearbeiteten Müller-Jochmannschen Methode¹⁾ auf ihre proteolytische Fermentwirkung, indem wir kleinste Partikel von Milz und Knochenmark auf erstarrtes Löffler Serum bei 55° einwirken ließen und die verdauende Wirkung beobachteten, die in Gestalt einer tiefen Dellenbildung auf der Oberfläche des Serums in Erscheinung tritt. Man kann nach dieser Methode sehr schnell und einfach feststellen, wie das Müller und Jochmann näher ausführten, daß Leukocyten und Myelocyten sehr reichlich, die Lymphocyten dagegen gar kein tryptisches Ferment enthalten und ferner, daß Lymphocyten, wenn man sie zu gleichen Teilen mit Leukocyten vermischt, eine Hemmung der Verdauungskraft der letzteren bewirken. 50 % der kernhaltigen Blutzellen in Milz und Knochenmark unseres Falles gehört Zellformen an, die teils rein basophile Zellen, teils Zwischenstufen zwischen diesen und den granulierten Myelocyten darstellten. Würden diese 50 % zu den Lymphocyten gehören, so würde sich bei den Verdauungsversuchen eine Hemmung geltend machen, und es würde entweder gar keine oder nur eine geringe verdauende Wirkung auf dem Serum zustande kommen. Nun war aber die Verdauungswirkung, die Knochenmark und Milz ausübten, geradezu erstaunlich groß, sodaß mit Sicherheit angenommen werden muß, daß von einer Hemmung keine Rede sein konnte, daß also die ungranulierten basophilen Zellformen und die Zwischenstufen ebenfalls tryptische Fermentwirkung ausgeübt haben.

Außerdem konnten wir noch deutlich nachweisen, daß unter gewissen Bedingungen auch in den Lymphdrüsen fermentative Prozesse vorhanden waren, nämlich dann, wenn es sich um myeloide Umwandlung derselben handelte. Eine Verdauungswirkung blieb demnach aus, wenn keine, oder nur sehr spärliche myelocytäre Zellen vorhanden waren, trat in mäßiger Intensität auf bei partieller myeloider Umwandlung und zeigte schließlich den Knochenmarkszellen ähnliche starke Fermentwirkung bei totaler myeloider Umwandlung, z. B. in den Bronchialdrüsen. Dabei muß wieder betont werden, daß diese myeloide Umwandlung zu einem großen Teil durch ungranulierte, basophile Myelocyten bedingt wurde, und daß, wie weiter noch ausgeführt wird, Zeichen für eine autochthone Entstehung dieser Elemente nirgends gefunden werden konnten.

Eine weitere bemerkenswerte Eigentümlichkeit unseres Falles liegt darin, daß die Mastzellen völlig fehlten und die Zahl der eosinophilen Leukocyten eine sehr geringe war. Dieser Befund, der sich in Gegensatz zu der Ehrlichschen

Forderung stellt, daß zur Diagnose einer Leukämie die relative und absolute Vermehrung der eosinophilen und der Mastzellen gehöre, ist interessanterweise fast allen in der Literatur beschriebenen Fällen von akuter myelogener Leukämie gemein. Wir finden ihn außer in unserer Beobachtung noch in den Fällen von Lazarus¹⁾ und Fleischmann, von Billings und Capps²⁾, Ewing³⁾, Thomson und Ewing⁴⁾, H. Hirschfeld und Alexander⁵⁾. Hirschfeld, der die Fälle mit dem erwähnten Befund als atypische Leukämien bezeichnet, zählt auch einige Beobachtungen von chronischer Leukämie auf, bei denen diese Zellart fehlte; bei einer seiner Eigenbeobachtungen konnte er sogar feststellen, daß eine typische Form in eine atypische überging. Außer den genannten Fällen von akuter myeloider Leukämie, denen sich noch die Mitteilungen von Grawitz⁶⁾, Reimann⁷⁾, Gordinier⁸⁾, Weber⁹⁾, Pfannkuch¹⁰⁾, W. Schultze¹¹⁾ und Veszprémi¹²⁾ anreihen, geht hinlänglich hervor, daß der lymphoide Typus nicht, wie man früher annahm, ein Charakteristikum der akuten Leukämie darstellt, ja, es ist nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der unter dem Namen akuter lymphatischer Leukämie beschriebenen Fälle, so z. B. die Beobachtungen von Savory¹³⁾, McCrae¹⁴⁾ u. a. zur myeloiden Form hätte gerechnet werden müssen.

Auch für die Genese der Krankheit gibt unser Fall einige Anhaltspunkte. Die charakteristischen Organveränderungen bestehen in einer myeloiden Umwandlung der Milz und einer Hyperplasie des Knochenmarkes. Sehr deutlich ist ferner eine allgemeine Schädigung der lymphatischen Apparate. Nekrotische Herde findet man in großer Anzahl in den Follikeln, am häufigsten in der Milz. Nächst dem in den Bronchialdrüsen. In der Milz ist es zu fast völliger Vernichtung der follikulären lymphatischen Apparate gekommen, und selbst in den spärlichen Ueberresten erkennt man noch Zeichen von Kernzerfall. Bemerkenswert ist nun, daß man gerade an den Orten schwerster Zellschädigung die Zeichen myeloider Umwandlung sieht. Es liegt nahe, beide Prozesse miteinander in Beziehung zu bringen. Man könnte sich vorstellen, daß nach der Zerstörung der lymphatischen Apparate der Milz durch ein schädigendes Agens, also hier vermutlich durch die Staphylococcensepsis myeloide Zellen, die im Blute kreisten, oder in vermehrter Menge ausgeschwemmt wurden, sich in diesem Organe ablagerten und vermehrten, während zu gleicher Zeit das Knochenmark hyperplasierte. Auf diese Erklärung des histologischen Zusammenhanges soll hier nur kurz hingewiesen werden, da der eine von uns an anderer Stelle die Frage der Histogenese der Leukämie eingehend behandelt. Auch in bezug auf die Geschwulsttheorie Sternbergs sei darauf verwiesen.¹⁵⁾ Es scheint uns sogar, daß der myeloide Typus der häufigere ist, wenn wir auch das Vorkommen echter lymphatischer akuter Leukämie nicht in Frage stellen wollen.

Für das Verständnis des Zusammenhanges zwischen myeloider Umwandlung der Milz und der vermehrten Ausschwemmung der Markzellen aus dem Knochenmark ist es wichtig, sich noch einmal die zeitliche Aufeinanderfolge der klinischen Erscheinungen ins Gedächtnis zu rufen. Zwei Tage, nachdem das Blut nur 18 000 Leukocyten enthalten hatte, wird plötzlich ein enormes Ansteigen der Zahl der weißen Blutzellen konstatiert, indem 240 000 Leukocyten gezählt werden. Nach zwei weiteren Tagen tritt der Tod ein und die Autopsie zeigt eine hochgradig myeloid veränderte Milz. Es ist kaum anzunehmen, daß sich in so kurzer Zeit eine so hochgradige Umwandlung des Organs vollziehen kann. Es dürfte ferner näherliegend sein, wenn man sich vorstellt, daß die plötzliche Vermehrung der weißen Blutzellen nicht allein auf hyperplastische Veränderungen des Knochenmarks zu beziehen ist, son-

1) l. c. — 2) Billings und Capps, Journ. of med., September 1903. — 3) Ewing, Klinik pathology of the blood 1901. — 4) Thomson und Ewing, New York med. Rekord 1898. — 5) H. Hirschfeld und Alexander, Berliner Klinische Wochenschrift 1902, No. 11. — 6) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes 1906, 402. — 7) Reimann, Wiener klinische Wochenschrift 1899, No. 39. — 8) Gordinier, John Hopkins Horg. Bull., Oktober 1904. — 9) Virchows Archiv 1904, Bd. 174. — 10) Pfannkuch, Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 39. — 11) Schultze, W. Ziegler Beiträge 1906, Bd. 39. — 12) Veszprémi, Virchows Archiv Bd. 134. — 13) Savory, Lancet 4197. — 14) McCrae, Brit. med. Journ. 1905. — 15) Kurt Ziegler, Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Jena, Verlag von G. Fischer, 1906.

dern zum Teil auch auf eine Ausschwemmung der Zellen aus der myeloid umgewandelten Milz. Der genetische Zusammenhang dürfte also in diesem Falle folgender gewesen sein: Durch die nachgewiesene Staphylococcensepsis sind das Knochenmark sowohl wie die follikulären Apparate der Milz geschädigt worden. Die Folge davon war, daß einmal eine große Anzahl von Follikeln in der Milz zugrunde ging und daß zweitens das durch die Schädigung pathologisch veränderte, aber resistendere Knochenmark hyperplasierte und granulierte Myelocyten sowohl wie die noch jugendlichen ungranulierten basophilen Markzellen ausschwemmte. Indem sich diese myeloiden Zellen in dem Milzgewebe einnisteten und vermehrten, kam es zu einer myeloiden Umwandlung der Milz, die, nachdem sie eine gewisse Höhe erreicht hatte, zu einer Ausschwemmung von Markzellen auch aus der Milz Veranlassung gab. Auf diesen Zeitpunkt dürfte das plötzliche Ansteigen der Leukocyten auf 240 000 zu verlegen sein.

Bei Besprechung der Aetiologie drängt sich in erster Linie hier die Frage auf: Hat die nachgewiesene Staphylococcensepsis einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Krankheitsbilde? Man könnte diesen Zusammenhang vermuten, da das Primäre der Erscheinungen die bakterielle Infektion und die hämorrhagische Pericarditis war und erst sekundär das leukämische Blutbild auftrat. Eine gewisse Beziehung zwischen beiden Prozessen scheint uns außer Frage, doch soll damit natürlich nicht gesagt werden, daß etwa der hier vorliegenden Staphylococceninfektion irgend eine spezifische ätiologische Bedeutung für die Leukämie zukomme. Spezifisch sind unseres Erachtens weder die hier im Blute nachgewiesenen Cocci noch die vielen übrigen Bakterien (Streptococci, tuberkelbacillenähnliche Stäbchen, plumpe Bacillen etc.), wie sie außer vielen andern Autoren z. B. Pawlowski¹⁾, Holst²⁾, Jousset³⁾ u. a. gefunden haben. Aber es scheint uns doch sehr bemerkenswert, daß gerade bei der akuten Leukämie verhältnismäßig häufig von daneben herlaufenden und vorangegangenen Bakterieninfektionen gesprochen wird. Das scheint uns auch ein Fingerzeig für die Aetiologie der chronischen Leukämie zu sein.

Wir glauben also durch unsern Fall eine Stütze für die Ansicht erbracht zu haben, daß für viele Formen von Leukämie zwischen bakterieller Infektion und der Entstehung akuter, wahrscheinlich auch chronischer Leukämie eine gewisse Beziehung besteht, die zwar nicht der Ausdruck spezifischer Wirkung ist, die aber durch bestimmte Organveränderungen (in unserem Falle besonders durch Schädigung der follikulären Apparate der Milz) den Boden schafft, auf dem sich eine myeloide Leukämie entwickeln kann.