

tienten halten. Im Isolierzimmer zerreißt er, wirft den Kot an die Decke, zerreißt Decken und Laken, ist stunden- und gelegentlich auch tagelang geordneter und einsichtiger. Der Umschlag erfolgt oft ganz plötzlich. Er ist stets örtlich und zeitlich und über die Situation orientiert.

Die Affektlage ist schwer zu schildern. Die Aggressionen erfüllen ihn wohl gelegentlich mit einer gewissen Genugtuung, häufiger sieht er aber auch so aus, daß er ganz impulsiv und einfallsmig handelt, ohne Affekt, aber mit einer triebhaften Hast. Vasomotorische Erscheinungen sind häufig, plötzlich Blsse, seltener Kongestionen. Körperlich ist der Knabe stark abgemagert, sieht krank und erschöpft aus. Die intellektuelle Leistung ist dauernd ausgezeichnet. Niemals sind Erscheinungen schizophrener Denkstörung zur Beobachtung gekommen. Es besteht nichts Autistisches. Die Situationsauffassung ist stets völlig klar.

Daß die Ausgangserkrankung der hier geschilderten Residurzustnde eine Encephalitis epidemica gewesen ist, ist in den vier erstgenannten Fällen — wie ich meine, nicht zweifelhaft. Syphilis ließ sich in allen Fällen ausschließen. Es liegen die üblichen Erscheinungen der Encephalitis epidemica in charakteristischer Ausbildung vor. Die beiden letzten Beobachtungen betreffen die Kranken, die ich im vergangenen Jahr schon demonstriert habe. Ich habe mich damals noch etwas vorsichtig hinsichtlich dieser Ätiologie ausgesprochen. Akuter fieberhafter Beginn mit delirsen Erscheinungen, die starke Schlafstörung, die choreaartige torsionsspastische Bewegungsunruhe, die in einem Fall angedeutete Lidparese, die zur Zeit des Krankheitsausbruchs bestehende Epidemie waren immerhin gewichtige Hinweise. Die neuen Erfahrungen, die zeigen, daß übereinstimmende Residurzustnde bei einwandfreier Encephalitis epidemica tatsächlich des fteren sich finden, geben, wie ich glaube, ein Recht, auch diese beiden Fälle endgültig hierher zu rechnen.

Was den Charakter der akuten encephalitischen Phase anlangt, so ist bemerkenswert, daß PARKINSONSche Symptome von längerer Dauer fehlten, daß neben der schweren Schlafstörung hyperkinetische Motilittserscheinungen, Delirien, Pupillar- und Augenmuskelerstrungen vorherrschten. Einer der KIRSCHBAUMSchen Fälle zeigt Steifigkeit der Muskulatur. Er weicht auch hinsichtlich des psychischen Habitus etwas von unseren Fällen ab. Zu registrieren ist auch, daß 3 unserer Kranken in der eigenartig schnaubenden expiratorischen Atemstörung übereinstimmten.

Das neue, was uns an den Fällen interessiert, ist der eigenartige Residurzustand, der bei allen unseren Kindern übereinstimmt. Alle zeigen eine Hyperkinese, die ursprünglich einen striären oder jedenfalls einen elementaren einförmigen Charakter hat. Dieser monotone Charakter des Bewegungsdranges besteht beim vorletzten Fall dauernd, bei den anderen erscheinen die motorischen Äußerungen späterhin mehr und mehr psychologisch, affektiv und triebartig begründet. Einheitlich wird von den Angehörigen bekundet, daß mit dem Abklingen der akuten Phase eine Wesensveränderung der Kinder Platz griff. Sie sind gesprächiger, unstet, von einem hypermetamorphotischen Bewegungsdrang, aufdringlich, dreist, vorlaut, respekt- und hemmungslos, unsozial und oft geradezu schikanös im Verkehr mit Spielgenossen, einzelne auch zu schnell aufflackernden Affektausbrchen geneigt.

Man könnte an manische Bilder denken, doch entspricht dem die Affektlage nicht. Die Stimmungsanomalie ist keineswegs dauernd und primär. Das Gebahren ähnelt vielmehr der Unstetigkeit des erregten Schwachsinn. Daß es sich um einen Schwachsinn nicht handelt, ergibt sich aus der nicht geschädigten zum Teil über dem Durchschnitt stehenden Intelligenz¹⁾.

KIRSCHBAUM betont den asozialen Charakter der Wesensveränderung für Kinder und die Ähnlichkeit des Verhaltens mit Psychopathien vom Charakter der moral insanity oder der hypomanischen Konstitution. Auch bei unseren Fällen stimmen einzelne Ausschnitte der Krankheitsbilder mit solchen Bildern asozialer Psychopathen überein, und die Annahme liegt nahe, daß unter dem Einfluß der Erkrankung die Herausbildung solcher als konstitutionell bekannter Zustände erfolgt sei. Aber die asozialen Erscheinungen haben doch ihre

Besonderheit. Das ist bei Fall 6 besonders deutlich, wo sich die gegen die Umgebung gerichteten Angriffe oft blitzartig abspielen, und unter Umständen sofort durch stürmische Liebkosungen ausgeglichen werden, ähnlich liegt es im ersten Falle. Eine länger überlegte Niederträchtigkeit kommt nicht vor. In den Antezedentien unserer Kinder finden sich bei dem einen oder anderen tatsächlich einzelne psychopathische Züge, aber weder nach der manisch-depressiven, noch nach der Richtung des asozialen Moral-insanity-Typs hin zeigt eines der Kinder vorher eine bestimmte Anlage. Es ist deshalb wahrscheinlich, und auch die Übereinstimmung der psychischen Bilder spricht in dem Sinne, daß es sich nicht um eine endogene, in der Anlage bedingte, durch den fieberhaften Prozeß ausgelöste Psychopathie handelt. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Auffassung, daß die Encephalitis epidemica beim Kinde imstande ist, das Gehirn zu einem Zustand zu verändern, der klinisch mit dem Bilde bekannter Psychopathien Ähnlichkeit hat. Es erhebt sich dabei die Frage, handelt es sich hier tatsächlich um Endzustände. Dazu ist auf der einen Seite zu sagen, daß die Wesensveränderung bei unseren und auch den KIRSCHBAUMSchen Fällen seit zwei Jahren und länger besteht und keine Tendenz zur Besserung zeigt. Andererseits spricht die in einem Teil der Fälle bestehende Schlafstörung, die zeitweisen Steigerungen der Erregungen, in einem Fall die erst neuerdings einsetzende Sehstörung dafür, daß der Prozeß doch noch nicht abgeschlossen ist. Wenn man dazu die Erfahrung nimmt, daß die Encephalitis epidemica, wie wir heute wissen, noch jahrelang nach der ersten akuten Phase schubweise Schwankungen und Progressionen zeigt, wird man im Urteil — vorläufig jedenfalls — zurückhaltend sein müssen.

Bemerkenswert ist, daß Analogien zu den psychischen Residurscheinungen der erwachsenen Encephalitiker fast völlig fehlen bis auf wenige Anklänge — die Hautparsthesien und schmerzhaften Sensationen, die wir auch bei den Kindern gelegentlich sehen. Während beim Erwachsenen die Störung in einer Herabsetzung der Aktivität, des Willensantriebes subjektiv und objektiv bemerkbar wird, und die Persönlichkeit im übrigen unverändert bleibt, zeigt sich beim Kind die Persönlichkeitsveränderung in einem weitgehenden Verlust der das einfallsmige und triebhafte Handeln hemmenden psychischen Vorgänge.

Bei der bekannten besonderen Affinität, die das epidemisch-encephalitische Virus zu Hirnstamm und Haubenteilen hat, die sich auch in unseren Fällen in der Störung der Pupillen, der äußeren Augenmuskeln, des Schlafes, in den eigenartigen Motilittsvernderungen, in den vasomotorischen Erscheinungen, dem Fehlen der Pyramidensymptome kundgibt, liegt es nahe, den besonderen Charakter der psychischen Folgeerscheinungen der kindlichen Encephalitis epidemica als ein Ergebnis der gestörten Konkordanz zwischen den neencephalen und palaeencephalen Hirnteilen zu betrachten, die bei noch nicht vollendeter Hirnreife anders in Erscheinung tritt als beim Erwachsenen. Weiter ins einzelne gehende Lokalisationsversuche zu machen, wird man beim Fehlen genauer anatomischer Befunde besser unterlassen. Immerhin geben diese Erfahrungen gerade im Hinblick auf die erwähnte Ähnlichkeit der Bilder mit den unsteten, asozialen Psychopathen noch eine besondere Perspektive, insofern sich greifbarere Vorstellungen in bezug auf die genetischen Beziehungen dieser psychopathischen Konstitutionen und ihre Lokalisation ergeben.

ZUR FRAGE DER AKUTEN LEUKMIE¹⁾.

Von

Prof. W. BERBLINGER.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg.
(Beauftragter Direktor: W. BERBLINGER.)

Wenn die Leukämien auf Grund der Unterschiede ihres klinischen Verlaufes in akute und chronische Formen unter-

¹⁾ Im Fall 5 läßt sich allerdings das Erhaltenbleiben der Intelligenz nicht erweisen.

¹⁾ Nach einem auf der Tagung der Südwestdeutschen Pathologen in Mannheim gehaltenen Vortrag. April 1922.

schieden worden sind, so gilt, wie ziemlich übereinstimmend angegeben wird (O. NAEGELI), daß diese beiden Formen histologisch nicht prinzipiell voneinander abweichen. Im klinischen Verlaufe sind die akuten Formen, sowohl der leukämischen Myelose wie Lymphadenose, gekennzeichnet durch eine mehr oder minder stürmisch einsetzende, mit Fieber einhergehende schwere Allgemeinerkrankung, durch das Auftreten von Schleimhaut und Hautblutungen — hämorrhagische Diathese —. Den akuten leukämischen Myelosen eigentümlich ist nach NAEGELI eine auffallende Atypie in der Bildung der Zellen der myeloischen Reihe. Ist nun bei den akuten Formen auch die absolute Leukocytenzahl (Myelocyten) meist geringer als bei den chronischen, so finden wir im Blute vornehmlich Myeloblasten und viele Übergangsformen zwischen diesen und den Myelocyten.

C. STERNBERG hat in mehreren Arbeiten auf Grund einschlägiger Untersuchungen die Meinung ausgesprochen, daß die akuten myeloischen Leukämien kein selbständiges Krankheitsbild darstellen, sondern als eine biologische Reaktion auf gewisse Infektionserreger, speziell auf Streptokokken, zu betrachten seien. Er hat die Einreihung der Myeloblasten-leukämien unter die echten Leukämien „für absolut unstatthaft erklärt“. Danach wären die sogenannten akuten myeloischen Leukämien identisch mit septischen Infektionen, welche mit Myelocytose einhergehen, und für die akuten leukämischen Lymphadenosen müßte ebenfalls nur eine lymphatische Hyperplasie im Gefolge einer Allgemeininfektion angenommen werden. Dieser Vorschlag STERNBERGS ist nur teilweise beifällig aufgenommen worden (JAGIĆ und SCHIFFNER wie TÜRK), während andere an dem Vorkommen einer akuten Leukämieform festhielten (NAEGELI, ASKANAZY). Nach der Dauer der Erkrankung ist allerdings die Abtrennung der beiden Formen gegeneinander keine sichere. NAEGELI rechnet alle mehr als 6 Monate bestehenden Erkrankungen zu den chronischen Formen. Sind nun die obengenannten klinischen Merkmale bis zu einem gewissen Grade verwertbar für die Diagnose der akuten Myelose, so ist für die Annahme einer solchen erst entscheidend, wenn durch die klinische Untersuchung festgestellt werden konnte, daß dem Einsetzen der ersten Krankheitssymptome ein aleukämisches oder doch subleukämisches Stadium vorausgegangen ist. Nur wenige Beobachtungen genügen dieser von O. NAEGELI formulierten Forderung.

Auch die Fälle von leukämischer Myelose, die ich zu sezieren Gelegenheit hatte, entsprechen nicht sämtlich dieser Bedingung. Trotzdem scheinen sie mir geeignet, um auf Grund derselben noch einmal Stellung zu nehmen zu der Frage, ob man die sogenannte akute leukämische Myelose als selbständiges Krankheitsbild aufgeben soll. Klinischerseits war in 4 unter diesen 6 Fällen nach Verlauf und Blutbild eine akute Myelose angenommen worden. Von diesen 6 Fällen bringe ich von klinischen und anatomischen Befunden nur, was für die vorliegende Fragestellung von Bedeutung sein kann.

Fall I. 37 jährige Frau. Anamnese ungenügend. Klinisches Blutbild. 200 000 Leukocyten. Angeblich erst seit einigen Tagen erkrankt. Leichenblut auffallend viele myeloische Zellen mit positiver Oxydasereaktion, viele Myeloblasten und Übergangsformen.

Sektionsbefund: Milz vergrößert, 340 g schwer. Histologisch myeloische Wucherung in der Pulpa mit Verdrängung der Follikel. Halslymphdrüsen und Lymphdrüsen an der Leberpforte etwas groß, deutlich grün, Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch große Zellen mit positiver Oxydasereaktion. In der Leber intraacinöse myeloische Wucherungen, ebensolche im Knochenmark.

Das Zwerchfell zeigt im Bereich seiner hinteren Schenkel eine rote, offenbar von Blutaustritten herrührende Farbe. Histologisch fanden sich Blutextravasate zwischen den Fasern, ferner aber auch zahlreiche Zellen, die nach Kernform, Protoplasmamenge und Größe ganz den Elementen der myeloischen Reihe gleichen und positive Oxydasereaktion zeigen. Parostale Wucherungen am Schädel, an der Wirbelsäule waren nicht festzustellen.

Fall II. 32 jährige Frau. Klinische Blutuntersuchung fehlt. In der Anamnese wird über seit einigen Wochen vorhandene Schmerzen in der Rückengegend geklagt. Die Frau stand aber vor ihrem

IV. Partus, dieser erfolgte am normalen Schwangerschaftsende. 3 Stunden nach der Geburt starb die Patientin an Verblutung, die klinisch auf eine Atonia uteri zurückgeführt wurde. Im Leichenblut auffallend viele Zellen mit positiver Oxydasereaktion. Einige Erythroblasten, kaum Leukocyten, kaum Lymphocyten. Soweit am Leichenblut sich überhaupt ein Urteil gewinnen läßt, sind die ungranulierten Promyelocyten etwa 3 mal so zahlreich als die Myelocyten. Im übrigen fand sich bei der Sektion ein recht erheblicher Milztumor (1600 g Gewicht) mit starker myeloischer Umwandlung der Pulpa, eine solche Umwandlung ist auch in dem hellroten Femurmark vorhanden, sie ist schwächer in den grünen, nicht vergrößerten, cervicalen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen. Eine auffallend starke Entwicklung von myeloischem Gewebe, wobei ebenfalls die Myeloblasten vorherrschen, zeigen die beiden Ovarien und die Brustdrüse.

Der ganze Brustdrüsenkörper erscheint grün. Mikroskopisch finden sich zwischen den Drüsen Myelocyten und Myeloblasten, welche die einzelnen Drüsen auseinanderdrängen, viele eosinophilgranulierte Myelocyten sind hier vorhanden. Im Zwerchfellschenkel und mitten im Musculus psoas finden sich um die Gefäße zum Teil aber auch mehr diffuse, myeloische Infiltrate.

In diesen beiden Fällen, in denen klinisch die Leukämie nicht erkannt war, kann man bei der mangelhaften Krankengeschichte im Zweifel sein, ob es sich wirklich um akute Formen der Myelose handelt. Der das einmal sehr erhebliche Milztumor kann freilich noch nicht zugunsten eines chronischen Verlaufs angeführt werden. Starke myeloische Metaplasie auch in der Brustdrüse und in den Keimdrüsen (SCHMORL 1911) kommt auch bei akuten Formen myeloischer Leukämie vor. Zu einem mehr akuten Verlauf der genannten beiden Fälle paßt die ausgesprochene hämorrhagische Diathese.

Fall III. 39 jährige Frau. Frühgeburt am zweiten Tage nach Aufnahme in die Klinik. Fieber bis 38°. Blutkultur steril. Milz und Leber palpabel. Klinisches Blutbild. Hämoglobingehalt 65%, rote Blutkörperchen 4 480 000, weiße ansteigend bis 314 000, neutrophile Leukocyten 48,8%, eosinophile 1%, Myeloblasten 48%, nur vereinzelte Myelocyten, Lymphocyten 2%.

Auch im Leichenblut fiel mir die starke Vermehrung der Myeloblasten auf. Milz 755 g schwer, mit ausgedehnter myeloischer Umwandlung. Es herrschen die Myeloblasten vor, einige eosinophile Myelocyten sind auch vorhanden. Das Femurmark schiefergrau, zeigt ebenfalls eine sehr starke Vermehrung der Myeloblasten. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. Die myeloische Wucherung ist hier wie im intermuskulären Bindegewebe gering.

Klinisch ist in den drei folgenden Fällen der akute Verlauf besonders charakteristisch gewesen.

Fall IV. 48 jähriges Fräulein. Seit 3 Wochen Krankheitsgefühl, kurzdauernde Angina ohne Beläge. Schleimhautblutungen, vorübergehende Drüsenschwellung am Hals. Hautpetechien. Die Patientin bot bei der Aufnahme in die Klinik das Bild einer an einer akuten Infektion Erkrankten. Blutkultur negativ. Blutbild: Hämoglobingehalt anfänglich 37, später 33. Rote Blutkörper 1 840 000, weiße 12 100, ansteigend auf 30 200, darunter anfänglich 54,2% Myeloblasten, später 66,6%, 2,2 bis 2% Myelocyten, 18% neutrophile Leukocyten, sinkend auf 8,8%. Milz palpabel, Leber vergrößert. Im Knochenmark mäßig starke myeloische Wucherung unter Vorherrschen der Myeloblasten. In der vergrößerten Milz: Länge 18, Breite 9, Dicke 4,5 cm, wie in der Leber myeloische Metaplasie. Nur geringe myeloische Metaplasie in den nicht vergrößerten Lymphdrüsen. Geringe myeloische Wucherungen im Zwerchfell, nicht in den Nieren und im Nierenbeckenbindegewebe. In der Ureterschleimhaut Blutungen, im rechten Ureter und im Nierenbecken ausgedehnte Harnsäurekonkremente.

Dieser Fall kann in klinischer wie hämatologischer Hinsicht als akute Verlaufsform einer leukämischen Myelose betrachtet werden. Ebenso der folgende.

Fall V. 29 jähriger Mann. 1920luetische Infektion. Wegen hochgradiger Anämie mit Fieber Aufnahme in die Klinik. Keine bestimmten Beschwerden. Blutbild. Hämoglobingehalt 21%, rote Blutkörper 1 550 000, weiße 15 800, später auf 194 000 ansteigend. 60% Myeloblasten. Übergangszellen zu Myelocyten mit positiver Oxydasereaktion.

Die Diagnose, welche klinisch zunächst auf akute lymphatische Leukämie gestellt war, mußte auf Grund des Sektionsbefundes geändert werden in leukämische Chloromyelose. Die Milz, Länge 19, Breite 11, Dicke 5,5 cm, weist in der Pulpa sehr viele Myeloblasten, aber auch eosinophile wie neutrophile Myelocyten auf. In der Leber intraacinöse, myeloische Herde, myeloische Wucherung in den etwas vergrößerten, deutlich grünen Hals- und Bauchlymph-

drüsen. In dem Knochenmark, welches eine graugrüne Farbe aufweist, ist das Fettmark verdrängt. Neben kernhaltigen Erythrocyten Zellen, deren Kern mehrere Nucleolen zeigt. Das Protoplasma ungranuliert, färbt sich nach GIEMSA blau-violett. Der Kern zeigt oft eine Einkerbung, an übrigen, sonst gleichen Zellen erinnert die Kernform mehr an die eines Leukocyten. Außer diesen Zellen finden sich neutrophil-granulierte, positive Oxydasereaktion gebende Myelocyten, eosinophile Myelocyten und Megakaryocyten.

In beiden Fällen haben wir also eine akut einsetzende fieberhafte Erkrankung mit einem durch auffälliges Vorherrschen der Myeloblasten gekennzeichnetem Blutbild bei einem einer Leukämie entsprechenden anatomischen Befund.

Fall VI. 44 jähriger Mann. 1915 wegen „nervöser Erschöpfung“ aus Militärdienst entlassen. 1916 Klinikbehandlung. Blutbild normal. März 1918 Parotitis von 5 tägiger Dauer, kurz danach Bronchialkatarrh mit Fieber bis 39°. Anfang April wieder Militärdienst, dann wieder Fieber. Im Mai Entzündung der Mundschleimhaut. *Blutbild auch jetzt normal.* Juni 1918 Aufnahme in die Klinik wegen allgemeinem Schwächegefühl, verbunden mit Fieber. Blutkultur steril. Blutbild: Hämoglobingehalt 40, sinkend auf 25. Rote Blutkörperchen 2 400 000, abnehmend bis 1 920 000. Weiße Blutkörperchen anfänglich 14 000, steigend auf 7 1000 bis 136 000, darunter 94% Myeloblasten.

Obduktionsbefund. Milz mäßig vergrößert, auf der Schnittfläche weiß, grau, hochgradig myeloisch umgewandelt in der Pulpa, fast völliger Untergang der Follikel. In dem graugrünen Femurmark prävalieren ganz deutlich ungranulierte myeloische Zellen mit den schon oben beschriebenen Merkmalen. Die Myelocyten sind meist eosinophil granuliert. Blutpigmenthaltige Zellen und freies hämoglobinogenes Pigment in Milz und Knochenmark. Die mesenterialen Lymphdrüsen etwas groß, sie wie die Halslymphdrüsen und Leistenlymphdrüsen deutlich grün auf der Schnittfläche. In der Lymphdrüse, vor allem in den Marksträngen, Myeloblasten und eosinophil granuliert Myelocyten. Ferner einige Megakaryocyten und Phagocytose von Erythrocyten durch Reticuloendothelien. In der Leber intraacinoöse Herde aus Myeloblasten und eosinophilen Myelocyten bestehend. Letztere auch im Interstitium nachweisbar. Zwerchfell: zwischen den längs- und quergetroffenen Muskelfasern reichliche Zellanhäufungen. Bei Färbung nach GIEMSA erscheint das Plasma der ungranulierten Zellen violett, die Kernform erinnert oft an die eines Leukocyten. In einzelnen Zellen sind mattrote Granula vorhanden, daneben liegen solche mit deutlich neutrophilen und eosinophilen Granulis. Diese Zellen geben positive Oxydasereaktion, mit Methylgrün-Pyronin färbt sich das Protoplasma deutlich rot. Außer diesen Zellen, die zweifellos der myeloischen Reihe angehören, liegen zwischen den Fasern auch reichlich ausgetretene Erythrocyten.

Eine Durchsetzung der Gefäßwand mit den beschriebenen myeloischen Zellen ist nirgends nachzuweisen, während man typische Leukocyten hier und da in der Gefäßwand antrifft.

An den Muskelfasern selbst ist ein Wechsel im Kaliber bemerkenswert. Durch die angehäuften Zellen sind die Fasern streckenweise abgeplattet und stark auseinandergedrängt. An solchen dünnen Fasern ist bei der Darstellung der contractilen Substanz der Fasern nach HEIDENHAIN die Querstreifung nicht mehr deutlich zu erkennen, die Längstreifung dagegen noch erhalten. Eine Wucherung der Sarcolemmkerne ist nirgends zu sehen, ebenso kein Eindringen der myeloischen Zellen in die Fasern selbst. Man gewinnt den Eindruck, daß unter der Einwirkung der genannten Zellinfiltrate einzelne Faserzüge wohl atrophisch werden und demnach auch schwinden, doch stößt man nirgends auf das Bild der wachsartigen oder hyalinscholligen Entartung (Abbildung).

In diesem letzten Fall, in welchen durch die Blutuntersuchung mehrfach vor dem Einsetzen der Erkrankung im Mai 1918 ein aleukämisches Blutbild festgestellt war, ist es mir nicht zweifelhaft, daß man bei dem raschen Verlauf der Krankheit, die nach etwa 8 Wochen zum Tode führte, von einer akut verlaufenden Form der Myeloblastenleukämie mit Chloromfärbung reden muß, um so mehr, als sie begleitet war von einer hämorrhagischen Diathese, und im Blutbilde gerade die Promyelocyten und atypische Zellformen vorherrschend waren. In keinem der 6 Fälle, die alle in die Kategorie der leukämischen Myelose gehören, von denen 4 auch durch eine mehr weniger intensive Chloromfärbung gekennzeichnet waren, ließen sich im Blute Bakterien nachweisen. Auch der Sektionsbefund entsprach in keinem der Fälle demjenigen einer Sepsis, und nirgends konnten in den vielen Schnitt-

präparaten, welche von den verschiedensten Organen hergestellt worden waren, Bakterien gefunden werden.

Schon dieses Ergebnis berechtigt nicht in den genannten Fällen, die Veränderung an den blutbildenden Organen, wie die myeloischen Wucherungen an anderen Stellen, als dem Bilde der Leukämie nicht zugehörig zu betrachten, in ihnen nur einfache Reaktionen des hämatopoetischen Systems auf Infektionen zu sehen. Wir wissen allerdings, daß bei schweren Anämien in der Milz (MEYER und HEINECKE) wie in den Lymphdrüsen (NAEGELI) myeloische Metaplasien vorkommen, ferner auch bei Knochenmarkskrebsen (ASKANAZY). KURPJUWEIT fand in der Leber bei Osteosklerose Myelocytose. SCHRIDDE und SWART stellten bei Lues eine myeloische Metaplasie in Lymphdrüsen und Nieren fest. NAEGELI fand eine solche bei Sepsis, H. FISCHER bei Diphtherie.

Ich habe nun in vielen Fällen, bei denen es sich um die verschiedensten Infektionen handelte, bei Komplikationen, die sich an Influenza anschlossen, durch Streptokokken hervorgerufen waren, die blutbildenden Organe histologisch nachgeprüft, aber nie eine so generalisierte myeloische Umwandlung konstatieren können, wie in den obengeschilderten Fällen, vor allem nie die Muskulatur in der genannten Weise beteiligt gefunden. Das Blutbild in dieser zweiten Beobachtungsreihe (Medizin. Klinik, Kiel, Prof. SCHITTENHELM) bot hier freilich oft eine Leukocytose, auch eine Myelocytose, aber nie so hohe Myeloblastenzahlen, wie ich sie in den letzten



Ausgedehnte Anhäufung von Myeloblasten und Myelocyten zwischen den Fasern der hinteren Zwerchfellschenkel mit konsekutiver Atrophie der Muskelfasern. Fall von akuter leukämischer Chloromyelose mit aleukämischen Vorstadium. Färbung nach HEIDENHAIN. Mikrophotogramm 75 fache Vergrößerung (Nr. 3589).

3 meiner obengenannten Fälle verzeichnet fand. C. STERNBERG, welcher die sogenannte akute Myeloblastenleukämie als selbständiges Krankheitsbild nicht anerkennt, sondern aufgehen lassen will in dem Begriff einer infektiösen Myelocytose, erwähnt nun in 21 tabellarisch zusammengestellten Fällen mehrfach höhere Myelocytenzahlen. 90% Myelocyten und Myeloblasten (Fall 16) wurden bei einer 26 jährigen Frau nach 9 tägigem Krankheitsverlauf bei negativer bakteriologischer Untersuchung gefunden. In weiteren Fällen bewegten sich die Myelocytenzahlen zwischen 2,9%, 3,7%, 17,5%, 21%, 23,5% bis zu 73%. Die entsprechenden Myeloblastenzahlen zwischen 3,1%, 10%, 10,5%, 18,2%. Die Zahl der Myeloblasten, der Promyelocyten, überhaupt ist also wesentlich niedriger als in den Fällen, die ich aus den dargelegten Gründen zur akuten Myelose rechne. Auf der anderen Seite übersehe ich freilich nicht, daß bei akuten Leukämien die absoluten Leukocytenzahlen nicht immer vermehrt sind, die Unterscheidung von Leukämie und Myelocytose nicht allein durch die Feststellung der Leukocytenzahlen möglich ist (STERNBERG). Gelegentlich sind bei Infektionskrankheiten (Miliartuberkulose ROTH) Blutbilder gefunden worden, die ganz einer akuten Leukämie entsprachen. Es bleibt aber hier unsicher, ob es sich nicht um eine Kombination der Miliartuberkulose mit einer Leukämie gehandelt hat, oder ob, abgesehen von dem Blutbilde, auch am ganzen hämatopoetischen System der histologische Befund einer

Leukämie vorhanden war. Ähnliche Bedenken lassen sich auch geltend machen in den Fällen, die, das Blutbild einer akuten Myeloblastenleukämie darbietend, in Heilung übergingen, was C. STERNBERG gerade als Stütze seiner oben genannten Auffassung von den sog. akuten Myeloblastenleukämien verwertet.

Ich möchte vor allem daran festhalten, daß die obengenannte Beteiligung der Muskulatur an der myeloischen Metaplasie auch bei mit erheblicher Myelocytose einhergehenden Infektionskrankheiten mir bisher nie begegnet ist und auch andererseits nicht festgestellt worden zu sein scheint. Es wäre dies natürlich denkbar für den Fall, daß zu einer bestehenden, klinisch aber nicht erkannten Leukämie sekundär eine Infektion hinzutritt.

Eine solche Möglichkeit erwägt STERNBERG selbst für die Fälle mit leukämischem Blutbild, in denen er nur Reaktionen des blutbildenden Apparates bei Streptokokkeninfektionen erblickt.

Auf die Frage, ob akute Leukämien überhaupt durch eine Infektion mit Streptokokken ausgelöst werden können, will ich mich hier gar nicht einlassen. HERZ, der die akute Leukämieform anerkennt, läßt eine solche Möglichkeit gelten, muß aber doch eine besondere individuelle Disposition als vorliegend annehmen, wenn im Einzelfalle auf die Infektion eine derartige Reaktion am blutbildenden Apparat eintritt. Für eine entzündliche Genese der myeloischen Herde erklärte sich auch GANS, er rechnet aber seine Beobachtung gerade deshalb nicht zu den Leukämien, weil Knochenmark, Leber und Lymphdrüsen an der myeloischen Wucherung unbeteiligt geblieben waren.

Wie schon gesagt, gleichen meine Fälle, von denen 3, soweit sich das überhaupt sicher sagen läßt, die akute Verlaufsform darboten, histologisch prinzipiell den bekannten Befunden bei chronischer Leukämie. Die infektiösen Myelocytosen dagegen sind nach STERNBERG anatomisch von der Leukämie grundsätzlich verschieden. Es wäre also nur der Einwand möglich, daß meine Fälle eben doch nicht einem akuten Verlauf entsprochen hätten. Aber der letzte Fall genügt jedenfalls dem strengsten Kriterium, nämlich dem Nachweis eines vorausgegangenen aleukämischen Stadiums, er gleicht aber hämatologisch und besonders histologisch ganz den übrigen.

Ich möchte deshalb an dem Begriff einer akuten Myeloblastenleukämie doch festhalten, wie das auch andere getan haben, kann jedenfalls meine Fälle nicht als Reaktionen des hämatopoetischen Systems auf irgendwelche Infektionserreger auffassen.

4 meiner Fälle boten die Färbung des Chloroms in allerdings verschiedener Stärke dar. Auch bei dem Chlorom kommen leukämische Veränderungen des Blutes vor. Gerade die von mir gefundenen Infiltrate im Muskel könnten an ein Chlorom mit leukämischem Blutbefund denken lassen. Für die Chlorome wird das tumorartige Verhalten als charakteristisch erklärt, ihnen eigentümlich ist das Auftreten von Infiltraten am Periost der Schädel- und Gesichtsknochen. Zeigen schon die akuten Leukämien, besonders die mit Chloromfärbung, ein mehr aggressives Wachstum (HERXHEIMER), so gilt das natürlich erst recht für die Chlorome. Die Zellen der Chlorome gehören in der überwiegenden Zahl aller Fälle der myeloischen Reihe an, auch wenn sie nicht durch eine positive Oxydasereaktion als Myelocyten und Promyelocyten sicher erkennbar sind (ASKANAZY, BOÉCHAT). Während SALTYSKOW noch ein myeloisches und lymphatisches Chlorom unterscheidet, setzen sich nach EMDEN und ROTHSCILD alle Chlorome aus myeloischen Zellen zusammen. Umschriebene grüne Knoten sind auch bei akuter Myeloblastenleukämie gesehen worden; myeloische Herde in Milz und Lymphdrüsen sind andererseits bei dem Chlorom nicht die Regel. Dem Bilde der Chloromyelosarkomatosis STERNBERGS entspricht keiner meiner Fälle.

Nach ASKANAZY sind aber gerade die Chlorome ausgezeichnet durch destruktives Wachstum im Knochen, durch Einbrechen in die Venen und die Bildung von Geschwulstthromben, wie sie ASKANAZY an den Blutleitern der Schädelbasis nach-

weisen konnte. Es erklärt sich deshalb ASKANAZY dagegen, das Chlorom unter den Chloroleukämien aufgehen zu lassen, ohne daß er damit die nahe Beziehung zwischen den beiden Prozessen leugnen will.

In meinen Fällen fehlten Gefäßleinbrüche und Geschwulstthromben, auf deren Nachweis ich besonders geachtet hatte. Was das Verhalten der myeloischen Zellen zur quergestreiften Muskulatur anbetrifft, so sagte ich schon oben, daß diese Infiltrate zu einer Atrophie von Muskelfasern Anlaß geben. Innerhalb der Sarcolemmschläuche dringen die Zellen aber nicht vor, wie man das bei einer krebsigen Durchsetzung des Muskels sieht (FUJINAMI). Ob bei den Chloromen, die viele eben zu den echten Geschwülsten rechnen, ein gleiches Verhalten beobachtet worden ist, ist mir nicht bekannt. Sollte das der Fall sein, dann würden sich auch dadurch die Chlorome von den Chloroleukämien unterscheiden lassen. NAEGELI faßt die Chlorome nur als eine biologische Abart akuter myeloischer Leukämien auf, wobei er betont, daß es kein absolut sicheres histologisches Kriterium für einen malignen Tumor gäbe, und er meint, daß die Einbrüche von Chloromen in das Gefäßinnere auch auf dem Wege einer Druckatrophie der Gefäßwand entstehen könnten. Diesen Punkt will ich hier nicht erörtern. Der mehrfach erwähnten myeloischen Wucherung im Bereich des Zwerchfells (hintere Zwerchfellschenkel) kommt vielleicht auch noch eine gewisse klinische Bedeutung zu. Es findet sich nämlich in der Anamnese meiner Fälle mehrfach die Angabe, daß die Patienten an besonders heftigen Rückenschmerzen litten. Nun bleibt freilich die Lokalisation von Schmerzen in ein bestimmtes Organ immer etwas unsicheres, und ich übersehe auch nicht, daß ein stärkerer Milztumor ähnliche Beschwerden hervorbringen kann. Immerhin ist die Entstehung der geäußerten Schmerzen durch die myeloische Wucherung im Muskel, speziell im Zwerchfell, denkbar.

Auf die Natur des Chloromfarbstoffes will ich nicht weiter eingehen. Ich kann auf eine jüngst erschienene Arbeit von BRAHN verweisen, welche zu der Auffassung von KOSSEL Stellung nimmt, der die grüne Farbe auf vorhandenes Ferrosulfid oder sulfocisensaures Alkali zurückführt. Bemerken möchte ich nur, daß ich in 2 Fällen allein die retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen deutlich grün gefärbt fand.

Fasse ich kurz meine Ansicht zusammen über die behandelte Frage, so komme ich zu dem Ergebnis, daß man das Vorkommen auch akuter Myeloblastenleukämien, akuter Chloromyelosen auf Grund des Krankheitsverlaufes, des Blutbildes und des histologischen Befundes gelten lassen muß. Nach der Ausbreitung und Stärke der myeloischen Wucherung lassen sich die akuten und chronischen Formen nicht trennen, die chronischen leukämischen Myelosen sind allerdings doch durch allgemeinere Lymphdrüsenanschwellungen ausgezeichnet, während die Milzvergrößerung auch bei den akut verlaufenden Formen oft nicht unerheblich ist. Ich möchte hier noch einfügen, daß ich mit der mehrfach gebrauchten Bezeichnung myeloische Metaplasie nicht unbedingt die Entstehung myeloischer Herde durch Ausschwemmung aus dem Knochenmark negiere. Myeloische Herde im Muskel kommen bei den myeloischen Wucherungen, wie sie bei Infektionen, bei Anämien beobachtet werden, nicht vor, so häufig sie auch im Nierenbindegewebe des Hilus sein mögen.

Literatur: ASKANAZY, Einiges zum Verständnis der Chlorome. Zieglers Beitr. 63. 1916. — B. BRAHN, Über Chloromfarbstoff. Virchows Arch. 237. 1922. — EMDEN u. ROTHSCILD, Über das Chlorom und seine Beziehungen zur Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 115. 1914. — FABIAN, NAEGELI u. SCHATILOFF, Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virchows Arch. 190. 1907. — H. FISCHER, Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung. Berlin 1909. — O. GANS, Akute myeloische Leukämie oder eigenartige Streptokokkensepsis Zieglers Beitr. 56. 1913. — HERZ, Die akute Leukämie. Leipzig, Wien 1911. — HERXHEIMER, Lymphatische Leukämie, kombiniert mit Myeloblastenleukämie. Zentralbl. f. Pathol. 24. 1913. — NAEGELI, Lehrbuch der Blutkrankheiten. III. Aufl. 1919. — SALTYSKOW, Zur Kenntnis des myeloischen Chloroms. Verhdlg. d. Dtsch. Pathol. Ges. Leipzig 1909. — C. STERNBERG, Über akute myeloische Leukämie. Verhdlg. dtsch. Naturforscher u. Ärzte. Karlsruhe 1911, und Wien. klin.

Wochenschr. 1911. — C. STERNBERG, Leukosarkomatose und Myeloblastenleukämie. Ziegler's Beitr. 61. 1916. — C. STERNBERG, Über akute Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 27. 1920. — C. STERNBERG, Leukämie. Handb. d. Allg. Pathol. von Krehl-Marchand 2, Abt. I. 1912.

INTRAVITALE HÄMOLYSE UND IKTERUS.

Von

R. BIELING und S. ISAAC.

Aus der serologischen Abteilung der Höchster Farbwerke und der Medizinischen Poliklinik in Frankfurt a. M.

Die physiologisch-chemische Untersuchung der Blutfarbstoffe und der Gallenpigmente hat den nahen chemischen Zusammenhang aller dieser verschiedenen Substanzen mit 4 Pyrrolkernen im Molekül dargetan. Gleichzeitig konnten aber auch ihre genetischen Beziehungen im wesentlichen klar gelegt werden, indem der Abbau des eiweißhaltigen Hämoglobins über die Zwischenstufen der eiweißfreien, sowie dann der eisenfreien roten Blutpigmente zu den einfacheren Gallenfarbstoffen in seinem chemischen Zusammenhang aufgeklärt wurde. Somit lag es nahe, anzunehmen, daß auch im lebenden Körper die Bildung des Gallenfarbstoffes durch hämolytische Vorgänge vorbereitet würde und auf diese zeitlich und ursächlich aufgebaut sei.

Untersuchungen, welche sich die Frage nach der Art und Weise der Gallenfarbstoffproduktion im Körper, ihren normalen Bildungsstätten und der Genese pathologischer Veränderungen der Gallenfarbstoffbildung, bzw. -verteilung stellen, mußten darum von einer Darlegung der intravitalen Hämolyse ausgehen, also jener Prozesse, bei welchen das chemische Ausgangsprodukt für die Bereitung der Gallenpigmente dargestellt wird. Dabei wird sich darüber hinaus noch zeigen lassen, daß eine bestimmte Art der intravitalen Hämolyse, nämlich die Auflösung von Erythrocyten aus dem kreisenden Blut, durch hämolytische Immunkörper zu einer pathologischen Verteilung des Gallenfarbstoffes führt, dem Ikterus.

Um das Rohprodukt für jede Gallenfarbstoffbildung, das Hämoglobin, darzustellen, ist es notwendig, die Blutfarbstoffe enthaltenden Zellen „aufzulösen“, d. h. so zu schädigen, daß der Farbstoff durch die Zellmembran in die umgebende Flüssigkeit diffundiert. Dieser Vorgang der Hämolyse tritt im Körper dann auf, wenn die in den Gefäßen kreisenden Blutkörperchen durch chemische oder bakterielle Gifte oder aber durch serologische Immunkörper (Hämolysine, Agglutinine) geschädigt werden. Der Auflösung verfallen auch die funktionell minderwertigen Blutkörperchen von fremden Tierarten, welche z. B. bei einer intravenösen Transfusion verwendet wurden. Dagegen möge jene Hämolyse, welche nach traumatischen Blutergüssen ins Gewebe oder in eine der drei Körperhöhlen eintritt, vorläufig unerörtert bleiben. Die vorliegenden Untersuchungen beziehen sich vielmehr nur auf solche hämolytische Vorgänge, welche die Ausscheidung im Gefäßsystem kreisender roter Blutkörperchen zum Ziel haben.

Die Schilderung einiger experimentell reproduzierbarer Beispiele möge dies erläutern: Spritzt man einem Versuchstier (Maus, Meerschweinchen) ein Hämolysin in die Blutbahn, d. h. also ein Immunsérum, welches die roten Blutkörperchen der behandelten Tierart bei Gegenwart des sogenannten Komplements aufzulösen imstande ist, oder gibt man ihm ein chemisches Blutgift, z. B. Phenylhydrazin, so werden die betreffenden Gifte von den Erythrocyten des strömenden Blutes an sich gerissen, gebunden. Man kann diese Bindung bequem nachweisen, und zwar beim Hämolysin, indem man die gewaschenen Blutkörperchen des injizierten Tieres mit etwas frischem, komplementhaltigem Meerschweinchen Serum versetzt: sie verfallen dann der Auflösung durch die Wirkung des vorhergebundenen Immunkörpers; beim Phenylhydrazin, indem man die Umwandlung des Hämoglobins der roten Blutkörperchen in Methämoglobin z. B. spektroskopisch nachweist und mißt. Ist aber erst einmal ein rotes Blutkörperchen in der Blutbahn mit Gift oder Immunkörper beladen worden,

so ist es damit auch dafür bestimmt worden, als unbrauchbar aus dem Körper ausgeschieden zu werden. Seinem Verbleiben in der Blutbahn zwischen den funktionstüchtigen, unveränderten und normalen Erythrocyten ist ein Ziel gesetzt. Solche vergiftete, arteigene Blutkörperchen verhalten sich nun nicht anders als von fremden Tierarten stammende, transfundierte Erythrocyten, welche schon allein durch die Tatsache ihrer Artfremdheit als nicht voll funktionstüchtig für den Wirtskörper gelten können.

Um nun solche unbrauchbare korpuskuläre Elemente aus dem geschlossenen Gefäßsystem rasch zu eliminieren, wird es notwendig, sie aufzulösen, um dann die entstehenden gelösten Spaltprodukte durch die Nieren auszuschcheiden oder aber nach weiterer Zerlegung zum Neuaufbau zu verwenden. Jedenfalls muß das zur Ausscheidung bestimmte rote Blutkörperchen zuerst einmal aufgelöst werden. Diese *intravitale Hämolyse tritt nun nicht in der Blutbahn selbst ein*, obwohl dort die sämtlichen theoretischen Vorbedingungen für den Eintritt einer Hämolyse genau so wie im Reagenzglas gegeben erscheinen, sondern in den Körperorganen, und zwar in erster Linie in der roten Pulpa der Milz. Dorthin werden die aufzulösenden Erythrocyten aus dem Blut abtransportiert. Hier sammeln sie sich in den Maschen der roten Pulpa in großen Mengen an. Infolge dieses Zustromes kommt es zu einer bei Maus und Meerschweinchen besonders ausgeprägten Schwellung des Organs. Es konnten Fälle beobachtet werden, in denen $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ des gesamten Blutes der Maus sich in der Milz anstaut. Diese starke Volumenzunahme des Organs, welche in wenigen Minuten zustande kommen kann, erinnert an die Vorgänge in den erektilen Organen und hat mit diesen auch den Punkt gemeinsam, daß das im Organ angestaute Blut innerhalb vorgebildeter Räume bleibt und daß es nicht zu Zerreißen und zur eigentlichen Infarzierung kommt. Man wird sich also, der MOLLIERSchen Anschauung folgend, vorzustellen haben, daß die roten Blutkörperchen durch die Lücken zwischen dem Milzreticulum in die Räume der Milzsinus einströmen, solange es der elastische Druck der schließlich prall gespannten Milzkapsel erlaubt, um dann, wenn keine Auflösung zustande kam, auf dieselbe Weise wieder zurückzufließen. Die Milz stellt in diesem Zustande des Tumors einen blutgefüllten Schwamm dar, in dem das eigene Gewebe ganz hinter der Masse der angestauten, in der Blutbahn für diesen Abtransport vor bestimmten, markierten Erythrocyten zurücktritt. Dieser experimentelle *Milztumor* entspricht voll dem, was wir auch beim Menschen im Zustand des akuten Bluterfalls bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, dem Schwarzwasserfieber oder dem hämolytischen Ikterus sehen.

Innerhalb der maximal erweiterten und nur sehr langsam durchströmten Milzräume kommt nun die Auflösung der angestauten, aus der Blutbahn abtransportierten Blutkörperchen zustande. Hatten dieselben vorher im Kreislauf Hämolysin (Ambozeptor) gebunden, so verfallen sie hier der Wirkung des frisch bereiteten Komplements. Dagegen spielt Phagocytose (Erythrophagie) bei der Auflösung keine Rolle. Es wäre ja auch völlig unmöglich, daß die relativ geringe Anzahl von Milzzellen innerhalb weniger Stunden eine vielfach größere Menge abzubauen Erythrocyten auffressen könnte. Der Auflösungsprozeß geht vielmehr extrazellulär und auf rein humoralen Wege vor sich. Daß dabei im Falle der Injektion von hämolytischen Immunsérum in der Milz auch das notwendige, bei der Maus nicht präformierte, wirksame Komplement gebildet wird, wurde schon erwähnt.

Bei dieser Hämolyse werden erhebliche Mengen von freiem Blutfarbstoff in den Milzräumen nachweisbar, wo sie größtenteils sofort in Methämoglobin weiter umgewandelt werden, um zum Teil im Urin ausgeschieden zu werden (Hämoglobinurie). Dieser dunkle Farbstoff ist es dann, welcher im wesentlichen die charakteristische dunkle Färbung des geschwellenen Organs veranlaßt, zu einer Zeit, wo eine Ablagerung von dunklen Eisenpigmenten überhaupt noch nicht zustande gekommen sein kann. Man spricht daher zweckmäßig auch von einem *schwarzen oder dunklen Milztumor bei intravitale Hämolyse* unter Vermeidung des Begriffes des spodoge-