

Beitrag zur Klinik der Myelom-Erkrankung.

Von

M. Nonne.

(Aus der Universitäts-Nervenklinik des Allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Eppendorf.)

Mit dem Myelom wurden wir zuerst bekannt durch eine Arbeit von Rustizky aus dem Jahre 1873. Er beschrieb ein multiples Vorkommen von Tumoren im Knochenmark, das vielfach auf dieses Körpergewebe beschränkt bleibe. Kahler hat 1889 diese Krankheit klinisch studiert, und seitdem haben eine große Reihe von namhaften Forschern (Lubarsch, Sternberg, Grawitz, Marchand, Noris, M. B. Schmidt, Schur und Löwy) sich mit diesem Thema beschäftigt. Es handelt sich um Knötchen und Knoten im Knochenmark, die eine graue, graurötliche oder gelblichrötliche Farbe haben. Sie dringen in die Knochensubstanz selbst ein, usurieren diese und treiben die Reste des Knochens schalenförmig vor oder können dieselben auch sprengen. Die Lokalisation ist vorwiegend das Rumpfskelett, d. h. die Wirbelsäule, das Brustbein oder die Rippen, aber auch in anderen Knochen kommt die Krankheit vor. Einzelne Autoren wollen nur dann von Myelom sprechen, wenn die Tumoren ausschließlich auf das Knochen-system beschränkt sind. Naegeli, der zur Zeit der erfahrenste Autor auf dem Gebiete der Pathologie der blutbildenden Organe ist, erkennt dies jedoch nicht an, und Eugen Fraenkel schließt sich in seiner Arbeit aus dem Jahre 1914 Naegeli an, denn auch in anderen Organen, besonders den Nieren, der Leber, der Milz, der Schilddrüse, ja auch in den Ovarien und Hoden finden sich zuweilen dieselben Knoten; die Tumoren können auch nach Durchbrechung des Knochens ins umgebende Gewebe, besonders in die Muskulatur hineinwuchern; es ist jedoch zu betonen, daß die Knoten gegen das fremde Gewebe zwar aggressiv sind, es jedoch nicht zerstören. Die vielen Autoren, die über Myelom gearbeitet haben, haben sich vorwiegend beschäftigt mit der Frage der Stellung der Erkrankung zu den Systemaffektionen der blutbildenden Organe. Aus Naegelis Zusammenfassung aus dem Jahre 1919 ergibt sich eine weitgehende Differenz der Ansichten. Nach Rustizky handelt es sich um eine „Hypertrophierung des Knochenmarks“, „die nicht im strengen Sinne bösartig“ sei, nach Zahn ebenso wie nach

Grawitz um ein bösartiges Lymphosarkom. Pappenheim spricht von einer „Abart der myelogenen Pseudoleukämie“; andere wie Paltauf, Borst und Lubarsch sprechen von einer „der Leukämie ähnlichen Systemaffektion“. Benda hält die Krankheit für eine multizentrische Geschwulstbildung und nicht für eine Systemaffektion im gewöhnlichen Sinne. Schridde ebenso wie Kaufmann sprechen wieder von primären Tumoren, die nicht scharf zu trennen seien von den leukämischen Myelosen. Herzheimer faßt die Erkrankung als „Hyperplasie des Knochenmarks“ auf, die trotz ihrer Ähnlichkeit mit Pseudoleukämie den Tumoren näherstände.

Naegeli selbst äußert seine Ansicht dahin, daß eine Systemaffektion des Knochenmarks vorläge und damit etwas prinzipiell anderes als bei Myelosen und Lymphadenosen.

Eugen Fraenkel kommt auf Grund des Studiums der Literatur und eigener Beobachtungen zu der Auffassung, daß es sich handelt um eine „meist über das gesamte Skelett verbreitete, durch hyperplastische Knochenmarksherde gekennzeichnete Systemerkrankung des Knochenmarks, in deren Verlauf es, wenn auch nicht häufig, zum Auftreten von Knochenmarkswucherungen analogen Bildungen in anderen Organen kommen kann“. Wie Naegeli schon ausführt, erklärt auch Fraenkel, daß je nachdem die in Rede stehenden Krankheitsprodukte sich als hyperplastische, lymphomatöse oder myeloische erwiesen haben, die betreffenden Fälle den lymphoiden bzw. den myeloischen Formen der Aleukämie mit rein medullärer Lokalisation einzureihen seien. Naegeli meint, daß die Infiltration in anderen Organen, besonders in Leber und Milz „sehr wohl wegen der oft schweren Anämie und der Verdrängung myeloischer oder lymphomatöser Gewebe eine rein kompensatorische myeloische Metaplasie darstellen könne“.

Mit der Klinik des Myeloms hat sich zuerst wohl Kahler befaßt. Es ergibt sich aus seinen Darstellungen und aus späteren Erfahrungen etwa folgendes: Häufig bestehen mehr oder weniger heftige rheumatische Schmerzen im Rücken, im Rumpf und auch in den Extremitäten. Zuweilen lokalisieren sich diese Schmerzen auf einzelne Knochen; palpable Geschwülste sind nur selten nachweisbar. Mehr oder weniger schnell entwickelt sich ein fortschreitender Verfall, Abmagerung und Kachexie. Bei vorwiegender Erkrankung der Wirbelsäule sinkt der Rumpf ein und die Körpergröße nimmt ab, und bei manchen Fällen entwickeln sich außer sensiblen Reizerscheinungen motorische Paresen, in Spätstadien kommen auch Paraplegien vor. Es kann zu Spontanfrakturen der Rippen, zu Verkrümmung der Wirbelsäule und mehr oder weniger hochgradigen Deformitäten derselben mit heftigen Knochen-schmerzen kommen. Die Schmerzen treten spontan oder durch Druck auf; meistens entwickelt sich eine Anämie von verschiedener Hoch-

gradigkeit, in manchen Fällen ist Fieber vorhanden und Nephritis kommt häufig vor. Charakteristisch für die Erkrankung ist das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Harn. Dieser Eiweißkörper ist dadurch charakterisiert, daß der Urin bei sehr schwach saurer Reaktion beim Erhitzen früh gerinnt ($50-60^\circ$), sich bei der Siedeerhitzung teilweise oder vollständig wieder auflöst und beim Erkalten teilweise sich wieder ausscheidet. Die Dauer des Leidens wechselt etwa zwischen $1\frac{1}{2}$ und $1\frac{1}{2}$ Jahren, in einem anatomisch sichergestellten Fall Groves dauerte die Erkrankung 6 Jahre, dieser Fall ist aber ein Unikum.

Es zeigt sich somit, daß, wenn die Krankheit in streng anatomisch-pathologischem Sinne auch kein malignes Leiden ist, sie klinisch doch als maligne aufgefaßt werden muß.

Ich selbst hatte bisher 2 Fälle gesehen. In einem Fall war es das Bild einer mit heftigen Rückenschmerzen einhergehenden Osteomalacie. Bei einer Frau, die mehrfach geboren hatte, entwickelte sich eine Kyphose. Es kam im Laufe von einigen Monaten zu Anämie und zu einer durch die Anämie und die dauernden quälenden Schmerzen bedingten Kachexie, der sie erlag. Die Sektion ergab eine Myelom-erkrankung fast des ganzen Skelettsystems.

Während in diesem Falle die Diagnose nicht gestellt wurde, konnte ich sie im zweiten Fall, den ich 3 Jahre später beobachtete, stellen. Auch hier eine ältere Frau mit schmerzhafter Ausbildung einer Kyphose, Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Rippen und des Brustbeins, Anämie. Da sich bei der Digital- und Röntgenuntersuchung nicht die „Kartenherzform“ zeigte, schöpfte ich Verdacht auf Myelom, und dieser Verdacht wurde bestätigt durch den von unserem Anstaltschemiker Prof. Schum in Urin nachgewiesenen Bence-Jonesschen Eiweißkörper.

Ich habe im Dezember 1919 einen dritten Fall beobachtet. Der Fall wich so sehr von dem sonst beobachteten klinischen Bild ab, daß ich seine Veröffentlichung für angezeigt halte.

Bei dem 57jährigen Landwirt H. K. wurde ich am 7. XII. 1919 von seinem Hausarzt konsultiert, weil er vor einigen Wochen mit Schmerzen im Nacken und in den Armen, besonders rechtsseitig, erkrankt war. Er war in den letzten Monaten stark abgemagert. Der Vater war an Lungentuberkulose gestorben. Vor 2 Jahren hatte er selbst eine Hämoptoe gehabt. Seine Frau sowie 2 Kinder waren gesund. Keine geschlechtliche Infektion; kein Abusus in Alcoholicis. Der Arzt hatte Verdacht auf einen komprimierenden Prozeß an der Halswirbelsäule.

Ich fand den Kranken abgemagert, konnte von Tuberkulose am ganzen Körper nichts nachweisen. Es bestand ein leichter Grad von Anämie. Die Herzaktion war etwas beschleunigt, die Töne leise; der Puls schwach. Der Urin enthielt etwas Eiweiß. Die Wirbelsäule war im Bereich des letzten Halswirbels und ersten Brustwirbels auf Druck etwas empfindlich; außerdem fand sich eine Abmagerung an der Ulnarseite des rechten Vorderarms. Die Kraft der oberen Extremitäten war im ganzen herabgesetzt. Sensibilitätsstörungen fanden sich nirgends, weder an den Extremitäten noch am Rumpf. Die Sehnen- und Periostreflexe an den

oberen Extremitäten waren normal. Keine Muskelspannungen, keine Ataxie. Die unteren Extremitäten waren in jeder Beziehung normal. An den Hirnnerven keine Anomalien, keine oculopupillären Anomalien, der Augenhintergrund war normal. Bei eingehender Untersuchung fand sich Nichts von primärem Tumor. Ich riet zu der Aufnahme des Patienten auf meine Abteilung, um den Fall näher zu beobachten und evtl. zur Operation zu bringen. Eine Woche später sah ich Pat. in Eppendorf wieder. Die Anämie und Abmagerung hatten zugenommen, so daß man bereits von einer leichten Kachexie sprechen konnte. Die Blutuntersuchung ergab: 60% Hämoglobin, 2 500 000 rote Blutkörperchen, keine Leukocytose, wohl aber mehrere Plasmazellen, keine Normoblasten, keine Poikilocytose. Im übrigen war der Befund wie bei meiner ersten Untersuchung. Auch jetzt fand sich kein Anhalt für Tuberkulose und kein Anhalt für einen primären malignen Tumor. Im Urinsediment fanden sich vereinzelte hyaline Zylinder und Nierenepithelien neben einer geringen Menge von Eiweiß. Bei der Betastung der Halswirbelsäule hatte man den Eindruck, daß an der unteren Grenze eine leichte Abknickung vorhanden sei; an derselben Stelle ließ sich Stauchungsschmerz geringen Grades hervorrufen, während von einer pathologischen lokalen Druck- und Klopfempfindlichkeit nichts festzustellen war. Am nächsten Tage trat Urinverhaltung auf, so daß der Katheterismus nötig wurde. Am darauffolgenden Tage war der Katheterismus abermals nötig. Der entleerte Urin war trübe und leicht sanguinolent. Am 4. Tage seines Krankenhausaufenthalts war Pat. leicht benommen und machte einen schwerkranken Eindruck. Er lag mit offenem Munde da, die Zunge war trocken und borkig belegt. Es bestand ein mittlerer Grad von Priapismus, dabei leichte Incontinentia urinae. Am nächsten Tage hatte sich der Priapismus zum höchsten Grade entwickelt, außerdem war das ganze Glied cyanotisch verfärbt, sowohl die Glans als auch die Corpora cavernosa, völlige Retentio urinae. Jetzt wurde auch beiderseits eine hochgradige Myosis festgestellt; die Lichtreaktion (konzentriertes Licht) war erhalten, die Reaktion auf Konvergenz war nicht zu prüfen. Die Röntgenuntersuchung ergab, daß der erste Dorsalwirbel deutlich verschmälert und aufgeheilt war. Die Lumbalpunktion ergab keine sichere Anomalie (Phase I: Opalescenz, Lymphocytose 12/3, Weichbrodt 0), WaR. im Liquor und im Blut negativ. Es hatte sich inzwischen eine hochgradige Cyanose auch an der Nase, den Wangen, der Stirn und den Mund- und Kinnpartien eingestellt, ebenso Cynose der Hände und Finger sowie der Füße und Zehen. Noch am gleichen Tage verfiel Pat. rapid und ging am Abend im Coma zugrunde.

Es handelte sich somit bei einem tuberkulös belasteten Mann, der vor 2 Jahren offenbar einen Lungentuberkuloseschub durchgemacht hatte, um einige Wochen vor dem Tode auftretende heftige reißenartige Schmerzen im Nacken und in den Armen, denen sich ein schneller Kräfteverfall anschloß. Von Tuberkulose und einem malignen Prozeß ließ sich bei der Untersuchung objektiv nichts nachweisen, für Lues lag kein Anhalt vor. Die Lokalisation der Schmerzen, die lokale Druckempfindlichkeit des untersten Teiles der Halswirbelsäule mit entsprechendem Stauchungsschmerz, die Abmagerung der Muskulatur im Ulnarisgebiet rechts ließ an einen komprimierenden Prozeß im Bereich der untersten Halswirbelsäule bzw. obersten Dorsalwirbelsäule denken. Das Röntgenbild bestätigte diesen Verdacht. Die bald einsetzende Myosis und der hochgradige Priapismus ließen sich mit dieser

Annahme einer Reizung des Cervicalmarks gut vereinigen. Das Blutbild war das einer mäßigen, nicht charakteristischen Anämie. Schließlich kam noch dazu eine schwere vasomotorische Störung im Penis, an den Extremitäten und im Gesicht. 6 Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus, ca. 2 Monate nach Auftreten der ersten Krankheitsbeschwerden trat unter leichter Fieberbewegung der Tod ein.

Die Diagnose lautete auf: Meningomyelitis cervicalis e causa ignota. Auf den Bence-Jonesschen Eiweißkörper wurde nicht untersucht, weil das klinische Bild mich an eine Myelomerkrankung nicht denken ließ.

Die Sektion ergab eine obsolete adhäsive Pleuritis beiderseits und eine geringe Spitzeninduration der rechten Seite, ein etwas schlaffes Herz, Cystitis und Pyelitis haemorrhagica. Der erste Dorsalwirbel war stark usuriert, ohne in den Wirbelkanal vorgedrängt zu sein. Enormer Priapismus. Ferner multiple Myelome in mehreren Körpern der Hals- und mittleren und unteren Dorsalwirbel, während der oberste Dorsalwirbel von den Myelomen hochgradig durchsetzt war; außerdem multiple Myelome in verschiedenen Rippen und im Sternum. Mikroskopisch wurde die makroskopische Diagnose auf Myelom bestätigt (Dr. Wohlwill). Das Rückenmark war makroskopisch nicht verändert, ebensowenig die Häute. Mikroskopisch wurde es untersucht von Herrn Dr. Wohlwill. Die Färbung wurde mit Ponceau vorgenommen, außerdem wurde mit Toluidinblau und nach Mann gefärbt; es fand sich keine nennenswerte Anomalie.

An der Hand des Sektionsergebnisses verstehen wir die Schmerzen im Nacken und in den oberen Extremitäten: die Zerstörung des ersten Dorsalwirbels war die anatomische Grundlage dafür; auch die Anämie und Kachexie war durch die multiple Myelomerkrankung erklärt, aber die akut entstandene Myosis und der Priapismus, der zuerst nach dem Katheterismus auftrat und dann in denkbar höchstem Grade bis zum Tode bestehen blieb und auch bei der Leiche unverändert fortbestand, fand durch den makroskopischen und mikroskopischen Befund am Rückenmark keine Erklärung. Beides sind ja bekanntlich Symptome, die bei einer Schädigung des obersten Dorsalmarks bzw. des unteren Halsmarks nicht selten vorkommen: okulopupilläre Symptome werden ja häufig bei einer Affektion des ersten Dorsalsegments beobachtet, und speziell Myosis und Verengerung der Lidspalten wird auf eine Schädigung der vom Hirnstamm durch das Halsmark absteigenden Pupillenbahnen bezogen. Ebenso ist ein häufiges Symptom einer akuten Erkrankung der Cervikalgegend die Erectio penis, sie wird von Kocher sowie Müller und Lerchenthal auf die Lähmung der entsprechenden Vasomotoren zurückgeführt. Auch Temperatursteigerung und Pulsbeschleunigung und sonstige vasomotorische Störungen werden bei der Läsion des Halsmarks beobachtet.

Ich erinnere hier an meine Ausführungen, die ich 1903 gemacht habe über eine lokalisierte Degeneration im Rückenmarksquerschnitt bei einem Fall von der ganzen Wirbelsäule durchsetzender Carcinom-erkrankung bei primärem Prostatacarcinom, und ferner über einen Fall von Myelodegeneratio carcinotoxaemica bei einem Fall von Carcinom-erkrankung der Wirbelkörper nach primärem Bronchialcarcinom. Im ersten dieser Fälle war der 2. Dorsalwirbel, der der Höhe der Querschnittserkrankung benachbart war, am stärksten erkrankt und im 2. Fall ließ sich dasselbe feststellen. Dies ist nun der 3. Fall, bei dem klinische Symptome in einer Rückenmarkshöhe auftreten, welche dem hochgradigst erkrankten Wirbelkörper entsprechen. In den beiden ersten Fällen war das Rückenmark mikroskopisch keineswegs intakt; in diesem Fall war es mikroskopisch nachweislich nicht affiziert. Wir sind also dadurch zu der Annahme gezwungen, daß wir es hier mit einer Toxinwirkung zu tun haben, die entweder zu einer mikroskopisch nachweisbaren Erkrankung des Rückenmarksquerschnitts nicht führte oder zu einer solchen zu führen keine Zeit gehabt hatte. Analogien für diese Annahme liegen in der Literatur vor. Aus Fällen von Schlesinger, Oppenheim, Hoppe, Bruns, Feinberg und von mir geht hervor, daß es bei allgemeiner und auch bei lokalisierter Carcinomatose und Sarkomatose zu bulbären Symptomen kommen kann, die nicht durch lokale Metastasen bedingt sind. Oppenheim, Hoppe und Feinberg kamen ebenso wie ich schon vor 10 Jahren zu der Annahme, daß Stoffwechselveränderungen seitens der malignen Tumoren verantwortlich zu machen seien für die Funktionsschädigung des Zentralnervensystems. Schon im Jahre 1900 hat Oppenheim die Ansicht geäußert, daß in manchen Fällen Hirnerscheinungen bei Carcinomatose als Ausdruck einer toxischen Erkrankung des Gehirns zu betrachten seien; er meinte damit jene Fälle, in denen auch die mikroskopische Untersuchung einen negativen Befund ergab. Es wäre somit nicht ohne Analogie, daß auch beim Rückenmark ähnliche Störungen eintreten könnten, denn was dem Hirn recht ist, muß dem Rückenmark billig sein. O. Foerster hat vor kurzem in seinem Vortrag über operierte Rückenmarks-Tumoren (Verhandl. der Ges. Deutscher Nervenärzte, Leipzig, September 1920) gesagt, daß ein komprimierender Rückenmarks-Tumor Fern-Symptome im Rückenmark hervorrufen kann, analog den Hirn-Tumoren; ich konnte in der Diskussion diese Beobachtung bestätigen. Hier scheint eine Analogie vorzuliegen.

Ich sagte schon, daß die Vertreter der pathologischen Anatomie das Myelom nicht zu den im streng pathologisch-anatomischen Sinne malignen Erkrankungen rechnen, während die Unheilbarkeit der Fälle sie zu den malignen stellen muß. Wenn wir nun in diesem Falle für das Myelom dieselbe Fähigkeit feststellen, toxisch auf benachbarte Partien

des Rückenmarks zu wirken, wie wir es bei Carcinomatose und Sarkomatose sehen, so ist dies ein Grund mehr, diese Erkrankung klinisch als eine maligne zu betrachten.

Literatur.

Benda, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 2042. — E. Fraenkel, Virchows Archiv. **216**, Heft 3. 1914. — Grawitz, Virchows Archiv. **76**. 1879. — Herxheimer, Zeitschr. f. klin. Medizin. **54**. 1904. — Kahler, Wien. med. Presse. 1889. — Lubarsch, Arb. Posen 1901, S. 38. — Marchand, Berl. klin. Wochenschr. 1886, S. 486. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919, III. Aufl. — Nonne, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 32. — Nonne, Mediz. Klinik. 1919, Nr. 38. — Norris, Fol. hämol. 7. 149. — Paltauf, Ergebn. Lubarsch-Ostertag. **3**. 1896. — Pappenheim, Arch. f. klin. Chir. **71**. — Pappenheim, Fol. hämol. IV. Suppl. 1907, S. 215. — Bustitzky, Zeitschr. f. Chirurgie. 1873. — M. B. Schmidt, Ergebn. 1902, S. 318. — Schur und Löwy, Zeitschr. f. klin. Medizin. **40**. 1900. — Sternberg, Verhandl. path. Gesellsch. 1903. — Zahn, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie. **22**. 1885.
