

VI. Aus der II. medizinischen Universitätsklinik in Berlin.  
(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Gerhardt.)

### Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphomen.

Von Dr. Ernst Becker, Assistenten der Klinik.

(Schluss aus No. 42.)

4. Als vierte Gruppe sind die Lymphome bei Syphilis anzuführen. Es kommen hier nicht die Lymphdrüenschwellungen im sekundären Stadium in Betracht, sondern die grösseren oder kleineren, mehr oder weniger multipel auftretenden Lymphdrüsentumore im dritten Stadium.

5. Ferner kommt hier in Betracht diejenige Erkrankung, welche man gewöhnlich als *Anaemia splenica infantum*, resp. nach v. Jaksch (6) als *Anaemia pseudoleucaemia infantum* bezeichnet. Das hervorstechendste Symptom dieser Erkrankung ist bekanntlich eine oft sehr hochgradige harte Schwellung der Milz, eine unbedeutende Schwellung der Leber und eine mehr oder weniger ausgeprägte Schwellung der verschiedensten Lymphdrüsen. Dabei besteht eine mehr oder minder ausgesprochene Anämie, eine Herabsetzung der Zahl der rothen Blutkörper, Auftreten von Megalo- und Normoblasten, ausserdem bisweilen hochgradige Leukozytose, Erscheinen von Myelozyten im Blut. Diese Erkrankung kann primär auftreten, meist ist jedoch eine andere Krankheit voraufgegangen, mindestens Rachitis. Manchmal tritt sie auf bei syphilitischen und tuberkulösen Kindern. Ueber die endgiltige Entstehung ist jedoch nichts bekannt. Sie verläuft wohl stets unter geringeren oder höheren Fieberbewegungen und endet entweder letal, oder, und zwar wohl in der Mehrzahl der Fälle, nach längerem Verlaufe mit Genesung.

Ein solcher Fall eigener Beobachtung, der zur Genesung kam, zeigte keine Herabsetzung der Zahl der rothen Blutkörper, regelmässig 4 500 000—5 000 000, einen Hämoglobingehalt zwischen 70—85 %, keine kernhaltigen rothen Blutkörper oder Poikilozyten, nur einmal ist das Auftreten von einigen Makrozyten beobachtet. Dagegen bestand eine ziemlich hochgradige Leukozytose, um 20 000. Das prozentuale Verhältniss der einzelnen Leukozytenarten war in der ersten Zeit der Erkrankung mit geringen Abweichungen folgendes: 80—85 % Polynukleäre, 15—10 % Lymphozyten, von denen fast der dritte Theil grössere und grosse Formen, 2—3 % Uebergangsformen, 1—2 % Eosinophile, ca. 1 % Myelozyten. Im weiteren Verlaufe der Krankheit verschob sich das Verhältniss zu Gunsten der Lymphozyten, welche bis zu 25 % erreichten, und es trat eine beträchtliche Eosinophilie auf, einmal wurden sogar 12 % gezählt. Bei der bestehenden Vermehrung der Zahl aller Leukozyten bestand also auch eine erhebliche absolute Vermehrung der Lymphozyten (ca. 5000 im Cubikmillimeter). Diese Lymphozytose wird wohl durch die Anwesenheit von Lymphdrüenschwellungen am Halse, in der Achsel und in den Leistenbeugen hinreichend erklärt, eine Erklärung der Eosinophilie kann jedoch nicht gegeben werden. Bemerkenswerth an diesem Fall war das schnelle Zurückgehen des Milztumors. Auf der Höhe der Erkrankung reichte die Milz bis zum Nabel, und nach einem weiteren Verlaufe von ca. sechs Wochen war sie so zurückgegangen, dass sie überhaupt nicht mehr palpabel war. Mit dem gleichzeitigen Abschwellen der Lymphdrüsentumoren änderte sich auch der Blutbefund insofern, als die absolute Zahl der Lymphozyten nachweislich wieder abnahm.

6. Schliesslich bleiben die Fälle von „eigentlicher Pseudo-leukämie“ übrig. Diese Fälle unterscheiden sich in pathologisch-anatomischer Beziehung in nichts von der lymphatischen Leukämie, d. h. es handelt sich hierbei um eine mehr oder weniger ausgebreitete diffuse Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, und zwar ist dieses lymphatische Gewebe nicht nur in den Lymphdrüsen, den Follikeln des Verdauungstraktus und der Milz vorhanden, sondern weit verbreitet im Körper in den parenchyma-

tösen Organen (Ribbert) (Walz) (7). Der Unterschied dieser Pseudoleukämiefälle von der lymphatischen Leukämie besteht einzig und allein im Blutbefund. Bei der Pseudoleukämie findet zwar eine relative und absolute Vermehrung der Lymphozyten statt, aber keine oder wenigstens keine auffallende Vermehrung der weissen Blutkörper überhaupt. Bei der lymphatischen Leukämie besteht dagegen eine hochgradige Lymphozytose.

Bei diesen Fällen von Pseudoleukämie hat man auch eine lymphatische, eine lienale und eine myelogene Form unterschieden, diese Bezeichnung geschieht indessen — dem Grundsatz: *a potiori fit denominatio* gemäss — nach der vorwiegenden Bethheiligung der betreffenden Organe. Ganz rein auf diese Organe beschränkte Erkrankungsfälle werden wohl kaum beobachtet sein, sondern man wird auch in dem einen oder andern Organ Erkrankungsheerde finden. So waren auch in dem kürzlich von Baumgarten (8) mitgetheilten Fall von „myelogener Pseudoleukämie“ Heerde in der Leber, der Milz in der Dura mater, und in anderen Fällen fanden sich ausser der Knochenmarkserkrankung Heerde in vielen Lymphdrüsen. Man wird hierdurch doch zu der Annahme gedrängt, dass in diesen Fällen die unbekannte Noxe von Anfang an das gesammte lymphatische Gewebe betrifft und zur Wucherung veranlasst, wobei allerdings dieses Gewebe in einzelnen bestimmten Organen oder Organsystemen vorwiegend betroffen sein kann. Im Gegensatz dazu fängt bei den Lymphomen der Prozess in einer Drüse oder Drüsengruppe an und schreitet von da auf die benachbarten Drüsen fort. Der Prozess bleibt hier ferner auf die Drüsen und die Milz beschränkt und kann höchstens nach langem Bestehen sich auch in anderen Organen etabliren.

Früher hat man gewiss auch zur Pseudoleukämie die Fälle von myelogener Leukämie gerechnet, bei welchen das Verhältniss der weissen Blutkörper zu den rothen eine bestimmte Zahl, etwa 1:50 noch nicht erreicht hatte. Nachdem jedoch Ehrlich gezeigt hat, dass es bei der myelogenen Leukämie nicht sowohl auf die Quantität der Leukozyten als vielmehr auf die Qualität derselben ankommt, werden diese Fälle nunmehr wohl durchweg von vornherein zur myelogenen Leukämie gezählt.

Mit der Aufstellung vorstehender sechs Gruppen ist meines Erachtens das pseudoleukämische Krankheitsbild erschöpft, in eine von ihnen wird sich jeder Fall einreihen lassen. Es fragt sich nun, ob die einzelnen Gruppen gut charakterisirten Krankheitsbildern entsprechen. Ohne Zweifel ist dies der Fall bei der Lymphosarkomatosis, den tuberkulösen undluetischen Lymphomen und auch bei der Anaemia splenica infantum. Weniger trifft dies zu bei den malignen Lymphomen Billroth's und der eigentlichen Pseudoleukämie. Was die erstere betrifft, so ist Billroth später selbst überzeugt gewesen, dass ein grosser Theil seiner als maligne Lymphome beschriebenen Fälle zu der erwähnten eigenthümlichen tuberkulösen Lymphombildung gehört, andere gehören wegen der Metastasen in den verschiedensten Organen wohl zur Lymphosarkomatosis oder zur eigentlichen Pseudoleukämie. Es ist deshalb der Begriff der malignen Lymphome von manchen Autoren überhaupt verworfen worden. Neuerdings hat jedoch vor allen Fischer (9) nachgewiesen, dass die malignen Lymphome doch als eine besondere Krankheit aufzufassen sind. Auch unser Fall spricht für eine solche Auffassung.

Zunächst kann hier Tuberkulose durch Fehlen der Tuberkelbazillen und den negativen Ausfall der Impfung sowie durch die Abwesenheit einer andern tuberkulösen Erkrankung, besonders der Lungen, ausgeschlossen werden. Für Lues liegt zweitens gar kein Anhaltspunkt vor. Gegen eine diffuse pseudoleukämische Erkrankung endlich spricht der gutartige Verlauf und das strenge Beschränktsein des Prozesses auf die Lymphdrüsen und die Milz. Die eingetretene Erweichung einer Drüse spricht nicht gegen die Annahme eines malignen Lymphoms. Denn es sind Fälle von Nekrose und Erweichung bei malignem Lymphom sicher beobachtet. So fand Ebstein in einem Falle von fieberhaft verlaufener Pseudoleukämie umfangreiche Nekrosen in den Mediastinaldrüsen, ohne dass er Tuberkulose nachweisen konnte. Westphal (10) fand in 2 von 21 Fällen verkäste Stellen, die nicht auf Tuberkulose beruhten. Auch die beiden Dietrich'schen (11) Fälle zeigten regressive Metamorphosen, wenn auch geringen Grades. Die Ursache dieser Nekrose ist wohl oft, wie schon Winiwarter erwähnt, eine Folge der therapeutischen Eingriffe, besonders der Arseninjektionen, in anderen Fällen tritt die Nekrose ohne nachweisbare Ursache auf. In unserm Fall kann man die angewandten

heissen Umschläge wohl für die Erweichung verantwortlich machen, eine Ursache für die später noch zweimal auftretenden plötzlichen Anschwellungen von Drüsen kann jedoch nicht angegeben werden.

Unser Fall zeigt also, dass es chronische multiple Lymphdrüsenanschwellungen giebt, welche nicht auf Tuberkulose oder Syphilis beruhen und welche von der Lymphosarkomatosis wie von der diffusen Pseudoleukämie in anatomischer und klinischer Beziehung verschieden sind.

Dagegen ist meines Erachtens die Bezeichnung der malignen und benignen Lymphome nicht gut gewählt. Die Angabe Billroth's, dass die benignen Lymphome fast immer solitär auftreten, ist nicht richtig; das beweist unser Fall, in welchem alle oberflächlich gelegenen Drüsen affizirt waren und der trotzdem einen ausgesprochen benignen Charakter zeigte. Wegen dieser enormen Ausbreitung des Prozesses steht unser Fall meines Wissens in der Litteratur einzig da. Aehnliche Fälle sind ja auch schon längst von Billroth selbst beschrieben, von dem ja auch der günstige Einfluss der Arsenotherapie hervorgehoben ist. Ich bin daher der Ansicht, dass man die Bezeichnung der „malignen Lymphome“ fallen lassen soll.

Von Türk (13) ist neuerdings für solche Fälle, welche eine Erkrankung des lymphatischen Apparates, besonders der Drüsen und der Milz darstellen, der Name „Lymphomatosis“ angewandt worden. Diese Bezeichnung ist meines Erachtens eine sehr glückliche, da durch sie einerseits nichts präjudizirt, andererseits das multiple der Erkrankung deutlich zum Ausdruck gebracht wird. Wir würden dann zunächst haben:

1. eine Lymphomatosis tuberculosa und
2. eine Lymphomatosis syphilitica.

Für die malignen Lymphome würde man, solange der (oder die) Infektionserreger — denn um eine Infektion wird es sich doch wohl auch hier handeln — nicht bekannt ist, etwa die Bezeichnung: Lymphomatosis hyperplastica simplex anwenden können,

Zu dieser Gruppe würde auch die Anaemia splenica infantum zu rechnen sein. Da diese Krankheit aber immerhin ein besonderes ganz wohl charakterisirtes Bild darstellt, könnte man sie als besondere Gruppe ohne Zwang davon abtrennen.

Bezüglich der Fälle von eigentlicher Pseudoleukämie ist es die Frage, ob sie von der lymphatischen Leukämie noch weiterhin zu trennen sind. Meines Erachtens ist eine solche Unterscheidung nicht mehr angängig. Dieselben Gründe, welche dazu geführt haben, dass man bei der myelogenen Leukämie die Bezeichnung „Leukämie“ nicht mehr von einem bestimmten Verhältniss der weissen Blutkörper zu den rothen abhängig macht, müssen auch hier maassgebend sein. Allerdings kann man hier die Diagnose nicht auf die Anwesenheit bestimmter charakteristischer Leukozytenarten beziehen, aber es sind doch die anatomischen Veränderungen bei diesen Fällen von Pseudoleukämie und der lymphatischen Leukämie genau dieselben, es giebt ferner Fälle, wo der Uebergang von Pseudoleukämie zur lymphatischen Leukämie sicher beobachtet ist, und schliesslich giebt es sowohl bei dieser Pseudoleukämie wie bei der lymphatischen Leukämie Fälle, welche vorwiegend entweder die Lymphdrüsen oder die Milz oder das Knochenmark ergriffen haben. Ich bin daher der Ansicht, dass diesen Fällen von Pseudoleukämie und der lymphatischen Leukämie derselbe Krankheitsprozess zu Grunde liegt und dass der Uebertritt einer geringeren oder grösseren Anzahl der Lymphozyten in das Blut ein sekundärer Vorgang ist, dessen Ursache vorläufig noch nicht erklärt werden kann. Wenn dem aber so ist, so muss man meines Erachtens auch die Bezeichnung der Pseudoleukämie aufgeben, und man würde zur Kennzeichnung des anatomischen Prozesses etwa annehmen eine Lymphomatosis diffusa, bei der man dann unterscheiden kann eine aleukämica et leukämica, ferner acuta et chronica, eventuell auch lienalis, adenoidea und myeloidea.

Ich komme daher zu dem Schlusse, dass die Bezeichnung Pseudoleukämie überhaupt zu streichen ist und dass dafür folgende Gruppen anzunehmen sind:

1. Lymphosarcomatosis.
2. Lymphomatosis tuberculosa.
3. Lymphomatosis syphilitica.
4. Lymphomatosis hyperplastica simplex mit der Unterabtheilung Anämia splenica infantum.
5. Lymphomatosis diffusa.

Eine besondere Berücksichtigung verdient noch der Blutbefund bei vorliegendem Fall. Die Untersuchung des frischen Blutpräparates ergab wie oben erwähnt, ausser einer etwas mangelhaften Geldrollenbildung keine Besonderheiten. Die Zahl der rothen Blutkörper schwankte zwischen 4 000 000 und 5 000 000. Die Zahl der Leukozyten betrug zwischen 7600 und 12 000. Der Hämoglobingehalt 70—80 %. Spezifisches Gewicht 1054. Im gefärbten Trockenpräparate zeigten die rothen Blutkörper ebenfalls keine Besonderheiten. Die Auszählung der Leukozytenarten ergab stets eine ganz erhebliche prozentuale Vermehrung der Lymphozyten, z. B. im Anfang der Behandlung 44 % polynukleäre Leukozyten, 17 % grosse, 34,9 % kleine Lymphozyten, 3 % eosinophile, 0,8 % mononukleäre, 0,3 % Mastzellen. Bei der zweiten Aufnahme wurden gezählt 56 % polynukleäre Leukozyten, 18 % grosse, 23 % kleine Lymphozyten, 0,5 % eosinophile, 2,5 % mononukleäre, einige Wochen später 50 % polynukleäre, 15 % grosse, 31 % kleine Lymphozyten, 2 % eosinophile, 1 % mononukleäre, 1 % Mastzellen. Kurz vor ihrer Entlassung wurden gezählt: 61 % polynukleäre, 9 % grosse, 25 % kleine Lymphozyten, 3 % eosinophile, 2 % mononukleäre. Es fand sich also stets eine ganz erhebliche relative Vermehrung der Lymphozyten, wobei besonders auffallend der hohe Prozentgehalt an grossen Lymphozyten war. Wenn man nun die einzelnen Prozentverhältnisse auf die absolute Zahl der Leukozyten verrechnete, so ergab sich, dass, wie es auch von vornherein wahrscheinlich war, dass, während die Zahl der polynukleären Leukozyten kaum der Norm gegenüber (ca. 4000) verändert war, die Zahl der Lymphozyten erheblich zugenommen hatte. Es bestand also auch eine absolute Vermehrung der Lymphozyten, und die leichte Zunahme der Zahl der Leukozyten überhaupt war lediglich auf eine Vermehrung der Lymphozyten zurückzuführen. Im grossen und ganzen konnte man mit dem Rückgange der Lymphdrüenschwellungen auch eine Verbesserung des Blutbefundes, d. h. eine Abnahme der Zahl der Lymphozyten constatiren, wie aus den angegebenen Zahlen ersichtlich ist.

Diese Lymphozytose giebt zu einigen Bemerkungen Veranlassung. In der neuesten Auflage des Nothnagel'schen Werkes sagt Pincus (14) in der Bearbeitung der Pseudoleukämie, dass diese relative Lymphozytenvermehrung das wichtigste klinische Kriterium der Pseudoleukämie sei. Einer solchen Auffassung kann ich mich nicht anschliessen. Die Vermehrung der Lymphozyten im Blute ist lediglich eine Folge der Hyperplasie der Lymphdrüsen, resp. des lymphatischen Gewebes. So sehen wir, dass im Typhus und bei den Morbilli eine erhebliche Lymphozytose eintritt, weil beide Krankheiten ohne Vermehrung der polynukleären Leukozyten einhergehen, dagegen eine Anschwellung der Lymphdrüsen machen. Ebenso macht die Lues im zweiten Stadium eine relative und absolute Lymphozytose. Ich habe ferner eine ganze Reihe von Patienten mit tuberkulösen Lymphdrüsen daraufhin untersucht und gefunden, dass fast in allen Fällen eine Vermehrung der Lymphozyten nachzuweisen ist. Ich bin auch davon überzeugt, dass die Lymphozytose bei kleinen Kindern, wie sie von Loos und Engel angegeben ist und wie ich nach eigenen Untersuchungen bestätigen kann, wenigstens zum Theil dadurch bedingt ist, dass viele Kinder an Drüenschwellungen, sei es am Halse, sei es im Mesenterium, sei es sonst wo, leiden. Bei der Scarlatina, welche bekanntlich mit einer erheblichen Leukozytose einhergeht, kann man constatiren, dass bei dem Vorhandensein einer erheblichen Diphtherie und damit einhergehenden Drüenschwellungen eine Vermehrung der Lymphozyten im Blute auftritt. Aus allen diesen Beobachtungen glaube ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass die Lymphozytose bei diesen Erkrankungen lediglich eine Folge der Lymphdrüenschwellung ist, dass man aber aus ihrem Vorhandensein auf die Art der Erkrankung keinen Rückschluss machen kann. Andererseits bin ich der Ansicht, dass die alte, oft angefeindete Lehre Virchow's, Drüenschwellung mache Leukozytose, in der beschriebenen modifizirten Form auch heute noch zu Recht besteht.

Litteratur. 1. Virchow, Onkologie II, S. 728 ff. — 2. Kundrat, Ueber Lympho-Sarcomatosis. Wiener klinische Wochenschrift 1893, No. 12 und 13. — 3. Billroth und Winiwarter, Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. — 4. Askanazy, Tuberkulöse Lymphome unter dem Bilde febriler Pseudoleukämie verlaufend. Ziegler's Beiträge 1888, Bd. III, S. 411. — 5. Ebstein, Das chronische Rückfallfieber. Berliner klinische Wochenschrift 1887, No. 31. — 6. v. Jaksch, Ueber Leukämie und Leukozytose im Kindesalter. Wiener klinische Wochenschrift 1889, No. 22/23. — 7. Walz, Ueber

die Beziehungen der lymphatischen Leukämie zum Knochenmark und zum retikulären Gewebe. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen 1899, Bd. II, 4. — 8. Baumgarten, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen 1899, Bd. II. — 9. Fischer, Ueber malignes Lymphom. Archiv für klinische Chirurgie 1897, Bd. LV. — 10. Westphal, Beitrag zur Kenntniss der Pseudoleukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1893, Bd. LI. — 11. Dietrich, Ueber die Beziehungen der malignen Lymphome zur Tuberkulose. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1896. — 12. Dreschfeld, Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphosarkomen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, S. 1177. — 13. Türk, Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose. Wiener klinische Wochenschrift 1899, No. 40. — 14. Pincus, Die Pseudoleukämie. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel Bd. VIII, Th. I, Heft 3.