

Aus dem Stefanie-Kinderspitale in Budapest.
(Direktor: Prof. Dr. J. v. Bókay).

Zur Frage der Röntgenbehandlung bei Leukämie.

Von Dr. Hermann Flesch, Sekundärarzt.

Die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen ist in der klinischen Praxis in verhältnismäßig kurzer Zeit zum allgemein geübten Verfahren geworden. Anfangs bestand in bezug auf den Wert dieser Therapie eine hochoptimistische Anschauung, die so weit ging, daß den Röntgenstrahlen von mancher Seite direkt eine heilende Wirkung auf den leukämischen Prozeß zugesprochen wurde. Die längere Beobachtung zahlreicher Fälle, deren genauere Betrachtung vom klinischen und hämatologischen Standpunkte versetzen uns jedoch heute bereits in die Lage, eine bessere Uebersicht zu gewinnen und die übertriebenen Hoffnungen auf ihren richtigen Wert zu reduzieren. Wir konnten es demnach erfahren, daß die Röntgenstrahlen das klinische und hämatologische Bild der Leukämie wohl in hohem Maße und wohlthätig zu beeinflussen vermögen, jedoch nicht zu heilen imstande sind. Ja, mit der Anhäufung der Fälle gewann die Erkenntnis Raum, daß selbst dieses Resultat nicht in jedem Falle von Leukämie zu gewärtigen sei. Welche Umstände jedoch dabei mitspielen, daß in einem Bruchteile der Fälle für eine Zeit ein den normalen Verhältnissen nahe kommender Zustand entsteht, während im andern wenig oder überhaupt nichts erreicht werden konnte, in manchen Fällen sogar, wenigstens dem Scheine nach, der Verlauf beschleunigt wurde, entzieht sich zurzeit noch der richtigen Beurteilung. Die Lösung dieser Frage und im Anschluß daran die Möglichkeit einer genaueren Indikationsstellung zur Behandlung der einzelnen Formen wird erst dann zu erhoffen sein, wenn unser Wissen in die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen auf den leukämischen Prozeß eingedrungen sein wird.

Es lag die Annahme nahe, daß es auf dem Wege der Tierexperimente gelingen könnte, eine Lösung dieser Frage zu finden. Doch darf das Resultat solcher Experimente — wie dies auch Arneth¹⁾ erörtert — vollinhaltlich auf den Menschen nicht übertragen werden. Während nämlich dort die Einwirkung auf normale Tiere erfolgt, haben wir es hier mit einer Beeinflussung des anatomisch und physiologisch bereits veränderten Organismus zu tun, woraus erklärlich ist, daß die Blutveränderungen Leukämischer unter dem Einflusse der Röntgenstrahlen in mancher Hinsicht von denen gesunder Tiere verschieden sind. Es sei bloß hervorgehoben, daß im Blute von Tieren laut Angaben Heinekes²⁾ sowie Helbers und Linser³⁾ in erster Reihe die Lymphocyten verschwanden, während bei Leukämischen vor allem andern eine Schädigung der Elemente mit neutrophilen Granulationen zu beobachten ist; und während in den später zu beschreibenden Experimenten Aubertins und Beaujards⁴⁾ als Folgeerscheinung der Bestrahlung eine Myelocytose obwaltet, liegt beim Menschen im Gegensatze hierzu das Verschwinden dieser Elemente vor.

Dazu tritt noch, daß selbst die Resultate der Tierexperimente nicht gleichförmig erscheinen. Bekanntlich versetzt Heineke die Hauptveränderung in die blutbildenden Organe, und nach seiner Meinung üben die Röntgenstrahlen eine elektive Wirkung auf das lymphoide Gewebe aus. Dem entgegengesetzt glauben Helber und Linser, daß die Strahlen in erster Linie die weißen Blutzellen des kreisenden Blutes schädigen und erklären diese Wirkung, gestützt auf weitere Untersuchungen,⁵⁾ durch die zufolge der Röntgenstrahlen entstehenden Leukotoxine. Sowohl sie als auch Heineke sowie Baermann und Linser⁶⁾, schließlich Milchner und Mosse⁷⁾ stimmen darin überein, daß die roten Blutzellen gegenüber den Röntgenstrahlen eine erhöhte Resistenz bekunden. Zu entgegengesetzten Resultaten gelangten in ihren Experimenten Aubertin und Beaujard. Im Blute der täglich bestrahlten Tiere trat anfangs polymorphkernige Leukocytose ein, die in eine ausgesprochene Myelocytose überging. Sodann nahm die Zahl der roten Blutzellen ab, und es zeigten sich an ihnen nicht zu verkennende Veränderungen: zu gleicher Zeit mit der Myelocytose meldeten sich Erythroblasten in hoher Anzahl. In einem späteren Zeitpunkte schloß sich der Myelocytose eine Leukopenie an. Das bestrahlte Knochenmark war gelbflechtig degeneriert, und granuläre Elemente waren darin nicht zu finden; der Rest des myeloiden Gewebes zeigte erhöhte Funktion, und auch in der Milz traten myeloide Veränderungen zutage.

Es darf uns daher nicht wundernehmen, wenn die Anschauungen der verschiedenen Autoren in bezug auf die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie verschiedenartig sind. Wie wir sahen, handelt es sich, abgesehen von der mancherseits betonten ätiologischen Schädigung, in der Hauptsache darum, ob die Röntgenstrahlen ausschließlich einen Zerfall der weißen Blutkörperchen bedingen oder ob nicht nebenbei eine Läsion der blutbildenden Organe mit konsekutiver Minderproduktion vorliegt. Die Veränderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge während der Röntgenbehandlung löst diese Frage noch nicht.

Man ging nämlich von der Annahme aus, daß, wenn ausschließlich erhöhter Zellenzerfall obwaltet, dementsprechend eine erhöhte Harnsäureausscheidung eintreten wird. Während jedoch in den Fällen Krauses⁸⁾ die Harnsäureausscheidung gleichzeitig mit der Verminderung der Leukocytenzahl bedeutend anstieg, konnte in sieben Fällen chronischer, myeloider Leukämie Königers⁹⁾ am Anfang der Behandlung eine vorübergehende Vermehrung, sodann mit eintretender Besserung im klinischen und hämatologischen Bilde eine stufenweise erfolgte Abnahme und schließlich normaler Wert der Harnsäureausscheidung beobachtet werden. Dem letztgenannten Autor zufolge käme darin die Verminderung des Kernzerfalls zum Ausdruck, und da gleichzeitig auch die Zahl der Zellen abnimmt, so ist die Anschauung nicht von der Hand zu weisen, daß auch die Neubildung von Zellen eine Verminderung erfuhr. Die Dauer der Besserung wäre daher nicht dem fortschreitenden Zerfall, sondern der verhinderten Neubildung der Zellen zuzuschreiben. Endlich bestand im Falle Lossens¹⁰⁾ von Anfang her ohne früheres Anwachsen eine zunehmende Verminderung der ausgeschiedenen

Harnsäure, worin zur Erklärung der Besserung ausschließlich eine Abnahme in der Zellenproduktion zum Ausdruck gelangt sei.

Bei der Erörterung der Ursachen dieser herabgesetzten Neubildung von Zellen handelt es sich nach Arneth¹⁾ nicht um einen Vernichtungsprozeß, sondern um einen Minderverbrauch, der mit der Dauer und Intensität der Bestrahlung immer bedeutender wird, bis schließlich eine hochgradige — wenn auch nicht vollkommene — Sanation des Blutes eintritt. Es ist also gerade das Gegenteil der Vernichtung der kreisenden Zellen oder der Schädigung der hämatopoetischen Organe wahrscheinlich und „eine Täuschung, anzunehmen, daß die Myelocyten deswegen aus dem leukämischen Blute verschwinden, weil sie den Röntgenstrahlen verfallen. Sie verschwinden im Gegenteil wohl nur deswegen aus dem Blute, weil der Reiz aus der Peripherie, d. h. der Verbrauch an Neutrophilen, Eosinophilen etc. im Blute successive sinkt und somit für sie die Ursache wegfällt, aus dem Marke in die Blutbahn auszutreten.“ Mit der vorschreitenden Besserung der roten und weißen Blutzellen wäre vielleicht auch die Beeinflussung des hypothetischen ätiologischen Moments verbunden.

Wir sehen daher, daß zur Entscheidung dieser Frage Argumente sowohl in dieser als auch in jener Richtung zur Verfügung stehen, die Bildung eines endgültigen Urteils ist jedoch derzeit noch nicht möglich. Ich halte es daher für nicht unzweckmäßig, die auf derartige Fälle sich beziehenden Beobachtungen, möglichst den ganzen Verlauf der Erkrankung schildernd, mit Einbezug des späteren Schicksals wiederzugeben. Nur auf diese Weise kann eine richtige Urteilsbildung in bezug auf den Wert des therapeutischen Verfahrens im einzelnen Falle ermöglicht werden, wobei es nicht ausgeschlossen ist, daß die vergleichende Betrachtung der einzelnen Angaben eventuell einen Einblick in die unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen sich abspielenden Veränderungen des leukämischen Prozesses gestattet.

Im Laufe des vergangenen Jahres konnten wir im Stefanie-Kinderspitale drei mit Röntgenstrahlen behandelte Fälle beobachten: es handelte sich einmal um eine myeloide, in zwei Fällen um lymphoide Leukämie. Während der fortgesetzten Krankenbeobachtung ergaben sich mehrere hervortretende Momente, deren kurze Schilderung der Zweck folgender Zeilen ist:

Fall 1. Im Septemberheft 1905 des Jahrbuchs für Kinderheilkunde berichtete ich über einen im Budapester Königl. Aerzterverein vorgestellten (6. Mai 1905) Kranken, einen Fall von myeloider Leukämie bei einem 13jährigen Knaben, bei welchem die Bestrahlung nach einer Gesamtdauer von 826 Minuten eine bedeutende Besserung im klinischen und hämatologischen Bilde zur Folge hatte. Der Milztumor ging bedeutend, beiläufig auf ein Drittel, zurück, die Diarrhöen schwanden, das Körpergewicht nahm zu, der allgemeine Kräftezustand war vollkommen befriedigend. Die Veränderung im Blutbefunde äußerte sich darin, daß an Stelle der anfangs beobachteten Zahlen, 2 870 000 rote, 230 000 weiße Blutzellen und 40% Hämoglobingehalt, zur Zeit der Krankenvorstellung 5 100 000 rote, 14 000 weiße Blutzellen und ein Hämoglobingehalt von 90% zu verzeichnen waren. Während ich vor der eingeleiteten Behandlung 59% neutrophil polymorphkernige Leukocyten, 3% Lymphocyten, 5% Eosinophile, 7% Basophile und 26% neutrophile Myelocyten und viele Erythroblasten fand, konnte ich gelegentlich der Krankenvorstellung folgenden Befund aufweisen: 72% neutrophile polymorphkernige Leukocyten, 13% Lymphocyten, 4% Eosinophile, 8% Basophile, 3% neutrophile Myelocyten; kernhaltige rote Blutzellen waren nicht mehr vorhanden. Obwohl die Veränderung im Blutbilde eine bedeutende war, so war dieses doch vom normalen Typus noch weit entfernt, und ich konnte nicht umhin, der Ueberzeugung Ausdruck zu verleihen, daß mit Rücksicht auf die noch immer erhöhte Zahl der neutrophilen Elemente und die noch immer — wenn auch in gelichteten Reihen — kreisenden, unreifen Markzellen und schließlich auf die ansehnliche Zahl der basophilen granulierten Zellen derzeit von einer Heilung bei weitem nicht gesprochen werden dürfte. Das bei dieser Gelegenheit Vorgebrachte betrachtete ich aus diesem Grunde bloß als vorläufige Mitteilung und versprach, einen nachträglichen Bericht über das fernere Schicksal des Kranken folgen zu lassen.

Als Nachtrag bei der Korrektur erwähnte ich, daß die Behandlung weiter geleitet würde, wobei die Expositionsdauer zweimal wöchentlich 20 Minuten betrug. Das subjektive Befinden war andauernd zufriedenstellend, die Gesichtsfarbe wurde immer besser, der Milztumor befand sich im langsamen Rückgange. Die häufig vorgenommenen Blutuntersuchungen ergaben mit dem klinischen Bilde übereinstimmende Resultate. Die Zählungswerte der Erythrocyten be-

1) Arneth, Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 38. — 2) Heineke, Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 48; 1904, No. 18. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1904, Bd. 14, S. 21. — 3) Helber und Linser, Münchener medizinische Wochenschrift 1905, S. 689. — 4) Aubertin et Beaujard, Arch. gén. de méd., 26. Juli 1904 u. 7. März 1905. Soc. de Biolog., 28. Januar 1905 und 4. Februar 1905. — 5) Helber und Linser, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1905, S. 143. — 6) Baermann und Linser, Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 23. — 7) Milchner und Mosse, Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 29. — 8) Krause, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1905, S. 135. — 9) Königer, Münchener medizinische Wochenschrift 1905, S. 2298. — 10) Lossen, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1905, S. 175.

wegen sich ständig über fünf Millionen, die Zahl der Leukocyten sank stufenweise bis zehntausend, der Hämoglobingehalt schwankte um 95%. Ebenso das histologische Bild: es fanden sich 63–67% neutrophile polymorphkernige Zellen, während die neutrophilen Myelocyten aus dem Blute vollkommen verschwanden; auffallend höher stieg immer die Zahl der Eosinophilen (bis 13%), basophile Zellen fanden sich 2–6%, Lymphocyten 25–18%. An den roten Blutzellen konnte keinerlei pathologischer Befund erhoben werden.

So stand es mit dem klinischen und hämatologischen Bilde bis zum Anfange des Juli, zu welcher Zeit die Blutuntersuchung zum letzten Male vorgenommen wurde. Seither fiel ein überraschendes Wachstum der Milz auf, und am 17. Juli wurde das Kind mit den Symptomen eines Kollapses ins Spital überführt, wo der Exitus nach wenigen Minuten erfolgte. Es blieb keine Zeit zur Blutkörperchenzählung, wir fertigten bloß Deckglaspräparate an, deren Untersuchung ein überraschendes Resultat zutage förderte. Die Präparate wurden zum Teil auf der Kupferplatte, zum Teil in einer Mischung von Alkohol und Aether aa oder mit der Färbung fixiert. Dementsprechend kam das Ehrlichsche Triazid, die Romanowskysche, bzw. Jennersche Färbung in Anwendung.

Aus diesen Präparaten war ersichtlich, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen zu enormer Höhe anstieg, ihr Verhältnis zu den roten betrug 1:2–1:1.5. Die roten Blutzellen zeigten hochgradige Poikilocytose, Polychromatophilie, hier und da war ein Mikroblast sichtbar. Das Auffallendste jedoch ergab sich im Bilde der weißen Blutzellen: an Stelle der bisher beobachteten zahlreichen neutrophilen Elemente sah man fast ausschließlich Zellformen, die zweifellos als große Lymphocyten, richtiger gesagt, lymphoide Zellen aufgefaßt werden mußten. Letztere kamen am schönsten durch das Jennersche Färbungsverfahren zur Erscheinung, während ihr Bild bei der Triazidfärbung im allgemeinen kein instruktives war; Granulationen fanden wir auch bei der Triazidfärbung nicht. Es ließ sich feststellen, daß die Zellen an Größe die roten Blutkörperchen übertrafen, und zwar war der eine Teil 1,5–2 mal, der andere 4–6 mal so groß. Sowohl in den größeren, als auch in den kleineren Zellen, insbesondere in letzteren, sah man einen chromatinarmen, runden, mit feinem Netzwerk versehenen und den größten Teil der Zelle ausfüllenden Kern. Das Protoplasma war dunkelblau gefärbt und bildete einen dünnen Saum um den blasser Kern. Granulationen boten dieselben nicht. Stellenweise fanden sich bloß Fragmente solcher Zellen. Einzelne Vertreter zeigten Kernteilung. Außer diesen Zellen sah man kaum andere Elemente und nach reichlicher Zählung konnten die Lymphocyten zu 95% bestimmt werden, worunter 38% große (das Vierfache einer roten Blutzelle) und 57% mittelgroße und kleine Formen. Außerdem fanden wir 0,5% polymorphkernige Neutrophile, 1% neutrophile Myelocyten, 0,5% polymorphkernige Eosinophile, 3% eosinophile Myelocyten und außerordentlich selten eine basophile Zelle.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Dr. K. Preisich):

Leukaemia. Myodegener. cordis. Das Gewicht der Milz beträgt 2200 g. Die Kapsel, stellenweise verdickt, ist mit dem Peritoneum parietale und mit der Magenwand bindegewebig verwachsen. Dimensionen: 28×17×13 cm. Die Schnittfläche ist himbeergeléeartig. Die Substanz weich. Gewicht der Leber 2000 g. Querer Durchmesser 26 cm, Breite 20 cm, Dicke 9 cm. Die Schnittfläche bräunlich-grau, die Substanz brüchig. Die Follikel sind im ganzen Darmtrakte stecknadelkopf groß, grau erhaben. Die Peyerschen Plaques werden durch das Aneinanderreihen solcher Knötchen in panzerartige Gebilde verwandelt. Mesenterialdrüsen bohnen groß, teilweise weich, graurot, teilweise verkalkt. Die Drüsen der Inguinalgegend sind mandel- bis haselnuß groß, himbeerrot, weich. Knochenmark grau-himbeerrot. Die histologische Untersuchung konnte äußerer Gründe halber bloß auf die Milz und die Leber ausgedehnt werden. Das Parenchym beider Organe war mit lymphoiden Zellen strotzend gefüllt.

Fall 2. Adalbert H., 4 Jahre alt. Die Mutter stellte uns das Kind am 11. September 1905 mit der Klage vor, daß ihr seit einer Woche die Mattigkeit ihres Kleinen auffällt. Seit dieser Zeit besteht periodisch Fieber und am Halse sowie in der Leistengegend Anschwellung der Drüsen.

Gut entwickelter Knabe. Hautfarbe und Schleimhäute blaßgelb. Am Hals, unterhalb des Kiefers, vor und hinter den Kopfnickern haselnuß- bis nußgroße, mit normalem Integument bedeckte, feste, nicht schmerzhaft Drüsen, die um den Hals herum einen dicken Kragen bilden. Gleichfalls ansehnliche Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen sowie in den Leistengegenden. Stöhnendes Atmen. Negativer Brustbefund. Zweifingergroße Leber, vierfingergroße, feste Milz von glatter Oberfläche und scharfem Rand. Fieberfrei.

Blutbefund am 13. September:

Zahl der roten Blutkörperchen . . .	3 000 000
Zahl der weißen Blutkörperchen . . .	380 000
Hämoglobingehalt . . .	50%
Lymphoide Zellen (große Lymphocyten) . . .	81%
Kleine Lymphocyten . . .	16,5%
Polymorphkernige Neutrophile . . .	1,5%
Neutrophile Myelocyten . . .	0,3%
Polymorphkernige Eosinophile . . .	0,6%
Basophile Zellen . . .	—

Einige Poikilocyten, spärliche Normoblasten.

Wir leiteten die Röntgenbestrahlung ein (Dr. Ignaz Póteri) und bestrahlten abwechselnd Milz und Drüsen zusammen fünfmal durch 61 Minuten bei 9–10 Ampère und 120 Volt. Die Behandlung mußte ambulant vorgenommen werden, da die Mutter sich der Spitalaufnahme widersetzte.

Am 18. September wird das Kind in bedeutend verschlimmerten Zustände ins Spital gebracht. Ausgebreitete Blutungen bis zu Talergröße an beiden Unterarmen, an den hinteren Flächen der Oberschenkel und am Gesicht. Spuren einer vorhergegangenen Epistaxis. Zahnfleischblutungen. Drüsen vergrößert, Milz etwas kleiner als früher, Leber kaum zu fühlen. Puls leicht unterdrückbar, 146. Bewußtlosigkeit, Apathie. Kein Fieber. Exzitantien ohne Erfolg. Am 19. September Exitus.

Blutuntersuchung vom 18. September:

Zahl der roten Blutkörperchen . . .	2 520 000
Zahl der weißen Blutkörperchen . . .	780 000
Hämoglobingehalt . . .	45%
Lymphoide Zellen . . .	92%
Kleine Lymphocyten . . .	6%
Polymorphkernige Neutrophile . . .	1%
Neutrophile Myelocyten . . .	0,4%
Polymorphkernige Eosinophile . . .	0,3%
Basophile Zellen . . .	0,3%

Im histologischen Bilde sonst keine Veränderung.

Am Sezientische bot sich das typische Bild der akuten lymphoiden Leukämie mit ausgebreiteten Blutungen dar. Im Strichpräparate des Knochenmarkes sah man fast ausschließlich mittelgroße und wenige große lymphoide Zellen; granulierten Elemente waren kaum zu finden, hier und da zeigte sich ein neutrophiler Myelocyt, selten eine polymorphkernige neutrophile Zelle, vereinzelt ein eosinophiler Myelocyt. Spärliche rote Blutzellen, in der Regel kernlos, die kernhaltigen zum großen Teile Megaloblasten.

Fall 3. Ludwig H., sechs Jahre alt. Aufgenommen am 24. November 1905. Seit zwei Wochen entwickeln sich aus unbekannter Ursache Geschwülste am Halse.

Mäßig entwickelt und genährt. Skelett normal. Haut fahlblau. Am Bauche und an den Oberschenkeln sowie am Zahnfleische kleine, punktförmige Blutungen.

An beiden Seiten des Halses haselnuß- bis apfelgroße, feste, frei bewegliche, nicht empfindliche Drüsenpakete, die, ausgehend von den beiderseitigen Parotisgegenden, die retromaxillären, Höhlen ausfüllen und sich an beiden, insbesondere den hinteren Rändern der Kopfnicker nach unten ausdehnen. Die Drüsen der Achselhöhle und der Inguinalgegend sind beiderseits haselnuß groß, links vorn, in der Mitte des Brustbeins, in der Höhe der zweiten Rippe beginnende Dämpfung in der Breite eines Zwischenrippenraumes und nach links bis zwei Querfinger über den linken Sternalraum reichend. Sonst normaler Befund der Brustorgane.

Die Leber überragt den Rippenbogen um gute zwei Finger. Vierfingergröße, harte Milz.

Blutuntersuchung: 3 500 000 rote, 150 000 weiße Blutzellen, 62% Hämoglobingehalt. Das histologische Bild ergibt den in nachstehender Tabelle folgenden und der akuten lymphoiden Leukämie entsprechenden Befund.

24. bis 30. November. Fünfmalige Exposition der Drüsen und der Milz durch zehn Minuten.

30. November. Blutuntersuchung: Zahl der roten Blutkörperchen 2 900 000, der weißen 44 000. Hämoglobingehalt 55%.

30. November bis 7. Dezember. Dreimalige Exposition, zehn Minuten lang. Blutungen ausgedehnter. Zeitweise subfebrile Temperaturen (37,6–37,8° C). Gutes Allgemeinbefinden.

7. Dezember. Bei der Blutuntersuchung finden wir 2 060 000 rote, 10 500 weiße Blutzellen und einen Hämoglobingehalt von 50%. Die Röntgenbehandlung wird eingestellt.

Am 9. Dezember wird das Kind der weiteren Spitalbehandlung zufolge mütterlichem Wunsche entzogen und starb — wie wir brieflich erfahren — am 19. Dezember.

Die folgende Tabelle zeigt die Resultate der periodisch vorgenommenen Blutuntersuchungen:

Tag der Untersuchung	Zahl der Erythrocyten im Kubikmillimeter	Zahl der Leukocyten im Kubikmillimeter	Verhältnis der roten und weißen Blutzellen	Hämoglobingehalt	Neutrophil. polymorphkernig	Neutrophil. Myelocyten	Eosinophile Zellen	Basophile Zellen	Große Lymphocyten	Kleine und mittelgroße Lymphocyten	Große mononukl. Zellen	Bild der roten Blutkörperchen
					in Prozentzahlen							
24. XI.	3 500 000	150 000	23,3:1	62%	4	0,5	1	—	23	71	0,3	Fast normal Spärliche Normoblasten.
30. XI.	2 900 000	44 000	65,9:1	55%	4	1	1	—	27	66	0,8	Unverändert.
7. XII.	2 060 000	10 500	196,1:1	50%	4	1	1	—	61	32	2	Normal.

Bei der Uebersicht unserer Fälle müssen wir längere Zeit beim ersten verweilen, der zweifellos ein Beispiel für den Uebergang einer myeloiden in eine lymphoide Leukämie abgibt. Das Vorkommen eines solchen Falles, ja überhaupt seine Existenz ist in erster Reihe von eminent wichtigem, theoretischem Werte. Es ist wohl mehrfach beobachtet worden, daß eine akute lymphoide Leukämie im Anschlusse an einen schweren anämischen Zustand entstand (Litten, Waldstein, Gottlieb, Körmöczi) oder sich zu einer Pseudoleukämie gesellte (Mosler, Senator, Martin und Mathewson), und zwar einige Tage vor dem Tode: einen Uebergang von myeloider Leukämie in eine lymphoide finden wir jedoch bloß bei v. d. Wey¹⁾ und Türk²⁾ verzeichnet.

Der erstere berichtete im Jahre 1896 über eine chronische myeloide Leukämie, bei der die anfangs Juni vorgenommene Blutuntersuchung 66,5% Myelocyten und 33,5% polymorphkernige Neutrophile ergab. Einen Monat später trat nebst wiederholter Epistaxis Gewichtsabnahme, eine Verminderung des Hämoglobingehalts und der Zahl der roten Blutkörperchen bei Vermehrung der Leukocytenzahl auf, und im Blute fanden sich 89,8% einkernige, granulationslose Zellen (Lymphocyten) und 10,2% polymorphkernige Neutrophile, während gegen Ende August und anfangs September das Verhältnis der einkernigen, nichtgranulierten Zellen bereits 96,3% betrug. Der Kranke verschied am 18. September. Der Beschreibung nach unterschieden sich die im August aufgetretenen einkernigen, granulationslosen Zellen nur insofern von den normalen kleinen Lymphocyten, als sie etwas größer waren und keine so intensive Kernfärbung darboten. Sonst entsprachen sie vollkommen den Lymphocyten, und v. d. Wey betrachtet seinen Fall als einen Uebergang in Lymphämie. Da dieser Blutbefund mit der Vergrößerung der Lymphdrüsen zusammenfiel und da andererseits die Untersuchung der Lymphdrüsen, der Milz, der Leber, des Darmes, des Knochenmarkes, der Nieren zutage förderte, daß die weißen Blutzellen in diesen Organen den großen Lymphocyten entsprachen, ist es wahrscheinlich, daß sich die Lymphocyten nicht nur in den Lymphdrüsen, sondern auch in vielen anderen Organen entwickelten.

Türk berichtete auf dem Wiesbadener Kongreß vom Jahre 1905 über einen mit Arsen behandelten Fall von myeloider Leukämie, bei der sich der Milztumor im Laufe eines halben Jahres zurückentwickelte, die Knochenschmerzen schwanden und die Leukocytenzahl von 370 000 auf 6000, ja 3000 sank, wobei auch im histologischen Bilde eine derartige Veränderung eintrat, daß der Blutbefund durchaus nicht mehr zur Diagnose der myeloiden Leukämie berechnete. Plötzlich jedoch schwellen die Drüsen der rechten Achselhöhle, sodann des Halses an, es traten heftige Schmerzen im Bauch auf, der lymphoiden Wucherung der retroperitonealen und mesenterialen Drüsen entsprechend. Zu gleicher Zeit stieg die Leukocytenzahl auf 52 000, und unter ihnen fanden sich in hoher Anzahl unreife, granulationslose Elemente, wie man sie bei akuter Lymphämie zu sehen pflegt. Als bald (spontan oder infolge der mittlerweile aufgetretenen lobulären Pneumonie) war ein rapides Sinken der Leukocytenzahl bis 700—900 im Cubikzentimeter zu verzeichnen, worunter etwa 90% lymphoide Zellen und kaum mehr als 5% granulierten. Gleichzeitig nahm die Zahl der Leukocyten ab, es kam eine überraschend zunehmende Anämie zur Entwicklung, wahrscheinlich infolge lymphoider Veränderung des Knochenmarkes. Die Sektion bot das typische Bild der lymphoiden Leukämie dar. Im Wege der Arsenbehandlung gelang es somit, die Proliferation des myeloiden Gewebes zu unterdrücken, an dessen Stelle entwickelte sich jedoch eine akute lymphoide Wucherung, die rasch zum Tode führte.

Der von mir beschriebene Fall weist mit dem Türks mehrfache Ähnlichkeiten auf, nur traten hier an Stelle des Arsens die Röntgenstrahlen. Auch hier war innerhalb weniger Monate eine hochgradige Besserung im klinischen und hämato-

logischen Bilde zu verzeichnen, als plötzlich das ganze Blutbild in ein der akuten lymphoiden Leukämie entsprechendes überging und eine Ueberflutung des Blutes mit unreifen, granulationslosen lymphoiden Zellen evident wurde. Es gereicht mir zum größten Leidwesen, daß mich äußere Umstände daran verhinderten, den interessantesten Teil dieses Vorganges, den stufenweisen Uebergang der myeloiden in die lymphoide Leukämie zu verfolgen. Auch in diesem Falle konnten wir eine akute Schwellung — etwas geringer als die bei Türk — der Lymphdrüsen beobachten, und auch die histologische Untersuchung zeigte diffuse Infiltration der Leber und Milz mit lymphoiden Zellen.

Die Möglichkeit eines Ueberganges von myeloider in lymphoide Leukämie gehört zu den umstrittenen Fragen der Hämatologie. Bekanntlich vertreten Ehrlich-Lazarus und ihre Schüler, welche das myeloide und lymphoide System scharf trennen, eher den negativen Standpunkt. Ich zitiere bloß Lazarus³⁾

„Die beiden Arten der Leukämie, die lymphatische und die myeloide Leukämie sind so wesentlich voneinander unterschieden, daß eine engere Verwandtschaft zwischen ihnen beiden fast als unwahrscheinlich bezeichnet werden kann; beide Krankheitsgruppen haben wohl so viel und so wenig miteinander gemein wie etwa der Typhus abdominalis und der Typhus exanthemicus.“

Sodann äußert er sich dahin, daß sich die Frage, ob eine myeloide Leukämie in eine lymphoide übergehen kann, zurzeit noch der endgültigen Beurteilung entzieht; ein solcher Uebergang wird von mehreren Seiten behauptet, konnte aber durch genaue morphologische Analyse bisher nicht bewiesen werden. So steht im Falle v. d. Wey's der Annahme nichts im Wege, daß die granulationslosen, einkernigen Zellen im Relationswerte von 96,3% gänzlich oder teilweise als gewöhnliche große mononukleäre Leukocyten (Nägelsche Myeloblasten) betrachtet werden können. Es besteht die Möglichkeit — so meint er —, daß sich in diesem Falle ein Prozeß abspielte, den man bei schweren Anämien mitunter beobachtet, daß nämlich infolge des Marasmus die Granulationen verschwanden.

Den entgegengesetzten Standpunkt vertritt ein großer Teil der Hämatologen. So behauptet A. Fränkel⁴⁾ schon im Jahre 1895, daß ein Uebergang nicht nur möglich, sondern wahrscheinlich ist. Fränkels Meinung wurde von Ehrlich und Lazarus mit vielen Argumenten zu bekämpfen versucht. Sodann akzeptiert auch Wolff die obige Möglichkeit, und auch über die Meinung Türks können wir nach seinem Fall nicht im Zweifel sein. Pappenheim, der über die Genese der Blutzellen so ausgebreitete Untersuchungen pflegt, der aber zufolge seiner Vortragsweise zu den am schwersten verständlichen Autoren gehört, stellt diesen Uebergang an einer Stelle⁵⁾ in Abrede, während er sich anderswo⁶⁾ folgendermaßen äußert:

„Schläft der lymphometaplastische Reiz ganz ein, restiert nur der lymphohyperplastische, so geht eine eventuell bestehende gemischtzellige leukämische Wucherung in lymphadenoide Wucherung über. Es resultiert lediglich Lympholeukämie.“

Wie nun auch die verschiedenen Ansichten lauten mögen, so scheint mir die Frage nach den beobachteten Fällen endgültig entschieden. Wir müssen es als über jeden Zweifel erhaben erachten, daß der Uebergang von myeloider in lymphoide Leukämie zustande kommen kann. Eine Diskussion kann sich meiner Ansicht nach bloß über die Erklärung des Prozesses entwickeln, wobei jedermann von der Anschauung ausgehen wird, die er in bezug auf die Entwicklung der weißen Blutkörperchen und deren genetischen Zusammenhang vertritt. Es ist zur Genüge bekannt, wie vielfach verschieden die bezüglichlichen Anschauungen sind. Es liegt nicht in meiner Absicht, mich darüber auszubringen, ich will bloß diejenige hervorheben, die meiner Meinung nach zwanglos zur Erklärung des Beobachteten angenommen werden kann. Ich gehe dabei von der durch Grawitz, Pappenheim, Türk etc. mit verschiedenen Modifikationen vertretenen Anschauung aus, daß sämtlichen zelligen Elementen des Blutes eine einkernige, granulationslose, lymphoide Stammzelle zugrunde liegt. Nach Türk⁵⁾ findet

1) Lazarus, Die myeloide Leukämie S. 111. (Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie). — 2) Fränkel, Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, S. 667. — 3) Fol. Haematol. 1904, S. 194. — 4) Ibidem 1905, S. 294. — 5) Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie 1904, S. 398.

1) v. d. Wey, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1896, Bd. 57, S. 287. — 2) Türk, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1905, S. 168.

man im frühen embryonalen Leben bloß diese Zellen auf. Später stammen aus dem Mesenchym zwei Systeme, die einen gesonderten Entwicklungsgang verfolgen: das lymphoide und myeloide System. Ersteres produziert die Lymphocyten, aus letzterem differenzieren sich alle granulierten Elemente. Wenn wir es sodann akzeptieren, daß bei allen Formen der Leukämie das Knochenmark der Sitz der Krankheit ist, so vermag man sich leicht vorzustellen, daß durch die Einwirkung verschiedener Umstände (des Arsens bei Türk, der Röntgenstrahlen in meinem Falle und bei Wey ohne sichtbaren Grund) die produzierende, differenzierende Fähigkeit des myeloiden Gewebes erlahmt, doch unter dem weiteren Einflusse des unbekannten pathologischen Reizes eine Proliferation und Ueberproduktion des in seiner Funktion jedenfalls einfacheren lymphoiden Gewebes eintritt. Es mag der Fall sein, daß schon dies allein den Tod des Individuums nach sich zieht wie bei unserem Kranken, es ist aber auch möglich, daß der Kranke dieses Stadium überlebt und die Erlahmung sich auch in der Funktion des lymphoiden Systemes offenbaren wird, wie dies bei Türk ersichtlich, und die enorme Leukocytenzahl auf einen minimalen Grad sinkt. Diese Insuffizienz in der Funktion ist sogar im Gebiete des erythropoëtischen Vorganges zu erkennen, wie sich dies auch im Falle Türks zeigt, in welchem also eine totale Insuffizienz der hämatopoëtischen Organe eingetreten ist.

Nach dem Vorherstehenden fragt es sich nun weiter, worin die Ursache der Erlahmung der hämatopoëtischen Organe zu suchen sei. Nichts steht mir ferner, als behaupten zu wollen, daß nur den Röntgenstrahlen, bzw. im Falle Türks dem Arsen diese Rolle zukomme; ich will bloß auf die Worte Türks hindeuten: „Ich werde mich hüten davor, irgendwann noch einmal eine Dauerbehandlung auch in sehr günstig erscheinenden Fällen zu versuchen.“

Die beiden andern Fälle beziehen sich auf akute lymphoide Leukämien. Im zweiten Falle war nichts von einer gutartigen Beeinflussung vorhanden; im dritten Falle sank wohl die Leukocytenzahl binnen kurzer Zeit auf das Normale, doch dieser Vorgang wurde einerseits von gleichzeitiger Verminderung auch der roten Blutkörperchen begleitet, weshalb die Bestrahlung eingestellt wurde, andererseits blieb — wie dies bei lymphoider Leukämie eine allgemeine Erfahrung bildet — die relative Zahl der lymphoiden Zellen auf gleicher Höhe. Wir registrieren es daher, daß wir — ähnlich anderen — bei lymphoider Leukämie durch die Röntgenbestrahlung kein günstiges Resultat erzielen konnten.

Ich bin wohl weit entfernt davon, nach alledem den Wert der Röntgenbehandlung bei Leukämie gänzlich in Abrede zu stellen, da es unzweifelhaft ist, daß wir auf diesem Wege bei myeloider Leukämie eine wenn auch vorübergehende, wohlthätige Beeinflussung des Prozesses erreichen können und instande sind, das Leiden für den Kranken erträglicher zu gestalten. Zu weitgehende Hoffnungen dürfen jedoch damit nicht verbunden werden: mehr, als eine vorübergehende Besserung ist wohl kaum zu erreichen, bei lymphoider Leukämie selbst diese kaum. Worin die Fruchtlosigkeit der Behandlung bei der letzteren Art ihre Ursache hat, ist derzeit unbekannt. Diese Unkenntnis allein deutet schon darauf hin, wie wenig wir bisher in die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen bei Leukämie einzudringen vermochten. Das Zusammenwirken vieler Erfahrungstatsachen wird notwendig sein, um das entscheidende Wort in dieser Frage zu sprechen, denn daß eine Dauerbestrahlung in manchem Falle zur Insuffizienz der hämatopoëtischen Organe führen kann, ist nach unseren Erwägungen mehr als wahrscheinlich.