

IX.

Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie.

Von
Dr. A. Pappenheim.

Theil I.

Das genealogische System der Leukoocyten.

Wie bekannt, beruht das illustre Lehrgebäude Ehrlich's, das er in dem gemeinschaftlich mit seinen Schülern Lazarus und Pincus veröffentlichten Werke „Die Anämie“ stabilirt hat, auf der principiellen, durch die Arbeiten Kurloff's veranlassten Trennung zwischen den Zellen der Lymphdrüsenengruppe und des gesammten lymphatischen Apparates einerseits (Lymphocyten) und den Zellen des Myeloidgewebes (Leukoocyten) andererseits¹⁾. Diese Lehre zieht sich wie ein rother Faden durch die Theorie der Leukoocytenbildung und beherrscht auch die vertretenen Vorstellungen über das Wesen der verschiedenen Leukämien.

Dem gegenüber bin ich auf Grund fortgesetzter eingehender mikroskopischer Studien über die Cytogenese der Leukoocyten sowie Beobachtungen über das Verhalten des Blutes und der hämatopoetischen Gewebe bei Leukämie zu Resultaten gelangt, welche bei Bestätigung der meisten sonstigen von Ehrlich aufgestellten Punkte, im Princip doch zu einem abweichenden Ergebnisse geführt haben. Da ich der Ansicht bin, dass die Wissenschaft nicht zum wenigsten auch durch den Streit gut begründeter Meinungen gefördert werden kann, möchte ich das Wesentlichste dieser Anschauungen hier kurz zusammenfassen.

1) Die bei einer localen Infection (Eiterung) auftretenden Drüsenumoren (Lymphadenitiden) sind also nicht die Ursache der localen Eiterung bezw. der Vermehrung der farblosen Zellen im Blute, sondern, da diese aus polymorphkernigen Leukoocyten nicht aus Lymphocyten bestehen, muss das Knochenmark dafür verantwortlich gemacht werden, welches in Folge des Eiterung auslösenden Stoffes bezw. in Folge Resorption von Eiterungstoxinen in gleicher Weise gereizt ist, wie die Drüsen (Osteomyelitis). Ein mit einer Allgemeininfektion (Sepsis) einhergehender infectiöser Milztumor ist nicht Ursache der secundären infectiösen Leukoocytose, sondern ebenfalls das Knochenmark, welches in eine der Splentis analoge Reizung versetzt ist.

In erster Linie bestimmte mich das normale und constante Vorkommen von Lymphocyten im Knochenmark dazu, der Farbenanalyse die ihr von Ehrlich zugesprochene Bedeutung für histogenetische Rekonnostrirung der Leukoocyten abzuerkennen. Dazu kam, dass man auch sogenannte Myelocyten unter Umständen, z. B. besonders in gewissen pathologischen Fällen, wie Scharlach, Typhus, Carcinom²⁾, in Milz und Lymphknoten findet, und dass die sogenannten mononucleären Leukoocyten normaler Weise stets gemeinschaftlich mit grossen Lymphocyten zusammen in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden.

Ich kam somit zu dem Ergebniss, in den verschiedenen Leukoocytenformen nur verschiedene morphologische Begriffe ohne histogenetischen Index zu erblicken, und stelle den Satz auf, dass jede farblose Zelle des Blutes zum Mindesten myelogenen Ursprungs sein könne.

Meine Untersuchungen am embryonalen Mark und Knochenmark niedriger Wirbelthiere führten mich dann dazu, eine gemeinsame Urform aller Blutzellen anzunehmen (Hämatogonem), und dieselben in den ungranulirten, sogenannten grossen Lymphocyten der hämatopoetischen Organe zu sehen³⁾, jedes Ineinanderüberreifen aber einer Leukoocytenform in eine andere innerhalb des normalen Blutes selbst abzulehnen. Die bestehende conventionelle Nomenclatur würde demnach allerdings auf Grund der neueren Ergebnisse nicht mehr völlig correct sein, da sie ihre Entstehung einer früheren Entwicklungsperiode der Hämatologie verdankt³⁾, mag aber der bequemeren Verständigung wegen einstweilen beibehalten bleiben. Zur vorläufigen Orientirung brachte ich die sämmtlichen bisher bekannten Leukoocytenformen in einem gemeinsamen System unter. An der Spitze steht als Hämatogonie, als gemeinsame Stammform, der grosse Lymphocyt, der Ausgangspunkt jeder weiteren Entwicklung, der sich im Laufe der weiteren directen cytogetischen Alterung zu den sogenannten mononucleären Leukoocyten und Uebergangsformen umbildet, welche beide folglich mit den grossen Lymphocyten eine gemeinsame zusammengehörige Gruppe bilden.

Aus diesen Lymphocyten bilden sich durch heteroplastische Differenzirung entweder Hb-führende Erythroblasten oder aber Granuloocyten, die ebenfalls, wie die grossen ungetrübten Lymphocyten, aus denen sie entstanden sind, grosse, matt färbare Kerne besitzen. Es sind dies die sogen-

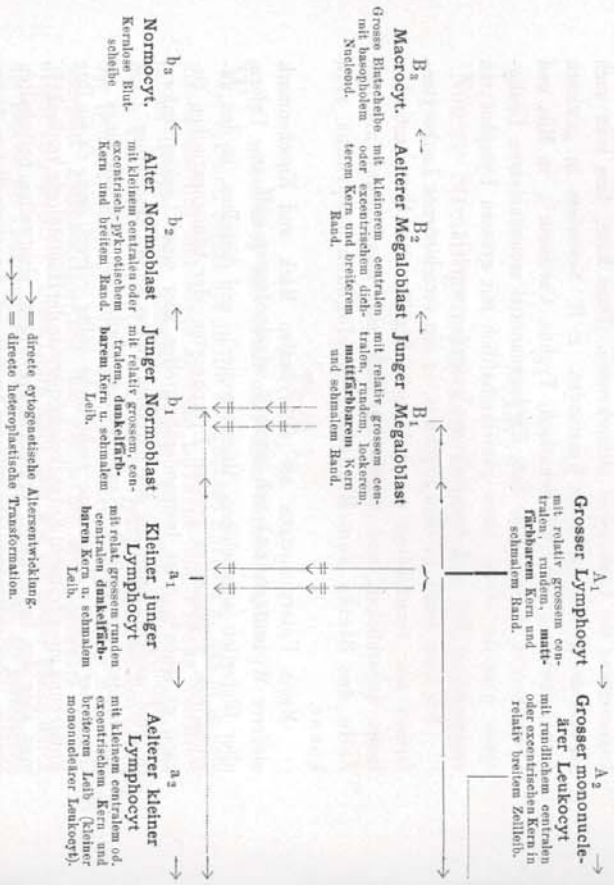
1) Japha, Presse, Dominici.

2) Die grossen basophilen ungetrübten Zellen sind bei allen Wirbelthierspecies völlig gleich und bilden bei niederen Klassen und in frühesten Embryonalstadien die einzige Leukoocytenform auch im eventuellen Knochenmark.

3) „Myelocyten“ in der „Milz“, Grosse „Lymphocyten“ und grosse mononucleäre „Leukoocyten“ sind Altersformen Einer Zellgruppe.

Erythroblasten.

Lympho-



1) Zusatz bei der Correctur: Man muss nun auf Grund der Ausführungen von L. Michaelis und W. Löff (besonders schon mit meinem panoptischen Triangel zu demonstrieren), die Lymphocyten noch weiter zedigen in völlig kernlose, eigenliche Lymphocyten und „lymphoide Leucocyten“, die nur mit Methylenblau oder Toluidinblau färbare Kernchen führen, die mit sonstigen bekannten histischen, neutralen oder sauren Parastoffen indess nicht ohne weiteres färbbar sind.

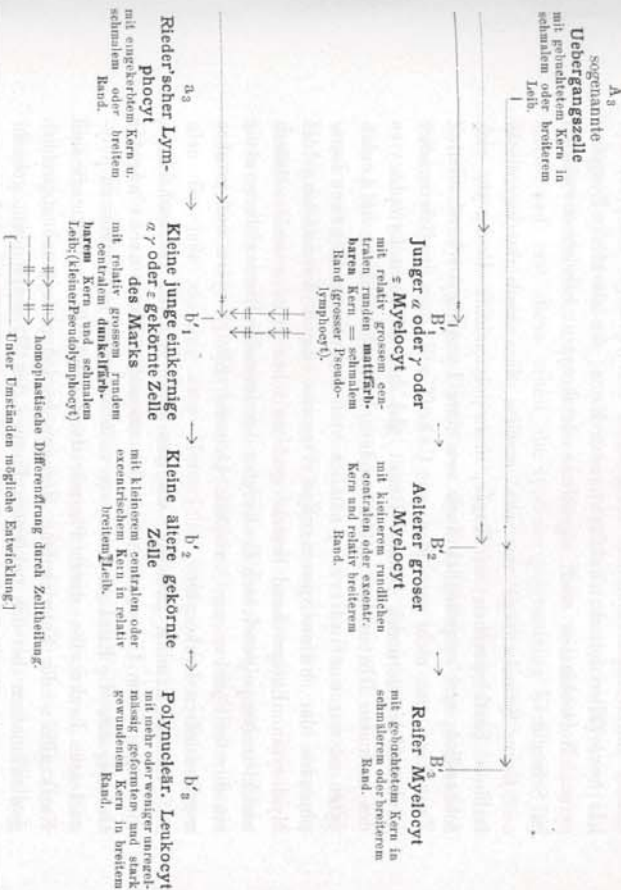
M. und W. bezeichnen mit Lymphocyten reife Zellen, die spezialen Zellen der Lymphdrüsen, denen die gekörnten Myelocyten, die spezifischen Parenchymzellen des Myeloidgewebes entsprechen. Diese Lymphocyten seien stark basophil, aber völlig ungeladent, und entstehen ebenso aus indifferenten Lymphoblasten wie die Myelocyten des Knochenmarks. Die scheinbar schwach basophilen Leib entwickelten sich einwärts durch Zunahme der Basophilie zum Lymphocyt, andererseits durch Kernchenproduction zum mononucleären Leucocyt bzw. zum Myelocyt, dritten zum Megaloblasten. Diese sogenannte Lymphoblaste Ausgangspunkt sind für alle drei Typen der grossen Lymphocyten und Lymphoblasten, diese sogenannte Lymphoblaste Ausgangspunkt dem Typus der grossen Lymphocyten noch einen Typus von Zellen, mit schwach basophilom, eckigem, saurem Kernchen. Diese Zelle ist aber nicht indifferent und entwickelt sich nicht zum Lymphocyt, sondern ist ein Zwischenstadium in der Entwicklung von Lymphocyten zum mononucleären Leucocyt, entsprechend dem grossen Pseudolymphocyt B_1 . Ich würde mit M. und W. nur dann einig sein, wenn wir die Bezeichnungen Lymphocyt, entsprechend dem grossen Pseudolymphocyt B_1 , ich die Entwicklungsrichtung zwischen Lymphoblaste und Lymphocyt als eine umgekehrte annehmen.

Es existirt in der That eine indifferente Mutterzelle, wie ich es stets betont habe, von der sich alle anderen Bausteine herleiten; nur ist dies nicht die Lymphoblaste von M. und W., sondern der grossen Lymphocyt (Hämazone). Dieser ist indifferente, die Lymphoblaste von M. und W. aber ist etwas Besseres und Differenzierter. Nicht die Lymphoblaste wird zum Lymphocyt, sondern der stark basophile Lymphocyt durch Annahme der Basophilie und stärkeren Kernchenproduction. Dieser Lymphocyt, Lymphoblaste und kann Bistromium durch abgeben.

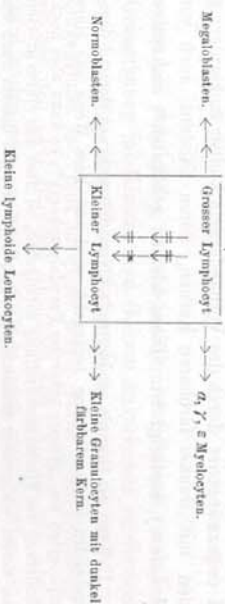
Wir fassen alle kernförmigen Zellen als indifferente Leucocyten, Lymphoblasten zusammen. Dann wäre die zwischen A_1 und A_2 (Schemata) einmündende Lymphoblaste als „ a_1 oder „ a_2 “ Lymphoblaste oder „ a_1 oder „ a_2 “ bezeichnet analog B_1 . Ebenso wäre zwischen a_1 und a_2 ein kleiner junger Lymphocyt oder Lymphocyt einzuschalten.

cyten. 1)

Granulocyten.



Das völlig complete Schema stellt sich vielleicht 1) dann etwa folgendermassen dar:



Bei all dem sechs ungeschulten Zellen hat das jüngste cyogenetische Zellentwicklungsstadium in morphologischer Hinsicht Lymphocytentyp, d. h. relativ grossen runden Kern und schmalen Rand; letzterer ist der Träger des Arthanarakters, in dem er a_1, γ, ϵ reale Granula oder anaphile Kernung trägt.

1) Ob der kleine Lymphocyt sich ebenfalls weiter entwickeln kann, ist mit Sicherkeit noch nicht festzustellen.

Megaloblasten und sogenannten Myelocyten, die wieder, je nach der Art ihrer Körnung, in α -, γ - und ϵ -Myelocyten zerfallen¹⁾.

Aus diesen drei genannten Gruppen mit matt färbbarem Kern entstehen durch differenzierende fortgesetzte Proliferation entsprechende kleinere Zellen mit dunkelfärbbarem Kern, die als kleine Lymphocyten, Normoblasten und eigentliche Leukocyten bezeichnet werden (s. Schema).

Unser Schema zeigt uns nun erstens, dass auch das eigentliche farblose Blutkörperchen *zerfällend*, der polynucleäre Leukozyt, sich schliesslich und ursprünglich auch von einer Lymphocytenform ableitet. Zwar kann man nicht annehmen, wie Uskoff will, dass der polynucleäre Leukozyt des normalen Blutes direct aus dem kleinen Lymphocyten des normalen Blutes hervorgeht, sondern diese Abstammung von Leukozyten ist nur eine indirecte, nämlich vom sogenannten grossen Lymphocyten der hämatopoetischen Organe durch Vermittelung der Myelocyten. Entsprechend besteht auch zwischen grossen mononucleären und kleineren polynucleären Leukozyten des normalen Blutes ebensowenig ein directer Connex, wie zwischen kleineren Lymphocyten und grossen mononucleären Leukozyten.

Es sind nämlich zweitens, wie dies unser Schema veranschaulicht, die sogenannten Lebergangszellen des normalen Blutes nicht unrichtige Gebilde, die, wie Ehrlich meint, von mononucleären Leukozyten zu polynucleären Leukozyten durch Plasmariftung überleiten, sondern sie sind Endstadien der Entwicklung der grossen Lymphocyten, entsprechen gewissermassen bei den gekörnten Formen den Myelocyten mit gebuchetem „Lebergangskern“, die wir ebenfalls als Endstadien der directen cyto-genetischen Alterung der Myelocyten zu betrachten haben. Denn auch diese Myelocyten werden nicht direct durch progressive Kernveränderung zu polynucleären Leukozyten, sondern die Herkunft letzterer erklärt sich viel ungenzwungener durch das Vorhandensein kleiner einkerniger gekörter Zellen mit dunkel färbbarem Kern, deren Existenz auch von Schur und Loewy bestätigt ist. Diese kleinen gekörnten²⁾ einkernigen Zellen

1) Wenn die Granula producirende Plasmadifferenzierung der mit dem Alter einhergehenden Kernumformung vorangeht, wird auf diese Weise aus einem grossen Lymphocyten ein „grosser gekörter Pseudolymphocyte“; es kann aber auch die Kernveränderung der Plasmanumwandlung vorangehen, so dass aus einem grossen Lymphocyten zuerst ein grosser mononucleärer Leukozyt und aus diesem dann ein Myelocyten entsprechenden Habitus wird.

2) Kleine gekörnte Pseudolymphocyten (Zwergeformen) mögen ja zwar in Exsudaten (A. Wolff) degenerativ aus polynucleären Leukozyten hervorgehen; im normalen Knochenmark und bei Leukämie ist dies sicher nicht der Fall. Da ist dann noch die Auffassung von C. S. Engel, (Engel, Leitfaden, II. Aufl., S. 58), viel acceptabler, der sie, in Anlehnung an Spilling, als kleine Lymphocyten deutet, die ihre Entwicklungsstadien überschritten haben, ebenso wie bei Amphibien nach

des Markes gehen aus den grossen Markzellen durch indirecte Kernteilung hervor, und sie sind es erst, die sich direct cyto-genetisch zu polynucleären Leukozyten umgestalten. Es entsteht der polynucleäre Leukozyt aus dem Myelocyten also nicht durch Kernpolymorphose und gleichzeitige Nucleinzunahme, sondern erst entsteht aus dem Myelocyten mit mattfärbbarem Kern eine kleine gekörnte Zelle mit dunkel färbbarem Kern, und erst diese erhält die typische polynucleäre Kernfigur. Bei dieser nucleinreicheren, also reiferen Zellart erreicht die Kernpolymorphose eine weitere Ausbildung als bei den mattfärbbaren Myelocyten; sie überholt in der cytologischen Ontogenese die Entwicklung der phylogenetisch tieferen Zellart.

Aus unserem Schema folgt somit dreitens die wichtige Thatsache, dass alle cellulären Elemente des normalen Blutes des erwachsenen Menschen reife Gebilde sind, die die äussersten Ausläufer der Entwicklungsreihe unseres Schemas repräsentiren, und in keinem directen Connex zu einander stehen; deren Nebeneinander im Blut nicht auch ein Ineinanderübergehen möglich finden lässt, sondern deren jede ihre Vortule in den hämatopoetischen Organen hat, hinter denen also für jede einzelne eine Mutterzelle steht. Jedes Vorkommen irgend welcher weniger entwickelten Vorstufen wäre demnach stets irgendwie als ominöses Symptom zu bewerten.

Wir finden im normalen Blute grosse mononucleäre Leukozyten und Lebergangszellen (2—4 pCt.) als fortgeschrittene Stadien in der Entwicklung des grossen Lymphocyten, der im normalen Blute fehlt; ferner kleine Lymphocyten (22 pCt.) als Producte der differenzirenden Theilung grosser Lymphocyten, ferner die die Mehrzahl der morphologischen Blutgebilde ausmachenden polynucleären Leukozyten und Normocyten, als Endresultate der heteroplastischen Differenzierung und differenzirenden Theilung der grossen Lymphocyten zu Granulozyten und Erythroblasten.

Das von uns entwickelte und soeben skizzirte Schema, welches zu meiner Genußnahme im Grossen und Ganzen unverändert in die soeben erscheinende 2. Auflage der klinischen Pathologie des Blutes von E. Graewitz übergegangen ist, hält in dieser seiner Form gewissermassen die Mitte zwischen den zwei extremen Ansichten von Ehrlich und Arnold, und es wird nöthig sein, gewisse Einwände nach zwei Fronten hin abzuwehren.

a) Die Ansichten Ehrlich's sind Eingangss ja bereits dargelegt worden. Während der tatsächliche Befund meiner Untersuchungen, der meinen Beobachtungen Normoblasten aus kleinen länglichen Spindeln hervorgehen, während die Megaloblasten von grossen runden Lymphocyten gebildet werden,

auch im Einklang mit gewissen Ergebnissen von H. Hirschfeld¹⁾, Rubinstein²⁾, Naegeli³⁾, E. Schwarz⁴⁾, Littauer⁵⁾ steht, anerkannt werden musste, suchte man ihm doch eine andere, mehr im Sinne Ehrlich's sprechende Deutung beizulegen.

Um die histogenetische Trennung von Lymphocyten und Leukozyten im Sinne Ehrlich's zu retten, teilen L. Michaelis und A. Wolff⁶⁾ dafür ein, dass die grossen Lymphocyten des Knochenmarkes dem Wesen nach verschieden seien von den grossen Lymphocyten der Milz- und Lymphdrüsen. Wirklich echte Lymphocyten, die nichts mit Leukozyten zu thun hätten, speziell nicht in solche übergehen, seien nur die Lymphocyten des Lymphoidgewebes, während die Lymphocyten des Myeloidgewebes nur der Form nach Lymphocyten seien. Die Lymphocyten des Lymphoidgewebes seien differenzierte abgeschlossene invariable Bildungen, die Lymphocyten des Myeloidgewebes hingegen seien als Vorstufen von Megaloblasten und Myelocyten noch differenzierungsfähig und daher keine fertigen Lymphocyten, sondern nur indifferenten Lymphoidzellen.

Ich kann den verehrten Kollegen Michaelis und Wolff hierin nicht folgen. Wenn man zwischen Lymphocyten und Lymphoidzellen unterscheiden will, was meiner Meinung nach gänzlich Geschmackssache und völlig unnötig ist, so wären invariable Lymphocyten höchstens die sogenannten kleinen Lymphocyten, und zwar im Mark so gut wie in Lymphdrüsen. Die grossen Lymphocyten aber sind in Lymphdrüsen und Milz, ganz ebenso wie die von ihnen morphologisch nicht zu trennenden analogen und homologen Gebilde des Knochenmarkes, variable Lymphoidzellen; denn nicht nur im Knochenmark machen die grossen Lymphocyten heteroplastische Differenzierungen durch, sondern auch in den Lymphdrüsen und der Milz. Dass sie hier normaler Weise zu Zellen werden, die man nach dem früheren unzuverlässigen Sprachgebrauch als mononucleäre Leukozyten und Uebergangszellen bezeichnet und die in keiner Weise von den lymphoiden ungekörnerten Markzellen, den Myelo-

1) Hirschfeld, Zur Kenntniss der Histogenese der granulirten Knochenmarkszellen. Virchow's Archiv, 153.

2) Rubinstein, Ueber die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 42.

3) Naegeli, Ueber rothes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche medicin. Wochenschr. 1900.

4) Schwarz, Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarks. Wiener klin. Wochenschr. 1901.

5) Littauer, Ueber Regenerationsmodus der Leukozyten. Inaugural-Dissertation Leipzig 1902.

6) L. Michaelis und A. Wolff, Die Lymphocyten. Ein Beitrag zur Frage nach ihrer Specificität. Deutsche medicin. Wochenschr. 1901, ferner L. Michaelis, Ueber einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschrift f. klin. Med. 45.

blasten Nägeli's, zu unterscheiden sind, will ich noch nicht als granulirte hervorheben, da ja der Name „Leukozyt“ hier nur unpassend gewählt ist und die Thatsache nicht umstossen kann, dass dieser mononucleäre Leukozyt dieselben Artnmerkmale aufweist wie der ungekörnerte basophile Lymphocyt¹⁾.

Schwerwiegend aber gegen den von Michaelis unternommenen Rettungsversuch scheint mir der Umstand zu sprechen, dass in embryonalen Epochen das Knochenmarksgewebe, ebenso wie bei niederen Säugethieren völlig lymphoiden Charakter besitzt, dass ferner beim Embryo Lymphdrüsen und Milz erythropoetische Functionen erfüllt haben und unter pathologischen Umständen (gemischtzellige Leukämie etc.) ebenfalls eine myeloide Umwandlung erleiden können. Man darf nicht zwei heterogene Formen von lymphoiden und myeloidem Gewebe annehmen, sondern es giebt nur eine Art reticulären Gewebes, das im Gegensatz zum fibrillären Gewebe steht, das als solches stets auch im Mark Lymphocyten führt und in Folge verschiedener functioneller Anpassung bald in mehr lymphoider, bald in mehr myeloider Form auftritt. Es handelt sich nicht um zwei essentially verschiedene Bildungen, sondern nur um zwei verschiedene Funktionszustände desselben Gewebes, wobei keineswegs ge-
 leugnet werden soll, dass das spezifische Markgewebe höher organisirter erscheint, das Drüsengewebe niedriger. Die Lymphocyten des Knochenmarks brauchen nicht auf eine hypothetische lymphoide Quote (Pincus) bezogen werden, sondern sind noch als Parenchymzellen des Myeloidgewebes echte Lymphocyten, die sich in nichts von denen der Lymphdrüsen unterscheiden. Die heteroplastische Potenz, die differenzierungsfähige Variabilität der grossen Lymphocyten von Lymphdrüse und Milz ist ebenso vorhanden wie bei den grossen Lymphocyten des Knochenmarks, nur dass sie hier dauernd schon unter normalen Umständen zur Thätigkeit gelangt, während sie dort für gewöhnlich sistirt und schlummert und nur unter Umständen zur Geltung kommt. Umgekehrt giebt es Fälle (Lymphocytenleukämie), wo ungekörnerte basophile grosse Lymphocyten des Knochenmarks, statt sich zu granulirten Myelocyten und Megaloblasten umzugestalten, von einem derartigen Arterhaltungs-
 triebe ergriffen werden, dass sie ihre metaplastische Differenzierungsthiätigkeit einstellen²⁾. Da man also in praxi die grossen Lymphocyten der Lymphdrüse von denen des Marks unmöglich unterscheiden kann, und da ausserdem sich beide Formtypen auch functionell völlig gleich verhalten, hat es somit auch nicht einmal theoretische Berechtigung,

1) s. L. Michaelis und A. Wolff, Ueber Granula in Lymphocyten. Virchow's Archiv, 167, 1902. — Ferner Aschoff im, Zur Kenntniss der Erythrocytenbildung. Archiv f. mikrosk. Anatomie, 60, 1902, S. 270—273.

2) Von diesem „metaplastischen Vorgang“ zu trennen ist jener andere, bei dem es zu einer „Atrophie“ der Granula in Zellen mit oxyphilem Cytoplasma kommt.

Lymphogene, splenogene und myelogene Lymphocyten zu unterscheiden, sondern es ist zweckmässig, diese alle zusammen als hämatogene Lymphocyten, d. h. Lymphocyten des hämatopoetischen oder reticulären Gewebes zusammenzufassen und sie in Gegensatz zu bringen zu den histogenen Lymphocyten (Plasmazellen) des granulierenden Bindegewebes. Auch diese letzteren können allerdings, wie wir in früheren Arbeiten ausgeführt haben, in die Circulation gelangen, und für die Lymphocyten des Blutes bleibt somit der Name „Lymphocyte“ nach wie vor ein rein morphologischer Begriff, da man einer derartigen Lymphzelle in praxi ihre histogenetische Abstammung nicht ansehen kann. Theoretisch ist es aber trotzdem zweckmässig, histogene und hämatogene Lymphocyten einzuweisen noch zu unterscheiden¹⁾, weil die im entzündeten Bindegewebe auftretenden Rundzellen, wie von mir a. a. O. ausgeführt ist, nicht aus dem Blut ausgewanderte Exsudatzellen sein können, sondern als histogene Bildungszellen aufgefasst werden müssen. Es könnten zwar auch in lymphatischen Apparaten vorkommende Lymphocyten bei gewissen Krankheiten mit der Bluthahn dorthin deportirt, eingeschwennt und festgehaltene histogene Lymphocyten sein; auch von den autochthonen Lymphocyten, die normaler Weise das Parenchym dieser Apparate bilden, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie ursprünglich von histogenen Zellen des stomatischen Reticulums abstammen. Trotzdem ist für die Morphologie der Entzündungsproducte die Feststellung wichtig, dass im Eiter vorkommende grosse Lymphocyten oder im granulierenden Bindegewebe sich findende grosse und kleine Lymphocyten theoretisch nicht wohl hämatogenen Ursprungs sein können.

Andererseits sind auch die grösseren histogenen Lymphocyten des Granulationsgewebes indifferentere differenzierungsfähige „Lymphoidzellen“, die sich zu gekörnten myelocytoiden α - und γ -Zellen umgestalten können.

Nach den angeführten Begründungen wären also Lymphoidzellen und grosse Lymphocyten nicht untergeordnete Begriffe, so zwar, dass die Lymphocyten aus den Lymphoidzellen hervorgehen, sondern völlig identische Begriffe von gleichem morphologisch-histologischen Verhalten und gleichen functionellen Potenzen. Es besteht weder eine präcise Möglichkeit noch eine theoretische Nothwendigkeit resp. Zulässigkeit, beide zu trennen, und es ist lediglich Sache des Geschmacks, ob man grosse ungekörnte basophile Zellen als Lymphoidzellen des Myeloidgewebes oder grosse Lymphocyten des Lymphoidgewebes bezeichnen will²⁾.

Ferner sind auch diese besagten grossen Lymphocyten (Lymphogonien) als ausschliessliche, spezifische Lymphgewebszellen nicht äquivalent oder coordinirt den grossen gekörnten Myelocytoiden (Myelogonien) im Sinne

1) Ebenso wie es histogene und hämatogene Mastzellen (und Eosinophile) giebt.

2) S. a. a. O. den Zusatz bei der Correctur am Ende der Abhandlung, der auf eine neueste etwas erweiterte Auslassung von A. Wolff über diese Frage Bezug nimmt.

spezifischer Myeloidgewebszellen; sie sind nicht analoge, extreme Differenzierungsproducte einer indifferenten (Lymphoiden) Mutterform ohne direkten genetischen Connex mit einander wie etwa Myelocytoiden und Megaloblasten, sondern sie stellen in einem Unterordnungs- bzw. genealogischen Abhängigkeitsverhältnis so zwar, dass der grosse Lymphocyt die tiefer stehende Stammzelle ist, aus der sich der Myelocyt herausdifferencirt. In entsprechender Weise ist das lymphoide Gewebe ein reticuläres Gewebe von, weniger entwickelten Valenzen als das reticuläre Myeloidgewebe; beide aber sind in gleicher Weise reticuläre Gewebesformationen, die keineswegs als heterogene Dinge conträrer Polarität aufgefasst werden dürfen. Das Lymphoidgewebe höherer Säuger hat in embryonalen Epochen rothe Blutzellen ebenso productirt, wie es später das Knochenmark thut; bei niederen Säugern thut solches die Milz auch postembryonal.

Bei niederen Wirbelthieren (Knochen- und Knorpelthieren) werden Granulocyten und Erythroblasten auch ohne Knochenmark productirt und selbst bei Wirbellosen finden wir Granulocyten.

Ehrlich meint, dass bei allen Wirbelthieren constant Eosinophilie und Mastzellen sich finden, während die „Spezialzellen“ different seien¹⁾, Rawitz²⁾ hat nun aber bereits gezeigt, dass bei den Teleostem Eosinophilie nicht vorkommen. Umgekehrt hat Meinertz³⁾ darauf hingewiesen, dass in der gesamten Wirbelthierreihe und auch bei den Wirbellosen, soweit überhaupt Reticulärgewebe vorkommt, also auch ohne Lymphdrüsen, constant allein solche Zellen gebildet werden, die wir nach der Summe ihrer morphologisch-histologischen Kriterien als „Lymphocyten“ bezeichnen müssen. Diese sind also die Grund- und Urformen aller Leukoeyttypen.

b) Mein oben entwickeltes System unterscheidet in Anlehnung an Ehrlich, verschiedene differente und differenzirte Leukoeytenformen, die sämmtlich Glieder Einer Familie sind, von Einer Grundform sich herleiten, aber, wenn einmal differencirt, den specifisch erworbenen Artcharakter constant festhalten und auch auf ihre Zelltheilungs-Producte vererben. Mit Ehrlich erblicke ich in der verschiedenen Granulation einer Zelle den verschiedenen morphologischen Ausdruck eines verschiedenen functionellen Vermögens bzw. eines verschiedenen Funktionszustandes, der die Folge eines entsprechend verschiedenen plastischen Reizes ist.

Die indifferentere grosse Lymphoidzelle wird unter dem plastischen Reiz a) zur Mastzelle, d. h. zu einer Zelle, die in Stand gesetzt ist, Granulationen bestimmter Art zu produciren und abzusondern, die sich farblich wie die bekanntesten γ -Granulationen verhalten.

1) cf. aber v. Niegolewski, In.-Diss. München 1894.

2) Rawitz, Arch. f. mikroskop. Anat. LV. 1900.

3) Meinertz, Virch. Arch. 168. 1902.

Unter einem anderen plastischen Reiz b) aber entsteht aus dem gleichen indifferenten grossen Lymphocyten eine eosinophile Zelle.

Mastzellen, neutrophile und eosinophile sind also hiernach coordinierte differenzierte Tochterformen einer gemeinsamen indifferenten Mutterzelle, die jetzt nicht mehr in einander übergehen.

Am Gegensatz zu dieser Anschauung kennt Arnold überhaupt nur Ein Leukozytengewebe als solches an, welches von proteusartiger Variabilität unter den verschiedensten functionellen Reizen die verschiedensten morphologischen Veränderungen an Kern und Protoplasma annehmen kann. Die verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen der Leukozyten sind für Arnold nicht die Ergebnisse plastischer Reizungen und generativer Zellentwicklung der Alterung und Differenzierung, sondern lediglich das Ergebnis verschiedener functioneller Betätigungen. Je nach den verschiedenen, an mononucleäre und polynucleäre Leukozyten herantretenden Bedingungen sollen diese Zellen bald ungranuliert impornieren, bald als neutrophil oder eosinophil gekörnt in die Erscheinung treten. Hiernach kann also nicht nur, was wir ja auch zugeben, eine unreife ungekörnte einkernige Zelle Körner produciren, sondern es soll auch eine polynucleäre gekörnte γ -Zelle in eine andere gekörnte α -Zelle sich umwandeln können, und umgekehrt, kurz ein polynucleärer Leukozyt, je nach Bedarf, neutrophile Körnung aufweisen oder als eosinophile Zelle in die Erscheinung treten.

Er stützt diese seine Ansicht, die neuerdings in einer sehr umfangreichen und breitumdrirten Arbeit von Hesse¹⁾ vertreten wird, in erster Linie auf „Uebergangsbilder“, d. h. darauf, dass Leukozyten vorkommen, die angeblich zweierlei Granula, will sagen, Granula verschiedener Chromatophilie in demselben Zellleibe enthalten.

Dem gegenüber ist zu betonen, dass man dort, wo diese scheinbaren Bastard- und Zwitterformen vorkommen, dieselben sehr wohl mit Ehrlich so deuten kann, dass die anscheinend basophilen, (in Wirklichkeit nur cyanophilen) Körnungen einfach nur wasserreicher bez. weicher sind, als die fertigen, normalen erythrophilen bez. xantophilen²⁾ Körnungen. Erstere sind demnach als gequollene und degenerative bez. junge und unfertige Körner anzusehen, da wir ja wissen, dass der erythropile Färbungszustand aus dem cyanophilen hervorgeht, bezw. in ihm übergehen kann³⁾. Wir wissen, dass je nach dem vorbehandelnden Fixationszustand auch die Spezialgranulationen der meisten Thiere in

1) Hesse, Zur Kenntniss der Granula der Zelle des Knochenmarks bezw. Leukozyten. Virch. Arch. 167. 1902.

2) Pappenheim, Grundriss der Farb-Chemie. S. 199 u. folg.

3) Degenerierte und schlecht fixirte α -Körner färben sich oft im Triacid mit der dunklen Neutralfarbe.

basischen, neutralen und sauren Farbstoffen tingibel sind und dass auch die neutrophile Granulation des Menschen unter Umständen (im gonorrhoeischen Eiter — Janowsky) in sauren Farbstoffen (C. S. Engel) oder auch mit basischen Farbstoffen (H. Hirschfeld) gefärbt werden kann.

Nach der Theorie der physikalischen Farbstoffeaction, die sich, wie ich das eingehend a. a. O. erörtert habe, der chemischen Farblehre ausgezeichnet unterordnet, hat man in einem sich mit einem dunkelen ausgezeichnet unterordnet, hat man in einem sich mit einem dunkelen basischen Farbstoff färbenden Granulum nicht ohne Weiteres ein basophiles Gebilde zu erblicken; umgekehrt ist nicht alles ohne Weiteres eosinophil, was sich mit Eosin färben lässt. Zur näheren Identifizierung eines Mastzell- oder eosinophilen Korns gehört noch die nähere morphologische Bestimmung und das Verhalten gegenüber sonstigen assistierenden chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden.

Wenn schon man also anzunehmen hat, dass ein reifes eosinophiles Korn aus einer cyanophilen, basophil erscheinenden, Vorstufe hervorgeht, so habe ich doch bei meinen zahlreichen, daraufhin gerichteten Untersuchungen niemals eine Zelle gefunden, die echte γ und α Körner nebeneinander in dem gleichen Zellleib führt. Die genannte Missdeutung beruht eben darauf, dass wir zufällig gewohnt sind, unsere Farbmischungen so zu combiniren, dass meistens der dunklere Farbstoff zugleich ein basischer Farbstoff ist. Während die meisten histologischen Substrate sich, wenn auch mehr oder minder gut, sowohl mit basischen als auch sauren Farbstoffen färben lassen, so sind gerade die echten reifen Mastzellkörner und eosinophilen Körnerbildungen Beispiele einer geradezu einzigen spezifischen Chromatophilie, d. h. sie färben sich ausschliesslich nur mit basischen bezw. nur mit sauren Farbstoffen.

Arnold erkennt somit die Thatsache, dass unreife oder degenerative wasserhaltige eosinophile Körner sich physikalisch cyanophil, chemisch indes bloss amphophil verhalten, während reife normale α -Körner physikalisch erythrophil, chemisch aber ausschliesslich oxyphil sind. Arnold hält also nicht ganz genauer Weise Körner schon für basophil bezw. oxyphil, die aus einem Gemisch basischer und saurer Farben die basische bezw. saure Componente auswählen. Man darf sich aber mit dieser einen Färbungsmethode nicht begnügen und die Thatsache vernachlässigen, dass echte Mastzellenkörner nur in basischen, echte α -Körner nur in sauren Farbstoffen färbbar sind. Bei fortgesetzten Untersuchungen wird man stets finden, dass gewisse dieser „Zwischenformen“ sich einem Gemisch, das ausnahmsweis einen hellen basischen Farbstoff (Vesuvium) und einen dunklen sauren Farbstoff (Wasserblau oder Indulin) enthält, ganz paradox verhalten. In diesem Gemisch färben sich natürlich gewöhnliche, echte eosinophile Körner blau; aber auch die angeblich basophilen Körner der Mischzellen färben sich mit der blauen sauren Componente, statt mit Vesuvium, ein

Beweis, dass sie nicht wirklich basophil, sondern nur amphophil-cyanophil¹⁾ sich verhalten (pseudoeosinophil, indulinophil).

Ferner weisen die echten Mastzellkörner die Eigenschaft der Metachromasie gegenüber gewissen violetten und roten basischen Farbstoffen auf. Würden also in einer Zelle eosinophile und Mastzellkörner nebeneinander vorkommen, so müsste man bei singulärer Färbung mit nur Einem metachromatischen basischen oder mit nur Einem sauren Farbstoff in dieser Zelle, neben positiv gefärbten Körnern, ungefärbte, d. h. negativ gefärbte, als Körner zu deutende, scharf umschriebene Lücken (Vacuolen) im Zelleitb wahrnehmen können. Diesen Befund habe ich nach meinen Untersuchungen niemals erheben können.

Aber auch noch eine andere Beobachtung scheint mir schwerwiegend gegen die Arnold'sche Auffassung von der Einheitslichkeit der Leukozytennatur zu sprechen und vielmehr im Sinne einer Multiplicität der Formen im Sinne Ehrlich's zu deuten. Während nämlich zwar die einander entsprechenden unreifen einkernigen Zellformen mit den grossen bläsförmigen Kerngebilden mehr oder minder den gleichen Kernhabitus darbieten so dass allerdings der von Grawitz gezogene Schluss eines möglichen Ineinanderübergangs nahelegend ist, findet man bei den höchst differenzierten Leukozytenformen mit polynucleärer Kernfigur einen höchst verschiedenen und mannigfaltigen Kernhabitus.

Die typische Kernfigur der neutrophilen Leukozyten ist ja männiglich bekannt und braucht von mir daher nicht näher im Einzelnen geschildert werden. Anders steht es mit den Kernen der polynucleären α - und γ -Zellen.

Beim Menschen allerdings haben auch die polynucleären Eosinophilen zumeist eine fast gleiche Kernfigur wie die α -Zellen, und hier beim Menschen war allerdings die Annahme möglich und entschuldbar, die H. F. Müller und auch Lenhartz im Sinne Arnold's gemacht haben, dass nämlich die polynucleären neutrophilen Zellen direct eben wegen dieser Aehnlichkeit, in polynucleäre eosinophile Zellen übergehen möchten.

Ganz anders gestaltet sich aber die Sachlage, wenn man entsprechende α -Zellen bei anderen Thierspecies betrachtet. So weichen z. B. bei Ratten und Mäusen die meistens ringförmigen Kerne der so-

1) Domanich muss ich hierin auch E. Grawitz entgegenstellen, der (l. c. S. 104) mich anscheinend missverstanden hat und in Anlehnung an Arnold einkernige gekörnte eosinophile und neutrophile Zellen aus einkernigen basophilen Zellen hervorgehen lässt. Ebenso wenig wie für die polynucleären Zellen kann ich diesen Modus für die mononucleären zulassen. Das Vorstadium der α - und γ -Granulaten ist kein basophiles, sondern nur ein pseudobasophiles; es ist in chemischer Beziehung amphophil (hat eine basophile Quote), physikalisch aber cyanophil. Es sind demnach die einkernigen α , γ und ϵ -Zellen coordinierte, verschobene differenzierte Tochterzellen des grossen Lymphocyten, die in keinem directen genetischen Connex unter einander selbst stehen.

genannten polynucleären α -Leukozyten im höchsten Grade von den gewöhnlich polymorphen Kernen der specialkörnigen (amphophilen, indulinophilen, pseudoeosinophilen) Zellen ab. Hier würde man auf einen solchen Verdacht des Ineinanderübergangs gar nicht kommen können.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Menschen für die neutrophilen resp. eosinophilen Zellen einerseits und die polynucleären Mastzellen andererseits. Im Gegensatz zu der typischen Kernfigur der ersteren beiden weisen die letzteren überwiegend eigenähnlich ephelutblättrige Kernfigurationen (bei Hämatoxyinfärbung) auf.

Wenn demnach also auch beim Menschen Zellen¹⁾ vorkommen, die unter gewöhnlicher Fixation und Färbung so feine Granulationen darbieten, wie sie die neutrophilen Zellen sonst zeigen, dagegen sich scheinbar eosinophil verhalten, d. h. nicht die neutrale Farbe, sondern nur die saure Componente des Farbgemisches aufnehmen, so hat man hierin keine unklassifizierbaren Mittelformen zu sehen, sondern die Morphologie der Körner spricht für neutrophile Zellen, deren Körner pathologischer Weise eine chemische Degeneration erlitten haben, ganz ebenso, wie es Janowski für die neutrophilen Eiterzellen des gonorrhoeischen Secrets beschrieben hat.

Während wir sub a, die Ansichten zurückgewiesen haben, die eine Entstehung polynucleärer gekörnter γ -Zellen im Blut aus kleinen Lymphocyten oder grossen mononucleären Leukozyten durch Kernumwandlung und gleichzeitige Granulaproduction für möglich halten, oder auch ein Heranwachsen kleiner Lymphocyten zu grossen mononucleären Leukozyten zulassen, haben wir jetzt die Weiterentwicklung von polynucleären ϵ -Zellen zu α -Zellen zurückgewiesen. Es besteht also zwischen den 4 Typen des normalen Blutes, kleinen Lymphocyten, grossen mononucleären Leukozyten, polynucleären Neutrophilen und Eosinophilen, kein directer Convex, sondern ihre verwandtschaftlichen Beziehungen sind nur die, die unser Schema angeht.

Nur ein Belund ist es, der auf den ersten Blick für Arnold zu sprechen scheint. Färbt man mit Methylblau + Eosin oder mit Auramin + S-Violet Knochenmark neugeborener Meerschweinchen, oder auch leukämisches Blut und Knochenmark, so findet man (im letzteren Fall bisweilen, im ersteren fast stets) bei beiden Färbungen einkernige gekörnte Zellen, die neben oxyphilen Körnern nicht an einer bestimmten Stelle im Hauten angeordnete (wie dies die unreifen Körner thun) sondern diffus zwischen ihnen anscheinend deutliche basophile Körner führen. Bei genauem Zusehen zeigt sich aber, dass diese anscheinend basophilen Körner die basophile Grundsubstanz des eosinophilen Myelocyten darstellen, in die diese α -Körner eingebettet sind, so dass jedes Korn von

1) Siehe E. Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. II. Aufl. 1902. S. 104.

solcher umgehen ist, ein Beweis, dass die α -Myelocyten von grossen Lymphocyten sich herleiten. Beim Kaninchen ist diese intergranuläre Grundsubstanz zwischen den Körnern meist sehr mächtig und daher nicht immer so leicht als solche zu erkennen. Beim Meerschweinchen liegen die Körner aber stets viel dichter, und die Grundsubstanz scheint auf einen schmalen Saum um jedes einzelne Korn reduziert, so dass der Eindruck entsteht, als ob neben jedem oxyphilen Korn ein basophiles liegt.

Sehr schwer ist es schliesslich vom Gesichtspunkte der Arnold'schen Auffassung aus zu verstehen, dass schon normaler Weise im Knochenmark neben einander die verschiedensten verschiedenen granulierten Leukozytenformen vorkommen. Hier in dieser Bruststätte der Leukozyten sind dieselben ja noch gar nicht unter die Abhängigkeit der verschiedenen functionsauslösenden Reize gelangt, sondern hier werden doch die Zellen lediglich gebildet und aufbewahrt, um später zu geeigneter Zeit an den Schauplatz ihrer Functionsbethätigung entsandt werden zu können. Wir müssen uns somit einstweilen weiter zu der Ehrlich'schen Auffassung der Multiplicität der Leukozytenformen bekennen, bleiben aber unserer ursprünglichen Auffassung getreu, dass die Leukozyten sämtlich unter einander in genealogischem Abhängigkeitsverhältnis stehen, so zwar, dass sie sämtlich Glieder einer Familie sind, die von einer indifferenten Stammform, dem grossen Lymphocyten, sich herleiten, dass sie also nur indirekt in genetischem Connex durch Vermittelung dieser Stammform stehen, dass aber ein direktes Ineinanderübergehen zweier coordinierter und differenzierter, bloss ähnlicher Tochterformen einstreiten immer noch als ausgeschlossen gelten muss.

Theil II.

Die Wandlungen der Lehre von der Leukämie und ihre moderne Auffassung.

Die Virchow'sche Auffassung.

Da ich darauf hinaus möchte, einige theoretische Erörterungen an gewisse atypische als Leukämie zu deutende Blutveränderungen zu knüpfen, die allerdings auch schon hier und da erwähnt worden sind, ohne dass indess bisher ihre principielle Wichtigkeit erkannt worden wäre, so muss ich zu dem Zwecke vorerst etwas weiter ausholen, und die Geschichte der Wandlungen, die unsere Vorstellung über das Wesen der Leukämie bis heute durchgemacht hat, kurz rekapitulieren.

Das Krankheitsbild der Leukämie ist als ein besonderes zuerst von Virchow beschrieben und herangezogen worden aus einer Gruppe von Erkrankungen, die Rokitsansky und Bennett als „pyämische“ bezeichnet hatten. Als ihr charakteristisches Symptom wurde die Ver-

mehrung der farblosen Zellen im Blute erkannt, die gewöhnlich von einem echten hyperplastischen Milztumor (hepale Leukämie) oder von Lymphdrüsenanschwellungen (lymphatische Leukämie) begleitet ist und die, im Gegensatz zu der gewöhnlichen, relativ geringen, oft mit Lymphadenitis oder Splenitis vergesellschafteten und nur temporären Leukocytose, eine excessive, progrediente und perniciöse ist.

Im Gegensatz zur Leukämie bezeichnete man als hepale resp. lymphatische Pseudoleukämie Fälle von Milz- und Drüsenanschwellung ohne entsprechende charakteristische Blutveränderung.

Die nächste Frage, die nun die Forscher beschäftigte, war die nach der Ursache dieser auffälligen Leukozytenvermehrung. Handelte es sich um vermehrte Bildung oder verminderten Untergang? Stehen die concomitierenden Milz- und Drüsentumoren in ursächlichem Zusammenhang mit der Leukozythämie, indem sie, primär erkrankt, das Blut secundär metakrasisch afficieren, oder ist solches nicht der Fall? Mit anderen Worten: sind sie als active Geschwulstbildungen zu deuten, oder sind sie als Folgeerscheinungen des etwa primär erkrankten Blutes, als sporadogene Retentionstumoren aufzufassen? Ist also die Leukämie eine Erkrankung des Blutes oder der blutbildenden Organe?

Virchow selbst, der ein sich selbst zu erhalten fähiges Blutgewebe nicht anerkennt, vertritt den letzteren Standpunkt. Für ihn war die Blutveränderung eine Folge der Milz- oder Lymphdrüsen-Hyperplasie, die entweder zur grosszelligen Splenämie oder zur kleinzelligen Lymphämie führte, so dass demnach die Leukämie, ebenso wie eine Leukozytose, die Folge einer Proliferation von Milz- oder Lymphdrüsenzellen wäre, die, ähnlich wie beim Follencarkarath der Schleimhäute, hier in das Blut hinein desquamiert würden. Eine Stütze fand diese Ansicht in dem beobachteten Factum, dass in gewissen Fällen das Auftreten eines leukämischen Blutbefundes sich an eine vorangegangene aleukämische, d. h. also pseudoleukämische Geschwulstbildung von Milz und Drüsen angeschlossen, so dass hieraus mit gewissem Recht geschlossen werden durfte, dass die vorangehende Geschwulstbildung die Ursache und nicht die Folge der leukämischen Blutveränderung sei.

Je nach dem klinischen Palpationsbefunde unterschied man also damals eine hepale und eine lymphatische Form der Leukämie, zu der allenfalls noch, wenn Milz und Drüsen beide geschwollen waren, eine hepale-lymphatische Mischform hinzutrat.

Die Löwit'sche Auffassung.

Ein Hauptvertreter der entgegengesetzten Richtung, die in der Leukämie umgekehrt in erster Linie eine primäre Erkrankung des Blutes selbst, eine echte Dyskrasie, dagegen in den Tumoren sporadogene acidentelle Folgeerscheinungen des verminderten Untergangs gesehen wissen

wolle, war Löwit. Derselbe stützte seine Ansicht vor Allen auf gewisse, damals publicirte Fälle von Leukoctytenvermehrung im Blute, die angeblich ohne jede Vergrößerung von Milz und Lymphdrüsen verlaufen waren, sowie darauf, dass die anatomisch sonst gleichwerthigen pseudoleukämischen Milz- und Drüsentumoren doch auch ohne Leukoctytenvermehrung im Blute verlaufen, andererseits aber im leukämischen Blute Mitosen gefunden werden.

Die Lehre Neumann's.

In ein ganz neues Stadium trat die Leukämiefrage durch die epochealen Untersuchungen Neumann's, der noch vor Bizzozero als Erster die fundamentale Bedeutung des Knochenmarkes speciell für die Blutbildung aufdeckte. Für die Theorie des leukämischen Processes wurde durch Neumann die Rolle des Knochenmarkes in in den Vordergrund gerückt und somit der alten Anschauung Virchow's von der primären, geschwulstartigen Erkrankung der blutbildenden Organe, wenn auch in etwas modificirter Form, gegenüber der Lehre Löwit's, zum Rechte verholten.

Neumann zeigte, dass im Gegensatz zur Pseudoleukämie, wo dies nicht der Fall ist, in allen gut beobachteten, speciell mikroskopisch beobachteten Fällen von Leukämie das Knochenmark erkrankt ist, und zwar sei diese Erkrankung des Knochenmarkes als ein Aequivalent bzw. Analogon jener schon bekannten hyperplastischen Milz- und Drüsen-schwelung aufzufassen. Befällt nämlich der geschwulstbildende Reiz Lymphdrüsen oder Milz, so resultire blos Pseudoleukämie, befalle er aber das Knochenmark, so muss dasselbe, da es nicht schwellen kann, in Folge der hier waltenden besonderen äusseren Verhältnisse in die Blutbahn hineinwuchern; es resultirt echte Leukämie. Hiernach gelte es also keine myelogene Pseudoleukämie; der den pseudoleukämischen Drüsen- und Milztumoren entsprechende Knochenmarksprozess führt eben zu echter Leukämie. Werden nun zuerst Milz- und Lymphdrüsen in Hyperplasie versetzt und secundär dann auch noch das Knochenmark, springt also der geschwulstbildende Process metastasirend auf das Knochenmark über, so haben wir solche Fälle, bei denen eine Pseudoleukämie in Leukämie übergeht¹⁾. Hierdurch erklärt sich also Löwit's Einwand, weshalb Drüsen- und Milztumoren oft ohne leukämische Blutbildung vorkommen (Pseudoleukämie); können sie doch gar nicht die Ursache einer solchen sein; es sind nämlich auch bei leukämischen Blut die Drüsen- und Milztumoren nur als acidentelle, nicht ursächliche Begleitmomente aufzufassen, allenfalls sie dafür sprechen, dass der Leukämie ein pseudoleukämisches Prodromalstadium vorausgegangen ist.

1) Mosler: Virchow's Archiv 114, Fleischer-Penzoldt: Deutsches Archiv, Klinische Med. 26, 1880, Kühnau u. Weiss: Zeitschr. für klin. Med. 32, 1897, Brandenburg: Charité-Annalen 25, 1890.

(Wir werden später sehen, dass diese Anschauung für gewöhnlich nur bei der lymphatischen Erkrankungsform zutrifft, die Milztumoren aber gewöhnlich anders zu deuten sind).

Nach Neumann giebt es also jedenfalls keine Leukämie ohne Knochenmarkserkrankung; nur eine Geschwulstbildung des Knochenmarkes kann zu Leukämie führen. Mit anderen Worten: Jede Leukämie ist unmittelbar myelogenen Ursprungs. Der linealen und lymphatischen Pseudoleukämie entspricht eine myelogene Leukämie, d. h. eine diffuse Hyperplasie des Knochenmarkes, bei der die charakteristische Blutränderung lediglich begleitendes Symptom ist. Von diesem Gesichtspunkte aus wäre demnach der Begriff einer myelogenen Pseudoleukämie undenkbar.

Andererseits müssen nach dieser Lehre Neumann's die von Löwit ebenfalls für seine Theorie ins Feld geführten älteren Fälle von Leukämie ohne Milz- und Drüsenveränderung ganz einfach als auf einer, der klinischen Beobachtung entgangenen, geschwulstartigen Veränderung des Knochenmarkes beruhend gedeutet werden. (Fall Litten's). Auch inzwischen publicirte Fälle von Leukämie mit angeblichem Intraessein des Knochenmarkes haben einer eingehenden Kritik Neumann's²⁾ nicht Stand halten können, und auch die wenigen bisher unangefochtenen Fälle²⁾ beruhen möglicherweise auf unabsichtlich ungenauer Beobachtung.

Zweiterlei Veränderung kann nun wie Neumann zeigte, das Knochenmark bei der Leukämie aufweisen; bei der einen, der früher sogenannten linealen Leukämie, die von einem Milztumor begleitet ist, erscheint das Mark der spongösen Knochen makroskopisch und mikroskopisch normal, dagegen zeigt das Diaphysenmark oft bereits makroskopisch eine pyoide Beschaffenheit, wemselben es sich mikroskopisch zwar nicht wie Fettmark, wohl aber wie normales rothes Mark verhält. Diese Veränderung, die sich besonders in langen Extremitäten-Knochen findet, beruht darauf, dass das rothe Epiphysen-Mark in das Fettmark der Diaphyse hineinwuchernd einbricht, es zum Schwund bringt und substituirt.

Bei der zweiten Form, der früher sogenannten Lymphdrüsen-Leukämie, erscheint das Mark überall, also auch in den Diaphysen, makroskopisch wie normales rothes Mark von Himbeergelebfarbe, ähnlich wie bei Anämien; untersucht man aber mikroskopisch, so findet man eine durchgreifende schwerwiegende Veränderung. Das Mark ist „lymphadenoid“ degenerirt, besteht nur noch, wie lymphatisches Gewebe, aus Lymphocyten, während das rothe Diaphysenmark bei Anämie einfaches normales

1) Neumann: Berliner Klin. Wochenschr. 1880.

2) Bisher sind lediglich 3 Fälle von Leukämie unangefochten geblieben: der bekannte Fall von Fleischer-Penzoldt; Dtsch. Archiv für klin. Med. XXVI, 1880; ferner ein Fall von Eichhorst; Virchow's Arch. 130, und ein Fall von Hirschlauff; Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 62, 1889.

rothes „lymphoides“ Mark ist, d. h. aus Myeloidgewebe besteht, in dem besonders die Erythroblasten stark vermehrt sind. Also bei der lymphatisch-myelogenen Leukämie ist rothes Mark und Fettmark lymphadenoid degeneriert, bei der hienal-medullären Form das Fettmark von hienal-gewuchertem Myeloidgewebe substituiert, wodurch es ein pyoides Aussehen erhält; bei der Anämie das Fettmark in normales lymphoides rothes Myeloidgewebe, das es einst war, zurückverwandelt. In Anlehnung an die Neumann'sche Lehre hatte man also anzunehmen, dass lymphatisch-myelogene Leukämie, die Leukämie in Folge lymphadenoider Markveränderung, aus lymphatischer Pseudoleukämie hervorgeht und entsprechende Leukämie mit pyoider Markbeschaffenheit sich an hienale Pseudoleukämie anschliesst.

Es ist nun aber nicht gesagt, dass bei einer Leukämie, bezw. zum Zustande kommen einer leukämischen Blutveränderung, auch das gesamte Knochenmark des Körpers sogleich total verändert sein muss. Die diffuse Hypoplasie einer grösseren Region genügt schon zum Zustande kommen schwächerer Grade leukämischer Blutveränderung. Bei jenen Fällen von Leukämie mit angeblich normalen Knochenmark kann also sehr wohl möglicherweise das untersuchte Mark makroskopisch normal erschienen sein, das Fettmark gelb, das spongiose Mark roth, während eine mikroskopische Untersuchung hochgradige Veränderungen ergeben haben würde; oder aber es kann von dem scheinbar normalen rothen Mark zufällig eine wirklich nicht veränderte Parthe zur mikroskopischen Untersuchung gekommen sein. Jedenfalls spricht das Fehlen Charcot'scher Krystalle in dem angeblich ebenfalls normalen Mark des Leukämiefalles Leube-Fleischer¹⁾, dass das dort vorhandene rothe Mark nicht lymphoides, sondern lymphadenoides Mark gewesen ist. Das normale rothe „lymphoide“ Mark besteht eben aus typischen Myeloidgewebe mit gekörnten eosinophilen Zellen; es ist bei jeder hienal-myelogenen Form der Leukämie im Mark spongioser Knochen unverändert vorhanden; das rothe lymphadenoides Mark der lymphatisch-myelogenen Leukämie aber besteht aus lymphadenoidem Gewebe, d. h. aus Lymphocyten ohne gekörnte Leukocyten.

Das Vorkommen von Mitosen im Blute schliesslich, auf das Löwit besonderes Gewicht legte, kann seinerseits ebenfalls sehr gut zu Gunsten der hyperplastischen Natur des leukämischen Processes angelegt werden.

Während bei den meisten Fällen von Leukämie, besonders der lymphatisch-myelogenen Form, in Folge der Wucherung des Knochenmarks die Knochensubstanz osteoporotisch rarifiziert ist, fand sich bei dem bekannten Falle von Heuck²⁾ eine concentrische Verdickung der

1) Leube-Fleischer, Virchow's Archiv LXXXIII.

2) Heuck, Virchow's Archiv 78. 1879.

Knochencompacta mit Osteosklerose und Rarefaction (Atrophie) des Markes. Auch dieser Fall indes spricht nicht gegen einen hypertrophischen Charakter des Markes bei der Leukämie, da hier wohl nur zugleich mit den Lymphocyten auch die Osteoblasten zur vermehrten Bildung und Thätigkeit gelangt sind. Auch nach anfänglicher Bindegewebsproliferation (Granulation) folgt bekanntlich meist Sklerose und Induration.

Wir sehen also, dass die erwähnte lymphadenoidde Degeneration des Knochenmarks sich stets bei den Fällen von Leukämie fand, die mit Lymphdrüsenanschwellung einherging. Bei ihr besteht eine Lymphocytenvermehrung im Blut. Dagegen fand sich die pyoide Veränderung in den Fällen mit begleitendem Milzrumor und diese Form wies gewöhnlich einen grosszelligen Blutbestand auf. Es sind dies also solche Fälle, die man früher als hienale Form der Leukämie bezeichnete. Unter dem Eindruck der Neumann'schen Betrachtungen musste man nunmehr klinisch-anatomisch von einer lymphatisch-medullären und einer hienal-medullären Form der Leukämie sprechen. Zu diesen beiden trat dann noch drittes die rein medulläre Form¹⁾ ohne begleitende Milz- oder Drüsenanschwellung.

Von der Pseudoleukämie.

In der Folgezeit wurden diese Neumann'schen Anschauungen nur in einem Punkte etwas modifiziert, indem nämlich von Runenberg²⁾ und von v. Baumgarten³⁾ auch noch der Begriff der myelogenen Pseudoleukämie eingeführt wurde, die somit in Gegensatz zur hienalen und lymphatischen Pseudoleukämie einerseits und zu den medullären Leukämien andererseits gesetzt wurde. Man verstand hierunter, dem Sinne entsprechend, geschwulstartige hyperplastische Veränderungen des Knochenmarks (mit Osteoporose oder Osteosklerose) ohne charakteristischen Blutbestand. Im Gegensatz aber zur diffusen Myelomatose einer totalen bestimmten Knochenmarksregion, die ja bekanntlich nach Neumann zur Leukämie führt, handelt es sich hier um multiple locale circumscripte Myelome innerhalb des Knochenmarks, eine Veränderung, die eine Analogie hätte etwa in der Follikelschwelung der nicht vergrösserten oder auch geschwollenen Milz, zunachst diese Myelome selbst, makroskopisch zwar grau und pyoid erscheinend, genau genommen, ihrer mikroskopischen Zusammensetzung nach, sich als Lymphome herausstellen.

Die einzelnen Formen der Pseudoleukämien kommen oft miteinander combinirt vor. Das Nebeneinanderkommen von pseudoleukämischen

1) Als ein solcher Fall von rein medullärer Leukämie in erwähntem Sinne cursirt in der Literatur der bekannte Fall von Litten, Berliner Klin. Wochenschrift, 1887, S. 257.

2) Runenberg, Deutsch. Archiv für klin. Medicin. XXXIII. 1883.

3) v. Baumgarten, Arbeiton aus dem pathologischen Institut „Tübingen“, 1890, Seite 490.

Milz- und Drüsenanschwellungen war bereits längst bekannt. Es steht aber zu vermuten, dass sich zu diesen beiden, leicht in die Augen fallenden anatomischen Veränderungen auch oft eine, der klinischen Beobachtung entgangene, latente medulläre Pseudoleukämie hinzugesellt haben wird. Dort, wo eine solche einmal isoliert klinisch oder bei der Obduktion zur Beobachtung gekommen ist, wie in dem bekannten Fall von Nothnagel¹⁾, stand im Vordergrund des klinischen Bildes eine hochgradige Anämie, bedingt durch die hochgradige Ausscheidung des hämoglobulierenden Markgewebes seitens der lymphatischen Neubildung. Es scheint nun nicht von der Hand zu weisen, dass auch Fälle von Pseudoleukämie mit besonders hochgradiger Anämie, (Anämia lymphatica, A. splenica: Jaeksch, Strümpell, Banti) gleichzeitig mit latenter Myelombildung combinirt sind.

Wie eine lymphatische oder lienale Pseudoleukämie in eine Form von Leukämie übergehen kann, so kann dies theoretisch wohl auch eine solitary myelogene Pseudoleukämie thun.

Mir scheint, als ob dies Fälle sind, die bisher unter der Stichmarke: „Uebergang von perniziöser Anämie in Leukämie“ gegangen sind²⁾. Man muss sich hierbei vorstellen, dass die circumskripten multiplen Lymphome im Knochenmark, die die Anämie verursachen, durch Vermehrung, Wachstum und Confluenz in diffuse lymphadenoide Degeneration des Knochenmarkes übergehen, für welche Anschauung besonders der bekannte Fall von S. Askanazy³⁾ sprechen dürfte, bei dem

1) Nothnagel: Festschrift für Virchow II. 1891.

2) Körnöczy, ferner Litzen: l. c. Waldstein, Virchow's Archiv 91. — Geissler-Japha, Gesellschaft der Charitéärzte, 1900. Münchener mediz. Wochenschrift, 1900, S. 338. Jahrbuch für Kinderheilkunde 92, Supplementheft 1900. Im Gegensatz dazu nehmen Strauss und Rohstein an, dass es sich hierbei um progressiv gesteigerte Störung der Blutbildung handelt, dass also beide Symptome Stadien einer funktionellen Läsion sind, so zwar, dass bei der perniziösen Anämie die Reifung der Megaloblasten zu Normoblasten sistirt, bei der Leukämia lymphatica aber sogar die Umwandlung der Lymphocyten zu Megaloblasten. Die Autoren verkennen m. E. nach, dass Anämie eine Funktionsstörung ist, deren anatomisches Knochenmarksubstanz lediglich auf einer blossen Metaplasie beruht (megaloblastischer Regenerationsmodus), während es sich bei jener Leukämie in Folge lymphadenoider Degeneration auch um einen ausgesprochen hyperplastischen Vorgang handelt. Das Auftreten von Megaloblasten im Blut bei der Anämie ist ganz anders zu erklären und gar nicht zu vergleichen mit der Ueberreicherung des Blutes mit Lymphocyten bei der lymphatischen Leukämie. Nur bei Kindern kann es vorkommen, dass infolge hier obwaltender besonderer Bedingungen anämisches Mark samt Erythroblasten in die Blutbahn in Masse eingeschwemmt wird. (cf. Th eodor, Arch. f. Kinderheilk. XXVIII). Die bei Körnöczy in Rede stehende perniziöse Anämie kann darum gar keine echte, d. h. hämophthisische sein, sondern muss als myelophthisische Anämie, bedingt durch Myelome, aufgefasst werden. Anämie mit Myelocytose ist meist myelophthisisch.

3) S. Askanazy, Deutsches Archiv f. klin. Med. LXVIII. 1900.

lymphatische Leukämie mit Albuminurie einherging, ein Symptom, das sonst gewöhnlich nur bei Myelomen beobachtet wird.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass beim Uebergang von lymphatischer-lienaler Pseudoleukämie in myelogene diffuse Leukämie der letzteren öfter als man meint ein preleukämisches Stadium von intermediärer Myelombildung vorausgeht. Wir hätten demnach:

a) reine, primäre, lymphatische oder lienale Pseudoleukämie: locales malignes Lymphom-Hodgkin; multiple Lymphomatosis, Adenie-Trousseau; Splenomegale-Banti;

b) primäre, solitary, myelogene Pseudoleukämie (Lymphadenia ossium-Nothnagel, Anaemia pseudopeniciosa);

c) lienale oder lymphatische Pseudoleukämie (a) combinirt mit myelogener Pseudoleukämie (b) (Anämia lymphatica, Anämia splenica; v. Jaeksch, Strümpell, Anämia pseudoleukämica);

d) myelogene Leukämie;

e) Uebergang von b zu d = sogen. Uebergang von perniziöser Anämie in Leukämie;

f) Uebergang von a zu d bezw. von c zu d.

Die Lehre Ehrlich's.

Während in der ersten Virchow'schen Epoche der Leukämieforschung die Nämgebung in erster Linie an den klinischen Palpationsbefund anknuüpfte, fanden wir, dass unter der folgenden, unter Neumann's Einfluss stehenden Epoche, den neuen Erfahrungen des anatomischen Obductionsbefundes eine noch grössere Rolle als bisher zuerkannt wurde.

Die moderne Aera stellt unter dem Einflusse der von Ehrlich inaugurierten Blutforschung. Die wichtigsten Leitsätze seiner Lehre sind im Eingang unserer Abhandlung bereits kurz skizzirt. Wir hören, dass er auf Grund der Existenzversuche Kurloff's der Milz jegliche active Bedeutung für die celluläre Blutmischung abspricht; dies Organ wirke nicht activ cytotokratisch, sondern habe nur entmischende Bedeutung.

Somit kommen für die Blutbildung nur in Betracht der lymphatische Apparat und das Knochenmark, welche beide ja, wie wir sahen, nach Ehrlich in einer gewissen, streng geschiedenen Gegensätzlichkeit stehen sollen, indem ersterer nur Lymphocyten, letzterer nur Granulocyten (Leukocyten) liefert.

Für die Lehre von der Leukämie hatte diese Anschauung zur Folge, dass die Milz als Ursache für diese Krankheit ebenso wenig in Betracht kommt, wie für eine banale Leukocytose, dass mithin ein Milztumor bei der früher sogenannten lienalen Leukämie nur die Bedeutung eines passiven Abgelegtöpfes im Sinne Löwit's beanspruchen kann.

Ebenso wie Neumann, leugnet er also die Möglichkeit einer lienalen Leukämie, andererseits aber ist er nicht so radikal wie dieser Forscher, der jede Leukämie überhaupt nur als durch unmittelbare Knochenmarkserkrankung verursacht gelten lassen will, sondern er erkennt auch mit Virchow die Bedeutung der Lymphdrüsen für die Leukämie an, obwohl er, etwas inconsequent, im Uebrigen das Vorhandensein naher Beziehungen und auch sonstiger analoger Verhältnisse zwischen diesen Lymphdrüsen und der Milz anerkent und zuzulassen geneigt ist. Er, der die scharfe Trennung von Myeloidgewebe einerseits und Lymphoidgewebe andererseits gezogen wissen will, rechnet die Milz ihrem histologischen Bau nach principiell in die Gruppe des Lymphoidgewebes bzw. zum lymphatischen Apparat, obwohl dieselbe, im Gegensatz zu den Lymphdrüsen, ähnlich wie das Knochenmark, in unmittelbarer Communication zum Blutstrom steht und somit ihrem architectonischen Bau nach zwischen Knochenmark und Lymphdrüsen rangirt, welche letztere ja unmittelbare Beziehungen nur zum Lymphstrom unterhalten.

Ehrlich erkennt also nur Lymphdrüsen und Knochenmark bzw. deren Wucherung als Veranlasser einer leukämischen Blutveränderung an; mit Virchow lässt er die Rolle der Lymphdrüsen zu, geht aber noch etwas weiter und erkennt mit Neumann auch noch die Bedeutung des Knochenmarks an. In der Bewertung der bei der Leukämie überhaupt vorkommenden Wucherungen vertritt er somit zwischen Virchow-Neumann einerseits und Löwit andererseits, insofern als er die Lymphdrüsen- und Knochenmarkswucherung für active Verursacher der Blutstörung erklärt, die Milzschwellung aber für eine passive Schwellung, secundär durch das veränderte Blut veranlasst.

Ehrlich unterscheidet somit streng zwischen einer lymphatischen und einer myelogenen Form der Leukämie, sieht aber in der klinisch bzw. anatomisch wahrnehmbaren Drüsen- und Markveränderung nicht so sehr das Ausschlaggebende für diese Namengebung als vielmehr in dem hämatologischen Blutbefund, dem er die klinisch-anatomische Veränderung anzupassen und unterzuordnen sucht.

In dem Bestreben, auf farbenanalytischen Wege die verschiedenen Formen der weissen Blutzellen histogenetisch zu rubriciren, macht er für das Auftreten der Lymphocyten im Blute die Lymphdrüsen und den lymphatischen Apparat, für das Auftreten der Leukoocyten (Granuloocyten) das Knochenmark verantwortlich.

Während er nun in den Fällen leukämischer Blutbeschaffenheit, die mit Lymphdrüsenanschwellung einhergehen (lymphatische Leukämie), überwiegend Vermehrung der Lymphocyten im Blute fand, bzw. feststellte, dass solche leukämische Lymphocytenvermehrungen (gewöhnlich) mit Drüsenanschwellungen einhergingen, dagegen ferner in den Fällen, die gewöhnlich mit Milztumoren vergesellschaftet sind, Vermehrung der Leukoocyten und Auftreten

heterotoper Myeloocyten constatiren konnte, theilt er die Leukämie ein in eine lymphatische Form, die durch die Drüsenanschwellung verursacht wird, (Lymphämie) und in eine myelogene Form (Myelämie), die auf krankhafter (pyoide) Markveränderung, Wucherung myeloiden Gewebes beruht.

Da nun die Milz keine Granuloocyten absondert und da ferner ein Uebergang von lienaler Pseudoleukämie in derartige, mit Granuloocytenvermehrung einhergehende medulläre Leukämie im klinischen Verlaufe nicht beobachtet ist, vergleichbar dem öfter zu constatirenden Uebergang von lymphatischer Pseudoleukämie in Lymphämie, so kann schon aus diesem Grunde der gewöhnlich mit medullärer Leukämie einhergehender Milztumor nicht die Ursache dieser Form von Leukämie sein, obwohl er sich mikroskopisch als in myeloider Metaplasie begriffen herausstellt; er muss vielmehr gleichsam als secundär metastatisch, durch das primär afficirte pyoide Knochenmark infectirt, aufgefasst werden, ebenso wie das lymphadenoidale Knochenmark bei der lymphatischen Form als eine secundäre Metastase seitens der primär erkrankten Lymphdrüsen zu gelten hat.

Die Leukämien werden also einzig nach dem Blutbefund unterschieden und aus diesem auf die Ursache der Blutveränderung, das primär erkrankte Organ, Schlüsse gezogen. Die Lymphdrüsenanschwellungen bei Lymphocytenleukämie sind die Ursache, die Milzschwellung bei myelogener Granuloocytenleukämie die Folge dieser Erkrankung.

Die souveräne Bedeutung des Knochenmarks für die Leukämie, die Neumann seiner Zeit beifügte, ist somit wieder aufgehoben. In Compromiss mit der alten Auffassung wird auch den Lymphdrüsen wieder eine ursächliche Rolle concedirt, im Gegensatz zu der alten Lehre aber in Anlehnung an Neumann der Milz eine Bedeutung für das Zustandekommen der Leukämie aberkannt. Eine lienale Leukämie oder Splenämie giebt es nicht.

Die Ursache der Leukämie ist somit nicht unbedingt das Knochenmark, ebensowenig wie es ohne weiteres der klinische Palpationsbefund war; ausschlaggebend ist der Blutbefund und die aprioristische Annahme der absoluten Differenz zwischen Lymphdrüsen- und Knochenmarkparenchym. Aus dem Blutbefund allein wird die directe Ursache der leukämischen Blutveränderungen abgelesen und diesem hämatologischen Befund hat sich der sonstige anatomische oder sonstige klinische Befund unterzuordnen.

Besteht also Lymphdrüsenanschwellung und leukämische Vermehrung der weissen Blutkörperchen, so ist das Krankheitsbild nicht ohne Weiteres als lymphatische Leukämie zu bezeichnen. Es steht nicht ohne Weiteres fest, dass die geschwellten Lymphdrüsen die Ursache der vorliegenden Blutveränderung sind; erst ist die Qualität der vorliegenden Blutveränderung festzustellen.

Zeigt sich nämlich bei genauer hämatologischer Untersuchung, dass

im Blut hier nicht Lymphocyten, sondern, wie bisweilen auch vorkommt, lediglich typische und atypische Knochenmarkszellen in vermehrter Zahl kreisen, so haben wir trotz der Drüsenanschwellung nicht die lymphatische, sondern die medulläre Form der Leukämie vor uns. Hier können die geschwellten Drüsen nicht als Ursache der Blutveränderung gelten, und es hat sich dann auch später stets bisher herausgestellt, dass in solchen Fällen die geschwellten Lymphdrüsen sekundär¹⁾ myeloid transformirt waren. Sie waren also in diesem Fall nicht Ursache einer Lymphämie sondern Folgeerscheinungen einer Myelämie. Nur die Lymphocyten-Leukämie nämlich kann auf Lymphdrüsenanschwellung beruhen, durch letztere verursacht werden, aber nicht jede leukämische Leukozytenvermehrung, die mit Drüsenanschwellung einhergeht, ist als lymphatische Leukämie (Lymphämie), als Folge der Drüsenanschwellung aufzufassen. Dieses ist nur der Fall, wenn das Blut ein Lymphocytenhämisch verändert ist. Nicht jede klinisch wahrnehmbare Lymphdrüsenanschwellung ist berechtigt, als Ursache einer vorhandenen Vermehrung weisser Blutkörperchen im Blute angesehen zu werden und berechtigt nicht, letzterer den Namen einer Lymphämie beizulegen. Dies ist nur gestattet, wenn der Blutbefund ein adäquater, d. h. Lymphocytenhämischer ist. Man spricht also statt von hienaler Leukämie, von lymphatischer oder myelogener Leukämie mit Milztumor, desgl. entsprechend von myelogener Leukämie mit Drüsentumoren, von lymphatischer Leukämie mit Lymphadenoider Markbeschaffenheit etc.

Dieser Lehre hat sich nun die Nomenclatur der älteren Literatur zu accommodiren, und manche Fälle derselben müssen in der Diagnose corrigirt werden.

In dem bekannten Fall von Litten soll eine pernitiöse Anämie in „medulläre“ Leukämie übergegangen sein. Es trat hier nämlich ein Fall von Leukämie auf ohne Drüsen- und Milzveränderung mit gleichzeitigen Knochenschmerzen, also ein Fall, der nach damaligem Sprachgebrauch nur als reine typisch-medulläre Leukämie bezeichnet werden konnte.

Soweit die mitgetheilten Blutveränderungen heute zu verwerthen sind, handelte es sich aber nicht um eine medulläre Leukämie im Sinne Ehrlich's, sondern trotz der fehlenden Drüsenanschwellung um eine lymphatische Lymphocyten-Leukämie, ein Fall, der, wie wir gleich sehen werden, gerade deshalb auch sonst von principieller Bedeutung ist.

[Auch abgesehen vom Blutbefund vermuthen wir heute, dass es sich beim Uebergang von Anämie in Leukämie um myelophthisische Anämie, bedingt durch lymphatische Myelome handelt (myelogene Pseudolymphämie), die zur Lymphocytenleukämie führen können, dass aber die andere

1) Dass eine grosszellige Myelocytentleukämie dadurch zu Stande käme, dass Lymphdrüsen primär myeloid metaplastiren und dann das Blut verändern, ist bisher von keiner Seite behauptet worden.

medulläre Form der Leukämie stets ohne pseudoleukämisches Vorstadium einsetzt. (S. u.)]

In dem Fall von Fleischer-Penzold ging eine lineale Pseudoleukämie in Leukämie über, welche nach den damaligen Anschauungen, bei dem Fehlen jeglicher Drüsenanschwellung, ebenfalls als myelogen bezeichnet werden musste, obwohl das Knochenmark nicht in pyoider Beschaffenheit war, sondern sich angeblich überall wie normales rothes Lymphoidmark verhielt (s. o.) Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass auch hier wohl lediglich die Lymphocyten im Blute vermehrt waren und das Lymphoidmark vermuthlich lymphadenoides Mark war, wird wohl auch hier eine Lymphocytenleukämie vorgelegen haben, ein Fall, der ebenfalls für unsere weiteren Betrachtungen von hohem Interesse ist. [Auch hier ist für die Deutung der eben antcipirte Satz zu berücksichtigen, dass myelogene Leukämie ihrem Wesen nach nicht aus Pseudoleukämie hervorgehen kann, sondern dass dies nur bei lymphatischer Leukämie der Fall sein kann.]

Die gleichen Momente dürften auch für die myelogene Leukämie Henck's Geltung haben.

[Wie der Blutbefund so zum wesentlichsten Factor für die Eintheilung der Leukämien und somit für die Begründung und das Verständnis des leukämischen Processes erhoben wird, so wird er es in der Folge auch consequenter Weise für die Pseudoleukämie, bei deren drei Formen nach neueren Untersuchungen von Pinous ebenfalls ein, wenn auch nur geringe und relative Vermehrung farbloser Blutkörperchen und zwar stets der Lymphocyten statt haben soll.]

Hiernach giebt es entsprechend auch nur eine einzige Form von Pseudoleukämie und zwar eine mit Lymphocyten einhergehende, lymphatische, also eine Pseudolymphämie, wie denn ja auch die Milz so wie so als zum lymphatischen Gewebe gerechnet wird, die sog. Myelome der medullären Pseudoleukämie aber bekanntlich eigentlich Lymphome sind. Demnach kann dort, wo ein Uebergang von Pseudoleukämie in Leukämie vorkommt, es sich nur um lymphatische Pseudoleukämie handeln, die als solche auch nur in eine lymphatische Leukämie übergehen kann. Umgekehrt kann nur eine lymphatische Leukämie ein pseudoleukämisches (aleukämisches) Prodromalstadium haben.

Eine Pseudomyelämie im hämatologischen Sinne giebt es nicht, und eine medulläre Leukämie geht demnach niemals aus einer solchen hervor; der bei medullärer Leukämie sich findende Milztumor ist auf Grund des hämatologischen Blutbefundes, auf Grund der histologischen Untersuchung und auf Grund des klinischen Krankheitsverlaufes stets als sekundär entstanden zu bewerten. Ein Nebeneinanderkommen aber von Wucherung lymphoiden und myeloiden Gewebes, wie es notwendig wäre, um einen Uebergang von Splenomegalie oder lymphatischer Pseudoleukämie

in eigentliche, gewöhnliche, Granuloeytenleukämie zu erklären, ist bisher nicht beobachtet worden. Statt von lymphatischer, hierafter und myelogener Pseudoleukämie könnte man noch demnach nur von Pseudolymphämie mit Drüsen-, Milztumor oder Myelomen sprechen¹⁾].

Kritische Einwände.

Nach der soeben entwickelten Lehre Ehrlich's veranlasst also lediglich Lymphdrüsenanschwellung; die mit Lymphocytenvermehrung einhergehende (lymphatische) Leukämie, während nur die Granuloeytenleukämie als durch Knochenmarkserkrankung bedingt angesehen wird (myelogene Leukämie, Myelämie).

Diese Anschauung giebt allerdings eine Erklärung ab für jene wenigen, scheinbar irregulären Ausnahmefälle von Leukämie, die der Neumann'schen Theorie von der souveränen Bedeutung des Knochenmarks für diese Erkrankung widerstreiten, nämlich für jene Fälle von lymphatischer Leukämie, bei denen das Knochenmark angeblich intact geblieben sein soll. Indem nun aus dieser Ausnahme die Regel abgeleitet wird, kommt man zu dem Schluss, dass wenn sich bei lymphatischer Leukämie mit Drüsenanschwellung wie meist ein lymphadenoides Knochenmark findet, dann dieser Befund etwas Accidentelles und Secundäres ist, ebenso wie der Milztumor, der gewöhnlich die myelogene Leukämie begleitet.

Während die Anschauung, die Ehrlich über die von ihm so benannte myelogene Leukämie äussert, völlig conform der Neumann'schen Auffassung vom Wesen der Leukämie ist und sich dem Rahmen dieser Lehre ausgezeichnet einfügt, stehen seine Auffassungen über die lymphatische Leukämie in unversöhnlichem Gegensatz zu den von Neumann für seine Theorie angeführten Thatsachen.

Erstens und vor Allem giebt nämlich die Ehrlich'sche dualistische Auffassung vom Wesen der Leukämie, speciell seine Auffassung über das Zustandekommen der Lymphämie, keine Erklärung für das Verständnis der Pseudoleukämie, und es ist nicht zu verstehen, weshalb ein hyperplastischer Lymphdrüsentumor bisweilen Pseudoleukämie verursacht und nicht in allen Fällen zur Lymphämie führt, für welche Frage allein die Neumann'sche Theorie ihrerseits eine so einfache und ausreichte Erklärung abgiebt.

Einen Ausweg aus dieser Schwierigkeit versucht die Hypothese von Pincus, die das Lymphdrüsenareom ohne spezifische Blatveränderung streng von den pseudoleukämischen Drüsentumoren trennt, dagegen diese letzteren in eine Kategorie mit den lymphämischen Drüsentumoren stellt.

¹⁾ Da es eine Pseudomyelämie überhaupt nicht giebt, sondern nur eine Form von Pseudoleukämie, scheint es aber doch bequemer und verständlicher die alten Bezeichnungen beizubehalten, wenn man nur festhält, dass es sich hierbei stets um Wucherung lymphatischen Gewebes handelt.

Pseudolymphämie und Lymphämie gingen nicht nur in einander über, sondern seien überhaupt nur verschiedene Stadien und zufällige Aeusserungen eines und desselben Krankheitsprozesses, insofern, als schon die Pseudolymphämie mit einer gewissen relativen Lymphocytenvermehrung im Blute einhergehe, echte lymphatische Leukämie vollends aber mit absoluter Lymphocytenvermehrung. Beide Krankheitsbilder seien also nur graduell verschieden.

Nach Pincus soll also ein Drüsentumor mit geringer Lymphocytenose ein pseudoleukämischer sein, dagegen ein solcher mit starker Lymphocythämie ein leukämischer.

Auch diese noch keineswegs für alle Fälle sicher gestellte Behauptung erklärt ohne weiteres in keiner Weise, weshalb es bei anatomisch vollständig gleichem Verhalten der lymphatischen und pseudolymphatischen Drüsentumoren, sowie vollends der sogenannten Metastasen bei beiden Krankheiten, in dem einen Falle zu so reichlicher Lymphocytenvermehrung im Blute kommt, im anderen dagegen nicht, weshalb es bei riesigen Drüsentumoren kaum zur Lymphocythämie kommt und im anderen Falle bei viel geringeren Drüsentumoren starke Lymphämie auftritt.

Wenn schon zugegeben werden soll, dass es bei dem Ineinanderrufen aller natürlichen Dinge oft sehr schwer sein wird, aus einer absoluten Zahl in einem Uebergangsfalle mit Sicherheit zu erklären, wo die relative Lymphocytenvermehrung aufhört und die absolute anfängt, so giebt doch für die gewöhnlich zur Beobachtung kommenden Fälle einzig und allein die Neumann'sche Lehre eine ausreichte und befriedigende Erklärung ab. Wenn Knochenmarksparenchym zur Hyperplasie gelangt, so kann es nur in die Vasa efferentia hinein ausweichen, muss also in die Blutbahn massenhaft eingeschwennt werden, was beim Lymphdrüsenparenchym nicht der Fall ist. Dabei tangirt diese Neumann'sche Hypothese in keiner Weise die durchaus zu acceptierende essentielle Gleichartigkeit des pseudolymphämischen und lymphämischen Processes. Es ist derselbe hyperplastische Process, nur dass er in dem einen Falle an den Lymphdrüsen, im anderen Falle an dem Knochenmark sich abspielt. Tritt er zufällig am Knochenmark auf, so muss infolge der besonderen anatomischen Eigentümlichkeit desselben das Symptom der Lymphämie entstehen.

Dazu kommt zweitens, dass nach Proclamation der Ehrlich'schen Grundsätze vereinzelte Fälle von acuter und auch chronischer Lymphämie beschrieben worden sind von Walz, Pappenheim, Körmöczy, Denig¹⁾, welche, wie der oben erwähnte ältere Fall von Litten, ausnahmsweise ohne Lymphdrüsenhyperplasie, ja selbst ohne Splenomen einhergingen, und bei denen für das Zustandekommen des lymphocythämischen Blutsymptoms lediglich das constante Lymphadenoid ver-

¹⁾ Münch. med. Wochenschrift 1900. S. 1287.

ändert gefundene Knochenmark verantwortlich gemacht werden konnte. Hier also muss von diesen Ausnahmen, um sie zu erklären, die generelle Regel abstrahirt werden, dass nämlich nicht Lymphdrüsenvergrößerung, sondern nur Knochenmarksveränderung das notwendige Ingrezienz zum Zustandekommen einer Lymphämie ist, und dass in allen anderen Fällen die üblichen Drüsenumoren nur eine zwar häufige aber lediglich accidentelle Begleiterscheinung sind. Dazu kommt, dass jene Ausnahmefälle ohne Markveränderung, die Ehrlich zur Bestätigung seiner Lehre heranzieht, nach unseren obigen Darlegungen vermuthlich gar keine Ausnahmen sind, sondern sehr wohl im Sinne Neumann's gedeutet und verwertet werden können.

Einen schwachen Versuch, diese Fälle von Lymphämie ohne Drüsen-schwelung dennoch dem Ehrlich'schen Schema einzuordnen, ist allerdings ebenfalls von Pincus versucht worden, indem er im Gegensatz zu all' seinen Vorgängen von den Organen auf die Gewebe zurückgreift und unter Anerkennung der von Arnold und Pappenheim eruitirten Thatsache, dass auch im Knochenmark Lymphocyten gebildet werden, das Knochenmark hypothetischer Weise zusammengesetzt sein lässt aus spezifischem Myeloidgewebe und daneben noch aus ubiquitäreren Lymphoidgewebe. Pincus glaubt die Ehrlich'sche Anschauung zu stützen, wenn er die Leukämien nicht wie dieser eintheilt in eine myelogene und eine lymphatische Form, sondern in eine Granulocystenleukämie, die einhergeht mit Wucherung myeloiden Gewebes und einer Lymphocystenleukämie, einhergehend mit Wucherung lymphoiden Gewebes, also eine myeloide und eine lymphoide Leukämie. Wuchert spezifisches Myeloidgewebe, das sich primär ja nur im Knochenmark findet, so resultirt Granulocystenleukämie, wuchert Lymphoidgewebe, das sich nicht nur in den lymphatischen Drüsenapparat, sondern auch in Milz und Knochenmark finden soll, so resultirt anfangs nur Pseudoleukämie, in stärkeren Grade aber echte Lymphocystenämie. Während die myeloide Leukämie auf jeden Fall myelogen sein muss, ist die lymphoide Leukämie in den meisten Fällen lymphatisch, kann aber auch gelegentlich, wie in den angeführten Fällen, myelogen sein; mit anderen Worten: Während Ehrlich früher die lymphatoide Veränderung des Knochenmarks in den Fällen, wo sie sich findet, als ein secundäres Accidens auf-fassste, die Lymphdrüsenvergrößerung aber stets als die primäre und eigentliche Ursache der Lymphocystenvermehrung ansprach, sah sich Pincus genöthigt, die Concession zu machen, dass wenigstens unter Umständen facultativ das Knochenmark die vornehmste primäre und eigentliche Veranlassung einer Lymphocystenämie sein kann.

Indem Pincus die Lymphocyten nicht mehr nur aus lymphatischen Organen, sondern aus dem lymphoiden Gewebe überhaupt, welches angeblich auch im Mark vorkommen soll, stammen lässt, glaubt er einer-

seits die Ehrlich'sche Trennung zwischen Lymphgewebe und spezifischem Markgewebe aufrecht erhalten zu können, und zweitens zwangloser das Auftreten der Lymphocyten im Blut bei Lymphocystenleukämie ohne Drüsen-schwelung erklären zu können.

Mir will scheinen, dass selbst dieses Amendement von Pincus noch nicht ausreichend ist. Hat seine Hypothese allenfalls Gültigkeit für seltenere Fälle von myelogener Pseudolymphämie und Lymphocystenleukämie, indem sie deren anatomisches Substrat und ihre graduellen Blutveränderungs-differenzen erklärt, so ist durch sie doch noch immer nicht erklärt, warum nicht jede Wucherung lymphoiden Gewebes Lymphocystenleukämie verursacht, warum bei den gewöhnlichen, anatomisch sonst ganz gleichen Tumoren bei lymphatischer Pseudoleukämie und Lymphocystenleukämie in einem Fall nur Pseudolymphämie, im anderen aber echte Lymphocystenämie resultirt; warum schliesslich nicht auch geringfügige myeloide Wucherung eine Art von relativer Pseudomyelämie hervorruft, die es aber de re doch nicht giebt.

Allen also für die seltenen solitär-myelogenen Fälle passt die Hypothese von Pincus, indem man nämlich bei myelogener Pseudolymphämie nur geringfügige lymphoide Wucherungen, kleinere Lymphome findet, dagegen bei myelogener echter Lymphocystenleukämie ohne Drüsen-schwelung totale diffuse lymphatoide Veränderung von Markregionen; hier wäre also die Pseudoleukämie in der That nur das Anfangsstadium eines lymphocystenämischen Processes. Aber Pincus erkennt ja Knochenmarksveränderung bei echter Lymphocystenleukämie nur dann als obligat an, wie sie nicht anders als myelogen sein kann, d. h. wenn Milz- und Drüsenumoren fehlen. Somit kann in gewöhnlichen Fällen mit Drüsenumoren die verschiedene Blutmischung bei lymphatischer Pseudoleukämie und Leukämie nicht erklärt werden; dazu kommt, dass man überhaupt bei lymphatischer Pseudolymphämie und lymphatischer Lymphämie weder in den Drüsen noch sonstigen Metastasen (Haut, Leber etc.) anatomische Differenzen findet.

[Die erörterte Annahme von Pincus steht übrigens, wie wir weiter unten sehen werden, in grellem Widerspruch zu der Voraussetzung Ehrlich's, dass die Milz keinen Einfluss auf die Blutmischung ausübt. Da nämlich nach Pincus Pseudolymphämie mit relativer Lymphocytose einhergeht, so muss bei lienaler Pseudolymphämie diese relative Lymphocystenvermehrung auf Conto der Milz angesetzt werden.]

Trotz der Erweiterung also, die Pincus mit dem zweiten Theil seiner Hypothese der Lehre Ehrlich's giebt, indem er die Pseudolymphämie sowie die Lymphocystenämie nicht nur lymphatisch (lymphogen) sein lässt, sondern ihr auch eine splenogene und selbst eine myelogene Form zurechnet, so sehen wir uns doch wegen der unzureichenden Begründung des ersten Theils, dass Pseudolymphämie und

Lymphämie lediglich graduell verschieden seien, genötigt, wieder zu der älteren Auffassung von Neumann zurückzugreifen, die eine Erkrankung des Knochenmarks als obligatorisch für jede Form von Leukämie annimmt und die allein bisher durch die Betonung des verschiedenen Sitzes beider Krankheiten eine einfache und ausreichende Erklärung für die Unterschiede zwischen Pseudolymphämie und Lymphämie abgeben konnte.

Die neuesten Ansichten über Pseudoleukämie und Leukämie.

Wir stehen aus erörterten Gründen mit Neumann auf dem Standpunkt, den auch E. Grawitz fast voll und ganz acceptirt hat, dass jede Form der Leukämie myelogener Natur, d. h. ihrem Wesen nach eine Myelämie ist, dass jede leukämische Blutveränderung, auch die Lymphocythämische, ihre unmittelbare und direkte Veranlassung in einer vorausgehenden Affection des Knochenmarks hat. Dabei ist der grosse und bedeutsame Fortschritt, den Ehrlich der Leukämieforschung angeeignet liess, dadurch, dass er die histogenetische Analyse des Blutbefundes in den Vordergrund der wissenschaftlichen Betrachtung schob, in vollem Masse anzuerkennen. Ist doch die Frage der secundären leukämischen „Metastasen“ allein erst durch diese Ehrlich'sche Betrachtungsweise richtig zu klären.

Somit glauben wir, einen combinirten Standpunkt vertreten zu sollen, der diese neuen Errungenschaften, die wir Ehrlich verdanken, der älteren Neumann'schen Auffassung zu Gute kommen lässt. Es bleibt also im Wesentlichen für uns die Neumann'sche Auffassung bestehen, nur dass dieselbe sich die Ehrlich'schen Fortschritte auf hämatologischem Gebiete zu Nutze macht, bezw. es resirt die Ehrlich'sche Lehre mit der einzigen aber principellen Concession an Neumann, dass der Lymphdrüsenapparat niemals die alleinige und direkte Veranlassung einer Leucaemia lymphatica sein kann, sondern dass in allen Fällen von Leucaemia lymphatica eine Erkrankung des Knochenmarks ebenso wie bei der andern Form der Leukämie als obligatorisch angesehen werden muss.

Unser oberster Leitsatz, die Formel, die uns das Wesen und das Verständnis jeder Leukämie erschliesst, lautet somit, dass jede Leukämie ihrer Natur nach myelogen, d. h. eine Myelämie ist; in jedem Falle von Leukämie spiegelt der Blutbefund den jeweiligen Zustand des Knochenmarks wieder¹⁾.

1) Es giebt somit kein besseres und bequemes Mittel, menschliches Knochenmark *intra vitam* zu studiren, als wenn man das Blut eines Pat. mit myeloider Leukämie untersucht. Myeloides Knochenmarks aber ist zugleich auch eine Vertretung sämtlicher Leukoeytenformen.

Es ist demnach die myeloide Leukämie eine einfache Myelämie normal zusammengesetzten Markes, somit keine reine Granuloeytenleukämie, sondern, was ich wiederholt betont habe, vielmehr eine gemischtzellige²⁾, bei der im Blut neben Granuloeyten und Lymphoiden ungekörnnten Markzellen auch grosse und kleine Lymphocyten eintreten, gemäss der Thatsache, dass dieselben schon präformirt im normalen Knochenmarksparenchym anzutreffen sind. Dagegen ist die reine Lymphocyten-Leukämie eine Lymphadenoidale Myelämie.

Wir unterscheiden demnach nicht mehr mit Ehrlich lymphatische Pseudoleukämie und lymphatische Leukämie von myelogener Leukämie, oder Pseudolymphämie und Lymphämie von Myelämie, auch nicht mit Pincus Lymphoide Pseudoleukämie und Lymphoide Leukämie lymphatischen, lienalen oder myelogenen Ursprungs von myeloider Leukämie myelogenen Ursprungs, sondern bloss Lymphocytenpseudoleukämie lymphatischen, lienalen, medullären Ursprungs, ferner Lymphocytenleukämie und gemischtzellige Leukämie, letztere beide ausschliesslich myelogenen Ursprungs³⁾. Die letztere Form der Myelämie ist gewöhnlich

1) Durch unsere vorgetragene Deutung erledigt sich von selbst die abweichende Auffassung von C. S. Engel. Engel (Leitfäden, II. Aufl. S. 86) unterscheidet eine normale einfache Leukämie, bei der die polymorphkernigen Granuloeyten vor den mononucleären Myeloeyten überwiegen. Es sind dies aber Formen von Leukoeytose, wie sie sich bei Anaemia pseudoleucaemica finden.

Ferner die eigentliche myelogene Leukämie, bei der die mononucleären Myeloeyten vor den polymorphkernigen Granuloeyten prävaliren. Eine solche reine Form giebt es n. E. überhaupt nicht, da man stets ungekörnnte Zellen dabei findet.

Drittens bezeichnet er als gemischte Leukämieformen solche, bei denen noch Lymphkörnchen und grosse Lymphocyten das Blutbild compliren. Diese, unsere gewöhnliche myelogene Leukämie, will er damit erklären, dass die Störung wahrscheinlich sowohl auf das lymphatische wie myeloide Gewebe wirkt. Dagegen ist nur zu sagen, dass es dann doch sehr auffallend ist, dass bei einer solchen Leukämie sich nie einfache Lymphome finden, sondern, wenn einmal Lymphome vorkommen, dieselben myeloid transformirt sind. Ein Nebeneinanderkommen von Lymphoider und myeloider Wachstumsform giebt es demnach nicht.

Das gemischte Vorkommen von Granuloeyten und Lymphoiden Zellen erklärt sich eben am einfachsten und ungewungensten dadurch, dass beide Zellarten gemeinschaftlich im Knochenmark nebeneinander präformirt sich finden. Ueberhaupt ist es unnötig, im Knochenmark ein vom Myeloidgewebe getrenntes Lymphoidgewebe anzunehmen, sondern das Myeloidgewebe ist bloss ein höher differenzirtes Lymphoidgewebe, in dem die Lymphocyten dieses als Stammformen der Granuloeyten ebenfalls vorkommen müssen. Auch dieser Theil der Hypothese von Pincus, die nur erstonen war, um die myelogene Lymphocytenleukämie ohne Drüsenanschwellung zu erklären, ist demnach fallen zu lassen, zumal sie überhaupt nicht ausreicht, um die Unterschiede zwischen Pseudoleukämie und echter Lymphocytenleukämie zu erklären.

2) Lymphatisch, splenogen (lienal), myelogen (medullär) bezeichnet die Organe, Lymphoid, splenoid, myeloid die Gewebe in ihrer Zusammensetzung.

3) Eine Einteilung der Leukämien schlechthweg bloss in eine grosszellige und eine kleinzellige ist nur äusserlich und ungenau. Die grosszellige Form deckt sich

der Ausdruck der einfachen Wucherung des normal zusammengesetzt gebliebenen roten Knochenmarkes in die Blutbahn hinein; sie spricht für die normale qualitative Zusammensetzung des roten Knochenmarks der spongösen Knochen, event. für die pyoide Veränderung im diaphysischen Mark der langen Röhrenknochen. Die Lymphocytenleukämie dagegen ist der Ausdruck einer lymphadenoiden Myelämie; in diesem Falle wuchert nicht normales, sondern lymphadenoid degeneriertes Knochenmark in die Blutbahn hinein.

Lymphatische, lienale, myelogene Pseudoleukämie beruht auf Wucherung lymphoiden (resp. splenoiden) Gewebes. Umgekehrt beruht myelogene Leukämie entweder auf Wucherung lymphoiden (resp. splenoiden) oder auf Wucherung myeloiden Gewebes. Im ersten Fall resultiert Lymphocytenleukämie, im letzteren gemischtzellige Leukämie. Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie sind also in der That, wie Pincus urteilt, zusammengehörige Krankheitserscheinungen, die beide auf Wucherung lymphoiden Gewebes beruhen; erstere kann sogar das Vorstadium der letzteren sein; aber keinesfalls ist erstere als geringerer Grad, als weniger intensive Leukämie zu deuten, wie Pincus dies will. Beide Krankheitsbilder, die allerdings verschiedene Erscheinungen eines Processes sind, sind nicht sowohl graduell verschieden als vielmehr durch Ausbreitung und Sitz. Eine leukämische Blutveränderung ist weiter nichts als das Symptom einer bestimmten, zufällig im Knochenmark sich findenden Hyperplasie. Allein dieses verbindet die beiden Leukämien, die sonst weiter nichts mit einander gemein haben, als dass sie beide auf diffuser Hyperplasie beruhen, die eine auf Wucherung lymphoiden, die andere auf Wucherung myeloiden Gewebes.

Wenn wir also einstweilen auch mit Pincus annehmen wollen, dass die beiden Formen der in Rede stehenden hyperplastischen Erkrankung auf Wucherung verschiedenen Gewebes beruhen, die eine auf solcher myeloiden, die andere auf Wucherung lymphoiden Gewebes (wobei die Hypothese, dass auch im Knochenmark neben Myeloidgewebe noch besonders Lymphoidgewebe existirt, noch keineswegs bewiesen ist) so müssen wir doch mit Neumann diesen Vordersatz noch hinzufügen, dass diese eine Form als echte Lymphocytenleukämie nur dann auftritt, wenn diese Lymphoide Wucherung zufällig auch im Knochenmark statt hat; in allen anderen Fällen documentirt sich die lymphoide Wucherung klinisch-hämatologisch nur als pseudoleukämische Blutveränderung. Eine Lymphämie, d. h. eine lymphogene oder lymphatische Lymphocytenleukämie giebt es demnach nicht, sondern nur eine myelogene Lymphocytenleukämie nicht mit der gemischtzelligen (myeloiden), da bei dieser ja auch kleine Lymphocyten auftreten, und die Bezeichnung kleinzellig passt nicht auf die Lymphocytenleukämie, da bei dieser fast stets auch mehr oder weniger grosse Lymphocyten auftreten (A. Fränkel, M. Askanazy).

ämie (lymphoide Myelämie); wohl aber existirt eine lymphatische (und splenogene) Pseudolymphocythämie.

M. a. W. Pseudoleukämie entsteht durch diffuse lymphoide Wucherung in Lymphdrüsen (und Milz) bezw. circumscribte Wucherung im Knochenmark, lymphoide Leukämie aber nur durch diffuse lymphoide Wucherung im Knochenmark.

Da myeloides Gewebe nur im Knochenmark präformirt¹⁾ vorhanden ist, muss die andere Form der Leukämie so wie so myelogen sein. Beide Formen der Leukämie sind somit myelogen; das Blutsymptom einer Leukämie entsteht nur bei diffuser Myelomatosis, d. h. wenn der hyperplastische Reiz zufällig am Knochenmark angreift. Sonst sind die beiden Leukämien dem Wesen nach verschieden; eigenhümlich und gemeinsam ist ihnen nur, dass sie Symptome von Wucherungsprocessen sind, die zufällig gerade am Knochenmark sich abspielen, also die Gleichheit des erkrankten Organs, also etwas rein Aeusserliches.

Dagegen sind essentially gleichartig und zusammengehörig infolge der Art der Wucherung Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie. Beide beruhen auf lymphoider Wucherung; beiden ist also gemein die gleiche wuchernde Gewebsformation; verschieden sind sie nur durch graduelle Differenzen des hämatologischen Blutbefundes, die ihrerseits bewirkt werden, nicht durch verschiedene Grade des anatomischen Processes (Pincus) sondern durch zufälligen verschiedenen Sitz dieses Processes (Neumann).

Dem anatomischen Process nach wäre also zu unterscheiden Wucherung lymphoiden und myeloiden Gewebes; der klinischen Blutveränderung, nach relative und absolute Lymphocythämie (Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie) einerseits, Leukocythämie andererseits. Myeloide Wucherung, die ihrem Wesen nach myelogen sein muss, erzeugt stets Leukämie, lymphoide Wucherung nur, wenn sie im Mark statt hat.

Während Lymphocytenleukämie auf diffuser myelogener Lymphoidwucherung, auf lymphadenoider Myelämie beruht, ist letztere der Ausdruck einfacher diffuser Myelomatosis unveränderten Myeloidgewebes.

Eine lymphatische oder lienale Leukämie, d. h. eine Lymphämie oder Splenämie giebt es nicht, nur eine lymphatische und lienale Pseudolymphämie resp. Pseudosplenämie, die dem Blutbefund nach beide als Lymphocytenpseudoleukämie, oder Pseudolymphocytenleukämie bezeichnet werden müssen. Daneben ist auch die myelogene Pseudomyelämie zu nennen, ebenfalls eine Pseudolymphocythämie, die wir als myelogene Pseudoleukämie kennen gelernt haben, und die auf circumscribter lymphoider Myelom-

1) Dass eine primäre myeloide Metaplasie der Lymphdrüsen und Wucherung derselben vor einer Wucherung des Knochenmarks stattfindet, also eine lymphogene Myeloidleukämie vorkäme, bezw. myeloide myelogene Leukämie aus myeloider lymphogener Pseudoleukämie entsände, ist mindestens unwahrscheinlich.

bildung beruht. Jede Pseudoleukämie ist also dem Blutbefund nach Lymphocythämisch, d. h. beruht auf lymphoider Wucherung, kann dem Sitz nach aber sowohl lymphatisch splenogen, wie auch myelogen sein.

Diffuse lymphoide Wucherung in Lymphdrüsen und Milz, sowie circumscribte im Mark erzeugte Pseudoleukämie, die dem Blutbefund nach entsprechend lymphocythämisch ist; diffuse lymphoide Wucherung im Mark erzeugt Lymphocytenleukämie. Diffuse myeloide Wucherung, die primär nur am Mark statthaben kann, erzeugt gemischtzellige Leukämie.

Gemischtzellige Leukämie beruht auf diffuser myeloider Wucherung des Marks; Lymphocytenleukämie auf diffuser lymphoider Wucherung des Marks; Pseudoleukämie auf diffuser lymphoider Wucherung in Drüsen und Milz, oder circumscribten lymphoiden Wucherungen des Marks.

Es ist also der leukämische Blutbefund nicht das Wesen des hyperplastischen Krankheitsprocesses, da er der in gleicher Weise hyperplastischen Pseudoleukämie fehlt, sondern nur ein Symptom, aus dem man ganz im Specielem einen Schluss auf die Mitbeteiligung und den Zustand desjenigen hämatopoetischen Organs, welches allein Leukämie hervorruft im Stande ist, nämlich des Knochenmarks, ziehen kann.

Von der Bewertung der sogenannten Metastasen.

Nach unseren obigen Ausführungen, die zeigten, dass Granulocyten normaler Weise nicht in Lymphdrüsen und Milz, sondern nur im Mark gebildet werden, ist also die gemischtzellige Leukämie nicht nur myelogen, sondern muss auch in jedem Falle primär myelogen sein; sie kann sich nicht an ein pseudoleukämisches Vorstadium, einen entsprechenden Process der Drüsen und der Milz anschliessen. Erwänge Milz- und Drüsentumoren bei dieser Krankheit müssen daher als secundäre „Metastasen“ aufgefasst werden, zumal auch ein Ineinanderübergehen von Pseudoleukämie in gemischtzellige Leukämie nicht beobachtet ist. Es ist ein anderer Reiz, der Lymphocyten und Lymphoides Gewebe, ein anderer, der gemischtzelliges Myeloidgewebe zur Wucherung anregt. Eine Coincidenz beider Reize ist bisher nicht beobachtet worden. Beiden leukämischen Processen als solchen ist nur gemein, dass es zufällig das Knochenmark ist, welches von den nöthigen hyperplastischen Reizungen ergriffen ist, also eigentlich etwas rein Aeusserliches.

Die Lymphocytenleukämie, das Blutsymptom als solches, ist zwar ebenfalls stets unmittelbar und direkt myelogen, jedoch nur in den Fällen auch primär myelogen, die ohne Milz- und Drüsenveränderung einhergehen. In den Fällen, die von solchen Tumoren begleitet werden, ist wohl zumeist anzunehmen, dass es sich um ein oft latent gebliebenes kurzes pseudoleukämisches Vorstadium handelt, d. h., hier werden die betreffenden Tumoren in den meisten Fällen als primäre, die lymphadenoide Knochenmarksdegeneration als secundäre, der Lymphocythämische Blutbefund als

tertiäre Veränderung anzusehen sein. Auch in diesem Falle ist aber die Veränderung des Knochenmarks die unmittelbar vorangehende Ursache der veränderten Bluteschaffenheit.

Theoretisch indess könnten unter Berücksichtigung der Thatsache, dass eine Knochenmarksveränderung allein schon zum Zustandekommen einer Lymphocythämie genügt, die Drüsenvergrößerungen auch als tertiäre Veränderungen aufgefasst werden, Knochenmark und Blutveränderung dagegen als primäre und secundäre.

Wird in diesem Sinne die Ehrlich'sche Auffassung modifiziert, so folgt unter Wahrung der Bedeutung des Blutbefundes für die Metastasenbildung folgendes:

Geht eine Leukämie mit Drüsen- oder Milztumoren einher und ist diese Leukämie eine gemischtzellige, so sind die Tumoren stets tertiär, ist sie aber eine Lymphocytenleukämie, so sind Lymphdrüsen und Milztumoren zumeist primär, könnten indes auch tertiär sein. Bei der Lymphocytenpseudoleukämie mit Lymphomen, Splenom oder Myelomen sind die Tumoren Ursache der relativen Lymphocytose, bei der Lymphocytenmyelämie indes ist lediglich das Knochenmark Ursache der Lymphocythämie, ebenso wie dieses Organ bei der gemischtzelligen Myelämie Ursache der Blutbeschaffenheit ist; hier sind die Drüsen- und Milztumoren lediglich zufällige Begleiterscheinungen, pseudoleukämische Vorläufer oder secundäre Metastasen.

Von der Natur der „Metastasen“.

Gegen die Einseitigkeit beider Leukämieformen spricht u. A. auch, dass sogenannte „Metastasen“ in nicht lymphoiden Organen (Niere, Leber, Haut) eigentlich bisher nur bei der Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie als regelmässige Erscheinungen beschrieben sind, während bei der gemischtzelligen Leukämie myeloide Metastasen nur in der Milz und lymphatischen Apparaten in die Erscheinung treten.

Allerdings sind auch für die letztere Form Fälle von L. Michaelis¹⁾, Schwarz²⁾, Jacksch³⁾ mit myeloiden Metastasen und Riesenzellen⁴⁾ in sonstigen Organen namhaft gemacht worden, doch handelt es sich hier anscheinend um Embolien durch Verschleppung von Zellmaterial auf dem Blutwege; bei der Lymphocytenmyelämie sind wir indess aus anderen Gründen⁵⁾ gezwungen, ebenso wie bei der Pseudoleukämie, die extra-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 45. H. 1 u. 2.

2) Zeitschr. f. Heilk. 22. H. 11. 1901.

3) Zeitschr. f. Heilk. 22.

4) Ueber Riesenzellen in der Blutbahn s. Engel l. c. Taf. IV, Fig. 5, e.

5) Wenn nämlich den Lymphocyten Locomobilität zukommen sollte, so ist damit noch nicht gesagt, dass sie durch dicke Arterienwände hindurch emigrieren

vasalen Lymphocytenanhäufungen in der Haut etc. auf Neubildung antrochthoner histogener Lymphocyten (Bildungszellen) zu beziehen. Hier sind also nicht die hämatogenen Lymphocyten substantiell verschleppt worden sondern der Lymphocytenbildende Reiz ist metastasierend¹⁾ von einem Organ auf das andere übersprungen und hat es zur Lymphadenoiden Metaplasie gebracht.

In ganz entsprechender Weise erklären wir bei gemischtzelliger Leukämie die sekundären „Metastasen“ in den lymphoiden Organen, Milz und Lymphdrüsen nicht als passiv-active, entstanden durch Verschleppung und Weiterwucherung von Myeloidgewebe (Löwit), sondern als rein active Hyperplasien, bestehend aus Neubildung von Myeloidgewebe in diesen Organen, d. h. also auf myeloider Metaplasie beruhend. Für das Vorkommen von heterotopen „Myelomen“²⁾ spricht ganz besonders ein jüngst von E. Albrecht (Münchener med. Wochenschrift, 1902, S. 1136) citirter Fall, bei dem jeder Transport von Myeloidgewebe durch die Blutbahn (Myelämie) ausgeschlossen war (Pseudomyelämie?).

Epicritische Recapitulation.

Der Unterschied der entwickelten Auffassung von der Ehrlich'schen beruht also ganz allein in der verschiedenen Beurteilung vom Zustande kommen der Lymphocytenleukämie. Während nach Ehrlich stets, nach Pincus meist, eine blosse Lymphdrüsenanschwellung die unmittelbare Veranlassung hierzu ist, die Lymphocytenleukämie also primär-lymphatisch sein kann und es nur in den seltenen Fällen ohne Drüsenanschwellung nicht ist, ist nach unserem Standpunkt die Lymphdrüsenanschwellung nur von untergeordneter Bedeutung. Auch in den meisten Fällen, wo die Lymphdrüsentumoren als primär in die Erscheinung treten, sprechen wir die können. Die den Milzfollikeln homologen Lymphocytenanhäufungen um Arterien bei der Bindegewebsgranulation können demnach nicht aus ausgewanderten hämatogenen Exsudatzellen, sondern nur aus histogenen Lymphocyten, i. e. Lymphocytenähnlichen Rundzellen bestehen, und müssen demnach als peritritische Herde aufgefasst werden; ganz das Gleiche gilt für die extravasalen Lymphocytenanhäufungen in den Metastasen bei Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie; sie sind nicht passiv verschleppt, stammen nicht aus der Blutbahn, sondern werden als lymphadenoider Neubildungen im Gegenteil, ebenso wie die gewöhnlichen Lymphocyten aus den lymphoiden Organen, in die Blutbahn hinein abgesondert.

1) Wenn demnach auch keine eigentlichen substantiellen „Metastasen“ wie bei einem malignen Tumor, etwa einem Carcinom (Rundzellensarcom?) vorliegen, so ist es doch erlaubt, die hyperplastischen Prozesse der Milz, Drüsen und des Knochenmarks in Analogie zur Tumorbildung zu setzen; denn auch z. B. bei der generellen Lipomatosis, die doch allgemein zur Tumorbildung gerechnet wird, kommt es in Folge einer der Obesitas (Adipositas) ähnlichen unversetzten Constitutionsanomalie zu einer Multiplicität von „Tumoren“. Ganz das gleiche Verhalten kann man bei jener Form von Pseudoleukämie constatiren, die als allgemeine Lymphomatosis (Adenitis Trousseau) bezeichnet wird.

selbe nicht als direkt leukämische, sondern nur als proleukämische, pseudoleukämische, also indirekt leukämische an.

Ehrlich, der mittelst der Farbanalyse die Blutzellen nicht nur rubriciren sondern auch ihrer Herkunft nach bestimmen will, vertritt die Anschauung, dass Lymphocyten nur aus den Lymphdrüsen und dem Lymphoidgewebe stammen.

Auch wir leugnen keineswegs, dass der Bedarf des normalen Blutes an Lymphocyten (22 pCt. aller farblosen Zellen) sowie der relativ vermehrte Lymphocytengehalt des pseudoleukämischen Blutes zum grössten Theil aus den normalen bez. vergrösserten Lymphdrüsen stammt. Wir leugnen indes, im Gegensatz zu Ehrlich-Pincus, dass die copiose Abundanz an Lymphocyten bei einer Lymphocytenleukämie durch Lymphdrüsenveränderung bedingt ist, behaupten vielmehr, dass dieselben aus dem Knochenmark stammen. Während also Ehrlich-Pincus den Lymphdrüsen für die meisten Fälle die hauptsächlichste Bedeutung für den Lymphocytenreichtum des Blutes zusprechen, dem Knochenmark aber nur eine untergeordnete Beteiligung zumessen, und es nur in den Fällen an erster Stelle anerkennen, wo Lymphocytenleukämie ohne Lymphdrüsenveränderung einhergeht, erkennen wir den Lymphdrüsen eine Bedeutung nur für die normale Blutmischung zu, erkennen ihnen aber für die Leukämie in allen Fällen eine Hauptrolle ab. Für jedes leukämische Blut ist das Knochenmark in erster Linie verantwortlich, nicht nur bei den Fällen, welche ohne Drüsenvergrößerung einhergehen, sondern auch in den gewöhnlichen Fällen mit Drüsenvergrößerung, bei denen sie allenfalls in zweiter Linie beteiligt sein dürfen.

Nach unserer Ansicht ist also eine Leukämie selbst eine Lymphocytenleukämie, niemals, wie Ehrlich will, eine Lymphämie, d. h. in ihrem Zustandekommen bedingt durch Einschwemmung gewucherten lymphatischen Drüsenorgans, sondern auch die Lymphocytenleukämie ist wie jede andere Leukämie, ihrem Wesen nach myelogen, eine Myelämie, bedingt durch Einpressung gewucherten lymphoiden (richtiger lymphadenoiden) Markgewebes in die Blutbahn hinein?).

Auch die Modification, die Pincus der Lehre Ehrlich's hat ange-deihen lassen, indem er nicht mehr eine myelogene und lymphatische Leukämie, sondern nur mehr eine myeloider und eine lymphoider Leukämie

1) Wenn man weiss, was darunter zu verstehen ist, dürfen praktisch die einfachsten Benennungen sein:

1. lymphatische, lienale, myelogene Pseudoleukämie oder Pseudoleukämie, Lymphocytenmyelämie od. Lymphocytenleukämie, Lymphadenoider Myelämie oder Leukämie mit Drüsen- oder Milztumor,
2. gemischtzellige Myelämie oder gemischtzellige Leukämie, myeloider Myelämie oder Leukämie mit Milz- oder Drüsentumoren.
- 3.

unterscheidet, können wir ohne Weiteres nicht acceptieren, und wenn sich schon unsere gemischtzellige Leukämie mit der myeloiden Leukämie von Ehrlich-Pincus deckt, so sind doch die lymphoide Leukämie jener Autoren und unsere Lymphocytenleukämie keine identischen Begriffe. Die Modification von Pincus besteht nämlich nur darin, dass er für Fälle von Lymphämie ohne Drüsenanschwellung ausnahmsweise den lymphatischen Bestandteil des Knochenmarks in erster Linie verantwortlich macht, dem Knochenmark also nur in gewissen wenigen Fällen eine facultative Hauptrolle zuerkennt, nach wie vor aber für die übrigen Fälle dem Lymphdrüsenapparat seine Hauptrolle beilässt, während doch für uns zum Zustandekommen jeder Form von Leukämie das Knochenmark obligatorisch stets betheiligt sein muss, den Lymphdrüsen aber keine oder nur eine untergeordnete Rolle zufällt.

Der wesentliche Unterschied zwischen unsere Ansicht und der von Pincus ist der, dass wir i. G. zu Pincus behaupten, dass lymphoide Wucherung, und wenn sie noch so intensiv auftritt, an und für sich keine Leukämie hervorrufen kann, sondern nur dann, wenn sie, wie das myeloid Wucherung stets ohne Weiteres thut, zufällig auch am Knochenmark Platz greift.

Da nämlich nach Ehrlich die Lymphocyten nur in den Lymphdrüsen bezw. nach Ehrlich-Pincus im Lymphoidgewebe gebildet werden sollen, recurirt Pincus für die Fälle von Lymphocytenleukämie, die ohne Milz- und Drüsenanschwellung einhergehen, aber nur für diese, auf eine hypothetische Lymphoidgewebsquote des Knochenmarks, welche auch die pseudo-leukämischen Myelome verursachen soll, während für die gewöhnlichen Fälle von Lymphocytenleukämie mit Drüsenanschwellung das lymphatische Lymphoidgewebe zur Erklärung und primären Verursachung des Blutbefundes ausreichen soll, sodass etwaige Lymphadenoiddegeneration¹⁾

1) Was das Lymphadenoiddegeneration anbelangt, so fasst Pincus dasselbe in Fällen von Lymphocytenleukämie ohne Drüsenanschwellung als primäre Hyperplasie präformierten lymphoiden Markgewebes auf; in Fällen mit Drüsenanschwellung aber als sekundäre Metastase, als lymphoide Metaplasie des Marks nach primärer lymphoider Drüsenanschwellung (lymphatischer Lymphoidwucherung). Wir aber halten überhaupt auch diesen Theil der Hypothese von Pincus von einem besonderen medullären Lymphoidgewebe für unbegründet und unnötig, da wir der Ansicht sind, dass schon spezifisches Myeloidgewebe Lymphocyten führt und somit für den Blutbefund der Lymphocyten nicht eine Wucherung lymphoiden Markgewebes herangezogen zu werden braucht, sondern bloss eine Degeneration myeloiden Markgewebes zu Lymphadenoiden, der dann eine Wucherung dieses Lymphadenoiden Gewebes folgt. Die Lymphadenoiden Veränderung des Knochenmarks stellen wir uns so vor, dass derselbe Reiz, der die Lymphdrüsen und ihre einzigen Parenchymzellen, die Lymphocyten zur Hyperplasie veranlasst, metastatisch auf das Knochenmark überspringt und dasselbe ebenfalls eine Proliferation der präformierten Lymphocyten veranlasst. Indem diese bei der vermehrten Neubildung sich nicht wie sonst heteroplastisch zu Granulocyten und Erythroblasten umgestalten, verdrängen sie gleichzeitig die vorhandenen sonstigen

des Marks in solchen Fällen bloss als zufälliges und secundäres Begleitmoment aufgefasst wird.

Wir aber halten umgekehrt mit Neumann die Lymphadenoiddegeneration in allen Fällen von Lymphocytenleukämie für das Wesentliche und Nothwendige und behaupten, dass bloss lymphoide Drüsenanschwellung an und für sich lediglich nur Pseudolymphocytenleukämie verursachen kann.

Wir erkennen also keine lymphatische Leukämie oder Lymphämie an, bedingt durch Einschwemmung von Drüsenorgane ins Blut, keine lymphoide Leukämie, bedingt zumeist durch Einschwemmung von gewuchertem Drüsenorgane, in seltenen Fällen durch Einschwemmung von lymphoidem Markgewebe in die Blutbahn, sondern nur eine Lymphocytenmyelämie, verursacht durch Einschwemmung des primär oder secundär Lymphadenoid degenerierten Knochenmarks in die Blutbahn.

Was die Pseudoleukämie anbelangt, so muss, da es eine myeloidde Form dieser Erkrankung nicht giebt, eine jede Pseudoleukämie, sowohl die lymphatische, wie die splenogene, wie die medulläre, eine auf lymphoider Wucherung beruhende sein. Sie gehört als solche in Eine Kategorie mit der lymphoiden Leukämie, welche die Aeusserung des betreffenden hyperplastischen Processes im Lymphoidgewebe des Marks ist, und beide stehen also im gewissen Gegensatz zur myeloiden Leukämie. Beiden Leukämien ist somit nur gemein, dass sie hyperplastische Knochenmarksprozesse sind, also nur etwas accidentelles und äusserliches; pathogenetisch aber und dem Wesen nach sind sie verschieden; dort lymphoide Wucherung, hier Wucherung myeloiden Gewebes. Leukämie bedeutet also nur eine gewisse Blutveränderung, aus der man einen Schluss auf eine bestimmte hyperplastische Knochenmarkserkrankung ziehen kann, ist also nur ein Symptom.

Lymphoide Wucherung in Drüsen und Milz verursacht also nur lymphocytdämische Pseudoleukämie, im Mark hingegen Lymphocytenleukämie. Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie beruhen beide auf lymphoider Wucherung; letzteres Phänomen tritt aber nur dann in die Erscheinung, wenn zufällig diese Wucherung diffus zuvor im Mark statt hat; bei sonstiger lymphoider Wucherung resultirt bloss Pseudoleukämie.

Nach dem Blutbefund theilen wir also die Leukämien in eine gemischtzellige und Lymphocytenleukämie, der Pathogenese nach in myeloiden Leukämie (Myelämie) oder myelogene Myeloidwucherung und lymphoide Myelämie, myelogene Lymphoidwucherung. Wir hätten demnach Folgendes: Myeloidwucherung ist stets myelogen und führt stets zur (gemischtzelligen) Leukämie; Lymphoidwucherung in Drüsen und Milz führt

Knochenmarkszellen und substituiren so das Myeloidgewebe durch minder entwickeltes Lymphadenoides Gewebe.

zur Pseudoleukämie, ist sie aber diffus myelogen, so führt sie ebenfalls zur Leukämie und zwar zur Lymphocytenleukämie.

Aus der Qualität des Blutbefundes lässt sich unter Zuhilfenahme der Lehren Ehrlich's nach unserer Auffassung vom Wesen dieser Krankheitsprocessen ein Rückschluss auf die Art der Gewebswucherung ziehen; aus den quantitativen und numerischen Verhältnissen des Blutbefundes ein Schluss nicht auf die Intensität des Processes (Pincus), sondern auf den Sitz.

Das gegenseitige Verhältniss schliesslich von Drüsen, Knochenmark und Blut wäre nach Ehrlich-Pincus Folgendes: In den meisten Fällen primäre Drüsentumoren, secundäre Lymphocythämie, eventuell facultativ, accidentelle tertiäre Lymphadenoid-Knochenmarkmetastase; in seltenen Fällen primäre Lymphadenoid-Knochenmarkveränderung; secundäre Blutveränderung.

Dagegen ist diese Relation nach unserer Auffassung die, dass in den meisten Fällen es sich um primäre, pseudoleukämische Drüsen-schwelung handelt, dann für eine Leukämie obligatorische secundäre Lymphadenoid-Knochenmarkveränderung mit tertiärem Lymphocythämischen Blutbefund hinzutritt; in selteneren Fällen besteht eine primäre obligatorische Lymphadenoid-Knochenmarkveränderung mit secundärem Lymphocythämischen Blutbefund, zu dem dann theoretisch möglicherweise noch tertiäre accidentelle Drüsentumoren hinzutreten können.

In ein Schema gefasst, würden diese verschiedenen Auffassungen sich folgendermassen ausnehmen:

A. Ehrlich.

1. Lymphatische Leukämie: Drüsenveränderung → Blutveränderung → event. Lymphadenoid-Markveränderung.

2. Myelogene Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. myeloide Drüsenveränderung.

B. Pincus.

1. Lymphoide Leukämie:
α. gewöhnliche Fälle: Drüsenveränderung → Blutveränderung → event. Markveränderung.

β. Fälle ohne Drüsentumoren: Markveränderung → Blutveränderung.

2. Myeloide Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. Drüsenveränderung.

C. Wir fassen dagegen die Vorgänge einheitlich folgendermassen auf, dass in allen Fällen der Blutveränderung eine Markveränderung vorausgeht.

1. Lymphocytenleukämie:

α. gewöhnliche Fälle: pseudoleukämische Drüsenveränderung → Markveränderung → Blutveränderung.

β. Fälle ohne Drüsenveränderung: Markveränderung → Blutveränderung.

2. Gemischtzellige Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. Drüsenveränderung.

Wir wenden uns jetzt weiter zu einer Form von Leukämie, die auch schon hier und da gelegentlich beschrieben wurde, ohne dass den Beobachtern bisher aufgefallen wäre, welche theoretischen Konsequenzen hieraus zu ziehen sind.

Ueber Lymphocytenleukämie mit Milztumor.

Es sind dies Fälle von Lymphocytenleukämie ohne Lymphdrüsen-schwelung, aber mit Milztumor. Ich selbst habe in einer meiner Arbeiten (Zeitschr. f. klin. Med. 39) einen von Geheimrath Liechtheim beobachteten, hierher gehörigen Fall seiner Zeit citirt und bin augenblicklich wiederum in der Lage, hier in Hamburg, gemeinschaftlich mit Herrn Collegen Braun, einen solchen Fall beobachten zu können.

Es handelt sich um einen 63jährigen Cigarrenarbeiter D., bei dem das jetzige Leiden seit nahezu 5 Jahren bestehen soll. Pat. merkte damals Stiche und Anschwellungen in der linken Seite, zugleich machte sich Luftmangel bemerkbar und zunehmende Blässe. Schon damals constatirte ein Arzt Milz-schwelung und Vermehrung der farblosen Blutzellen. Der Zustand soll sich im Winter stets gebessert haben, während die grössten Beschwerden Anfang Frühling bis in die Mitte des Sommers hinein bestanden. Blutungen, etwa aus der Nase, seien niemals aufgetreten, auch soll die Sehstärke nicht abgenommen haben, dagegen will er öfters an Fieber und Nachtschweiss zu leiden haben.

Der objective Befund ergiebt jetzt ausser mässiger Blässe und einem anämischen Geräusch an der Herzspitze nichts Besonderes, speciell auch keine Blutungen am Augenhintergrund. Nirgends Drüsen-schwelungen, Tonsillen nicht vergrössert. Keine Bronchitis. Dagegen besteht ein ausserordentlich grosser, etwas weicher Milztumor, der bis zur Spina sup. herabreicht und etwas empfindlich ist. Im Urin kein Eiweiss, keine Albumose, dagegen tritt bei längerem Stehen eine röthliche Färbung auf.

Blutbefund: Blutfarbstoff 78 pCt., rothe Blutkörperchen ohne morphologische Veränderung, ihre Zahl = 3657500, Zahl der weissen 108000, Verhältniss der weissen zu den rothen = 1 : 33, procentuales Verhältniss der weissen:

Mononucleäre ungekürzte: grosse Lymphocyten	45,0 pCt.	} 85,5 pCt.
Leukocyten	2,5 "	
kleine Lymphocyten	38,0 "	} 14,5 pCt.
gekürzte: neutrophile Myelocyten $\frac{1}{2}$ 0,5 "		
eosinophile	— "	} 2,0 "
Mastzellen	— "	
neutrophile Leukocyten	12,0 "	} 2,0 "
eosinophile	2,0 "	
Mastzellen	— "	} 100,0 pCt.
Polynucleäre	— "	
14,0 pCt.		

1) Diese Zellen sind natürlich nur mittels „neutrophiler“ (triacid) Anilinfarbgemische zu constatiren, nicht aber mittels Hämatoxylinfärbungen, bei denen sie von mononucleären ungekürzten Leukocyten kaum sicher zu unterscheiden sind.

Wir haben also hier einen Fall von chronischer Lymphocythämie ohne Drüsenanschwellung mit concomitirendem Milztumor, wie ein solcher in der älteren Literatur bereits von Fleischner-Penzold¹⁾ mitgeteilt ist. Ein ganz homologer Fall ist in der neueren Literatur ferner der zweiten s. Z. von Hirschclaff publizierten Fälle.

In früheren Zeiten hätte man Fälle von Milzvergrößerung und Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blut ohne weiteres als lienale Leukämie bezeichnet. Die heutige Hämatologen-Generation, die von Ehrlich gelernt hat, zuerst nach dem Blutbefund zu fragen, würde ohne nähere Angaben von vornherein vermuten, dass es sich bei einer Leukämie mit Milztumor um eine der üblichen gemischtzelligen primär myeloiden Leukämien handeln würde. Die in Rede stehenden Fälle lehnen nun aber, dass es auch Lymphocytenleukämie mit Milztumor giebt, bezw. dass Milztumoren nicht nur, wie üblich, gemischtzellige, sondern auch Lymphocytenleukämien begleiten können.

Nach Pincus, der ja das Milzgewebe ebenfalls zum Lymphoidgewebe rechnet und in einer Wucherung desselben schon die alleinige direkte Ursache einer Lymphocythämie erblickt, wären diese Fälle einfach so zu deuten, dass hier schon der Milztumor die Blutveränderung veranlasst. Es würden dadurch diese Fälle aber ebenso wie die anderen oben erörterten der lienalen Pseudoleukämie im Widerspruch stehen mit dem Dogma Ehrlich's, dass die Milz keinen activen Einfluss auf die Blutbeschaffenheit ausübt, somit eine lienale Leukämie oder Splenämie nicht existire²⁾.

Dieser Satz, der von den Exsirtationsversuchen Kurloff's abgezo-gen ist, steht allerdings in gewissem Widerspruch zu vergleichenden Blutzählungen in den zuführenden und abführenden Milzgefässen³⁾. Denn wenn wir auch mit Ehrlich der Ansicht sind, dass die banalen polynucleären Leukoeyten des normalen Blutes nicht aus der Milz, sondern aus dem Knochenmark stammen, so möchten wir doch einem Organ wie der Milz eine cytotokerasische Mitbetheiligung quoad Lymphocyten und grosser mononuclearer Leukoeyten des normalen Blutes (et. Malaria) nicht ohne Weiteres völlig aberkennen.

Andererseits haben wir aber in unseren obigen Darlegungen die Gründe angegeben, weshalb wir trotz der Bedeutung der Milz für das normale Blut hinsichtlich der Leukämie bei der Bewertung solcher Fälle, wie die vorliegenden sind, doch hier wieder mit Ehrlich, und also

1) l. c.

2) Siehe Discussion zu Hirschclaff, Deutsche med. Wochenschrift 1896, V. B. Seite 162—170, wo Ehrlich ausdrücklich perhorrescirt, den Fall als Splenämie anzuerkennen.

3) Vergl. von Ebner, Kölliker's Handbuch der Gewebelehre III, Absatz 99, Seite 275.

auch gegen Pincus, eine lienale Leukämie abzulehnen für gut finden müssen, und im Sinne Neumann's anzunehmen haben, dass auch hier die unmittelbare Veranlassung der leukämischen Blutveränderung eine einseitigen vor der Obduction noch nicht zu constatirende hypothetische Knochenmarksveränderung ist.

Diese Fälle von Lymphocytenleukämie mit Milztumor ohne Drüsenanschwellung zwingen uns also geradezu, wenn wir nicht im Gegensatz zu Ehrlich und Neumann eine lienale Leukämie zulassen wollen, mit Neumann gegen Ehrlich eine „splenoide Lymphocytenmyelämie“ anzunehmen, d. h. die Lymphocytenleukämie, zumal auch Drüsenanschwellungen fehlen, auf das Knochenmark beziehen. (Weshalb wir mit Pincus nicht in den Malpighischen Follikeln der Milz die Ursache der hochgradigen Lymphocythämie sehen können, haben wir oben bei der Kritik seiner Hypothesen bereits erörtert.)

Es kann also der Milztumor nicht die direkte Veranlassung der leukämischen Blutveränderung sein, sondern nur die indirekte insofern, als der Blutveränderung eine intermediäre hypothetische Knochenmarksveränderung zu Grunde liegt, indem also eine lienale Pseudolymphämie auf das Knochenmark übergreifen hat (Anämia splenica), und das letztere dann in diffuse splenoide Degeneration versetzt hat. Hierfür spricht besonders auch der Befund von vereinzelt Myelocyten, worüber weiter unten.

Ueber leukämische „Zwischenformen“ und „atypische Leukämien“.

Wie wir im Theil I unserer Abhandlung zu dem Resultat gekommen waren, dass Lymphocyten und Leukoeyten nicht 2 heterogene Gebilde ohne genealogischen Connex, sondern vielmehr Descendenten Einer medullären Zellfamilie sind, so stellen wir jetzt in logischer Konsequenz die Behauptung auf, dass auch die beiden Formen der Leukämie nur verschiedene Repräsentationen des gleichen medullären und zwar hyperplastischen Processes sind, zwischen denen zwar Uebergänge nicht beobachtet sind, wohl aber „Zwischenformen“ gedacht werden können.

Theoretisch unmöglich wären auch in gewissem Sinne solche „Uebergänge nicht“, nur darf man nicht meinen, dass eine Pseudolymphämie oder Lymphocytenleukämie in gemischtzellige Leukämie übergehen könne, sondern eher ist das Umgekehrte denkbar. Das all diesen Krankheitsformen dem Wesen nach Gemeinsame ist eben die Hyperplasie reticulären Gewebes, die bei den echten Leukämien i. G. zur Pseudoleukämie am Knochenmark statthalt. Sie sind aber darin verschieden, dass diese hyperplastischen Prozesse von verschiedenen Reizen hervorgerufen werden,

deren einer nur Lymphocyten bildet oder zur Vermehrung bringt, während der andere sie daneben auch noch in Granuloeyten transformirt und diese wuchern lässt. Hört die Metaplasie auf und sistirt bloss Vermehrung und Wucherung von Lymphocyten, so hätten wir einen Uebergang von myeloider Myelämie in lymphadenoides Myelämie. Ein solches Verhalten ist bisher aber nicht beobachtet; ebensowenig das Nacheinanderwirken des Lymphocyten bildenden und Granuloeyten bildenden Reizes, wie denn ja eine gemischtzellige Leukämie sich nie an Pseudoleukämie (die ihrem Wesen nach ja nur Lymphocythämisch sein kann) anschliesst. Auch ein gleichzeitiges Nebeneinanderwirken dieser beiden hyperplastischen Reize, als deren Beispiel Engel die gemischtzellige Leukämie anstellt, kommt nicht vor, findet man doch bei letzterer Form der Myelämie nie einfache Splenome oder Lymphome, sondern stets myeloid transformirte. Auch giebt es keinen Reiz, der allein die Granuloeyten ohne die Lymphocyten wuchern lässt. Die beiden Reize sind in der That so verschieden, wie Ehrlich dies stets betont hat, nur dass er, abweichend von unserer Ansicht, das Zustandekommen der verschiedenen Leukämieformen dadurch zu erklären suchte. Das den beiden Leukämieformen zufällig gemeinsame ist bios das Halten des Processes am Knochenmark, wodurch leukämisches Blut erzeugt wird, sowie dass beide Krankheiten auf Hyperplasie reticulären Gewebes beruhen. Es sind aber nicht gemischtzellige Leukämie und Lymphocytenleukämie Gegensätze, sondern lymphoide Wucherung und myeloide Wucherung. Letztere verursacht ihrem Wesen nach stets nur Leukämie; erstere aber nur dann, wenn sie zufällig das Knochenmark afficirt, sonst aber Pseudoleukämie.

Das Zustandekommen der Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie einerseits, der gemischtzelligen Leukämie andererseits erklärt sich einfach so, dass der eine Reiz ein solcher ist, der nur auf lymphoides Gewebe, auf Lymphocyten wirkt, der andere hingegen auf das Myeloidgewebe, also auf Lymphocyten und auf Granuloeyten, entsprechend der Zusammensetzung des Marks wirkt.

Unter diesen Verhältnissen entsteht nun die Frage, welcher Art diese „Zwischenformen“ sein sollen, welche Befunde wir als solche aufzufassen haben und wie dieselben zu deuten sind.

Zu dem Zwecke recapituliren wir kurz die Zusammensetzung der reticulären Gewebsformationen.

Wir fanden in den Lymphdrüsen und Lymphfollikeln wesentlich nur grosse und kleine Lymphocyten neben weniger mononucleären lymphoiden Leukoeyten. In der Milz, die Pincus (ungenaue Weise) als einfach lymphadenoides Gewebe auffasst — nur die Malpighischen Follikel bestehen aus solchen — kehrt sich das Verhältnis zu Gunsten der

mononucleären Leukoeyten um, indem die Pulpa fast ausschliesslich aus solchen Zellen besteht. Im Knochenmark treten zu diesen beiden Zelltypen noch die 3 Gruppen von granulären Zellen hinzu:

a) Beruht also die Lymphocytenleukämie auf lymphadenoider Degeneration und Wucherung des Markes, die gemischtzellige auf Wucherung des myeloiden Knochenmarks, so könnte eine Leukämie, bei der keine Granuloeyten, aber mehr ungekörnerte Leukoeyten als Lymphocyten im Blut kreisen, einen **splenoiden** Typ repräsentiren und auf splenoider Metaplasie des Knochenmarks beruhen. Als solcher Fall von splenoider Myelämie¹⁾ könnte (auch schon den Abbildungen nach) der eine Fall von Hirschschaff imponiren, bei dem wir somit das Mark als in splenoider Degeneration begriffen zu vermuthen haben. Diese Fälle rangiren also zwischen Lymphocytenleukämie und gemischtzelliger Leukämie.

b) Zwischen lymphoider und splenoider Leukämie einerseits, gewöhnlicher gemischtzelliger Leukämie andererseits rangiren nun ferner noch „atypische Formen“.

Während die splenoiden Leukämie der lymphoiden äusserst nahe steht, gehören diese „atypischen Leukämien“ sammt und sonders zur myeloiden Leukämie, d. h. sie sind wie diese stets primär myelogen, schliessen sich nicht wie die lymphoide und splenoiden Form an Pseudoleukämie an.

Unserer Definition nach besteht dann Leukämie, wenn dem betreffenden Blutbefund ein correspondirender Knochenmarksbefund entspricht, und gewisse reticuläre Tumoren bei gemischtzelliger Leukämie sind nicht als pseudoleukämische Protopome sondern als secundäre Metastasen und Metaplasien aufzufassen, weil sie sich als myeloid degenerirt erweisen, die gleiche Zusammensetzung aufweisen wie das Blut kurz Myeloeyten führen.

Als **atypische Formen** von Leukämie möchte ich nun solche Fälle von gemischtzelliger Leukämie bezeichnen, bei denen

1) Nicht zu verwechseln mit dieser splenoiden Leukämie und im Wesen ganz etwas anderes ist der Begriff der Splenämie. Eine solche, d. h. eine hemiale (splenogene) Leukämie giebt es überhaupt nicht. Milztumor allein macht höchstens Pseudosplenämie. Erst wenn das Mark zur splenoiden Degeneration gelangt ist und wuchert, entsteht splenoides Leukämie. Selbstverständlich ist nicht jede mit Milztumor einhergehende Lymphocytenleukämie eine splenoidale, z. B. nicht der oben von uns mitgetheilte Fall; braucht doch der Milztumor nicht auf Pulverschwellung, sondern nur auf Follikelschwellung zu beruhen, welche letztere das Mark natürlich nicht splenoid, sondern nur lymphadenoid afficiren können.

Zusatz bei der Correctur. Dieser splenoidale Typ ist aber nicht ohne Weiteres identisch mit der Lymphfollikelentkämie von A. Wolff. Nach meinen Erfahrungen findet man nicht nur bei dem splenoiden Typ bei gemischtzelliger Leukämie diese „Lymphfollikel“, sondern auch bei reiner Lymphocytenleukämie, wie sie sich ja auch normaler Weise in Lymphdrüsen und jedem reticulären Gewebe finden. Nur wenn sie numerisch die Lymphocyten an Zahl überreffen, entsteht der splenoidale Typ.

ausser Lymphocyten und ungekörnnten Leukocyten nur die eine oder andere Art von Granuloeyten, nicht aber alle drei Arten, im Blut, im Knochenmark und den „Metastasen“ vorhanden ist. Alle diese Fälle, die als myeloide stets primär myelogen sind und sich nicht an Pseudoleukämie anschliessen, sind so entstanden zu denken, dass der hyperplastische Reiz im Myeloidgewebe nur Lymphocyten und einzelne Granuloeyten, nicht aber alle zur Vermehrung und Proliferation bringt; denn interessant ist es, dass auch bei diesen bisher gekannten myeloid-leukämischen Atypien ebenso wie bei der gewöhnlichen gemischtzelligen Leukämie stets Lymphocyten im Blut auftreten, sodass Leukämieen ohne Lymphocyten, die etwa nur aus gekörnnten Zellen bestanden (C. S. Engel), bisher nicht vorkommen scheinen.

In solcher Weise zu würdigen scheint der principiell wichtige Fall von Hirschfeld-Alexander¹⁾, bei dem sich im anscheinend lymphocythämischen Blute einzelne Myelocyten nachweisen liessen²⁾, während eosinophile und Mastzellen völlig fehlten. Hier hat sich klinisch nachweislich während der bestehenden Anämie secundär ein Milztumor ausgebildet, wie wir dies für die gewöhnliche primär myelogene gemischtzellige Myelämie ja auch annehmen. Wie das leukämische Blut jedesmal ein Spiegelbild der jeweiligen Knochenmarksbeschaffenheit ist, so erwies sich auch hier später die Milz p. m. in dem Sinne myeloid verändert, dass sie ebenfalls wie das Mark nur Lymphocyten und ϵ -Myelocyten, keine Eosinophilen und Mastzellen aufwies.

In dieselbe Kategorie scheint vielleicht auch der bekannte Fall von Leube-Arneth³⁾ mit Milztumor ohne Drüsenveränderungen zu gehören, bei dem sich zwar keine absolute Leukocytose fand⁴⁾, wohl aber alle sonst angeblich für myeloide Leukämie charakteristische Zellen, sogar ungekörnnte polymorphe; es waren die Eosinophilen nicht vermehrt und Mastzellen fehlten wie bei dem vorigen völlig, auch waren ebenfalls Lymphocyten 40 pCt., Myelocyten nur 14 pCt. vorhanden, und somit scheint auch dieser Fall keine eigentliche gemischtzellige Leukämie vorzustellen, sondern nur graduell von dem Falle Hirschfeld-Alexander verschieden zu sein.

c) Schwer zu trennen aber ihrem Wesen nach nach völlig verschieden von den hier aufgezählten Fällen von incompleter gemischtzelliger Leukämie, zu denen man auch im gewissen Sinne die oben citirten Fälle

- 1) Hirschfeld-Alexander, Berl. klin. Wochenschr. 11/1892.
- 2) Gr. I. 30 pCt., kl. L. 4 pCt., grosse mononucleäre Zellen 3 pCt., Myelocyten 5 pCt., eosinophile und Mastzellen fehlen.
- 3) Arneth, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. 1893.
- 4) Weshalb es keine myeloide Pseudoleukämie sein kann, ist oben erörtert.

von Jacksch und Schwarz¹⁾ rechnen könnte, sind gewisse Formen von Lymphocytenleukämie mit Myelocyten.

Als Beispiel für diese „Mischformen“, bei denen die Myelocyten ebenfalls erheblich hinter den Lymphocyten an Zahl zurücktreten, könnte ausser meinem oben mitgetheilten ein Fall von L. Michaelis herangezogen werden²⁾. Dieser Fall macht ebenfalls nicht nur ganz den Eindruck einer Lymphocytenleukämie³⁾, sondern beruht wohl auch auf primärer Wucherung lymphoiden Gewebes, so dass die Milz- und Drüsentumoren, sofern sie noch frei von Myelocyten sind, nicht als secundäre (myeloide) Metastasen, sondern als pseudoleukämische (lymphoide) Prothome zu bewerten sind. Ich möchte solche Fälle als Beleg auffassen für die oben erörterten näheren Details beim Uebergang einer (hämalen) Pseudoleukämie in Leukämie (Anämia splenica).

Myelocyten sollen nämlich nach Ehrlich gerade bei Myelomen (myelogene Pseudoleukämie) im Blut auftreten als Ausdruck der Reaction des einströmenden noch nicht verdrängten, die Lymphome umgebenden Myeloidgewebes⁴⁾.

Es handelte sich demnach bei Michaelis um eine Lymphocytenleukämie mit darauf gefrophfter functioneller Reizungsmyelocytose. Zuerst bestand eine hämiale Pseudoleukämie (Pseudosplenämie); dieselbe greift auf Theile des Knochenmarks über und setzt dort multiple „Splenome“⁵⁾ als Symptom dieser tritt Anämie, secundäre Leukocytose und Myelocytose auf. Wir haben das Bild der Anämia splenica⁶⁾. Werden die Splenome diffus, so wird das Blut lymphocythämisch, und erst dann verschwinden die Myelocyten aus dem Blut, wenn das ganze Knochenmark splenoid degenerirt ist. Als besonders schönen Beleg für Anämia splenica mit Myelocyten möchte ich den Fall der Königsberger Klinik von G. Freund⁷⁾ anführen.

1) Bei dem Fall von Schwarz handelt es sich um gemischtzellige Myelämie mit Milztumor, mehr ϵ -Myelocyten als Lymphocyten aber ohne α -Myelocyten; bei Jacksch um gemischtzellige Myelämie mit Milz- und Drüsenwucherung, sowie peristostalen „Metastasen“, dabei mit mehr Myelocyten als Lymphocyten, aber sehr wenig Eosinophilen und fehlenden Mastzellen.

- 2) L. Michaelis, Zeitschr. f. klin. Medicin 45, Heft 1 u. 2.
- 3) Gr. I. 56 pCt., kl. L. 20 pCt., Myelocyten 7 pCt., eosinophile und Mastzellen fehlen.
- 4) Anämie I, p. 78, Pincus' Anämie III, p. 99 erwähnt allerdings nichts von Myelocyten.
- 5) Auch Engel führt bei der Anämia pseudoleucämica (Leitfaden, II. Aufl. p. 38) Myelocyten an. Uebrigens scheinen nicht alle „Myelome“ mit Albumosurie einherzugehen.
- 6) G. Freund, Ein Fall von Anämia splenica mit vielen einkeirnigen neutrophilen Leukocyten. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
- 7) Zeitschr. f. klin. Medicin. 47. Bd. H. 3 u. 4.

Wir haben also zwei extreme Formen von hyperplastischen Processen kennen gelernt, die von verschiedener Seite her ansetzend das Blut arterien und bei Befallen des Knochenmarks in ihren reinsten Formen zur Lymphocytenleukämie und zur gewöhnlichen gemischtzelligen Leukämie führen, die Wucherung Lymphoiden und die Wucherung myeloiden Gewebes.

Hierzu gesellt sich noch als Unterabteilung des ersten Typus, also der Lymphocytenleukämie, die Wucherung splenoiden Gewebes, bei der sehr viel mononucleäre Leukoeyten neben Lymphocyten im Blut kreisen.

Zwischen beiden Extremen liegen die einander sehr ähnlichen und eigentlich nur nach dem klinischen Verlauf oder dem Obductionsbefund, aber kaum nach dem hämatologischen Befund zu bestimmenden Zwischenformen resp. Mischformen, deren eine ein weiteres Entwicklungsstadium der Lymphocytenleukämie, deren andere aber eine incomplete, gemischtzellige Leukämie ist. Bei der ersten haben wir Lymphocythämie mit Myelozytose, bei der letzteren gemischtzellige Leukämie ohne Eosinophilie und Mastzellen, also auch Myeloeyten und Lymphocyten¹⁾.

Die Diagnose der Leukämie.

Es muss zugegeben werden, dass es unter sohanen Umständen intra vitam oft sehr schwierig sein kann, in gewissen Fällen mit Sicherheit aus dem Blutbefund die Diagnose zu stellen; aber nicht nur, welche Form der Leukämie vorliegt, sondern auch, ob überhaupt Leukämie vorhanden ist, d. h. das Knochenmark in diffuser Hyperplasie begriffen ist, ist oft unmöglich zu entscheiden. Bei den 2 extremen und ausgesprochenen Formen ist solches ja leicht. Aber schon bei der Lymphocytenleukämie bestehen Schwierigkeiten, da, wie wir sahen, schon bei Pseudoleukämie relative Lymphocytenleukämie vorkommt und die Grenzen zwischen dieser Form der Leukämie und der Pseudoleukämie fließende sind; beide beruhen ja auf lymphoider Wucherung. Dazu kommt, dass echte lymphoide Leukämie in den ersten Stadien oft mit recht mässiger Lymphocytenerschwellung einhergeht. Weiter sind funktionelle Lymphocyten bei Lymphadenitiden oft schwer von Pseudoleukämie zu trennen, besonders da grosse Lymphocyten auch bei Reizungslymphocytosen vorkommen. Beim Fehlen von Drüsenerschwellungen ist die Unterscheidung

1) Wie das lymphoide Gewebe mehr Lymphocyten als mononucleäre ungetränte Leukoeyten, das splenoid Gewebe mehr Leukoeyten als Lymphocyten, das Myeloidgewebe mehr Myeloeyten und Granuloeyten als ungetränte Leukoeyten, und Lymphocyten führt, so hätten wir auch folgende Scala des Blutbefundes: a) bloss Lymphocyten oder höchstens einzelne mononucleäre Leukoeyten. b) Lymphocyten + viel Leukoeyten, c) hierzu treten noch zur Repräsentation des myeloiden Typ einzelne oder alle Myeloeytenformen hinzu.

unter Umständen noch schwerer¹⁾. Schliesslich ist es auch, wie wir gesehen haben, bei den "Zwischenformen" schwer, dieselben von funktionellen Leukoeytosen abzugrenzen.

In unserer einleitenden Betrachtung haben wir ausgeführt, dass die Farbanalyse allein nicht ausreicht, um einem Leukoeyten bzw. Lymphocyten des normalen Blutes seine jeweilige Herkunft aus Lymphdrüsen, Milz und Mark mit Sicherheit anzusehen; special die ungranulirten einkernigen Lymphocyten des Lymphocythämischen und pseudoleukämischen Blutes stammen keineswegs nur aus den Lymphdrüsen, sondern z. T. sicher auch aus Milz, Knochenmark und etwaigen sonstigen Metastasen. Bei normalem Blut und lymphatischer Pseudoleukämie stammen sie wohl grösstentheils aus den Drüsen, zum geringen Theil aber wohl auch aus Milz und Knochenmark. Aus der Milz in erster Linie stammen sie erst bei heftiger Pseudoleukämie, dagegen bei myelogener Pseudolymphämie vornehmlich aus den Myelomen.

Für das gemischtzellige, gewöhnlich-leukämische Blut sind wir aus anderen Gründen zu dem Schluss gelangt, dass das massenhafte Auftreten von Leukoeyten bzw. Lymphocyten im Blute, in dem wir ja das im Vordergrund stehende Symptom dieser Krankheit sehen, vornehmlich auf das Knochenmark zurückzuführen ist, bzw. dass wenigstens die grosse Mehrzahl dieser Zellen von dem Knochenmark geliefert wird.

Die Schwierigkeit liegt nur darin, klinisch zu entscheiden, ob es sich um Leukämie überhaupt handelt. P. m. ist die Diagnose mit Sicherheit aus der mikroskopischen Beschaffenheit des Knochenmarks zu stellen. Finden wir intra vitam Lymphocyten und r-Myeloeyten in grosser Anzahl im Blut, führt aber das Knochenmark ausserdem auch noch eosinophile und Mastzellen in grossen Mengen, so handelt es sich eben blos um eine Form der Leukozytose; nur wenn der Knochenmarksbefund dem Blutbefund entspricht, lag Leukämie vor.

Selbst Fälle mit begleitenden Drüsen- und Milztumoren sind nicht immer mit Sicherheit als Leukämie zu bewerten, da es nicht nur hyperplastische, sondern auch, wie viele Infektionskrankheiten mit sekundärer Leukozytose zeigen, einfach irritative, entzündliche Tumorenbildungen giebt. Diese Tumoren sind klinisch von den echten Hyperplasien nicht immer ohne Weiteres zu unterscheiden und, während sie für eine Leukozytose sehr wohl verantwortlich gemacht werden könnten, müssen wir mit Neumann ihnen eine Leukämie verlassende Fähigkeit ab-

1) Es scheint, dass gewisse Fälle von sogenannter acuter Leukämie mit der eigentlichen chronischen Lymphocytenleukämie nichts weiter gemein haben als die Knochenmarks- und Blutveränderung und viel eher zu den acuten Infektionskrankheiten gerechnet werden müssen (Granulationsgeschwulst) als zu den eigentlich hyperplastischen Tumorbildungen.

erkennen. Dazu kommt, dass nicht einmal stets auch bei wirklicher p. m. recognoscirter Leukämie das Blut immer gleich excessiv mit Leukozyten überschweemt zu sein braucht, während andererseits Leukozytosen mit recht zahlreicher Leukozytenvermehrung vorkommen können.

Da also die Blutbeschaffenheit bei Leukämie zur Erkennung solcher Zwischenformen, ja selbst der Lymphocytenleukämie, wenig charakteristische Anhaltspunkte bietet, überhaupt die Blutveränderung nur ein Symptom ist, welches die echte Leukämie mit anderen Krankheiten theilen kann, so ist es klar, dass *intra vitam* oft nicht einmal die sonstige klinische Symptomatologie, keinesfalls aber der blosse Blutbefund, besonders in solchen Fällen, die ohne wahrnehmbare Drüsen- und Milzveränderung vor sich gehen, ausreicht, um mit Sicherheit eine Leukämie zu diagnostizieren.

Wie nach dem Ausspruch der alten Weisen kein Mensch vor seinem Tode glücklich zu preisen ist, so kann man in gewissen Fällen auch erst nach dem Tode mit Sicherheit feststellen, ob Leukämie vorgelegen hat; dann nämlich, wenn der Knochenmarksbefund dem einstigen Blutbefund entspricht.

Somit haben die von Ehrlich aufgestellten Bedingungen für die Diagnose „Myeloide Leukämie“ (An. I, S. 119—125) nicht mehr generellen Werth. Er verlangt, dass:

- A. ausser den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Myelozyten im Blut kreisen.
- B. bei der Vermehrung der weissen Blutkörperchen alle drei Typen der granulirten Zellen, die neutrophilen, die eosinophilen und die Mastzellen betheiligt sind.
- C. Es sollen also erstens α -, γ - und ϵ -Myelozyten als heterotopie Formen in's Blut übertreten, zweitens die α -, γ - und ϵ -Leukozyten quantitativ absolut vermehrt sein.
- D. Es sollen atypische Zellformen auftreten, Zelltheilungen, Reizungszellen, entkörnte Zellen, Riesenzellen, Zwergformen.
- E. Das Blut soll kernhaltiges Rothe in grosser Zahl enthalten.

Diese Bedingungen Ehrlich's gelten nur noch für die typischen Fälle von gemischtzelliger Leukämie. Es giebt aber auch Leukämien ohne Eosinophilie und ohne Mastzellen (Hirschfeld-Alexander), ja selbst ohne absolute Vermehrung der polynucleären Leukozyten (Leube-Arneth).

Wie nämlich das Knochenmark beschaffen ist, so wird auch das Blut ausselen, so dass also myeloide Leukämien ohne Myelozyten vorkommen, und neben der gewöhnlichen gemischtzelligen Knochenmarksleukämie Leukämien mit Wucherung veränderten myeloiden Gewebes vorkommen. Wie bei der lymphadenoiden Markwucherung allein die Lymphocyten proliferiren und die Granulozyten ersticken, so

ist auch eine primär myelogene Splenoideleukämie (Hirschlaff) denkbar, bei der neben den Lymphocyten die ungranulirten Leukozyten in Wucherung gerathen u. s. f. Je nach dem hyperplastischen Reiz kann das Knochenmark entweder in einfache Hyperplasie gerathen, wobei das Fettmark pyoid werden kann, das rothe Mark aber ziemlich unverändert bleibt (einfache gemischtzellige Leukämie), oder es kann vor oder zugleich mit der Hyperplasie erst metaplastisch (splenoid, lymphadenoid) degeneriren (leukämische Zwischenformen, Lymphocytenleukämie). Wie das Knochenmarksparenchymgewebe beschaffen ist, so muss es, da die Knochenkapsel nicht nachgiebt, in das Blut hineingepresst werden: das Blutbild ist ja nicht nur Symptom für die Betheligung des Knochenmarks überhaupt, sondern erlaubt u. A. auch einen Rückschluss auf die feineren Zellzustände innerhalb des Markes. Nach dieser Auffassung erfährt auch das Auftreten kernhaltigen Rothens seine ihm zukommende Würdigung. Ehrlich sagt S. 124, dass dieselben einen constanten Bestandtheil des leukämischen Blutbildes ausmachen. Ihre Zahl sei äusserst wechselnd und nicht selten kommen neben Normoblasten auch Megaloblasten vor, sowie Miosen in ihnen¹⁾. Ihr Auftreten hält Ehrlich mehr für eine der Leukämie eigenthümliche Erscheinung, als für den Ausdruck der begleitenden Anämie; die Miosen seien ohne theoretische Bedeutung.

Hierzu möchte ich bemerken, dass die Miosen ebenfalls für mich ein Zeichen der hyperplastischen Parenchymwucherung sind, und dass das Auftreten der Megaloblasten bei einfacher myeloider Leukämie auch nur meine schon früher verfochtene Behauptung bestirkt, dass schon das normale Knochenmark Megaloblasten führt²⁾, aus denen allein sich die Normoblasten entwickeln können. Das allein zeichnet die perniciose Anämie aus, dass es hier durch Toxicose zur Hemmung der Normoblastenbildung, zum Stillstand auf embryonaler Blutbildungsstufe, zu einer mehr megaloblastischen als normoblastischen Regeneration (nicht Degeneration) kommt; die präformirten Megaloblasten vermehren sich, ohne sich in nöthigen Masse zu Normoblasten umzugestalten.

Die Mechanik und das Zustandekommen der leukämischen Blutdyskrasie.

Unsere Auffassung vom Wesen der Leukämie steht also in einem gewissen Gegensatz zu der von Ehrlich im I. Theil der Anämie

1) Im Text steht (wohl versehenlich) Blutscheibe.

2) Cf. Winhold, Ueber das Vorkommen von Megaloblasten im Knochenmark. Inaug.-Dissert. Leipzig 1901. W. fand Megaloblasten nicht nur bei pernicioser Anämie, sondern auch bei Phthise, Vitium cordis, Schwumpfneure, Osteomyelitis, einfacher Anämie, Tumoren.

vertreten. Derselbe bezeichnet die myeloide Leukämie als eine active „gemischte Leukozytose“ (S. 97, 115).

Activ bezeichnet er sie im Gegensatz zur lymphatischen Leukämie, weil er der Ansicht ist, dass nur den kernchenführenden Zellen active Locomobilität zukommt, den Lymphocyten aber nicht. Nun aber scheint es Ehrlich entgegen zu sein, dass bei der myeloiden Leukämie ausser Granulocyten auch stets kleine oder grosse Lymphocyten im Blut auftreten. Will man also nicht auf „die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukämischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen“ (S. 129), so kann man eigentlich im Sinne Ehrlich's die myeloide Leukämie nicht als active Leukozytose auffassen¹⁾, zumal ja auch Megaloblasten, Normoblasten, ja selbst bisweilen Riesenzellen²⁾ in's Blut übertreten.

Als gemischte Leukozytose bezeichnet Ehrlich die Leukämie, weil neben polynucleären Leukozyten auch mononucleäre gekörnte Elemente betheiligt sind (S. 97). Wir betonen soeben, dass auch ungekörnte Leukozyten und Lymphocyten betheiligt sind und sprechen deshalb von „gemischtzelliger Leukämie“. Indem Ehrlich die Leukämie als Leukozytose, d. h. als functionelle Knochenmarkszellreize mit activem chemotaktischen Uebertritt von Zellen in die Blutbahn ansieht, muss das, was er noch hinzusetzt, eine besondere Würdigung erfahren. Dasselbst steht geschrieben: „Es muss noch hinzugefügt werden, dass, wenn auch jeder einzelne der geschilderten Factoren in jedem Fall von medullärer Leukämie zu constatiren ist, doch die Art ihres Auftretens, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesamtblut ein äusserst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grad der Leukozytenvermehrung gleicht auch bezüglich der anderen Anomalien kein Fall dem andern: das Blutbild trägt in einem Fall einen grosskernig-mononucleären-neutrophilen Charakter; in dem anderen Falle steht die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vordergrund; in einem dritten überwiegen die kernhaltigen rothen Blutkörperchen; in einem vierten Fall sehen wir eine Ueberschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergibt sich hieraus eine solche Fülle von Combinationen, dass jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt“.

Indem wir die Leukämie nicht als Knochenmarkslukozytose ansehen, sondern als Ausdruck und Folge einer Knochenmarkshyperplasie, führen wir das mannigfaltige Auftreten der Zellen im Blut nicht auf verschiedene functionelle chemotaktische Reize zurück, sondern auf ein activos Hineinwuchern bezw. passives Hineingepresstwerden des activ gewucherten

Markparenchyms in die Blutbahn. Wir ersehen aus dem leukämischen Blutbild somit den jeweiligen Bildungszustand des Knochenmarks; nicht, wie Ehrlich zu meinen scheint, werden aus einem normal zusammengesetzten Mark je nach den verschieden thätigen Reizen in numerisch verschiedener Weise verschiedene Zellen herausgelockt, sondern die zellige Blutmischung entspricht der cellulären Knochenmarkszusammensetzung. Die individuellen Verschiedenheiten einzelner Leukämiebilder beruhen demnach auf verschiedenen plastischen Reizen. Warum in dem einen Fall mehr diese, im anderen Fall mehr jene Zellart wuchert, bedarf einer besonderen Würdigung.

Normale und leukämische Cytokrasis.

Hinsichtlich der normalen und leukämischen Histogenese der Leukozyten kommen wir auf Grund obiger Ausführungen also zu folgenden Schlussätzen:

A. Normales Blut:

- a) die polynucleären gekörnten $\alpha\gamma\epsilon$ -Zellen stammen wohl ausschliesslich aus dem Knochenmark;
- b) die mononucleären ungekörnten grossen Leukozyten können ebenso gut vom Knochenmark, als von der Milz, vielleicht auch von den Lymphknoten geliefert sein;
- c) die mononucleären ungekörnten kleinen Lymphocyten stammen wohl zummeist aus den Lymphdrüsen, theilweise auch aus den Milzfollikeln, könnten aber auch aus dem Knochenmark ausschwehmen sein.

B. Leukämisches Blut:

- a) die im Blut auftretenden heterotopen Zellen der gemischtzelligen Leukämie, wie grosse einkernige ungekörnte Lymphocyten und gekörnte Myelocyten stammen wohl überwiegend aus dem Knochenmark, in geringerer Zahl aus etwaigen Metastasen;
- b) die quantitativ vermehrten polynucleären, gekörnten Formen der gemischtzelligen Leukämie stammen ebenfalls wohl überwiegend aus dem Knochenmark, zum geringsten Theil aus Metastasen.
- c) die quantitativ vermehrten, einkernigen ungekörnten grossen Leukozyten und kleinen Lymphocyten bei gemischtzelliger und Lymphocytenleukämie stammen in ihrer überwiegenden Mehrheit aus dem Knochenmark, zu geringeren Theilen wohl auch aus der Milz, den Lymphdrüsen und sonstigen metastatischen Tumoren.

1) Inzwischen ist allerdings von Hirschfeld und Wolf auch an Lymphocyten Locomobilität nachgewiesen worden.

2) Die Fälle von Michaelis und Schwarz.

Ergebnisse.

Die Farbanalyse allein reicht nicht aus, um im Blut eintretende farblose Zellen auf ihre Herkunft hin mit Sicherheit zu bestimmen.

Der grosse Lymphocyt ist die Stammform aller anderen Leukocytenformen, ist die bildungsfähige variable Urzelle, aus der sich alle anderen bilden. Er ist somit die eigentliche und notwendige Parenchymzelle jeglicher reticulärer Gewebsformation. Kein reticuläres Gewebe ohne (gr.) Lymphocyt, die somit auch im Knochenmark sich finden müssen. In Folge dessen (da Leukämie die Folge von reticulärer Wucherung ist) müssen sich bei jeder Leukämie, auch der myeloiden, Lymphocyt im Blut finden. Eine reine Granuloctytenleukämie kommt nicht vor. Die Annahme (Pincus) eines besonderen lymphoiden Gewebes im Knochenmark, ähnlich wie dies bei der Milz mit den Follikeln der Fall ist, ist unbewiesen und unnötig.

In Anlehnung an Ehrlich-Pincus unterscheiden wir dem Blutbefund nach eine Lymphocytensudoleukämie, eine Lymphocytenteukämie und eine gemischtzellige Leukämie.

Für diesen Blutbefund machen wir mit Pincus-Neumann vorantwortlich: im ersten Fall eine Wucherung lymphoiden Gewebes diffus in Drüsen oder Milz oder circumscript im Mark; im zweiten Fall eine diffuse Wucherung nicht einer lymphoiden Markquode, sondern des Lymphadenoid degenerierten Myeloidgewebes. Im dritten Fall eine diffuse Wucherung des normalen spezifischen Myeloidgewebes. Demnach ist jede Pseudoleukämie Lymphocythämisch.

Jede Leukämie ist daher myelogen, also unbedingt eine Myelämie. Es giebt keine echt-leukämische lymphatische Lymphämie oder lenale Splenämie. Jede gemischtzellige Leukämie ist stets primär myelogen und beruht, wie der Blutbefund zeigt, auf myeloider Wucherung; nur die Lymphocytenteukämie, die dem Blutbefund nach auf medullärer Lymphocytenwucherung beruht, kann sich secundär an Pseudoleukämie anschliessen, die, wie der Blutbefund zeigt, auch auf lymphoider Wucherung beruht, aber nicht diffus medullärer, sondern nur lymphatischer oder lenaler; myeloide Pseudoleukämie giebt es also nicht. Jede Pseudoleukämie ist dem Wesen nach ausschliesslich eine Lymphoide, in Folge dessen dem Blutbefund nach eine Lymphocythämische, nach Reiz und Ausbreitung aber eine lymphatische lenale oder circumscript medulläre.

Zum Auftreten einer leukämischen Blutveränderung braucht nicht das gesammte Mark diffus zu hyperplasieren; es genügt, wenn partielle Regionen in diffuse Wucherung gerathen. Es könnten z. B. die Röhrenknochen freibleiben; wenn die Epiphysen nicht in das Fettmark hineinwuchern, wird dieses nicht pyoid; das wuchernde roth-lymphoide Mark bleibt makroskopisch und mikroskopisch normal. Wir hätten dann einen

Fall von gemischtzelliger Leukämie aussehend ohne Knochenmarks- und sonstigen Befund; bestände daneben ein myeloider Milztumor, so darf man diesen aber doch nicht für die Leukämie verantwortlich machen.

Die Blutveränderung bei Leukämie ist zwar das im Vordergrund stehende Symptom dieses Krankheitsprocesses, aber auch nur ein Symptom; in gewissen Fällen lässt sich aus der Blutveränderung allein oft auch aus der gesammten klinischen Betrachtung keine sichere Diagnose auf Leukämie stellen; diese kann mit Sicherheit nur durch die mikroskopische Knochenmarksuntersuchung gestellt werden. Leukämieähnliche Blutveränderungen können auch durch sonstige Prozesse vorgetauscht werden.

Der leukämische Krankheitsprocess ist identisch mit dem pseudoleukämischen; sie sind beide hyperplastisch. Bei der einen Form der Lymphocytenteukämie besteht diffuse Lymphadenoide Myelorrhaxis, bei der anderen aber diffuse Myeloidwucherung. Die für Leukämie charakteristische Blutveränderung ist aber nur ein Symptom dafür, dass hier, im Gegensatz zur Pseudoleukämie, das Knochenmark streckenweise diffus von dem Krankheitsprocess ergriffen ist. Der leukämische Blutbefund ist deshalb das Spiegelbild des jeweiligen hyperplastischen resp. metaplastischen hyperplastischen Knochenmarkbefundes.

Die beiden bisher bekantesten Krankheitsformen beruhen entweder auf myeloider Hyperplasie, dann entsteht gemischtzellige Leukämie, bei der Lymphocyt, mononucleäre Leukocyt und Granuloctyten ins Blut übertreten, — oder es besteht Hyperplasie lymphoiden Gewebes, dann resultirt Pseudolymphocythämie, wenn sie in Lymphfollikeln der Drüsen, Milz und circumscript auch im Mark stattfindet; es resultirt Lymphocytenteukämie, wenn sie diffus gewisse Knochenmarkregionen ergriffen hat. Pseudoleukämie ist also eine hyperplastische Erkrankung der Blutbildungsorgane schlechthin, Leukämie eine solche nur des Knochenmarks.

Dem Wesen nach sind Pseudoleukämie und Lymphocythämie somit identische und zusammengehörige Krankheitsbegriffe, die beide auf lymphoider Wucherung beruhen und entsprechend dem Wesen nach gleichen Blutbefund, nämlich Lymphocythämischen aufweisen. Dagegen sind sie dem Sitz nach verschieden und entsprechend ist ihr Blutbefund quantitativ verschieden.

Lymphocytenteukämie und gemischtzellige Leukämie sind dagegen beides diffuse hyperplastische Knochenmarksprocesse, also rein äusserlich dem Sitz nach verwandt; daher bei beiden auch gleichmässig die enorme Leukocytenzahl im Blut. Wie die Qualität des Blutbefundes aber zeigt, handelt es sich im ersten Fall um Wucherung lymphoiden, im anderen um solche myeloiden Gewebes.

Das Auftreten einer echten starken leukämischen Blutveränderung

ist ein rein zufälliges, unwesentliches und nebensächliches Symptom, abhängig von dem jeweiligen Sitz des hyperplastischen Processes im Mark. Obligatoriamente ist dieser Sitz nur für das Zustandekommen dieser blass symptomatischen leukämischen Blutbeschaffenheit. Das Wesen des hyperplastischen Processes aber wird bestimmt durch die Art der hyperplastischen Gewebe, für die das Zustandekommen einer Leukämie kein notwendiges Ingrediens ist.

Aus den absoluten quantitativen Zahlenverhältnissen lässt sich somit in ausgesprochen typischen Fällen ein Schluss auf den zufälligen Sitz des Processes in den Organen ziehen, aus der Qualität des Blutfundes auf das Wesen dieses hyperplastischen Processes, will sagen auf die Art des hyperplastischen Gewebes. Aus den relativen Zahlenverhältnissen der Blutzellen untereinander aber ein Schluss auf die feinere Elementarzusammensetzung der hyperplastischen Gewebe.

Wir unterscheiden neben diesen typischen Formen der Lymphocytenleukämie und der gemischtzelligen Leukämie noch atypische Zwischenformen, bei denen im Knochenmark und Blut ausser Lymphocyten in grösserer Zahl mononucleäre Leukocyten, aber nicht alle drei Gruppen von Granulocyten auftreten.

Nur die Lymphoide und die atypische splenoide Lymphocytenleukämie kann sich, wenn sie selbst primär myelogen auftritt, an lymphatische, lienale und selbst primär myelogene Pseudoleukämie anschliessen. Die anderen typischen und atypischen Formen der gemischtzelligen Leukämie sind stets primär myelogen.

Bei der Lymphocytenleukämie tritt wucherndes, lymphadenoid oder splenoïd verändertes Mark in das Blut über, bei der typischen gemischtzelligen Leukämie normal zusammengesetztes Mark; bei den atypischen gemischtzelligen Zwischenformen wuchert ausser Lymphocyten nur auch die eine oder andere Art von Myelocyten.

Von der lymphatischen resp. lienalen Pseudoleukämie zu unterscheiden ist die Anaemia lymphatica resp. lienalis. Bei den ersteren Formen bestehen nur Drüsen- oder Milzschwellungen, bei den letzteren gleichzeitig noch anämisierende Lymphoide oder splenoide „Myelome“. Diese Myelome im Knochenmark verursachen, wenn sie allein vorkommen, das Krankheitsbild der Anaemia myelophthisica [myelogene Pseudoleukämie]. In Verbindung mit lymphatischer oder lienaler Pseudoleukämie bilden sie ein Zwischenglied in der Entwicklung dieser Krankheiten zu lymphoïder Leukämie (Lymphocytenleukämie, lymphoïder Myelämie, diffuser myelogener Lymphoïdwucherung).

Beim Uebergang von anscheinend perniciöser Anämie zu Lymphocytenleukämie handelt es sich um Uebergang solcher multipler Knochenmarkslymphome in lymphadenoïde Markwucherung.

Die Anaemia splenica unterscheidet sich klinisch von der lienalen

Pseudoleukämie durch grössere Anämie, secundäre Leukocytose und Myelocytose neben relativer Lymphocythämie, die beiden gemeinsam ist.

Das pathogenetische Verhältnis der beiden Hauptformen von Leukämie zur Pseudoleukämie und zu den secundären Tumorbildungen ist alles in allem Folgendes:

A. Lymphocytenleukämie¹⁾:

a) primär myelogene Pseudoleukämie (Myelome) → Lymphadenoide

Markveränderung → Lymphocytenleukämie → { Milztumor
Drüsentumoren;

b) primär lymphatische Pseudoleukämie → Anämia lymphatica²⁾

→ lymphadenoide oder splenoide Markveränderung → Lymphocytenleukämie.

B. Gemischtzellige Leukämie:

primär myeloide Knochenmarkshyperplasie → gemischtzellige

Myelämie → Milztumor
Drüsentumoren.

Die secundären Metastasen sind keine Retentionstumoren, sondern beruhen auf activer Metaplasie.

Die Hypothese Pincus von einer besonderen lymphoïden Gewebsformation im Knochenmark, deren alleinige Wucherung bei Lymphocytenleukämie ohne Drüsen- und Milzschwellung die Lymphocyten liefern soll, ist fallen zu lassen. Bei jeder Lymphocytenleukämie gerathen die dem Myeloidgewebe eigenthümlichen Lymphzellen in Proliferation, wodurch erst das Myeloidgewebe lymphadenoid degenerirt und als Myeloidgewebe schwindet. Das angeblich „normale“ Knochenmark bei jenen 3 Fällen gewöhnlicher Lymphocytenleukämie mit Drüsen- und Milzschwellung dürfte vielleicht doch nur scheinbar normal gewesen sein.

Auch der Milz kommt hinsichtlich der activen Betheiligung an der Blutbildung eine gewisse Rolle zu insofern, als sie ebenfalls Lymphocyten und umgekehrte mononucleäre Leukocyten producirt.

1) Die Lymphocytenleukämie kann selbstredend, ohne sich an Pseudoleukämie anzuschliessen, primär myelogen sein und sich dann als diffuse Lymphadenoide oder splenoide Markhyperplasie geltend machen; oft bestehen in solchen Fällen nicht einmal secundäre Milz- oder Drüsentumoren (Hirschlaff, Walz, Pappenheim).

2) Entsprechend können auch die Myelome primär myelogen sein, ohne sich an lymphatisch-lienale Pseudoleukämie anzuschliessen.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist inzwischen in dieser Zeitschrift ein Aufsatz von Alfred Wolff¹⁾ erschienen, der im Grossen und Ganzen einen gleichen Gedankengang verfolgt, indessen doch zu abweichenden Resultaten kommt. In drei Punkten bestehen Differenzen zwischen uns, einmal in der Auffassung der sogenannten Pseudolymphocyten, zweitens in der Deutung der Lymphocyten in Exsudaten und drittens in der Lehre von der sogen. Lymphoidezelle.

Die ersten zwei Fragen sind für das in Rede stehende Thema von untergeordneter Bedeutung; sie sollen gelegentlich ein anderes Mal erledigt werden. Dagegen ist die Einführung der „Lymphoidezelle“ von principieller Wichtigkeit und erheischt sogleich eingehendste Traktierung.

Während ich Michaelis und Wolff früher dahin verstanden hatte, dass sie die grossen Lymphocyten des Knochenmarks im Gegensatz zu den reifen Lymphkörperchen der Lymphdrüsen (und Milz) als Lymphoidezellen bezeichnen, aus denen sich die Erythroblasten und Myeloocyten bilden sollten (Naegeli's Myeloblasten, Troje's ungekörnte Markzellen), geht jetzt aus der citirten Arbeit von Wolff hervor, dass die Lymphoidezelle auch in Lymphdrüsen und Milz vorkommt, dort aber die Vorstufe sowohl der grossen wie der kleinen Lymphocyten sein soll. In Lymphdrüsen, Milz und dem lymphoiden Knochenmark (Pincus²⁾) wird die Lymphoidezelle zum fertigen Lymphocyten, im myeloiden Knochenmark zum Megaloblasten und Myeloocyten. Myeloocyten und Lymphocyten sind also für Wolff coordinirte Begriffe, gleichmässig differenzirte reife Zellen, die von der Lymphoidezelle abhängig sind, während ich Lymphoidezelle und (grosse) Lymphocyten identifice, somit nur die Myeloocyten als subordinirte, höher differencirte Zellen auffassen.

In Uebereinstimmung damit behauptet im Gegensatz zu der oben citirten Arbeit von Michaelis und Wolff (Ueber Granula in Lymphocyten) Wolff, wenn ich ihn richtig verstehe, jetzt weiter, dass die gr. Lymphocyten von den Lymphoidezellen auch morphologisch-typologisch verschieden seien, indem bei erstereu der schmale Plasmasaum stark basophil, bei letzteren schwach basophil und körnchenfrei sei; er äussert sich nicht genau, ob die Azurkörnerchen auch in stark basophilen „Lymphocyten“ ebenso wie in den von mir diesen zugeordneten mononucleären Leukoocyten sich finden.

Demgegenüber kann auch ich auf Grund meiner Färbungen mit panoptischen Azurtriad versichern, dass allerdings nicht alle basophilen schmalrandigen Zellen sich färbertisch gleich verhalten; dass zwischen stark basophilen und schwach basophilen ein Unterschied ist. Es sind aber nicht die schwach basophilen körnchenfrei, sondern umgekehrt die stark basophilen, und fast alle schwach basophilen

1) A. Wolff, Ueber die Bedeutung der Lymphoidezelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Zeitschr. f. kl. Med. 45, H. 5. u. 6. Vergleiche auch Engel, Leitfaden der klinischen Untersuchung der Blutes. II. Aufl. 1902. S. 57ff.

2) Wir nehmen an, dass schon im Myeloidgewebe Lymphocyten vorhanden sind, was Pincus leugnet, weshalb er, um die Ehrlich'sche Trennung zu retten, zur Hypothese eines besonderen lymphoiden Markgewebes greift, dem allein Lymphocyten zukommen sollten, während sie im Myeloidgewebe, wo nur Myeloocyten vorkämen, fehlen sollen. Durch das Vorkommen der gleichen Lymphoidezellen in lymphoidem und myeloidem Mark nach Wolff wird aber diese strenge Scheidung doch wieder illusorisch. Auch sonst ist sie aus theoretischen und praktischen Gründen fallen zu lassen, besonders wenn diese „Lymphoidezellen“ gar nicht Vorstufen, sondern wegen ihrer Azurfärbung weitere Entwicklungsformen sind, die beiden Gewebsformationen gemein wären.

führen, wie ich auf das Entschiedenste betonen muss, deutliche azurophile Körnelung. Die gleiche Körnung führen aber auch die grossen mononucleären Leukoocyten. Wir haben also keine Lymphoidezelle, aus der sich einerseits stark basophile Lymphocyten, andererseits azurophile-basophile-neutrophile-eosinophile-ampiphile gekörnte Leukoocyten und Myeloocyten (Granuloocyten) ableiten, sondern es gehören die mononucleären Leukoocyten mit breitem Rand zusammen mit den schwach basophilen, schmalrandigen, azurophile gekörnten Zellen in Eine Gruppe, die sich von den stark basophilen Lymphocyten in derselben Weise ableitet, wie die Gruppen sonstiger Granuloocyten. Man kann diese Gruppe als lymphoide Leukoocyten zusammenschliessen und zu den sonstigen Leukoocyten und Granuloocyten rechnen (s. o. Zusatz zu meinem Leukoocytenchema).

Wie bei allen anderen Gruppen hätten wir denn auch hier eine jugendliche Zelle mit rundem Kern und schmalem Rand (azurophiler grosser Pseudolymphocyt), repräsentirt durch Wolff's Lymphoidezelle, und daneben ältere Zellen mit breiterem Rand und kleinerem excentrischen resp. gebuchelten Kern, repräsentirt durch Ehrlich's mononucleäre Leukoocyten und „Übergangszellen“.

Ich anerkenne somit durchaus das Vorhandensein schwach basophiler schmalrandiger Zellen, sehe mich aber genöthigt, sie anders zu deuten als Wolff. Ich sehe in ihnen nicht Vorstufen grosser Lymphocyten, sondern Weiterentwicklungsformen; sie sind das erste Zwischenstadium auf dem Wege zum uninnucleären Leukoocyten.

Die Urform ist und bleibt der schmalrandige stark basophile Lymphocyt. Aus ihm wird durch Einlagerung von Hb ein polychromatischer junger Megaloblast; durch Einlagerung neuer, schwach basophiler Cytoplasmas zwischen das vorhandene Paraplasmata wird zuerst der Saum ein Weniges breiter, erscheint im Ganzen aber schwächer färbbar. Es wird eine paratuberculäre Materie durch intercalare Intussusception aufgenommen; die ursprünglich vorhandenen Paraplasmakörperchen (Granoplasmata Unna, Krimplasmata Marschalko) die die netzförmigen Leibesrückehen der Lymphocyten bedingen, werden dadurch auseinander gedrängt, auf weiteren Raum vertheilt; erscheinen also tinctoriell verdünnt. Die Annahme der Basophilie ist also nur scheinbar. Mit der Alterung bleibt der Granoplasmagehalt der gleiche, ja nimmt sogar eher zu, aber relativ weniger als das schwach basophile intergranuläre „Spongoplasma“. Meist zugleich mit dieser Alterung¹⁾ treten dann nun noch azurophile Körnerchen auf²⁾. Wir hätten also nicht mehr das Wolff'sche Schema

gr. Leukoeyt → gr. Lymphocyt → Lymphoidezelle → gr. Pseudolymphocyt,
auch nicht das Schema:

gr. Lymphocyt → Lymphoidezelle Wolff's → Myeloeyt
→ gr. m. Leukoeyt → Myeloeyt

sondern das Schema:
gr. Lymphocyt → Lymphoidezelle → gr. m. Leukoeyt → Lymphoidezelle
→ Myeloeyt mit grossem runden Kern → Myeloeyt mit excentr.
kleinem Kern → Myeloeyt mit gebucheltem Kern.

1) Die weissen schmalrandigen Lymphoidezellen ohne Körnerchen wären denn als erste Etappen auf dem Wege vom Lymphocyt zum azurophilen grossen Pseudolymphocyt zu deuten.

2) Wenn eine angeblich indifferente und körnchenfreie „Lymphoidezelle“ sich durch Körnung differenzirt, so ist sie genau genommen keine „Lymphoidezelle“ mehr, und Wolff dürfte füglich nicht auch von „gekörnten“ Lymphoidezellen reden.

Noch ein weiterer Punkt scheint mir für die von mir vertretene Auffassung zu sprechen.

Wolff nämlich kennt und bildet ab auch kleine Lymphoidzellen (Tafel IV, Fig. 1, 9, Fig. II, sub 4). Es sind dies Gebilde, die man in jedem normalen Blut finden kann, Fortentwicklungsstadien kleiner Lymphocyten, die man, wenn man will per analogiam, als kleine mononucleäre Leukocyten bezeichnen könnte.

Wenn diese Gebilde ebenfalls Lymphoidzellen sein sollten, in welchem Verhältnis stehen sie denn zu den grossen Lymphoidzellen?

Wenn eine Lymphoidzelle sich zu fertigen Lymphocyt umgestalten soll, so muss man also füglich wohl annehmen, dass aus kleinen Lymphoidzellen kleine Lymphocyten hervorgehen? Andererseits leitet aber Wolff selbst sehr richtig in Uebereinstimmung mit mir kleine Lymphocyten aus den grossen ab. Also kommen wir so nicht weiter und müssen die kleinen Lymphoidzellen ebenso als Fortentwicklungsstadien kleiner Lymphocyten auffassen wie die grossen als solche grosser Lymphocyten (s. Schema). Q. e. d.

[Ueber diese „gekörnten kleinen Lymphoidzellen“²⁾ ein anderes Mal mehr gelegentlich der kleinen Pseudolymphocyten.

Hier sei nur erwähnt, dass ich letztere nicht als degenerative Fortentwicklungsprodukte polynucleärer Leukocyten, sondern als ihre physiologischen Vorstufen auffasse, und ferner, dass wir mit zwei Zellgrössen nicht gut auskommen.

Im Knochenmark und im leukämischen Blut sind 4 oder mindestens 3 Grössen zu unterscheiden:

	a	b	c	d
I. Gigantoblasten	Megaloblasten	Kornoblasten	Mikroblasten	
II. Rieselymphocyten	Grosse Lymphocyten	Mittl. Lymphocyten	Kleine Lymphocyten	
III. 1) Lymphoide Martzellen (Troje-Müller)	Grosse mononucleäre Leukocyten	Myeloblasten (Naegeli)	Kleine mononucleäre Leukocyten	
IV. Riesen-Martzellen	Myelocyten	Kl. einkernige gekörnte Zellen des Marks	Pseudolymphocyten ²⁾	

Ich bin der Ansicht, dass IV d, jedenfalls aber IV c, eine Zellart, deren Vorhandensein auch von Schur und Loewy bestätigt ist, die directe Vorstufe der polynucleären Leukocyten ist.

Aus II a entwickeln sich die Troje'schen Martzellen, aus II b die grossen mononucleären Leukocyten, aus II c die Naegeli'schen, fälschlich sog. Myeloblasten (denn IV c entsteht nicht heteroplastisch aus III c, sondern homoplastisch durch Theilung aus IV b), aus II d die kleinen mononucleären Leukocyten und Rieder'schen Lymphocyten.]

Für die grössere Richtigkeit meiner Anschauung spricht noch ganz besonders die Thatsache, dass man überall dort, wo grosse m. Leukocyten vorkommen, also auch im normalen Blut, auch den Typus der „Lymphoidzellen“ findet, während grosse Lymphocyten mit stark basophillem, ganz schmalem Saum fehlen. Wären diese Lymphoidzellen wirklich die unreifen Vorstufen, Lymphocyten aber höhere Entwicklungsprodukte, so wäre dieses Verhalten ganz unerklärbar. Man muss die Thatsachen also umdeuten und die Theorie a posteriori abstrahiren.

Nachdem wir uns so der Bewertung der „Lymphoidzelle“ in den Prämissen

- 1) Stämmlich mit azurophiler Körnung, also lymphoide Leukocyten.
- 2) Zwerggranulocyten.

entgegengestellt haben, können wir diesem Zelltyp auch die ihm von Wolff in der Konsequenz zugewiesene Rolle bei der Leukämie nicht zuerkennen.

Eine Lymphoidzellenleukämie müsste streng logisch eine solche sein, bei der nicht Lymphocyten und echte Granulocyten, sondern nur lymphoide Leukocyten auftreten. Gäbe es solche Fälle, so würde ich sie bereitwillig anerkennen. Sie existirt aber ebensowenig wie die reine Granulocytlenleukämie, auch giebt es keine reticuläre Gewebsformation, die nur diese Zellen führt.

Wie die breitrandigen mononucleären Leukocyten kommen auch die schmalrandigen lymphoiden Zellen überall stets mit Lymphocyten zusammen vor, aus denen sie sich ja bilden. Auch ohne Azurfärbung konnte man und unterschied man früher von den Lymphocyten die mononucleären Leukocyten. Dass unter diesen auch besonders schmalrandige Formen vorkommen, ändert an den Thatsachen nichts, nämlich daran, dass eine reine Lymphoidzellenleukämie nicht existirt. Wie sich nämlich bei der sog. myeloiden Leukämie stets lymphoide Zellen als constante Begleiter neben den echten Granulocyten finden, eine reine Granulocytlenleukämie also nicht vorkommt, so finden sich auch bei Myelocytlen-freien Leukämien meist Lymphocyten und lymphoide azurophile Zellen nebeneinander. Umgekehrt kann man lymphoide Leukocyten ebenso wie die zu ihnen gehörigen Lymphocyten nicht nur bei allen gemischtzelligen Leukämien finden, sondern sie finden sich auch meistens als Begleiter der Lymphocytlenleukämie, entsprechend der Thatsache dass sich in jedem reticulären Gewebe, also auch im Lymphoidgewebe, ausser Lymphocyten auch die nächsten Entwicklungsformen dieser, d. h. Lymphoidzellen (mononucleäre Leukocyten) finden. Die lymphoiden Leukocyten stehen also trotz der azurophilen Körnung den Lymphocyten näher als den Granulocyten. Das Vorkommen von „Lymphoidzellen“ ist also bei Leukämie gar nichts Besonderes, ebensowenig wie ihr Vorkommen im normalen Blut. Eher ist ihr Fehlen etwas Besonderes. Bei hochgradiger Wucherung und Proliferation lymphoiden Gewebes kann es nämlich vorkommen, dass die Lymphocyten nicht mehr zu lymphoiden Leukocyten ausreifen, sondern auf ihre niedere Stufe beharren. Als Folge dieses Processes im Knochenmark würde dann eine reine Lymphocytlenleukämie resultiren. Prävaliren umgekehrt aber die Lymphoidzellen, dann hätten wir eine scheinbare, (nicht reine), „Lymphoidzellenleukämie“; sie aber ist nicht weiter, als der von uns sogenannte Typ der „splenoiden Myelämie“.

Es giebt also keine reine Lymphoidzellenleukämie, sondern entweder finden sie sich zusammen mit Lymphocyten bei der Lymphocytlenleukämie oder zusammen mit Lymphocyten und Granulocyten bei der andern Form der Leukämie. Da es nun zwar eine reine Lymphocytlenleukämie aber keine Granulocytlenleukämie giebt, so ist diesen beiden Wolff'schen „Zwischenformen“ von lymphoider und myeloider Leukämie mit Lymphoidzellen auch nichts Besonderes gemeinsam; auch sie sind nämlich ebensowenig wie die nicht existirende reine Lymphoidzellenleukämie „Zwischenformen“; kommen doch die meisten Fälle aller Formen von Leukämien mit solchen Lymphoidzellen vengesellschaftet vor. Solches ist nur ganz natürlich, da diese Gebilde ja bloss fortentwickelte Lymphocyten sind, und somit sowohl im lymphoiden wie myeloiden Gewebe vorkommen, ebenso wie ihre Stammform, die Lymphocyten selbst. Nach dieser unserer Deutung bieten auch in cytogenetischer Hinsicht die Lymphoidzellen nichts Besonderes und sind aus ihrem Vorkommen bei Leukämien, was mit als constant gelten kann, keine besonderen Schlüsse zu ziehen. Es ist nichts Besonderes, wenn sie zu einer lymphoiden oder myeloiden Leukämie „hinzu treten“, sondern es ist das Natürliche, dass sie im Verein mit Lymphocyten sowohl bei der lymphoiden wie myeloiden Leukämie auftreten. Kein reticuläres Gewebe ohne Lymphocyten und ohne lymphoide Leukocyten.

Wäre Wolff's Deutung, dass die Lymphoidzelle Vorstufe der Lymphocyten so

gut wie der Myelocyten sei, richtig und bestände die Hypothese Pincus zu Recht, dass Lymphocyten allenfalls nur im lymphoiden Mark, nicht aber im eigentlichen myeloiden Gewebe gebildet würden, dann müsste eine myeloide Leukämie existieren, bei der neben Granulocyten nur Lymphocyten vorhanden sind; aber auch solche existirt ebensowenig wie eine reine Granulocytenleukämie; stets finden sich, wie ich nach theilweiser Umfärbung meiner alten Präparate versichern kann, daneben auch echte Lymphocyten. Ein solches Verhalten wäre mit Pincus und Engel nur zu verstehen, wenn bei dieser Leukämie nicht nur myeloide, sondern auch lymphatische Gewebe gewuchert wäre; aber selbst hierfür fehlt jeder Anhalt; stets findet man nämlich bei gemischtzelliger Leukämie die Milzmassen und eventuellen Drüsenmassen nicht in einfacher lymphoider Hypoplasie, sondern in myeloider Metaplasie, so dass die ganze Hypothese von Pincus überhaupt zu beanstanden ist und die lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarks bei Lymphocytenleukämie nicht als auf Wucherung präformirten Lymphoidgewebes, sondern auf neoplastischer Degeneration des Myeloidgewebes beruhend zu deuten ist.

Wie im gewöhnlichen Lymphoidgewebe Lymphocyten stets viele Lymphocyten sich finden, im splenoiden Gewebe sogar in grosser Zahl, so bilden sie auch den Stamm der Parenchymzellen des Myeloidgewebes, bloss dass hier noch Myelocyten hinzutreten.

Eine reine Lymphocytenleukämie und eine reine Granulocytenleukämie giebt es entsprechend auch nicht, sondern bloss folgende Formen von Leukämien.

1a) reine Lymphocytenleukämie, 1b) Lymphocytenleukämie mit einigen lymphoiden Leukoocyten, 1c) Lymphocytenleukämie mit viel lymphoiden Leukoocyten (splenoider Typ).

2. Die verschiedenen atypischen und typischen Formen gemischtzelliger Leukämien, bei denen zu den constanten Lymphocyten und lymphoiden Leukoocyten noch einzelne oder alle Gruppen von Myelocyten hinzutreten.

Also keine Leukämie ohne Lymphocyten und den dazu gehörigen lymphoiden Leukoocyten.

Nach alledem scheint uns durch die Einführung des Begriffs der Lymphocytenleukämie die Lehre der Leukämie nichts Wesentliches gewonnen; der Typ einer Lymphocytenleukämie ist aber vollends wieder aufzugeben. Es giebt allerdings leukämische Zwischenformen, die aber mit der Wolffschen Lymphocytenleukämie nichts zu thun haben.

Ferner ist inzwischen erschienen ein Artikel von Hans Hirschfeld: Ueber myeloide Umwandlung in Milz- und Lymphdrüsen (Berl. klin. Wochenschr. 1902). Auch in diesem Artikel wird absolut nichts Neues gebracht, sondern nur weitere Thatsachen angeführt für das, was ich schon von jeher, in Anlehnung an Presse und Dominici, für die lymphoide Form, aber auch für die myeloide Leukämie ausgeführt und verfochten habe, dass es sich hier nämlich nicht um echte substantielle Metastasen handelt, sondern nur um metastasirende, metaplastische Reize (cf. u. A. Virchow's Archiv. 166. 1901. S. 476—479).

Ich habe schmerzlich auf die metaplastische Natur der sog. Metastasen bei myeloide Leukämie aus Analogieen seitens der Beobachtung von F. rose sowie der Metastasen bei lymphoide Leukämie und Pseudoleukämie geschlossen, bei denen die Lymphocyten nicht aus dem Blut stammen können, sondern neugebildet sein müssen.

Auch Wolff theilt diese Anschauung von den myeloiden Metastasen auf Grund der Ausführungen von Walz. Nun möchte ich an ihn umgekehrt die Frage richten, ob er trotzdem noch den von ihm verteidigten Standpunkt aufrecht erhält, dass die Lymphocyten in den pseudoleukämischen lymphoiden Metastasen emigriert sind, oder ob er jetzt meiner Anschauung folgt, dass sie neugebildete histiogene Lymphocyten sind.

X.

Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber Anticomplemente und Antiamboceptoren normaler Sera und pathologischer Exsudate.

Von

H. T. Marshall, M. D.,

und

Dr. J. Morgenroth,

Fellow of the Rockefeller Institute for medical

Research.

Mitglied des Instituts.

Unsere Kenntniss der Antikörper, welche im Serum normaler, in keiner Weise vorbehandelter Thiere vorkommen, hat in den letzten Jahren stetig an Ausdehnung gewonnen. Als zuerst Wassermann im Serum normaler Menschen nicht beträchtliche Mengen von Diphtherieantitoxin nachwies, glaubte man diese merkwürdige Thatsache auf das Ueberstehen einer latent gebliebenen leichten Diphtherieinfection am einfachsten zurückführen zu dürfen, eine Erklärung, die aber schon gegenüber dem von Meade Bolton, Cobbett u. a. nachgewiesenen Vorkommen des Diphtherieantitoxins im Serum von Pferden, bei denen Diphtherieerkrankungen fast nie vorkommen, vollkommen versagte. Ein allgemeineres theoretisches Interesse an den normal vorkommenden Antikörpern und ein ausgedehntes Studium derselben wurde erst hervorgerufen, als zu gleicher Zeit Ehrlich's Seitenkettentheorie die normal vorkommenden Antitoxine als physiologische Analoga der immunisatorisch erzeugten Antikörper einem grossen erklärenden Princip als wichtiges Glied einordnete und die Einführung des Reagensglasversuches in die Methodik der Immunitätslehre durch Ehrlich die Erforschung derartiger Antikörper ganz erheblich erleichterte. Die mannigfachen Antikörper des normalen Serums, wie sie die Seitenkettentheorie erwarten liess, wurden beobachtet und zwar in Fällen, in denen eine latente Immunisirung, wie etwa bei dem Vorkommen des Diphtherieantitoxins beim gesunden Menschen, ganz und gar ausgeschlossen war. Wir nennen hier als den extremsten und bezeichnendsten Fall die Beobachtung v. Dungern's¹⁾, dass das Serum des Kaninchens einem stark wirkenden Antikörper gegen das haemolytisch und spermotoxisch wirkende Gift einer Seesternart (*Asterias glacialis*)

1) v. Dungern, Zeitschr. f. allgem. Physiologie. Bd. I. H. 1.