

## **Sarcomatose und lymphatische Leukämie / von Hermann Strauss.**

### **Contributors**

Strauss, H. 1868-1944.

### **Publication/Creation**

[Place of publication not identified] : [publisher not identified], [1898?]

### **Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/u3afnpz3>

### **License and attribution**

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

## Sarcomatose und lymphatische Leukämie.

Von

**Dr. Hermann Strauss,**

Privatdocenten und Assistenten der III. med. Klinik.

---

Der Fall, über welchen ich hier berichten möchte, war bereits Gegenstand einer pathologisch-anatomischen Demonstration von Seiten des Herrn Geheimrath Virchow. Herr Geheimrath Virchow nahm Veranlassung, die anatomischen Präparate des Falles in der Berliner medicinischen Gesellschaft in der Sitzung vom 15. Juni 1898<sup>1)</sup> zu demonstrieren. Diese Thatfache enthebt mich einer Begründung der Besonderheit des Falles und fördert mich auch dazu auf, die klinischen Einzelheiten der ebenso seltenen als theoretisch interessanten Beobachtung hier etwas eingehender zu berechnen.

Pat., ein 72jähriger Kassenbote G. Q., wurde am 20. Mai 1898 in die III. medic. Klinik aufgenommen.

Anamnese: Der Vater des Pat. starb an unbekannter Krankheit, die Mutter an Altersschwäche. Geschwister sind nicht vorhanden. In den Kinderjahren machte Pat. Masern durch, während seiner militärischen Dienstzeit Malaria, sonst war er nie krank, er will er vor 40 Jahren eine gonorrhöische Infection durchgemacht haben. Seit August vorigen Jahres klagt Pat. über Beschwerden beim Urinlassen. Er hatte einmal tödtlich Harnverhaltung, die durch innerliche Medication behoben wurde. Im vorigen Sommer will er häufig Eiter und auch Blut durch die Harnröhre verloren haben.

Seit September 1897 klagt Pat. über hochgradigen Luftmangel und allgemeine Körperschwäche, so dass er zeitweise bettlägerig wurde. Der Zustand verschlimmerte sich im Januar d. J. derart, dass Patient ärztliche Hilfe aufsuchte. Da keine Besserung in seinem Befinden auftrat, suchte Pat. die Hilfe der Kgl. Universitäts-Poliklinik auf, in welcher er der III. med. Klinik zugesandt wurde.

---

<sup>1)</sup> cf. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 27.

Status praesens: Pat. ist ziemlich gross, von kräftigem Knochenbau, von blasser, schlaffer, etwas welker Haut. Der Panniculus ist geschwunden, die Muskulatur ist schlaff und weich. Auf der Haut der Oberschenkel finden sich zahlreiche Petechien sowie Kratzeffecte, welche auch auf der Haut der Unterschenkel zu sehen sind. Oedeme sind nicht vorhanden, dagegen sind die Inguinal-, Cervical-, Supraclavicular- und Axillardrüsen geschwollen. Die Drüsen sind mandel- bis pflaumengross, nur in der Achselhöhle bis kleinapfelgross, liegen einzeln neben einander und sind nicht mit einander verbacken. Ihre Oberfläche ist glatt. Am zweiten Finger der linken Hand besteht eine Narbe und ebenso eine Steifigkeit der Gelenke, welche von einem Unfall herühren; es ist ferner beiderseits eine Hydrocele vorhanden. An der Corneo-Scleralgrenze besteht Arcus senilis.

Der Thorax ist gut gewölbt, beiderseits gleich. Der Athmungstypus ist vorwiegend costal. Die Athmung selbst ist mühsam, etwas beschleunigt, 32 in der Minute. Bei klopfen des Sternums wird schmerzhaft empfunden.

Die Percussion ergibt links überall lauten vollen Schall, sowie Vesiculärathmen von rauhem Charakter. Dasselbe ist auch rechts vorn und rechts hinten oben zu finden. Dagegen ist rechts hinten unten vom 6.—7. Brustwirbel abwärts Dämpfung, leises Bronchialathmen und Abschwächung des Stimmfremitus nachweisbar. Auswurf ist nur in ganz spärlichem Grade vorhanden. Derselbe ist schleimig-eitrig.

Cor: Der Spitzenstoss liegt im 5. Intercostalraum in der Mammillarlinie und ist nur undeutlich fühlbar. Die rechte Herzgrenze ist am linken Sternalrand, die obere Herzgrenze auf der 3. Rippe. Die Herzdämpfung überschreitet nach links nicht die linke Mammillarlinie. Die Herztöne sind rein. Der Puls ist voll, stark gespannt, regelmässig 80. Die Radialarterie ist geschlängelt, stark sclerosirt.

Das Abdomen ist gleichmässig gewölbt, nirgends besonders druckempfindlich. Die Leber ist nicht vergrössert. Die Milz ist bei Diagonallage des Pat. deutlich fühlbar, doch überragt sie den Rippenbogen um nicht mehr als Fingerbreite.

Von Seiten des Nervensystems ergibt sich, dass der Patellarreflex nicht vorhanden ist. Die Pupillen reagiren auf Licht und Accomodation. Die Augenspiegeluntersuchung ergibt nichts Abnormes.

Der Urin ist spärlich, die Menge beträgt 600 ccm, er lässt ein Uratsediment ausfallen, enthält kein Albumen, auch keine Albumosen (Untersuchung nach Salkowski) ferner keinen Zucker. Spec. Gew. 1024.

Der Stuhl zeigt keine Abweichung von der Norm.

Die Untersuchung des Blutes ergibt:

Erythrocyten 5112000,

Leukocyten 32000.

Hämoglobingehalt ca. 80pCt. (Gowers).

Im Triacidpräparat finden sich die Leukocyten fast nur aus kleinen mononucleären Zellen (Lymphocyten) bestehend. Eine vergleichende Zählung der Leukocyten ergibt, dass gegen 90 pCt. der Leukocyten aus kleinen mononucleären Zellen (Lymphocyten) besteht; kaum 10 pCt. bestehen aus polynucleären Zellen, es sind ferner vereinzelt grosse mononucleäre Zellen, sowie nur ganz vereinzelte eosinophile Zellen zu sehen. Kernhaltige rothe Blutkörperchen sind nicht zu finden. Eosin-Methylenblaupräparate, welche nach Chenzinsky angefertigt sind (Fixation nach Nikiforoff), ergeben denselben Befund. Auffallend sind bei beiden Färbungen besonders in dem Eosin-Methylenblaupräparat zahlreiche lappige Gebilde, welche etwa  $2\frac{1}{2}$ —3 mal so gross sind als rothe Blutkörperchen und welche die blaue Methylenfarbe bedeutend schwächer annehmen als die Lymphocyten. Diese Bildungen, welche aus dem Triacidgemenge einen grünblauen

arben ton annehmen und auch hiebei sich nur sehr schwach färben, sind opak und in ihrer ganzen Ausdehnung von gleichmässigem Aussehen. An einzelnen dieser Zellen findet sich in excentrischer Lage eine kleine dunkler gefärbte Stelle. Die Bedeutung dieser Gebilde ist nicht sicher zu entscheiden.

Diagnose: Lymphatische Leukämie. Arteriosclerose. Milztumor in Folge von Leukämie oder alter Malaria? Pleuritis dextra.

#### Krankheitsverlauf.

Patient klagt dauernd über starke Athemnoth, welche beim Sitzen geringer ist als im Liegen. Pat. ist zeitweise Nachts unruhig und delirirt manchmal etwas. Der Puls schwankt zwischen 76 und 96. Fieber ist nie vorhanden. Am 3. Juni wird ein Cantharidenpflaster gelegt. Der Inhalt der Blase wird durch Anstich entnommen und centrifugirt. Das Centrifugat besteht nur aus polynucleären Leukocyten und Eukocyten mit gelappten Kernen. Dieselben zeigen neutrophile Körnung. Einige Tage vorher ist eine Venaepunctio gemacht worden. Das Blutserum des Venaepunctio-ortes enthält keine Albumosen. Blutpräparate, welche in der Zwischenzeit gemacht worden sind, ergeben stets denselben Befund wie oben. Die Erythrocytenzahl beträgt am 3. Juni 2680000. Die Zahl der Leukocyten 65600. Die Mischung der Leukocyten ist die oben. Die gelappten opaken Bildungen sind in allen Präparaten nachweisbar. Stets tritt die grosse Seltenheit von eosinophilen Zellen auf. Eine Leukocytenzählung am 11. Juni ergibt 57600 Leukocyten. Während in den früheren nach Chenzinsky angefertigten Präparaten die einkernigen Lymphkörperchen zum Theil einen sehr stark gefärbten Kern und einen kaum sichtbaren Protoplasmasaum gezeigt haben, zum Theil einen massigen, homogen blau gefärbten Kern mit stärker gefärbtem, schmalem, schwach gekörn-tem Protoplasmasaum erkennen liessen, ist jetzt das letztere Zellbild fast ausschliesslich vertreten. Die Zellen mit blassem, homogenem, hellblauem Kern und intensiv blau gefärbtem, feinkörnigem schmalem Protoplasmasaum sind entweder so gross wie rothe Blutkörperchen oder sie besitzen die doppelte Grösse. Es kommen auch Grössen vor, welche dazwischen liegen. — Das Befinden des Pat. verschlimmert sich zusehends, die Ruhe des Pat. nimmt zu, es treten stärkere Delirien auf, der Puls steigt auf 100 und am 11. Juni tritt der Exitus unter den Erscheinungen von Herzcollaps ein.

(Hierher gehörige Tabelle s. umstehend.)

Obduction (ausgeführt von Herrn Dr. Jürgens).

Auszug aus dem Protocoll: Leiche von grosser Statur, stark abgemagert, Haut dünn, gelblich, welk, rauchig braun gefärbt. Leichte Arthritis deformans. Herz klein, braun. Rippen intact. In der rechten Pleurahöhle hämorrhagischer Erguss. Sarcomatöse Infiltration der Pleuren beiderseits, in der rechten Pleurahöhle freiliegende markige erbsenkirschgrosse Tumoren. Sarcomatöse Infiltration am Periost und am parostalen Gewebe aller Rippen. Rechte Lunge stark comprimirt. Die Lungen sonst frei. Die Bronchialdrüsen bilden taubeneigrosse Tumoren. Die sarcomatöse Infiltration ist stellenweise, namentlich im Umfang der Wirbelsäule bis 2 Finger dick, weich, schmierig, gleichmässig grau oder grauroth ohne Gelbfärbung. Die Halsorgane sind intact.

Schädel, Hirn und Hirnhäute sind intact. Die Milz ist sehr gross und zeigt bedeutende Verdickung der Trabekel, sowie eine weiche dunkelrothe Pulpa ohne Tumor. Leber ist ziemlich gross. An der Peripherie der Acini leichte markige Infiltration. Nieren von gewöhnlicher Grösse. Spur von Granularatrophie. Kalk in den Papillen. Multiple Divertikel an der grossen dickwandigen Harnblase. Starke Hypertrophie aller Loben der Prostata. Linke Samenblase verödet. Doppelseitige Hydrocele. Sarcomatöse

Eosino- phile Zellen.	Poly- nucleäre Zellen.	Kleine mono- nucleäre Zellen mit stark farb- barem Kern und schwach ge- färbtem Proto- plasma.	Grosse mono- nucleäre Zellen mit stark ge- färbtem Kern und schwach ge- färbtem Proto- plasma.	Kleine mono- nucleäre Zellen mit schwach ge- färbtem Kern und stärker ge- färbtem schmale- m Protoplasma- saum.	(Grössere 1) mono- nucleäre Zellen mit schwach ge- färbtem Kern und stärker gefärbtem Protoplasma- saum.	Gelappte 2) Bildungen, homogen ca. $\frac{21}{2}$ —3mal so gross als ein Erythrocyt.	Poly- nucleäre	Mono- nucleäre
0 pCt.	8 pCt.	19 pCt.	1 pCt.	27 pCt.	45 pCt.	12 auf 100	8 pCt.	92 pCt.
1 "	10 "	24 "	1 "	24 "	40 "	18 "	11 "	89 "
Eosino- phile Zellen	Neutro- phile poly- nucleäre Zellen							

An den übrigen Zellen keine deutlichen Granulationen mit der Triacidfärbung zu erzielen.

#### II. Triacidpräparat.

1) Unter kleinen mononucleären Zellen sind Zellen von der Grösse eines Erythrocyten, unter grossen mononucleären Zellen sind die bekanntesten „grossen mononucleären Zellen“ Ehrlich's verstanden. Das, was ich als „grössere mononucleäre Zellen“ bezeichnet habe, ist mit den letzteren nicht zu verwechseln. Es sind damit mononucleäre Leucoocyten gemeint, welche zwar etwas grösser als Erythrocyten, nie aber mehr als doppelt so gross waren. Sie gehören noch der Gruppe der Lymphocyten an.

2) Die gelappten Bildungen, über deren Deutung ich mich eines Urtheils enthalte, sind bei der procentualen Berechnung nicht mit einbezogen. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die Leucoocyten eine gewisse Neigung zeigen, gruppenweise zusammenzuliegen. Manche Gesichtsfelder sind ganz frei von Leucoocyten, während in anderen oft 10 und 12 Leucoocyten zu sehen sind.

filtration der portalen, inguinalen und retroperitonealen Drüsen. Sarcomatöse Infiltration des Markes des rechten Humerus und des rechten Femur. Die untere Epiphyse ist frei.

Resumé: Sarcoma periostale et parostale et pleurae lateris utriusque, costarum et pulmonum, thoracis, costarum et humeri et femoris dextri et hepatis et glandularum bronchialium et portalium et epistricarum et retroperitonealium et inguinalium et lumbarium. Pleuritis haemorrhagica sarcomatosa dextra. Cystitis chronica. Diverticulum multiplex cystidis. Hypertrophia permagna prostatae. Sarcoma musculi pectoralis et pelvis et quadrati lumborum. Hyperplasia inductiva lienis. Marasmus universalis.

Bei der Erörterung dieses Falles werde ich mich lediglich auf die klinische Seite, vor allem auf die Besprechung der hämatologischen Verhältnisse beschränken.

Das Blutbild, welches in unserem Fall vollkommen demjenigen der Lymphocytämie oder der Lymphämie entsprach, fordert wegen des eigentümlichen pathologisch-anatomischen Befundes zunächst dazu auf, Umschau zu halten, unter welchen Bedingungen bisher eine einseitige Lymphocytenvermehrung im Blute beobachtet wurde. Eine solche Umschau wird schon aus dem Grunde nahegelegt, weil über die Stellung der „lymphatischen Leukämie“ zur Leukämie überhaupt keineswegs übereinstimmende Meinungen in den verschiedenen Autoren geäußert werden. Wie wir später sehen werden, entspricht der „lymphatischen Leukämie“ ein wohl charakterisiertes Blutbild, dessen Aetiologie allerdings nicht eine einheitliche zu sein scheint. Da die Lymphocyten auf chemotactische Einflüsse nicht reagiren, ist die „Lymphocytose“ principiell etwas anderes, als die Leucocytose sensu strictiori (= Vermehrung der polynucleären neutrophilen Zellen). Eine einseitige Vermehrung der Lymphocyten wurde bisher beobachtet nach Splenexstirpation beim Meerschweinchen (Kurloff (1) unter Ehrlich's Leitung), ferner bei malignem Lymphom (Ehrlich (2) und Karewski). Bei letzterer Krankheit war die Lymphocytose zuweilen so hochgradig, dass sie beinahe „leukämischen Charakter“ trug. Lymphocytose fand Ehrlich weiterhin bei schweren Anämien und ich kann dies auf Grund eigener Beobachtungen, cf. pag. 352, Tab., bestätigen. Bei Lues fand Bieganski (3), bei schwerer Rachitis Rieder (4) dieselbe Erscheinung. Meunier wies sie beim Keuchhusten, Türk (5), bei Masern und Scharlach Lymphocytose nach, ich selbst beobachtete sie einmal im Fieberanstieg bei Malaria, cf. pag. 352, Tab. Grawitz und Botkin (6) sahen Lymphocytose nach Tuberculininjectionen bei tuberculösen Personen, Rieder bei den Magen- und Darmcatarrhen der Säuglinge; Waldstein (7) giebt an, durch Pilocarpininjectionen eine Lymphämie erzeugt zu haben und Rieder sah eine solche Lymphämie in geringem Grade bei der Verdauungsleucocytose. Ich selbst (8) habe einmal 51 pCt. mononucleäre und 49 pCt. polynucleäre Zellen im Blute

eines Falles von paroxysmaler Hämoglobinurie beobachtet. Auf enge Beziehungen zwischen einseitiger Lymphocytenvermehrung und acuter Leukämie hat in jüngster Zeit A. Fränkel (9) in einer umfassenden Arbeit die Aufmerksamkeit gelenkt, in der er, nachdem Ebstein bereits über diesen Gegenstand gearbeitet hatte, in erschöpfender Weise an der Hand zahlreicher eigener Beobachtungen den gegenwärtigen Stand der Frage klar gelegt hat. Wenn auch die ursprüngliche Auffassung von A. Fränkel, dass eine einseitige Vermehrung der Lymphocyten die Diagnose einer acuten Leukämie zulasse, durch Beobachtungen von Senator (10), Grawitz (11) von Noorden-Stüve (12), Litten-Hirschlaff (13), sowie durch eine spätere Beobachtung von A. Fränkel, vom Autor selbst, eingeschränkt wurde (Verein f. inn. Med. 1898), so steht in dieser Frage doch soviel fest, dass unter den Fällen von Lymphämie die acuten Leukämien ein relativ grosses Contingent stellen, so dass man bei Vorhandensein einer fast reinen Lymphämie stets mit der Diagnose einer acuten Leukämie wenigstens rechnen muss.

Da unser Fall in besonderem Grade die Aufmerksamkeit auf die Frage lenkt, ob und inwieweit Vermehrung der Leukocyten bei Vorhandensein von Sarcomen beobachtet ist, so möchte ich, ehe ich weiter an die Erläuterung des Falles gehe, noch erwähnen, dass schon Lücke (15) darauf hinwies, dass er bei rasch wachsenden, die Kapsel perforirenden, weichen Lymphosarcomen eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen beobachtet konnte und dass späterhin die Mehrzahl derjenigen Autoren, welche Sarcomfälle untersucht haben, eine Vermehrung der Leukocyten nachweisen konnte. In einer Tabelle von Limbeck's (16), in welcher die einschlägigen Befunde einer Reihe von Autoren (Hayem, Alexander, Rieder, v. Limbeck) mitgetheilt sind, finden wir bei Lymphosarcom Leukocytenwerthe angegeben, welche zwischen 11,700 und 55,100 schwanken, und bei Osteosarcom Werthe zwischen 6000 und 32000 Leukocyten. Canon (17) fand einmal das Verhältniss der Leukocyten zu den rothen Blutkörperchen = 1 : 100, Sadler fand bei der Untersuchung von 4 Fällen von Sarcom stets Leukocytenvermehrung, welche in 3 Fällen zwischen 15000 und 33000 schwankte und in einem Falle die Höhe von 372000! Leukocyten erreichte (Verhältniss der rothen Blutkörperchen zu den weissen = 7,3 : 1). Sadler weist gleichzeitig auf Beobachtungen von Münzer und Larcher hin, welche bei Sarcomen des Abdomens Leukocytose fanden. Auch Reinbach's (19) Untersuchungen bei Sarcomen ergaben Leukocytenwerthe, welche zwischen 6000 und 25000 lagen. So zahlreich indessen die mitgetheilten Angaben über Leukocytenvermehrungen bei Sarcomfällen sind, so spärlich sind die Mittheilungen der einzelnen Autoren über die Befunde, welche sie an den Kernen und an den Protoplasmagranulationen der Leukocyten erheben konnten. Rieder fand in seinen Fällen keine

deutliche Aenderung der Mischung der Leukocyten. Reinbach fand bei seinen Untersuchungen trotz bestehender Leukocytenvermehrung die Zahl der kleinen Lymphocyten gegen die Norm vermindert. Bei einigen später noch genauer zu erwähnenden Fällen, welche von Leyden (20), Ehrlich (21), Litten (22), Waldstein (23), Epstein (24), mitgetheilt haben, fanden sich neben dem Blutbilde der perniciosen Anämie vorwiegend die grossen einkernigen Zellen vermehrt und auch Palma (25), welcher in unserem Falle in vielen Beziehungen ähnliche Beobachtung beschreibt, bemerkt ausdrücklich, dass die Vermehrung der einkernigen Leukocyten in einem Falle vorwiegend die grossen einkernigen Elemente betraf. Vorwiegende Vermehrung der einkernigen Leukocytenelemente hat auch v. Limbeck bei Lymphosarcomatose beobachtet, denn dieser Autor sagt wörtlich (p. 323): „Excessive Leukocytose, welche mitunter gleichfalls den mononucleären Typus zeigt, und geringgradige lymphatische Leukämie wären mann durch den Blutbefund allein überhaupt nicht auseinanderzuhalten.“

Da wir in Folgendem uns wesentlich mit der Frage der Beziehung dieses in unserem Falle vorhanden gewesenen Blutbildes zu den bei der Obstruction nachgewiesenen sarcomatösen Veränderungen beschäftigen werden, so müssen wir das Blutbild unseres Falles vorher einer genaueren Betrachtung unterwerfen. Die Mischung der Leukocyten, deren Zahl in toto zwischen 2000 und 65600 schwankte, war derart, dass unter den mononucleären Zellen die kleinen Lymphocyten weit überwogen. „Grosse mononucleäre Zellen“ von der 3 und 4fachen Grösse eines rothen Blutkörperchens waren höchst spärlich. Diejenigen mononucleären Zellen, welche in der Tabelle der vergleichenden Leukocytenzählung als „grössere mononucleäre Zellen“ mit schwach färbbarem Kern und stärker gefärbtem Protoplasmasaum angeführt sind, waren höchstens 2 mal so gross als ein rothes Blutkörperchen, sie gehören nicht in die Gruppe der „grossen mononucleären Zellen“ Ehrlich's, sondern sind noch den Lymphocyten zuzurechnen. Im Ganzen machten die mononucleären Zellen ca. 90 pCt. der gesammten Leukocyten aus, die Zahl der polynucleären Zellen betrug nicht ganz 10 pCt. Bei dieser Rechnung sind die eigenthümlichen Bildungen, welche wir als geklappte Bildungen beschrieben haben, nicht in die Rechnung einbezogen.

Was die Protoplasmakörnung anlangt, so zeigten die polynucleären Leukocyten neutrophile Körnung; die kleinen mononucleären Lymphocyten zeigten entweder einen kaum erkennbaren Protoplasmasaum, oder sie liessen, falls sie einen schwach gefärbten hellen homogen aussehenden Kern zeigten, bei Eosin-Methylenblaufärbung ein fein gekörntes blau gefärbtes Protoplasma erkennen. Der Protoplasmasaum war dabei schmal, die feinen blauen Punkte waren aber stärker gefärbt als der Kern. Letzteres gilt auch von den Formen, welche ich als „grössere mononucleäre Zellen mit schwach gefärbtem Kern und stärker gefärbtem Protoplasma“ in der Tabelle

aufgeführt habe und welche ich als etwas grössere Lymphocyten ansehe. Eigentliche Mastzellen waren nicht zu finden. Die Zahl der neutrophilen mononucleären Markzellen war höchst spärlich, ebenso diejenige der eosinophilen Zellen. Kernhaltige rothe Blutkörperchen waren nicht zu sehen. Ueber die bei Eosin-Methylenblaufärbung sich homogen blass-blau, bei Triacidfärbung sich schwach grün färbenden lappigen Bildungen — von welchen ich nicht weiss, ob sie Degenerationsformen von Leukocyten, speciell von grossen mononucleären, oder von Amöben oder sonst etwas darstellen — möchte ich mich jedes Urtheils enthalten. Wegen der Constanz des Vorkommens dieser Gebilde in allen untersuchten Präparaten möchte ich sie aber keinesfalls für Verunreinigungen oder Kunstproducte halten.

Es handelte sich also nach diesem Befund um eine hochgradige Aenderung des normalen Mischungsverhältnisses der Leukocyten mit collossaler Vermehrung der mononucleären Lymphocyten und einer nicht bloss relativen, sondern in geringerem Grade auch absoluten Verminderung der neutrophilen polynucleären Leukocyten.

Bei einer Umschau nach ähnlichen Beobachtungen in der Literatur finden wir, dass eine Reihe von Autoren ähnliche Aenderungen der Blutmischung bei Fällen gefunden haben, welche sie als Lymphämie bezeichnen. Die polynucleären Leukocyten machten in dem Falle H. F. Müller's (26) nur 1,7 pCt. der Leukocyten aus. In dem Falle von Grawitz betragen die neutrophilen polynucleären und die eosinophilen zusammen in maximo höchstens 5 pCt. A. Fränkel giebt an, dass die Zahl der polynucleären Leukocyten bei der acuten Leukämie auf  $\frac{1}{3}$  ja sogar bis auf  $\frac{1}{4}$  des Normalen herabgesetzt sein kann, cf. auch die Fälle von Muir, Matthes-Hindenburg, P. Guttman u. A. Die eosinophilen Leukocyten fanden P. Guttman (27), Wertheim (28), von Limbeck, H. F. Müller, A. Fränkel, Muir (29), Hindenburg (30), A. Westphal (31), Hintze (32), Eichhorst (33) u. A. bei der lymphatischen Leukämie gleichfalls vermindert. Markzellen haben Limbeck und Grawitz in ihren Fällen vollständig vermisst, Müller fand sie in seinen Präparaten vereinzelt, Heubner (34) und A. Fränkel vermissten sie in ihren Fällen gleichfalls vollständig und Muir fast vollständig. Kernhaltige Erythrocyten fanden Hayem und Müller vereinzelt, Wertheim vermisste sie, von Limbeck fand sie in einem Falle, in einem anderen nicht, und in A. Fränkel's Fällen war ihre Zahl meist eine geringe, nur 2 mal fiel ihre grössere Menge unmittelbar auf.

Sehr auffallend war in unserer Beobachtung das Blutbild am 8. Juni, also 3 Tage vor dem Tode. Während in den früher angefertigten Blutpräparaten zum Theil kleine Lymphocyten mit intensiv dunkel gefärbtem Kern und einem schmalen, nicht gefärbten Protoplasmasaum zu sehen waren, fanden sich bei der Methylenblau-Eosinfärbung diese nicht mehr, und es zeigten sich fast ausschliesslich mononucleäre Elemente mit blassem,

gleichmässig gefärbtem, hellem, rundem, bezw. ovoidem Kern und einem schmalen, feingekörnten, die Methylenblaufärbung in intensivem Grade annehmenden, also basophilen Protoplasmasaum. Diese Zellen zeigten theils die Grösse eines gewöhnlichen Lymphocyten, theils waren sie bis doppelt so gross. Bei einigen dieser Elemente war im Kern ein punktförmiges Gebilde excentrisch gelagert zu sehen (Nucleolus). Lymphocyten der beschriebenen Art habe ich bei chronischen Leukaemien mit weit polymorpherem Blutbilde, als es in dem vorliegenden Falle zu beobachten war, wiederholt, aber nur in geringer Menge gesehen, auch vereinzelt bei anderen Zuständen beobachtet. Sie werden von Ehrlich in dem Capitel Lymphocyten (p. 46) mit den Worten abgehandelt: „Kern und Protoplasma sind basophil, jedoch so, dass bei vielen Färbungsarten das Protoplasma eine weit stärkere Affinität zu den basischen Färbstoffen besitzt, als der Kern. Die Kernfigur tritt dann als ein relativ heller Kern aus der intensiv eigentümlich netzartig gefärbten Protoplasmasmasse hervor.“ Nach Ehrlich sind es also gewöhnliche Lymphocyten, deren eigenartiges Aussehen nur durch die Färbungsart bedingt ist. Da aber der Färbungsmodus bei allen meinen Präparaten derselbe war, so schien es mir der Mühe werth, nachzusehen, ob nicht bestimmte Eigenschaften der Zelle selbst an diesem eigenartigen Verhalten schuld sein könnten. Diese Frage drängte sich mir vor Allem auch deshalb auf, weil ich einige Wochen nach Erhebung dieses Befundes bei zwei Fällen von perniciöser Anämie, bei welchen Gigantoblasten und Normoblasten nachgewiesen waren, bei Vorhandensein einer relativen Leucocytose unter den Leucocyten zahlreiche Vertreter des eben beschriebenen Typus vorfand. Die Leucocytenwerthe betragen in Fall I = 9600 bei 104000 Erythrocyten, in Fall II = 10400 bei 2,272000 Erythrocyten. Einer dieser Fälle (Fall II) verdient noch ein besonderes Interesse deshalb, weil nach anfänglichem Fehlen der kernhaltigen rothen Blutkörperchen eine monatelange Periode vorhanden war, in welcher massenhaft kernhaltige rothe Blutkörperchen, speciell viele Gigantoblasten nachweisbar waren, und dann mehrere Monate lang die kernhaltigen rothen Blutkörperchen wieder vollständig im Blute fehlten. Es war ein Fall, bei welchem eine vollständige „Apepsia gastrica“ nachgewiesen werden konnte, als deren Ursache bei dieser Lage der Dinge wohl eine mehr oder weniger ausgebreitete Atrophie der Magen- und vielleicht auch der Darmschleimhaut angenommen werden dürfte. Helminthen konnten bei diesem Falle unzweifelhafter perniciöser Anämie (Netzhautblutungen, Rückenmarksveränderungen) im Stuhle nicht nachgewiesen werden.

Mit Rücksicht auf diese Beobachtungen habe ich in einer Reihe von allen Blutpräparate unter Anwendung derselben Methodik (Eosin-Methylenblau nach Chenzinsky) angefertigt und vergleichende Zählungen der Leucocyten vorgenommen. Ich fand dabei Folgendes:

Laufende Nummer	Krankheit	Eosinophile Zellen %	Polynucleäre Zellen %	Mononucleäre Zellen				Polynucleäre Zellen %	Mononucleäre Zellen %
				kleiner Kern stark gefärbt, Proto- plasma schwach %	gross. Kern stark gefärbt, Proto- plasma schwach %	klein. Kern blass, Protoplasma- saum stark blau %	gross. Kern blass, Protoplasma- saum stark blau %		
1	Perniciöse Anämie I. . . .	3	36	3	10	31	17 5 % Mast- zellen	39	61
2	do. II. . . . .	3	40	—	6	24	26 5 % Mast- zellen	43	57
3	do. III. . . . .	2	62	23	9	1	3	64	36
4	do. IV. . . . .	1	60	25	10	2	2	61	39
5	Anämie bei Carcinom . . . .	1	70	23	6	—	—	71	29
6	Secundäre Anämie . . . . .	1	77	4	18	—	—	78	22
7	Anämie bei hypertrophi- scher Lebercirrhose. . . . .	1	73	10	16	—	—	74	26
8	Anämie bei Purpura rheu- matica . . . . .	1	72	8	8	5	6	73	27
9	Anämie bei Arteriosclerose und Hämorrhoidalblutun- gen . . . . .	2	56	24	18	—	—	58	42
10	Malaria, Fieberanstieg . . . .	2	54	—	2	—	42	56	44
11	Phthisis febrilis . . . . .	1	85	3	11	—	—	86	14
12	do. . . . .	2	68	20	10	—	—	70	30
13	Cholelithiasis, Icterus . . . .	2	66	7	25	—	—	68	32
14	Schrumpfniere . . . . .	3	69	16	12	—	—	72	28
15	Parenchymatöse Nephritis . . .	1	70	12	17	—	—	71	29
16	Schrumpfniere, Cor de- bile . . . . .	6	65	8	10	6	5	71	29
17	Lues cerebri, Schmiercur . . .	3	67	10	20	—	—	70	30
18	Vitium cordis mit Compensations- störung . . . . .	1	70	2	2	24	1	71	29
19	Vitium cordis ohne Compensations- störung . . . . .	1	71	3	10	13	2	72	28
20	Alcoholismus chronicus . . . .	1	64	24	11	—	—	65	35
21	Lumbago . . . . .	1	69	12	18	—	—	70	30
22	Leukämie, gemischte Form	5	50	14	30	—	1	54	46

Nach dem Ergebniss dieser Tabelle ist es immerhin fraglich, ob nur bestimmte Eigenschaften der Färbeflüssigkeit an der verschiedenen Färbung des Protoplasmas und der Kerne schuld sind, denn wir haben wiederholt im selben Präparat (cf. No. 1, 2, 8, 16) beide Formen gesehen. Freilich genügen diese Untersuchungen noch nicht, um über die Ursachen dieses differenten Verhaltens sicheren Aufschluss zu geben. Beiläufig wollen wir bemerken, dass wir in Fall 13 und Fall 17 im Präparat mehrere, den Riesenzellen des Knochenmarks ähnliche, Gebilde gesehen haben; ferner fielen uns im Blute des Leukämischen (Tab. No. 22) zahlreiche Mastzellen auf.

Wenn man sich nach diesen Auseinandersetzungen fragt, ob unser Fall der That der lymphatischen Leukämie zugerechnet werden darf, deren Blutbild, wie wir sehen, neben der Zunahme der mononucleären Zellen noch durch eine Verminderung der polynucleären neutrophilen und der eosinophilen Zellen, sowie meist auch durch das Fehlen kernhaltiger rother Blutkörperchen charakterisirt ist, so muss man sich sicher für das Vorhandensein einer „lymphatischen Leukämie“ entscheiden. Die alte Definition, dass die Leukämie da beginnt, wo das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen eine bestimmte Zahlengrenze, 1:20 (Huss), überschreitet, gilt heutzutage nicht mehr, sondern wir trennen die Leukocytose von der Leukämie mehr nach qualitativen, als nach quantitativen Gesichtspunkten ab. Während wir bei der Leukocytose eine Ueberschwemmung des Blutes mit den beweglichen neutrophilen polynucleären Zellen vor uns haben, ist unser Fall dadurch ausgezeichnet, dass die Vermehrung der Leukocyten ausschliesslich solche Elemente betrifft, welche keine Eigenbewegung besitzen.

Dieser Unterschied im Verhalten der neutrophilen polynucleären und der typischen kleinen Lymphocyten tritt besonders deutlich in dem verschiedenen Verhalten der beiden Zellarten gegenüber entzündlichen Reizen zu Tage. Schon Virchow (35) hat im Herzblut bei lymphatischer Leukämie die runde granulirte „Kerne“ von der Grösse der Lymphdrüsenkerne, dagegen in einer serös-purulenten Infiltration derselben Leiche „Eiterkörperchen“ von gewöhnlicher Grösse gefunden. E. Neumann (36) fand gleichfalls in einem Falle von lymphatischer Leukämie im Eiter richtige Eiterkörperchen und Fleischer u. Pentzoldt (37) erhoben unter gleichen Bedingungen denselben Befund. Dasselbe beobachtete Grawitz, als er bei einem Falle von chronisch lymphatischer Leukämie durch Injection von Carpentinöl eine Abscedirung an der Injectionsstelle erzeugte. Auch in unserem Falle waren in dem centrifugirten Inhalt einer durch Empl. cantharid. ordinar. erzeugten Vesicatorblase nur neutrophile polynucleäre Zellen nachzuweisen, trotzdem diese Gruppe von Elementen im Blute selbst an Zahl vermindert war. In einem Falle von

myelogener Leukämie, dessen Leukocytenmischung aus No. 22 der Tabelle ersichtlich ist, ergab derselbe Versuch 6 pCt. eosinophile Zellen, wovon 5 pCt. von polynucleärer, 1 pCt. von mononucleärer Form waren, ferner 5 pCt. mononucleäre nicht eosinophile Zellen und 89 pCt. polynucleäre Zellen. Eine ganze Reihe von Zellen, ca. 5 pCt., zeigten dabei ähnlich wie die Mastzellen dicke blaue, etwas spärliche, nicht scharf runde Granula im Protoplasma.

Die lymphatische Leukämie ist also, wie Ehrlich mit Nachdruck hervorhebt, durch eine passive Einschwemmung von Lymphzellen ins Blut und nicht durch eine active, chemischen Reizen folgende Emigration bedingt. Hierdurch unterscheidet sie sich scharf von den verschiedenartigen Leukocytosen und auch von der myelogenen Leukämie.

Aehnlich wie in den Fällen von A. Fränkel waren auch in unserem Fall an den mononucleären Zellen verschiedene Grössenverhältnisse zu beobachten. Die Lymphocyten zeigten Uebergänge von den kleinen, ihrem Umfang nach einem rothen Blutkörperchen nahekommenden Formen bis zu solchen von doppelt so grossem Durchmesser. Wenn Ehrlich sagt, dass alle lymphatischen Leukämien durch ein hochgradiges Ueberwiegen der Lymphzellen und zwar besonders der grösseren Zellformen gekennzeichnet sind, so weicht unser Fall nach der letzteren Richtung hin etwas vom Schema ab, insofern die kleinen Lymphocyten über die etwas grösseren Lymphocyten leicht überwogen.

Lymphatische Leukämien haben mit Rücksicht auf die Aetiologie ein besonderes Interesse. Sie sprechen in ganz besonderem Grade für die Auffassung Virchow's, nach welcher der Process als eine Krankheit der blutbereitenden Organe anzusehen ist. Bekanntlich wird diese Auffassung auch von der Mehrzahl der Forscher vertreten (Cohnheim, Bollinger, E. Neumann, Mosler, Ebstein, Ehrlich, Litten, Naumann, Hayem, Wertheim, H. F. Müller u. A.), obwohl es auch nicht an Stimmen fehlt, welche die Bluterkrankung für das Primäre erklären (Bennett, Robin, Perls, Kottmann, Renaut und Biondi, Biesiadecki, Löwit u. A.). Der von letzteren Autoren zur Stütze ihrer Anschauung herangezogene Fall von Leube und Fleischer, bei welchem lymphatische Leukämie bestand, ohne dass etwas anderes als eine lymphoide Beschaffenheit des Knochenmarks gefunden wurde, wird von Ebstein (38) und H. F. Müller nicht als ein vollgültiger Beweis gegen die Richtigkeit der Virchow'schen Auffassung vom Wesen des leukämischen Processes angesehen und ein neuerdings von Hirschlaff aus der Beobachtung Litten's mitgetheilte Fall wird von A. Fränkel (39) als ein derartiges Unicum erklärt, dass man

elleicht mit der Frage rechnen müsse, dass es sich hier um eine besondere Krankheit handle. Während H. F. Müller die lymphatische lienale und medulläre Form der Leukämie als den Ausdruck desselben Processes in den blutbildenden Organen auffasst und das Bild der lymphatischen Leukämie so erklärt, dass bei der lymphatischen Form der Process sich hauptsächlich im lymphatischen Apparat abspielt, ist Wertheim der Meinung, dass die lymphatische Form absolut nicht in den Rahmen der Leukämie zu passen scheint und v. Limbeck sagt, dass es noch zu erörtern sei, ob es sich in den Fällen, in welchen sich der Process nur auf die Lymphdrüsen zu beschränken scheint, auch in der That um eine echte leukämische Erkrankung handelt. Ehrlich theilt die lymphatische Leukämie in zwei Formen, eine acute, welche durch ihren foudroyanten Verlauf allen Beobachtern den Eindruck einer acuten Infectiouskrankheit gemacht hat, und eine chronische, bei welcher die bisherigen Untersuchungen noch nicht die Entscheidung darüber zulassen, ob es sich um eine einheitliche Krankheitsform handelt oder ob diese Form ätiologisch in Untertheilungen getrennt werden muss. In unserem Falle dürfte es schwer sein, mit Sicherheit zu sagen, ob es sich um eine acute oder um eine chronische Form der lymphatischen Leukämie gehandelt hat. Die Petechien und die zeitweiligen deliriösen Zustände sind zwar im Bilde der acuten Form häufiger zu beobachten, als bei der chronischen Form, indessen klagte Pat., welcher 3 Wochen in unserer Beobachtung war, schon seit ca. 9 Monaten über Luftmangel und allgemeine Hinfälligkeit, Erscheinungen, die allerdings bestehender Arteriosclerose und beginnender Nierensclerose auch durch diese Zustände genügend erklärt werden können. Indessen ist die Frage, ob acute oder chronische Leukämie, in unserem Falle weniger wichtig, denn es interessirt wesentlich die Frage, ob zwischen der Sarkomatose, die von charakteristischster anatomischer Stelle diagnosticirt ist, und der lymphatischen Leukämie ein Zusammenhang angenommen werden darf. Bei der Demonstration der Präparate in der Medicinischen Gesellschaft wies Herr Geheimrath Virchow besonders auf die Veränderungen im Mark der langen Röhrenknochen hin. Das Mark ist in denselben zum Theil um mehr als ein Drittel in sarkomatöse Masse verwandelt, am schönsten am Humerus, wo eine markige Masse fast die ganze Markhöhle erfüllte. Die primären Geschwülste waren in den Halslymphdrüsen aufgetreten. — Die ganze Pleura ist in eine dicke lametartige Masse verwandelt, die ganz und gar sarkomatös ist.“ Auch wir stehen auf dem Standpunkte, dass die Lymphämie nur als eine Folge der hyperplastischen Processen am lymphatischen Gewebe angesehen werden darf und glauben, dass die Vorstellung zulässig ist, dass das Sarkom in unserem Falle hyperplastische Processe am lymphatischen Gewebe angeregt haben mag, welche zum Bilde der lymphatischen Leukämie geführt haben.

Wir möchten eine solche Auffassung mit einer bereits erwähnten Beobachtung von Palma stützen, welcher die Entwicklung einer lymphatischen Leukämie bei einem Fall von multipler Sarcomatose im Anschluss an ein primäres Thymussarcom mit acutem Verlauf feststellen konnte, sowie mit Beobachtungen von v. Leyden, Ehrlich, Litten, P. Grawitz, Waldstein, Epstein, auf welche wir noch genauer eingehen müssen.

Wenn wir auch gern die Möglichkeit zugeben, dass die beiden Processe in einem anderen, als dem angedeuteten Zusammenhange stehen, so möchten wir doch darauf hinweisen, dass einzelne Beobachtungen vorliegen, wo entzündlich-hyperplastische Veränderungen am lymphatischen Gewebe zu einem leukämieähnlichen Blutbilde geführt haben. So berichtet Scherer (40) über einen Fall, in welchem tuberculöse Lymphdrüsenanschwellungen am Halse, der Trachea und an den Bronchialdrüsen mit Milzschwellung und einer leukämischen Blutbeschaffenheit einhergingen. Ein jüngst auf der Frauenabtheilung unserer Klinik längere Zeit hindurch beobachteter Fall, welcher Halsdrüsenanschwellungen zeigte und unter dem Bilde des chronischen Rückfallfiebers verlief, zeigte in einem bestimmten Stadium seines Verlaufes eine solche Vermehrung der Lymphocyten, dass man vor der Operation, welche eine tuberculöse Erkrankung der Drüsen aufdeckte, auch mit der Frage einer leukämischen Lymphdrüsenkrankung rechnete. Schede (41) und Stahl haben bei der acuten Osteomyelitis der langen Röhrenknochen wiederholt ein an die Leukämie erinnerndes Blutbild, einmal mit einem Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen = 1:2, beobachtet, so dass sie direct von einer durch die Osteomyelitis erzeugten speciellen Form der myelogenen Leukämie sprechen. P. Grawitz (42) deutet einen Fall, den Litten als eine in medulläre Leukämie übergehende perniciöse Anämie mitgetheilt hat, auf Grund der anatomischen Veränderungen des Knochenmarks in der Art, dass er die „medulläre Leukämie“ in diesem Falle als ein „Nebenprodukt einer malignen Osteomyelitis ansieht, welche unter den Erscheinungen der perniciösen Anämie zum Tode führte“. Diese Beobachtungen, bei welchen ich nur bedaure, dass mir nicht genauere Angaben über die Art der beobachteten Leukocyten zu Gebote stehen, lassen sich immerhin in dem Sinne verwerthen, dass sie, ebenso wie einzelne am Anfang dieser Arbeit gemachte Mittheilungen, die Auffassung stützen, dass verschiedenartige, zur Hyperplasie am lymphatischen Apparate führende Ursachen zu einem leukämieähnlichen Bilde führen können. Die Art der Leukämie wird begreiflicherweise vom Orte, wo der Reiz seinen Angriffspunkt nimmt, bestimmt. Der Reactionsmodus bestimmter Gewebsformationen — auf der einen Seite adenoides Gewebe, auf der anderen Seite das eigenartige Gewebe des Knochenmarkes — ist specifisch, wenn der Reiz auch verschieden ist. Bestimmte Reize

haben dabei vielleicht wieder eine bestimmte Affinität zu bestimmten Gewebsformationen. Wenn wir somit die Leukämie nicht als eine etiologische Einheit auffassen, sondern unter ihr nur ein durch die specielle Reactionsart bestimmter Gewebsformationen in eigenartiger Weise charakterisiertes Blutbild verstehen, so werden wir auch nicht solche Fälle, in welchen nur geringgradige Veränderungen in den blutbildenden Organen zu finden sind, ohne Weiteres als einen Beweis gegen die Auffassung ansehen, dass die Leukämie, speciell die lymphatische, eine Organkrankheit ist. Das Zustandekommen der Leukämie ist ausser vom Reize, den wir, wie gesagt, für einen verschiedenartigen halten, und von der speciellen Reactionsart der gereizten Gewebe noch von der Frage abhängig, wie es mit der Möglichkeit der Einschwemmung der neugebildeten leukocyären Elemente in die Blutbahn bestellt ist. Sind die Verhältnisse nach dieser Richtung hin, aus welchem Grunde auch immer, besonders günstig, so wird das leukämische Blutbild vorhanden sein können, auch ohne dass hochgradige locale hyperplastische Processe verlangt werden müssen. Der Zustand localer formativer Reizung kann sich in solchen Fällen eben besonders rasch und deutlich im Blutbilde bemerkbar machen, im Gegensatz zu den Fällen von Pseudoleukämie, bei welchen die Producte localer Gewebsreizung nicht in das Gefässrohr gelangen. In wie weit die Eigenart des Reizes für die Entstehung dieser Verhältnisse in Betracht kommt, entzieht sich vorerst der Beurtheilung; welche Bedeutung die Frage aber für das Blutbild besitzt, zeigen am deutlichsten die Fälle, in welchen ein Uebergang der Pseudoleukämie in wahre Leukämie beobachtet worden ist. So haben bekanntlich eine Reihe von Autoren, Fleischer und Lentzoldt, Mosler (43), Senator (44), v. Jacksch (45), Westphal (46), diesen solchen Uebergang beobachtet, und zwar handelte es sich, so weit sich dies aus den gemachten Mittheilungen beurtheilen lässt, fast stets um lymphatische Leukämie, also um diejenige Form, welche nur durch eine passive Einschwemmung der Lymphocyten ins Blut zu Stande kommt. Das Offensein der Transportwege in das Blut ist also neben dem Zustand localer formativer Reizung, der ja bei den Pseudoleukämien in sehr ausgesprochener Weise vorhanden ist, für das Zustandekommen der lymphatischen Leukämie unentbehrlich. Ob hierbei eine Insufficienz regulatorischer Apparate an den blutbildenden Organen eine Rolle spielt, wie Troje (47) glaubt, oder ob vielmehr eher mehr zufällige mechanische Verhältnisse schuld sind, lassen wir unentschieden. In den Rahmen einer solchen Anschauung lässt sich die oben von uns für unseren Fall vertretene Auffassung einfügen, nach welcher eine Hyperplasie führende Reizung des lymphatischen Gewebes durch die Sarkomatose angeregt wurde, während gleichzeitig die Bedingungen für die Einschwemmung neugebildeter Elemente in das Blut sehr günstige waren.

An der Forderung einer passiven Einschwemmung der Lymphocyten in die Blutbahn müssen wir für unseren Fall aus den bereits dargelegten Gründen festhalten, und wir glauben auch ein Recht zu haben, wenigstens für den Anfang unserer Beobachtung als den Sitz des Processes vorwiegend oder fast ausschliesslich das lymphatische Gewebe anschuldigen zu dürfen, das ja nicht bloss in den Lymphdrüsen, sondern auch im Knochenmark (neben dem specifischen Gewebe des Knochenmarks), im subpleuralen Gewebe, sowie auch an anderen Stellen vertreten ist. Im Allgemeinen ist es gewiss nicht zulässig, aus dem Blutbilde allein den Sitz des leukämischen Processes genau zu bestimmen, aber in unserem Falle traten die neutrophilen, dem Knochenmark entstammenden Elemente gegenüber den lymphocytären Elementen so sehr in den Hintergrund, dass man bei einer Mitbetheiligung des Knochenmarks weit eher an eine Wucherung von Lymphoidgewebe, als an einen Zustand von formativer Reizung am specifischen Myeloidgewebe zu denken Veranlassung hatte. Dazu fehlten in unserem Falle noch kernhaltige rothe Blutkörperchen und die Menge der eosinophilen Zellen war herabgesetzt. Freilich darf man nicht vergessen, dass nach Neumann und F. A. Hoffmann (18) auch anatomisch gemischte Formen der Krankheit mit rein lymphatischer Blutveränderung vorkommen. Diese Frage würde mit Bezug auf unseren Fall zu eingehenden pathologisch-anatomischen Erörterungen auffordern, speciell auch aus dem Grunde, weil in unserem Falle neben sarcomatösen Veränderungen am Marke noch die Bildung von rothem, lymphoiden Mark zu beobachten war. Da ich aber, wie ich Eingangs erwähnte, die Absicht habe, den Fall hier nur nach der klinischen Seite zu besprechen, so muss ich hierauf verzichten. Indessen möchte ich nicht unterlassen, noch auf einige Fälle hinzuweisen, welche zwar nicht in demselben Grade an unseren Fall erinnern, wie der Fall von Palma, welche aber doch nach mancher Richtung hin sehr enge Beziehungen zu unserem Falle erkennen lassen. Von solchen Beobachtungen ist hier in erster Linie der von v. Leyden beobachtete und von O. Israel obducirte Fall zu nennen, bei welchem multiple Sarkome am periostalen, parostalen Gewebe, im Knochenmark, an den Pleuren, ferner ein Milztumor vorhanden waren, während das Blutbild die typischen Erscheinungen der perniciosen Anaemie (Gigantoblasten, Normoblasten) vereint mit denjenigen einer lymphatischen, aber vorwiegend grosszelligen Leukaemie darbot. Ein von Ehrlich beobachteter Fall von multiplen fibrosarkomatösen Tumoren mit Sitz im subpleuralen Gewebe und im Knochenmark, bei welchem gleichzeitig auch eine Osteomyelitis maligna humeri et radii utriusque et femoris dextri, ferner eine Hyperplasia chronica lienis bestand, zeigte klinisch die Erscheinungen der perniciosen Anaemie (Poikilocytose, Netzhautblutungen, ferner eine Verminderung der kleinen Lymphocyten mit stark färbbarem Kern und eine Vermehrung der grossen

mit plumpem, ovoidem oder bohnenförmigem Kern ausgestatteten Leukocyten. In dem bereits erwähnten Falle von Litten, bei welchem anfangs das Bild der perniziösen Anaemie bestand und  $3\frac{1}{2}$  Tage vor dem Tode die Leukaemie constatirt wurde, war neben Umwandlung des Markes in rothes Mark an einzelnen Stellen eine pyoide Beschaffenheit des Markes vorhanden, ferner fand sich an der Niere ein aus Rundzellen bestehendes Lymphom. Grawitz fügt den Fällen von Ehrlich und Litten, welche hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Befundes genauer erörtert, noch einen dritten Fall an, in welchem klinisch gleichfalls das Bild der perniziösen Anaemie bestand, während die Obduction gleichfalls multiple Sarcome in Femur, Tibia, Fibula, an der Schädelbasis, der Wirbelsäule, den Rippen, sowie an der Leber, der Niere und am Peritoneum aufdeckte. Waldstein beschreibt einen Fall von progressiver Anaemie und darauffolgender Leukocytaemie, in welchem anfangs das Bild der perniziösen Anaemie vorlag. Während das bei der Obduction entnommene Blut ausser Poikilocytose und Verminderung der Erythrocytenzahl noch eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten ergab, die meist sehr gross, protoplasmareich und mit grossen kirschenförmigen Kernen versehen waren. Im Falle Waldstein's fanden sich ein Chlorolymphom im Mediastinum, sowie am Knochenmark eine grünliche Verfärbung, ferner eine Umwandlung in rothes Mark.

Im Anschluss an die Mittheilung seines Falles weist Ehrlich noch auf ähnliche Beobachtungen von Fedde, Quinke und Krieg hin. Alle diese Fälle zeigen aber in Gegensatz zu unserem Falle die Vereinigung des Blutbildes der perniziösen Anaemie mit demjenigen der Lymphocytaemie. Durch das Fehlen der für perniziöse Anaemie charakteristischen Veränderungen des Blutbildes, sowie durch den vorwiegend kleinzelligen Character der Lymphaemie nimmt unser Fall eine Sonderstellung ein, denn auch in der Beobachtung von Palma gehört, wie bereits bemerkt ist, die Mehrzahl der einkernigen Leukocyten der Gruppe der grossen mononucleären Zellen an. Von dem Vorhandensein einer perniziösen Anaemie ist dagegen in der Mittheilung Palma's nirgends die Rede; allerdings fand dieser Autor bei Methyleneosinfärbung in den rothen Blutkörperchen blaue Zelleinschlüsse, die immerhin möglicherweise Kernen entsprachen. Die Zahl der rothen Blutkörperchen, welche zur Zeit der leukämischen Blutveränderung gegen früher etwa auf die Hälfte gesunken war, betrug dabei noch über 2 Millionen. Aus diesem Grunde möchte ich den Fall Palma's mit unserer Beobachtung in etwas engeren Zusammenhang bringen, als die Fälle, in welchen gleichzeitiges Vorhandensein einer perniziösen Anaemie speciell angegeben ist. Von welchem theoretischem Interesse ist für unsere Frage auch der Fall Epstein's, welcher in der Neusser'schen Klinik einen dem von Leyden'schen Falle entsprechenden Blutbefund bei Carcinometastasen im

Knochenmark antraf. Wenn sich auch das Blutbild der perniciösen Anaemie wie ein Fall von Gottlieb zeigt, mit demjenigen der Leukaemie vereinigen kann, ohne dass die Obduction am Knochenmark mehr aufdeckt als die der perniciösen Anaemie zukommenden Veränderungen, so verdient der Epstein'sche Fall immerhin unter dem Gesichtspunkt Beachtung, weil er, wie man auch über den Zusammenhang der Erscheinungen in diesem Fall urtheilen mag, immerhin an die Möglichkeit denken lässt, dass locale Prozesse am Knochenmark im Anschluss an die Carcinometastase das Blutbild mit veranlasst haben können.

In unserem Falle lagen, wie gesagt, keine Erscheinungen von perniciöser Anaemie vor. Die einzige Erscheinung aus der Symptomengruppe, welche bei perniciöser Anaemie zu finden ist, war bei unserem Patienten die Neigung zu Blutungen. Diese Erscheinung tritt aber ebensogut auch bei der Leukaemie, besonders bei der acuten Leukaemie, als bei der acuten Pseudoleukaemie (Ebstein), als bei rasch verlaufender Sarcomatose (Fagge) (49) zu Tage. Wenn wir bedenken, dass ein Nebeneinander einzelner dieser Prozesse oder ein Abwechseln derselben bei einem und demselben Individuum wiederholt beobachtet ist, so ist dieses Symptom besonders interessant. Speciell darf hier vielleicht noch erwähnt werden, dass Gerhardt einmal bei einem Falle, in welchem das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen 1 : 3 war, im weiteren Verlaufe ein solches Schwinden der Leukocyten constatirte, dass schliesslich das Bild der perniciösen Anaemie resultirte, und Troje erwähnt einen Fall, der in gewisser Beziehung an das klinische Verhalten der Litten'schen Beobachtung erinnerte. Bei einem 17jährigen Mädchen waren zuerst die Erscheinungen einer perniciösen Anaemie vorhanden und dann entwickelte sich, nachdem 1½ Monate lang eine Besserung vorhanden war, bei gleichzeitig nachweisbarer Milzschwellung eine Leukocytenvermehrung = 1 : 32. Die Section ergab eine „gastro-intestinale Leukaemie lympho-lieno-myelogenen Natur“, die einen subacuten, deutlich recidivirenden Verlauf gezeigt hatte. Solche Beobachtungen stützen die Auffassung, dass das leukaeimische Blutbild in vielen Fällen deshalb vielleicht mehr eine rein symptomatische Bedeutung besitzt, weil die Ursache desselben in den verschiedenen Fällen eine verschiedene ist. Die Berücksichtigung dieses Satzes dürfte sich wenigstens für die Diagnose empfehlen.

Was die Chemie des Blutes in unserem Fall anlangt, so fanden sich im Serum des Venaepunctioblutes keine Albumosen. Dieselben waren auch im Urin nicht nachweisbar. Das Serum selbst war klar, hell, durchsichtig. Das specifische Gewicht desselben betrug 1025, der Stickstoffgehalt 1,014 g N auf 100, also waren ca. 6,34 pCt. Eiweiss im Serum vorhanden. Leider verfüge ich nicht über eine Bestimmung der Blutalkalescenz in diesem

lle, doch möchte ich hier eine solche von einem Fall von vorwiegend melogener Leukämie mit Milztumor anfügen, bei welchem die Alkalescenzstimmung nach Loewy einen Werth von 432 ergab. Dieser liegt in der Mitte zwischen zwei früher von mir (50) mitgetheilten Werthen bei Leukämie, von welchen der eine 835, der andere 368 betrug. In meinem letzten Falle war das spezifische Gewicht des Serums: 1025, der Gesamt-N-Gehalt des Serums betrug: 1,330 g N auf 100, also der Eiweissgehalt des Serums ca. 8,2 pCt. In einem Falle von Pseudoleukämie fand ich einen Alkalescenzwerth von 680.

Zum Schluss seien noch einige Bemerkungen über die Technik der Blutpräparate gestattet. Die in dieser Arbeit mitgetheilten Blutuntersuchungen sind sämmtlich in der Art angestellt, dass die Fixation nach Mikiforoff mit einem Gemisch von Alkohol und Aether und die Färbung mit der Ehrlich'schen Triacidmischung oder mit Eosin-Methylenblau nach den Vorschriften von Chenzinski erfolgte. Die Bilder, welche man bei diesem Vorgehen erhält, sind bekanntlich klar, sauber und übersichtlich. Die Orientirung über das Verhalten der Leukocytenkerne erfordert bei diesem Vorgehen ein längeres Zuwarten, das in denjenigen Fällen, in denen es darauf ankommt, rasch ein Urtheil zu gewinnen, manchmal unangenehm empfunden wird. Die Triacidmethode giebt ja allerdings sehr rasch ein Urtheil über die Körnungen des Protoplasmas, orientirt aber nicht hinreichend über die Frage der Leukocytenkerne. Für diese Frage kann man sich immerhin durch Benutzung der Fixation durch Hitze (auf 110° erhitzte Kupferplatte oder Toluolbad) und der Hämatoxylin-Eosinfärbung in 1/2 bis 1 Stunde brauchbare Präparate gewinnen. Noch compendiöser wird das Verfahren aber, wenn man, wie wir (51) dies vor 2 1/2 Jahren mitgetheilt haben, nach Carnario mit Formol fixirt und ein Präparat zur Protoplasmafärbung mit Ehrlich's Triacidlösung und ein anderes Präparat zur Kernfärbung mit der Mischung von Methylenblau und Carbolfuchsin färbt. Bei diesem Vorgehen kann man in 3—5 Minuten Blutpräparate herstellen, mit welchen man sich sowohl über die Frage der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granula, als über die Beschaffenheit der Leukocytenkerne und über das Vorhandensein kernhaltiger rother Blutkörperchen in einer für klinisch-diagnostische Zwecke ausreichenden Weise orientiren kann. Wenn derartig hergestellte Präparate auch nicht so schön sind, als anderweitig fixirte und nach Chenzinsky'scher Lösung gefärbte Präparate, so haben sie doch den Vorzug, dass sie sehr rasch hergestellt sind — so rasch als Tuberkelbakterienpräparate — und dass die rasch erfolgende Fixation auf sehr einfachem Wege erreicht wird. Der Grund, warum wir hier die Aufmerksamkeit auf diese Vereinfachung der Methodik lenken, ist wesentlich der,

weil auch Pick (52) und Jacobson unabhängig von uns ein ähnliches Farbgemisch für Blutuntersuchungen mitgetheilt haben, das, wie wir selbst bezeugen können, hübsche Bilder liefert. Während wir ursprünglich eine Farblösung benützten, welche aus  $\frac{1}{3}$  Reagensglas concentrirter wässriger Methylenblaulösung und 50 Tropfen Ziehl'scher Carbofuchsinlösung bestand, empfehlen Pick und Jacobson eine Farbflüssigkeit, welche 15 Tropfen Ziehl'sche Carbofuchsinlösung und 8 Tropfen concentrirte alkoholische Methylenblaulösung auf 20 ccm Aquae destillatae enthält. Die genannten Autoren färben 8—10 Sec. lang, während wir ursprünglich etwa  $\frac{1}{2}$  Minute zu färben empfahlen. In neuerer Zeit haben wir die Mischung der beiden basischen Farbstoffe, von welchen der blaue eine grössere Affinität zum Zellkern, der rothe dagegen eine stärkere Affinität zum Protoplasma besitzt, derart geändert, dass wir die Lösung, welche übrigens auch in dunkler Flasche bald an Färbekraft einbüsst, aus 100 ccm Methylenblau 1 : 3000 Aqua und 5 ccm Ziehl'schem Carbofuchsin frisch bereiten und  $\frac{1}{2}$ —1 Minute färben. Die Formolfixation pflegen wir nach dem Vorgehen von Benario (53) in der Art zu üben, dass wir 1 Formol zunächst mit 10 Aqua verdünnen und hiervon wieder 1 : 10 Alkohol absol. verdünnen. Die Fixation dauert hierbei 1 Minute. Was die Anfertigung des Trockenpräparates selbst anlangt, so bevorzugen auch wir die Deckglaspräparate, die, wie bekannt ist, um so schöner werden, je dünner das Deckglas ist. Wir haben aber auch sehr häufig ausserordentlich schöne Objectträgerpräparate für klinisch-diagnostische Zwecke benützt. Dieselben eignen sich, wenn sie gut gerathen sind, wegen der Grösse der zur Verfügung stehenden ausgestrichenen Blutschicht besonders auch für vergleichende Leukocytenzählungen. Man stellt sie in der Weise her, dass man einen kleinen Blutstropfen mit dem Objectträger vom Finger abhebt und nun mit der Kante eines unter einem halben rechten Winkel aufgesetzten Deckgläschen den Blutstropfen ausstreicht. Bei einiger Uebung kann man mit diesem Verfahren eine sehr dünne, überall gleichmässig ausgebreitete Blutschicht auf dem Objectträger erzeugen, welche oft einem lege artis hergestellten Deckglaspräparat wenig nachsteht. Ein solches Präparat wird dann nach der Färbung ohne Deckglas mit Oelimmersion untersucht. Diese etwas primitive Methode, welche aber für einfache diagnostische Zwecke oft ausreicht, eignet sich selbstverständlich weniger für Dauerpräparate, als für solche, welche zur raschen Orientirung über die Morphologie des Blutes im concreten Falle dienen sollen. Sie kann deshalb keineswegs die Anfertigung von Blutpräparaten durch Benutzung von sehr dünnen Deckgläschen nach allen Richtungen hin ersetzen. Immerhin aber leistet diese Methode, die, wie ich sehe, nur an wenigen Stellen geübt wird, in der Hand des einigermaassen Geübten oft recht Zufriedenstellendes und verdient sicher mehr Beachtung, als ihr im Allgemeinen geschenkt wird.

## Literatur.

- Kurloff, cf. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. 1898.  
 Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. Aus Nothnagel's Sammlung. Wien 1898.  
 Bieganski cit. nach Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.  
 Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukoeytose. Leipzig 1892.  
 Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes. Wien und Leipzig 1898.  
 Botkin, Deutsche med. Wochenschr. 1892.  
 Waldstein, Berl. klin. Wochenschr. 1895.  
 Strauss, Sitzung der Charitégesellschaft. 1896. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 15.  
 A. Fränkel, Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 39—43.  
 Senator, Sitzung der Berliner med. Gesellschaft vom 25. Mai 1898. Berl. klin. Wochenschr. No. 25. 1898.  
 Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.  
 v. Noorden-Stüve, Festschrift zu Ehren der Frankfurter Naturforscherversammlung. 1896.  
 Hirschlaff, Berl. med. Gesellsch. vom 25. Mai 1898 und Verein für innere Med. vom 11. Juli 1898.  
 A. Fränkel, Verein für innere Med. 11. Juli 1898.  
 Lücke, Virchow's Arch. Bd. 35.  
 v. Limbeck, Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Wien 1896.  
 Canon, Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 10.  
 Sadler, Fortschritte der Medicin. 1892.  
 Reinbach, Langenbeck's Arch. Bd. 46. 1893.  
 v. Leyden, Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 10.  
 Ehrlich, Charité-Annalen. Bd. 5.  
 Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1877.  
 Waldstein, Virch. Arch. Bd. 91.  
 Epstein, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 30.  
 Palma, Deutsche med. Wochenschr. 1892.  
 H. F. Müller, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 50.  
 Guttman, Berl. klin. Wochenschr. 1891.  
 Wertheim, Zeitschr. für Heilkunde. Bd. XII. 1891.  
 Muir, Journ. of pathology and bacteriology. Vol. I. 1893.  
 Hindenburg, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 54.  
 A. Westphal, Münch. med. Wochenschr. 1890.  
 Hintze, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 53.  
 Eichhorst, Virch. Arch. Bd. 130.  
 Heubner, Discussion zu A. Fränkel's Vortrag. Verhandlungen des Vereins für innere Med. 1895/96. S. 105.  
 Virchow, Virch. Arch. Bd. 5. 1853. S. 60.  
 Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 41.  
 Fleischer und Pentzoldt, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 26.  
 Ebstein, Ebendas. Bd. 44.  
 A. Fränkel, Verein für innere Med. 1898. 11. Juli.

40. Scherer, Mittheilungen aus der Tübinger Poliklinik. II. S. 218.
41. Schede und Stahl, Mittheil. aus der chir. Abtheil. des Berliner Krankenhauses Friedrichshain. Leipzig 1878.
42. P. Grawitz, Virch. Arch. Bd. 76.
43. Mosler, Ebendas. Bd. 56 u. 60.
44. Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1882.
45. v. Jacksch, Zeitschr. für klin. Med. 1883.
46. A. Westphal, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 51 und Münch. med. Wochenschrift. 1890.
47. Troje cf. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
48. F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten.
49. Fagge, Guy's Hosp. Rep. 3. serie. Vol. XXI. London 1881.
50. Strauss, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 30.
51. Strauss, Charitégesellschaft. cf. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 15.
52. Pick und Jacobson, Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 36.
53. Benario cf. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 27.