

Leukämie

Editores

R. Gross und J. van de Loo

LEUKÄMIE

Editores

Rudolf Gross · Jürgen van de Loo

Mit 219 Abbildungen

Springer-Verlag

Berlin · Heidelberg · New York 1972

Professor Dr. RUDOLF GROSS, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik,
5000 Köln-Lindenthal, Josef-Stelzmann-Straße 9

Professor Dr. JÜRGEN VAN DE LOO, Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik,
5000 Köln-Lindenthal, Josef-Stelzmann-Straße 9

Nach den Verhandlungen des XV. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie
in Köln, 3.— 6. Oktober 1971.

Unter redaktioneller Mitarbeit von F. ASBECK, D. GEREKE, A. HELLER, K. P. HELLRIEGEL,
W. D. HIRSCHMANN, H. LINKER, H. REUTER.

ISBN 3-540-05935-0 Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York
ISBN 0-387-05935-0 Springer-Verlag New York · Heidelberg · Berlin

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben auch bei nur auszugsweiser Verwertung vorbehalten. Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist. © by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1972. Library of Congress Catalog Card Number 72-86481. Printed in Germany.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnungen nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Druck: Carl Ritter & Co., Wiesbaden

Vorwort

Immer noch gilt — nach fast einem halben Jahrhundert intensiver Forschung — das berühmte Wort des Schweizer Kinderkliniklers WILLI, daß es kaum eine ärztlich traurigere und zugleich medizinisch interessantere Erkrankung gibt als die Leukämie.

Dieser Band enthält 19 Übersichtsreferate und 73 Einzelvorträge zum Thema Leukämie, das die Veranstalter und Herausgeber als einziges Thema des XV. Deutschen Hämatologenkongresses vom 4. bis 6. Oktober 1971 in Köln ausgewählt haben. Selbst mit dieser Konzentration mußte auf viele *Aspekte der experimentellen Leukosen* verzichtet werden. Dagegen bringen die über 90 Vorträge bis weit in die Grundlagen hinein die derzeit wohl größte deutschsprachige Übersicht der *Klinik der Leukosen*, darunter: Pathologie, Cytologie, Cytogenetik, Cytochemie, Proliferationskinetik, Biochemie, Epidemiologie, Differentialdiagnostik, Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, Substitutionsbehandlung, Prophylaxe und Bekämpfung von Komplikationen.

Unser erster Dank gilt den Autoren aus dem Ausland und aus der Bundesrepublik, die in den Vorträgen für alle praktisch wichtigen Leukämieformen ihre persönliche Erfahrung und ihre Kenntnis der Literatur zu kritischen Aussagen und abgewogenen Empfehlungen zusammengefaßt haben, zunächst als Kongreßvorträge, später in besonderen Überarbeitungen für diesen Band. So hoffen wir, daß — mit Hilfe einer strengen thematischen Systematik und eines Stichwortverzeichnisses — die Spezialisten ebenso wie die praktisch tätigen Kollegen in dem Band die jeweils gesuchten aktuellen Informationen finden werden.

Weiterhin danken wir den Herren des Organisations- und Redaktionsstabes Dr. F. ASBECK, Dr. W. GERICKE, Dr. H. LINKER, Dr. W. HIRSCHMANN, Dr. A. HELLER, Dr. K. HELLRIEGEL, Dr. H. REUTER. Die Übersetzungen der fremdsprachigen Beiträge besorgten Dr. U. W. JEHN und Dr. H. D. KAULEN. Dem Springer-Verlag danken wir für das stete Interesse, das großzügige Eingehen auf unsere Wünsche und für die Qualität der Ausstattung.

Köln, im Sommer 1972

RUDOLF GROSS
JÜRGEN VAN DE LOO

1.0. Grundlagen

Inhalt

1.0 Grundlagen

1.1 Pathologie

- R. FISCHER und H. E. SCHAEFER (Köln): Die pathologische Anatomie der Leukosen. Mit 14 Abbildungen 1
- A. GEORGII und K. F. VYKOUPIK (Hannover): Pathologische Anatomie der megakaryocytären Myelose 25

1.2 Cytologie, Normgrenzen

- S. D. DOUGLAS, G. COHNEN, E. KÖNIG, G. BRITTINGER, K. FISCHER und K. BREMER (New York, Essen, Ulm): Electron Microscopic and Biochemical Studies on Lysosomes and Lysosomal Enzymes in "Resting" and Phytohemagglutinin (PHA) Stimulated Lymphocytes from Patients with Chronic Lymphatic Leukemia (CLL). With 4 Figures 29
- D. HUHNS und F. SCHMALZL (München, Innsbruck): Monocytenleukämie — elektronenmikroskopische und cytochemische Befunde. Mit 3 Abbildungen 37
- H.-J. SEIDEL (Ulm): Zelldifferenzierungsstörungen bei virusinduzierter Mäuseleukämie. Mit 1 Abbildung 45
- C. E. MEHRING (Münster): Zum Normalbereich der Leukocytenzahlen. Mit 4 Abbildungen 49

1.3 Cytogenetik

- A. GROPP und S. MENDE (Bonn): Cytogenetik der Leukosen. Mit 2 Abbildungen 57
- W. LEHMANN (Kiel): Genetik der Leukosen 69
- K. P. HELLRIEGEL (Köln): Die Frühdiagnostik von Leukosen durch cytogenetische Untersuchungen. Mit 3 Abbildungen 75
- J. BAUKE und H. HEIMPEL (Ulm): Über das Auftreten von diploiden und aneuploiden Stammlinien bei Patienten mit akuten Leukämien und präleukämischen Zuständen. Mit 1 Abbildung 83
- D. K. HOSSFELD, C. G. SCHMIDT und A. A. SANDBERG (Essen): Chromosomenanalysen an Knochenmark- und Milzgewebe von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie in Blastenphase 88

- J. BAUKE und G. BACH (Ulm): Klonale Evolution mit Acquisition und Duplikation von Extrachromosomen bei Ph¹ negativer chronischer myeloischer Leukämie. Mit 2 Abbildungen 93

1.4 Cytochemie

- L. D. LEDER (Kiel): Histochemie und Cytochemie der Leukosen. Mit 9 Abbildungen 99
- H. LÖFFLER (Gießen): Cytochemie der Leukosen: Einleitung und Übersicht. Mit 4 Abbildungen 119
- R. FISCHER und H. E. SCHAEFER (Köln): Cytochemie der Leukosen im histologischen Schnitt 127
- D. ZURWEHME (Hannover): Verbessertes cytochemisches Dehydrogenasenachweis in Blut- und Knochenmarkzellen in Abhängigkeit von verschiedenen Redoxmediatoren. Mit 3 Abbildungen 131
- P. LORBACHER (Wiesbaden): Zur diagnostischen Anwendung des cytochemischen β -Glucuronidase-Nachweises. Mit 3 Abbildungen 137
- H. BECKMANN, G. LANDBECK, R. NETH, CH. GÖTZE-BENDER, H. SOLTAU und K. WINKLER (Hamburg): Cytomorphologische und cytochemische Verlaufskontrollen bei akuten Leukämien des Kindesalters. Mit 1 Abbildung 143
- H. H. HENNEKEUSER, H. SCHOLZ, P. OBRECHT und H. J. JESDINSKY (Freiburg i. Br.): Untersuchungen zur Klassifizierung akuter Leukämien. Mit 2 Abbildungen 149
- H. E. SCHAEFER, K. P. HELLRIEGEL, H. H. HENNEKEUSER, G. HÜBNER, J. ZACH, R. FISCHER und R. GROSS (Köln): Unreife myeloische Leukose mit Chloroacetatesterase-positiver Eosinophilie („Eosinophilenleukämie“). Mit 4 Abbildungen 155

1.5 Proliferationskinetik. Cytophotometrie

- I. BOLL (Berlin): Einführung in den Gesprächskreis „Proliferationskinetik der Leukämien“. Mit 1 Abbildung 161
- T. M. FLIEDNER und D. HOELZER (Ulm): Über die Dynamik leukämischer Zellspeicher. Mit 5 Abbildungen 165
- E. B. HARRISS und D. HOELZER (Ulm): DNS-Synthesezeiten bei verschiedenen Formen der akuten Leukämie. Mit 1 Abbildung 177
- H. THEML, P. SCHICK, F. TREPPEL, BE SWAN LEE, W. KABOTH, H. BEGEMANN und T. M. FLIEDNER (München, Ulm): Kontinuierliche ³H-Thymidininfusion bei CLL: I. Neubildung und Umsatz von Lymphocyten. Mit 2 Abbildungen 181
- F. TREPPEL, H. THEML, P. SCHICK, G. SCHNEBLE, K. BREMER, T. M. FLIEDNER und H. BEGEMANN (München, Ulm): Kontinuierliche ³H-Thymidininfusion bei CLL: II. Proliferation der Lymphknotenzellen. Mit 3 Abbildungen 187

I. BOLL, I. WEISSENFELS, G. KOSS und B. HERM (Berlin): Die Proliferationskinetik der akuten Erwachsenen-Leukämien, untersucht an der Knochenmark-, Blut- und Phytohämagglutinin-Kultur. Mit 4 Abbildungen 193

I. BOLL und H. NITZEL (Berlin, München): Die Kinetik leukämischer Blasten (Myeloblasten, Monoblasten, Lymphoblasten) im Vergleich mit Mononucleosezellen. Mit 3 Abbildungen 199

TH. BÜCHNER, W. DITTRICH und W. GÖHDE (Münster): Automatische DNS-Messungen zur Zellkinetik von Leukämien mit Hilfe der Impulscytophotometrie. Mit 4 Abbildungen 205

A. KRYGIER-STOJAŁOWSKA und I. URASIŃSKI (Szczecin, Krakow): Cytophotometrische DNS- und Histonbestimmungen in den Zellen der akuten Leukosen. Mit 1 Abbildung 211

D. MÜLLER (Tübingen): Quantitative Nucleinsäurebestimmungen bei Leukosen. Mit 4 Abbildungen 215

D. MÜLLER, E. REICHERT, H. D. LANG, A. SIMON und H. CHR. BENÖHR (Tübingen): Die Möglichkeiten der Impulscytophotometrie für die Bestimmung der Zellproliferation bei Hämoblastosen. Mit 5 Abbildungen. 221

U. W. SCHAEFER und K. A. DICKE (Rijswijk, Essen): Proliferationspotential von tiefgefrorenem Knochenmark in vitro und in vivo 229

1.6 Biochemie

C. G. SCHMIDT (Essen): Biochemie der Leukosen. Mit 2 Abbildungen 235

H. CHR. BENÖHR und H. D. WALLER (Tübingen): GSH-Gehalt in Erythrocyten bei chronischer Myelose, Osteomyelosklerose und Panmyelopathie 257

E. FÖLSCH, G. ABBOUD, E. GRALLA und J. R. Bertino (Bonn, New Haven, Wuppertal): 2,4-Diamino-5-chlorchinazolin-Folsäureantagonisten: In vitro- und in vivo-Untersuchungen mit menschlichen Leukämie- und kaninen Lymphosarkomzellen. Mit 2 Abbildungen 261

U. E. KLEIN (Kiel): Isoenzymmuster der alkalischen Phosphatase in Leucocytenhomogenaten bei akuten und chronischen Leukämien. Mit 1 Abbildung 265

F. W. TISCHENDORF, G. LEDDEROSE, D. MÜLLER und W. WILMANN (Tübingen): Leukämisches Lysozym: Verlaufsbeobachtungen. Mit 1 Abbildung 269

P. HÖCKER und M. WEISER (Wien): Aminosäurenkonzentration im Plasma leukämischer Patienten 273

1.7 Immunologie

G. UHLENBRUCK und U. REIFENBERG (Köln): Einige Anmerkungen zur Antigenität von Leukämiezellen. Mit 3 Abbildungen 279

M. HORVAT und K. HAVEMANN (Marburg/Lahn): Bildung von mitogenem Faktor durch menschliche Lymphocyten und sein Effekt auf Lymphocyten von lymphoproliferativen Erkrankungen. Mit 3 Abbildungen 285

P. BOPPEL und I. BOLL (Berlin, München): Veränderungen der Immunantwort lymphatischer Systemerkrankungen durch Vinblastin-Therapie. Mit 2 Abbildungen 291

2.0 Klinik

2.1 Diagnostik

2.1.1 Präleukosen, Frühstadien

H. GERHARTZ (Berlin): Präleukosen. Mit 1 Abbildung 297

ST. ZACH und J. ZACH (Köln): Über atypische Leukosen. Mit 2 Abbildungen 305

H. LÖFFLER und H. PRALLE (Gießen): Über die Entwicklung unreifzelliger Leukosen aus der präleukämischen Phase. Mit 3 Abbildungen 309

CH. HUBER, H. HUBER, G. MICHLMAIR und H. BRAUNSTEINER (Innsbruck): Zur Differenzierung von Panmyelopathien mit kombinierten cytophotometrisch-autoradiographischen Methoden 315

U. QUEISSER, A. OLISCHLÄGER und W. QUEISSER (Ulm): Zellproliferation im Knochenmark in der „präleukämischen“ Phase der akuten Leukämie. Mit 3 Abbildungen 319

2.1.2 Akute Leukosen

P. OBRECHT (Freiburg i. Br.): Epidemiologie, Klinik und Differentialdiagnose der akuten Leukämie im Erwachsenenalter. Mit 3 Abbildungen 323

J. OEHME (Bauschweig): Epidemiologie, Klinik und Differentialdiagnose der akuten Leukosen im Kindesalter. Mit 2 Abbildungen 339

J. ZACH (Köln): Die morphologische Systematik der akuten Leukosen 347

W. QUEISSER, M. DIETRICH, J. FINKE, H. HEIMPEL, B. KUBANEK, G. NEU und A. OLISCHLÄGER (Ulm): Vergleich zwischen cytologischer und cytochemischer Klassifizierung bei 47 Fällen von akuter Leukämie 351

W. PÖTTGEN (Düsseldorf): Knochenveränderungen bei akuter Leukämie. Mit 3 Abbildungen 355

H. PRALLE, H. LÖFFLER, CH. SCHNEIDER-DETERS und D. KAISER (Gießen): Ausgetragene Schwangerschaft bei Monocytenleukämie. Mit 1 Abbildung 361

H. H. FÜLLE und M. ALBRECHT (Berlin): Plasmazellenleukämie. Mit 2 Abbildungen 365

2.1.3 Erythro-Leukämien

W. PRIBILLA (Berlin): Erythramie und Erythroleukämie. Mit 1 Abbildung 369

D. HOELZER, T. M. FLIEDNER, E. B. HARRISS und W. QUEISSER (Ulm): Umsatzkinetik der Erythropoese bei „Erythroleukämie“. Mit 2 Abbildungen 381

2.1.4 Chronische Myelosen

- H. EHRHART (München): Epidemiologie, Differentialdiagnose und Diagnose der chronischen myeloischen Leukämie. Mit 7 Abbildungen 387
- M. ALBRECHT (Berlin): Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie. Mit 2 Abbildungen 399
- H. LINKER und K. P. HELLRIEGEL (Köln): Plättchenfunktionsprüfungen bei chronisch myeloischer Leukämie. Mit 2 Abbildungen 405
- F. KATER, W. PRIBILLA und M. VOGEL (Berlin): Chronische myeloische Leukämie und Retothelsarkom 411

2.1.5 Chronische Lymphadenosen

- H. HUBER und H. BRAUNSTEINER (Innsbruck): Pathophysiologie und Differentialdiagnose der chronischen lymphatischen Leukämie. Mit 2 Abbildungen 415
- M. WESTERHAUSEN (Freiburg i. Br): Immunglobulinveränderungen und cytochemische Befunde bei der Beurteilung von chronischen lymphatischen Leukämien. Mit 3 Abbildungen 423
- A. HELLER (Köln): Cytochemische Befunde bei M. Waldenström. Mit 3 Abbildungen 429

2.1.6 Hämorrhagische Diathesen bei Leukosen

- W. ACHENBACH (Hamm): Klinik der hämorrhagischen Diathesen bei Leukosen 433
- D. HEY und H. G. LASCH (Gießen): Coagulopathien bei Leukosen. Mit 3 Abbildungen 437
- R. EGBRING, H. TROBISCH, K. HAVEMANN und H. MALCHOW (Marburg/Lahn): Untersuchungen zur Blutungsneigung bei akuten Leukämien. Mit 2 Abbildungen 443
- H. RASCHE, M. DIETRICH, K. WIDMER und V. HIEMEYER (Ulm): Blutungsneigung und Hämostaseparameter bei akuter Leukämie mit und ohne Suppression der mikrobiellen Körperflora. Mit 1 Abbildung 449
- J. HECK, C. ELBERS und G. GEHRMANN (Wuppertal): Thrombocytenfunktion und Thrombocytenumsatz bei Leukämien. Mit 2 Abbildungen 453

2.2 Therapie*2.2.1 Cytostatische Behandlung: Grundlagen*

- W. WILMANN, K. WILMS und M. F. RAJEWSKY (Tübingen): Biochemische Grundlagen der Behandlung von Leukosen. Mit 10 Abbildungen 459
- H. O. KLEIN und K. J. LENNARTZ (Köln): Proliferationskinetische Grundlagen der Behandlung von akuten Leukosen. Mit 9 Abbildungen 479

- W. D. HIRSCHMANN, H. OERKERMANN und R. GROSS (Köln): Zur Testung leukämischer Knochenmarkszellen gegen Cytostatika in vitro. Mit 3 Abbildungen 501

2.2.2 Cytostatische Behandlung: Klinik

- E. J. FREIREICH, G. P. BODEY, K. B. MCCREDIE, J. S. HART, J. P. WHITE-CAR Jr. und E. M. HERSH (Houston): Therapie der akuten Leukämie. Mit 1 Abbildung 507
- H. MARTIN, M. FISCHER und J. C. F. SCHUBERT (Frankfurt am Main): Die Chemotherapie der chronischen Leukosen. Mit 4 Abbildungen 515
- H. H. FÜLLE und W. PRIBILLA (Berlin): Behandlung der akuten Leukämie des Erwachsenen mit 6-Thioguanin und Cytosinarabinosid. Mit 1 Abbildung 529
- M. FISCHER, J. C. F. SCHUBERT und H. MARTIN (Frankfurt am Main): Die Therapie der unreifzelligen myeloischen Leukämie mit Daunomycin und Adriamycin, ein Vergleich 533
- H. D. LANG, W. WILMANNs und K. WILMS (Tübingen): Behandlung akuter Leukämien mit Adriamycin. Mit 3 Abbildungen 537
- H. RIEHM, H. GADNER, K. JESSENBERGER, E. ODENWALD, G. TARIVERDIAN, M. VORTISCH und B. STÜCK (Berlin): Radikale kombinierte Chemo- und Radiotherapie der akuten Leukämie des Kindes — erster Erfahrungsbericht. Mit 4 Abbildungen 545
- A. SIMON, P. OBRECHT, H. H. HENNEKEUSER und M. WESTERHAUSEN (Freiburg i. Br.): Behandlungsergebnisse der akuten Leukämie des Erwachsenen nach Daunomycin (DRN), Vincristin (VCR) und Prednison (Pred) (Vi Da P) sowie Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und 6-Thioguanin (6-TG) 551
- C.-P. SODOMANN, H. MALCHOW, M. SCHMIDT und K. HAVEMANN (Marburg/Lahn): Die Wirkung von Polyinosin-Polycytidyl-Säure (Poly-IC) auf die Remissionszeit von akuten Leukämien des Erwachsenen. Mit 1 Abbildung 557
- H. BRÜSTER (Düsseldorf): Voraussetzungen zur immunsuppressiven Therapie primär aplastischer Leukämien. Mit 3 Abbildungen 563
- CH. AUST und I. BOLL (München, Berlin): Veränderungen der Thrombocytenzahl bei chronischen Myelosen während langjähriger Busulfan-Therapie. Mit 4 Abbildungen 569

2.2.3 Immuntherapie

- G. MATHE (Villejuif): Chemotherapie und Immuntherapie bei der Behandlung der akuten lymphoiden Leukämie. Mit 12 Abbildungen 573

2.2.4 Strahlentherapie

- H. D. SCHOEN (Berlin): Strahlentherapie der chronischen Leukosen 595

2.2.5 *Substitution mit Blut und Blutderivaten*

- G. MAYER, S. MAYER und V. KALOGJERA (Strassbourg): Bluttransfusionen bei Leukosen 617

2.2.6 *Behandlung von Infektionen*

- P. KREPLER (Wien): Infektionsprophylaxe bei kindlichen Hämoblastosen 661
- K. BISKAMP, J. C. F. SCHUBERT, W. STILLE und H. MARTIN (Frankfurt am Main): Infektionsprophylaxe mit Cephalotin und Gentamycin bei myeloider Insuffizienz. Mit 1 Abbildung 665
- H. BRÜCHER, H.-J. KIRSTAEDTER und H. RÜHL (Berlin): Vorläufige Erfahrungen mit einem Isolierbett-System bei Patienten mit akuter Leukämie. Mit 1 Abbildung 669
- M. DIETRICH, T. M. FLIEDNER, B. KUBANEK und H. HEIMPEL (Ulm): Gnotobiotische Therapie als wirksame Infektionsprophylaxe bei der akuten Leukämie. Mit 1 Abbildung 675
- N. SCHOLZ, G. BRITTINGER, G. LINZENMEIER, E. KÖNIG und F. WENDT (Essen): Infektionsprophylaxe durch „unvollständige“ Isolierung und antimikrobielle Dekontamination bei Patienten mit akuter Leukämie: Mikrobiologische und klinische Untersuchungen. Mit 3 Abbildungen ... 679

2.2.7 *Behandlung von Blutungen*

- CH. MUELLER-ECKHARDT, V. KRETSCHMER, D. HEINRICH und A. KWAPISZ (Gießen): Therapie der hämorrhagischen Diathesen bei Leukosen unter besonderer Berücksichtigung der Thrombocytentransfusion 685
- W. ADAM, E. MARCARD und H.-D. FLAD (Ulm): Substitution von inkompatiblen und kompatiblen Thrombocyten bei Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz. Mit 2 Abbildungen 689

- Sachverzeichnis** 695

1.1. Pathologie

Die pathologische Anatomie der Leukosen

R. FISCHER und H. E. SCHAEFER*

Mit 14 Abbildungen

Das „klassische“ pathologisch-anatomische Bild der Leukosen ist durch kennzeichnende makroskopische Veränderungen mit einem verschiedenartigen oder unterschiedlich ausgeprägten Organbefall, durch das mikroskopische Verteilungsmuster und die cytologischen Merkmale der leukotischen Infiltrationen sowie die im Einzelfall variablen Komplikationen der Grundkrankheit geprägt (Übersichten: ROTTER u. BÜNGELER; ROHR; RAPPAPORT; AMROMIN). Versuche, die Aussagefähigkeit hämatopathologischer Untersuchungen, denen besonders am Obduktionsmaterial bei Anwendung der üblichen histologischen Färbeverfahren Grenzen gezogen sind, auf cytomorphologischer Basis zu erweitern, haben in den letzten Jahren durch die Einführung der bereits aus der klinischen Hämatologie bekannten fermentcytochemischen Nachweismethoden zum Erfolg geführt. Hierdurch ist auch bei der Autopsie eine subtilere cytomorphologische Diagnostik möglich geworden, die vor allem für die pathologisch-anatomische Klassifizierung der verschiedenen Leukoseformen begleitend wurde (FISCHER et al., 1964; LEDER, 1967, 1970; FISCHER). In zunehmendem Maße wurde darüber hinaus die Bedeutung einer Schnittdiagnostik hämatologischer Erkrankungen durch die Ergebnisse der Knochenmarkbiopsie erkannt.

In den letzten 10 bis 20 Jahren hat sich stufenweise ein entscheidender Wandel in der Leukosetherapie vollzogen. Damit stellt sich zwangsläufig die Frage, inwieweit die modernen Behandlungsmethoden mit ihren neuen klinischen Aspekten auch eine Änderung des „typischen“ morphologischen Substrates dieser Erkrankungen herbeigeführt haben. Auf die vielschichtige Problematik bei der Erörterung der Frage nach einer *therapiebedingten Pathomorphose* wurde bereits früher von pathologisch-anatomischer Seite unter anderem von DOERR sowie unter klinischen Gesichtspunkten am Beispiel der akuten Leukosen von BOCK hingewiesen. Auch eine erneute kritische Betrachtung des pathologisch-anatomischen Bildes der Hämoblastosen bedarf einer Abgrenzung von „scheinbarem“ und „echtem“ Gestaltwandel, von „spontanen“ Änderungen bzw. Varianten morphologischer Erscheinungsformen sowie von Therapiefolgen, die entweder als direkte Arzneimittelschäden — also gewissermaßen als „Pathologie der Therapie“ (MEESSEN, THURNER) — oder als echter therapeutischer Gestaltwandel in Erscheinung treten können. Es ist häufig im Einzelfall schwierig, die Bedeutung der verschiedenen Faktoren, die sich überschneiden oder gegenseitig beeinflussen können, klar voneinander abzugrenzen.

* Pathologisches Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. R. FISCHER).

Überblickt man jedoch die Vielzahl der in den letzten Jahren erhobenen Befunde, so läßt sich ohne Zweifel ein gewisser Gestaltwandel in der pathologischen Anatomie der Leukosen feststellen. Die morphologischen Ausdrucksformen sind zwar im Prinzip die gleichen geblieben; verschoben hat sich aber eindeutig die Häufigkeit, mit der Abweichungen von den gewohnten pathologisch-anatomischen Bildern beobachtet werden. An ihre Stelle treten jetzt mehr und mehr atypische Endstadien von Leukosen sowie Verlaufsformen, deren anatomisches Bild infolge mittelbarer oder unmittelbarer Komplikationen der Therapie oder der Grundkrankheit weitgehend unkenntlich geworden ist. In zunehmendem Maße wird der Pathologe bei der Obduktion von Leukosen mit Befunden konfrontiert, die als neu entstandene, gewissermaßen „zweite Krankheit“ (HAMPERL) imponieren, die sich auf dem Boden eines vorausgegangenen pathologischen Geschehens entwickelt hat und mit diesem auf mannigfache Weise verknüpft sein kann.

Der Eindruck, daß sich nach Einführung einer gezielten und intensiven anti-leukämischen Behandlung die Art und Häufigkeit der *Komplikationen* und der unmittelbaren *Todesursachen* geändert hat, wird durch die Ergebnisse verschiedener Untersuchungsreihen belegt. SIEGENTHALER u. Mitarb., die an Hand von jeweils 120 mit und ohne Cytostatika behandelten malignen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphoretikulären Systems den Einfluß der Chemotherapie geprüft haben, fanden bei der nicht cytostatisch behandelten Gruppe aus den Jahren 1947 bis 1953 nur in einer Frequenz von 7,8%, bei dem cytostatisch behandelten Kollektiv der Jahre 1954 bis 1957 dagegen in einer Häufigkeit von 41% Patienten, bei denen nicht unmittelbar krankheitsbedingte Ursachen für den Tod verantwortlich waren. Noch aufschlußreicher sind neuere Untersuchungen, die die Ergebnisse nach Einführung einer intensiven cytostatischen Behandlung und zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen berücksichtigen konnten. HERSH u. Mitarb., die eine Studie über die Obduktionsbefunde bei 366 in den Jahren 1954 bis 1963 an *akuter Leukose* verstorbener Patienten aus dem National Cancer Institute (Bethesda) vorgelegt haben, fanden insgesamt in 70% Infektionen und in 52% Blutungen. Bei 38% der Patienten waren mehrere Ursachen für den Eintritt des Todes anzuschuldigen, wobei es sich in den meisten Fällen um eine Kombination von Blutungen und Infektionen handelte, die bekanntlich schon immer die *Haupttodesursachen* bei akuten Leukosen darstellten. Unterzieht man jedoch die Ergebnisse dieser 10 Jahresperiode einer näheren Analyse, so fällt eine Änderung hinsichtlich der *Häufigkeit* der beiden unmittelbaren Haupttodesursachen auf: Während der Anteil aller als wesentliche Todesursache infrage kommenden Hämorrhagien in der Zeitspanne von 1954 bis 1959 noch 66,8% betrug, sanken die tödlichen Blutungen in der Beobachtungszeit von 1960 bis 1963 auf 37,2% — also auf fast die Hälfte — ab. Die auffällige Änderung des Todesursachenspektrums wird von der Untersuchungsgruppe aus Bethesda in erster Linie auf die seit 1960/61 bei Patienten mit akuter Leukose verabreichten Transfusionen von Thrombocytenkonzentraten zurückgeführt. Diese Annahme erscheint um so gerechtfertigter, als bekanntlich bei akuten Leukosen zwischen der Plättchenzahl und dem Auftreten von Blutungen eine quantitative Beziehung besteht (GAYDOS et al.).

Die Haupttypen *tödlicher Blutungen* bei akuten Leukosen stellen intrakranielle, gastrointestinale und pulmonale Hämorrhagien dar, wobei die letzteren in der

Untersuchungsreihe von HERSH u. Mitarb. in mehr als der Hälfte der Fälle mit einer Pneumonie vergesellschaftet waren. Es ist bekannt, daß die Thrombopenie nicht als die alleinige Ursache für die hämorrhagischen Komplikationen leukämischer Erkrankungen infrage kommt. Als Beispiel sei auf die mit Fibrinogenmangelzuständen einhergehenden akuten Promyeloctytenleukosen (ROSENTHAL, BERNARD et al., DIDISHEIM et al.; weitere Lit. b. BLEYL et al.) verwiesen, die bekanntlich als eine der Ursachen einer Verbrauchskoagulopathie anzusehen sind und bei der Obduktion die Zeichen einer ausgeprägten hämorrhagischen

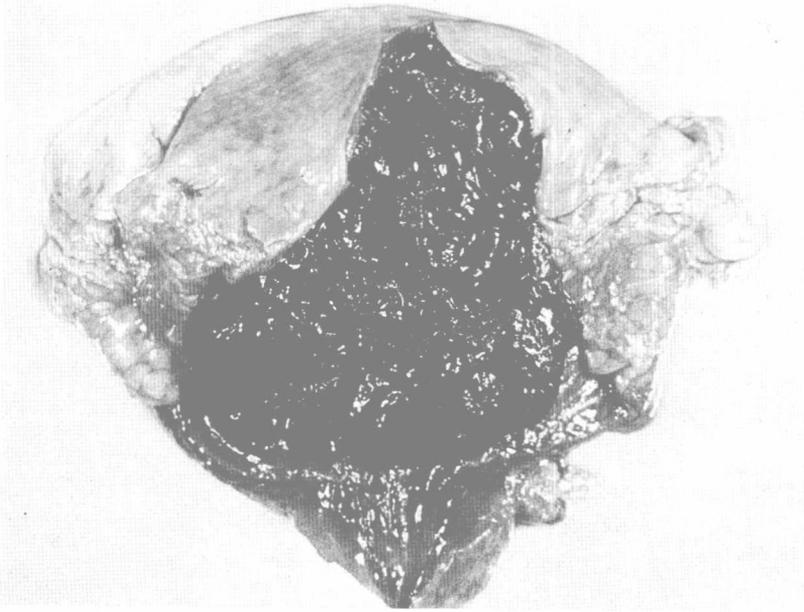


Abb. 1. Harnblasentamponade bei hämorrhagischer Diathese im Rahmen einer Promyeloctytenleukämie

Diathese aufweisen können (Abb. 1). Auch für die Entstehung tödlicher *Hirnblutungen* können andere Faktoren von Bedeutung sein: Im Gegensatz zu den vorwiegend thrombocytopenisch bedingten Subarachnoidal- und Subduralblutungen besteht nämlich zwischen dem Auftreten massiver *intracerebraler* Blutungen und dem Ausmaß der im Verlauf von terminalen „Blastenkrisen“ vorkommenden Leukocytose, die über 100000 Zellen/cmm beträgt, eine positive Korrelation (FREIREICH et al., MOORE et al.). Makroskopisch imponieren die kennzeichnenden intracerebralen Hämorrhagien als multiple, fast ausschließlich in der weißen Substanz gelegene und relativ scharf begrenzte Blutungsherde von unterschiedlicher Größe (Abb. 2). Histologisch zeigt sich in Fällen mit einer starken Erhöhung der peripheren Leukocytenzahl eine dichte Anfüllung erweiterter Markgefäße mit unreifen Blutzellen (Abb. 3a). Im Rahmen einer

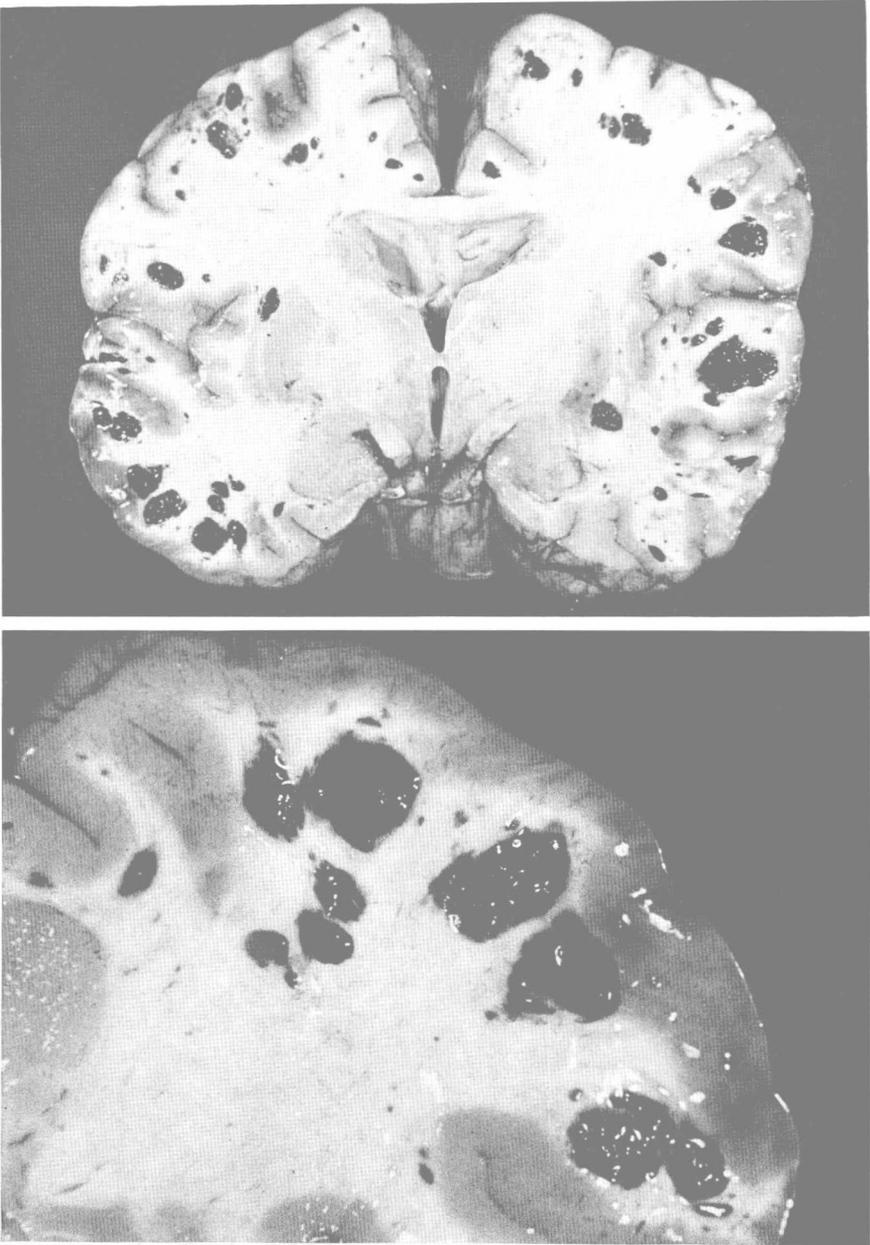


Abb. 2a u. b. Multiple intracerebrale Blutungen bei histologisch nachgewiesener Leukostase und kleinknotigen leukotischen Infiltraten (vgl. Abb. 3a u. b)

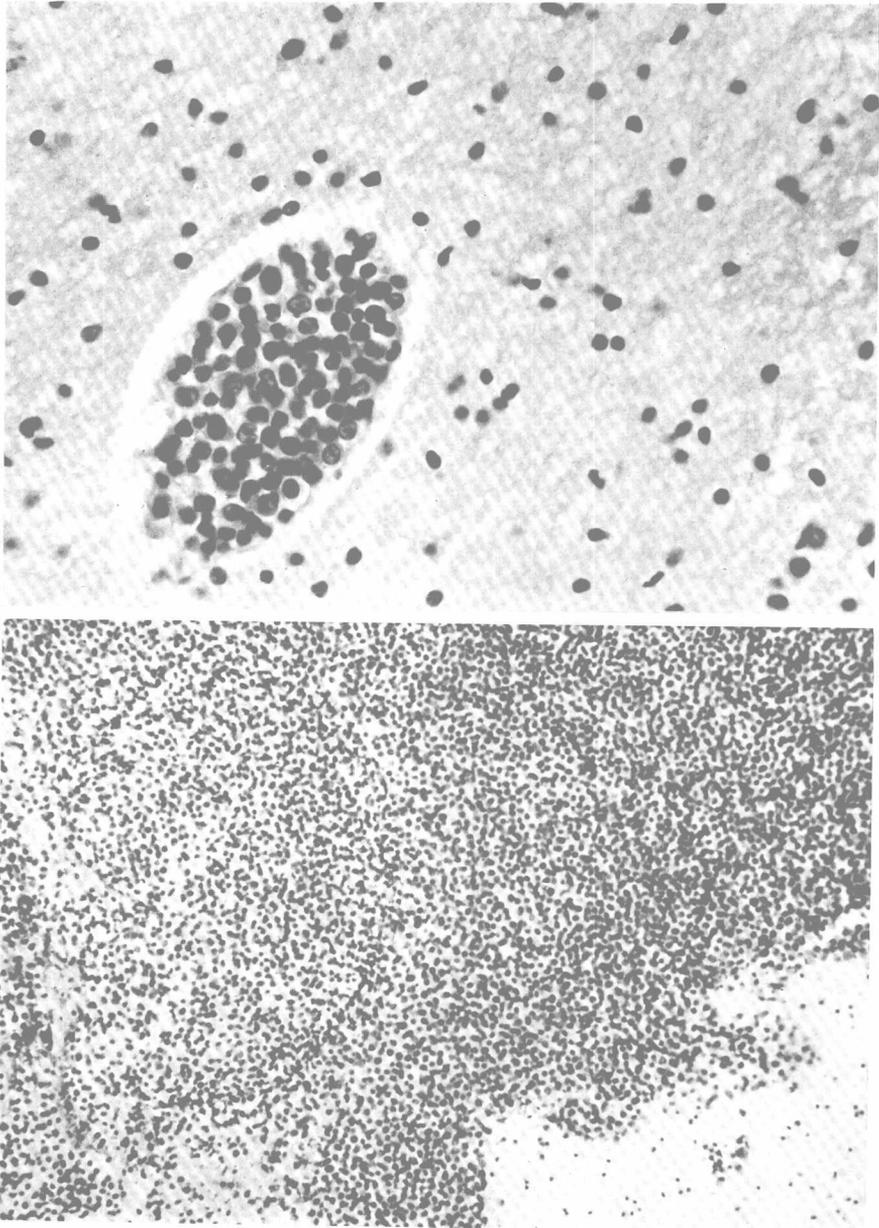


Abb. 3 a u. b. Leukostase (a) und nachfolgende extravasale Proliferation unreifer leukämischer Zellen (b) bei extremer terminaler Leukocytose