

ORIGINALIEN.

ÜBER DIE BEZIEHUNGEN VON SCHWERSTEN BLUTGIFTEN ZU ABBAUPRODUKTEN DES EIWEISSES.

Ein Beitrag zum Entstehungsmechanismus der perniziösen
Anämie.

Von

Prof. Dr. F. ROSENTHAL u. Dr. L. WISLICKI u. Dr. L. KOLLEK.
(Med. Klinik) (Chem. Institut)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau (Direktor: Prof. Dr. STEPP) und
aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Breslau (Direktor:
Prof. Dr. STRAUS).

I.

In den folgenden Untersuchungen, die erst einen Beginn, nicht einen Abschluß bedeuten, soll zu dem Problem der perniziösen Anämie und der ihr morphologisch verwandten anämischen Krankheitszustände des Menschen unter neuen Gesichtspunkten und unter Heranziehung eines neuen bzw. schon vorhandenen, aber wenig gewürdigten Tatsachenmaterials Stellung genommen werden. Die Berechtigung hierzu ist gleichbedeutend mit der Feststellung, daß das Wesen des zur perniziösen Anämie führenden Krankheitsprozesses trotz zahlreicher wichtiger Einzeltatsachen fast völlig unbekannt geblieben ist, und daß, wie SEYDERHELM mit Recht betont, trotz aller Verfeinerung der Färbetechnik, trotz der extremen Differenzierung der histologischen Blutbilder die Erforschung der Blutkrankheiten mit unbekannter Ursache in der bisherigen Richtung auf einem toten Punkt angelangt ist. Wer die Geschichte der Lehren von der Entstehung der perniziösen Anämie bis in unsere Zeit verfolgt, wird ohne weiteres erkennen, daß ihre Grundlagen letzten Endes, wenigstens in europäischen Ländern, immer nur wieder Variationen der sich auswirkenden klinischen Beobachtungen SCHAUMANN'S und TALQUIST'S über die Botriocephalusanämie sind, die ausheilt, wenn der Wurm verschwindet, wenn also eine intestinale Giftquelle beseitigt ist. Die historisch gewordenen Lehren von den koktostabilen Hämolytinen, von der Bedeutung ungesättigter Fettsäuren, insbesondere der Ölsäure, für die Entstehung schwerer anämischer Krankheitszustände, nehmen von hier ihren Ausgang, und der gleiche Grundgedanke kehrt in den Arbeiten LÜDKES und SEYDERHELM'S wieder, die an die Stelle des anämisierenden alkohollöslichen Prinzips der Proglottidenglieder als blutzerstörende Noxe die Darmbakterien und in ihnen bestimmte alkoholunlösliche Fraktionen setzen.

Die Entdeckung der Lebertherapie der perniziösen Anämie wirft nunmehr ganz neue Fragestellungen auf, die erst kürzlich von SEYDERHELM in einer erschöpfenden Darstellung kritisch behandelt worden sind. Nichts zeigt die Unsicherheit und Lückenhaftigkeit unserer bisherigen Kenntnisse über das Wesen der biologischen und chemischen Vorgänge bei der Biermer-Addison'schen Krankheit deutlicher, als daß MINOT und MURPHY, die Entdecker der Lebertherapie, die Giftheorie der perniziösen Anämie in jeder Form ablehnen und daß sie in der Heilwirkung der Leberzufuhr im wesentlichen die Beseitigung eines avitaminotischen Defektzustandes sehen, unter dessen Einfluß der normale Aufbau der Stromastuktur der Erythrocyten im Knochenmark schweren Schaden erleide. Auch ARON ist neuerdings, ausgehend von den Erfahrungen bei kindlichen Anämien, zu ähnlichen Anschauungen gelangt.

Gewiß macht es auch keine besonderen Schwierigkeiten, die Erfolge der Lebertherapie mit konstruktiven Spekulationen in das Gedankengebäude der intestinalen Giftheorie entsprechend einzufügen, aber nicht die Ehrenrettung einer Theorie, sondern die sachliche Klarstellung eines Tatbestandes, zu dem die vorausseilende Empirie die Wege weist, ist jetzt die Forderung für Experiment und klinische Forschung. Ist durch die diätetische Behandlung der perniziösen Anämie ein neues Fundament gewonnen, so bleibt

bis auf weiteres das Kardinalproblem der perniziösen Anämie, wie die wirksame Substanz der Leber in den chemischen Mechanismus des gesteigerten Blutunterganges eingreift und welche pathogenetische Beziehungen zwischen Leber und perniziöser Anämie bestehen.

II.

Den Ausgangspunkt unserer eigenen Untersuchungen bilden unsere Kenntnisse über die experimentellen toxischen Anämien durch *Hydroxylamin* und *Phenylhydrazin* bzw. *Pyrodin*. Folgt man den Untersuchungen insbesondere von TALQUIST, v. DOMARUS, PAPPENHEIM, MOSSE und ROTHMANN u. a., so ist es immer wieder überaus eindrucksvoll, wie weitgehend trotz mancher charakteristischen Unterschiede bei protrahierter Vergiftung das morphologische Blutbild und die histologischen Organveränderungen sich dem klassischen Bilde der Biermer'schen Anämie nähern. Man muß hier scharf zwischen den Erscheinungen der akuten und chronischen Vergiftung unterscheiden: Während die akute Vergiftung mit diesen Substanzen trotz starker Anklänge an die Erythropoese des Morbus Biermer nicht das volle charakteristische Bild der perniziösen Anämie erzeugt (NAEGELI) und hierbei die Leukocytose und Plättchenvermehrung der posthämorrhagischen Anämien das periphere Blutbild beherrschen, während bei der akuten toxischen Anämie extramedulläre Blutbildungsherde fehlen (BLUMENTHAL und MORAWITZ), können durch die protrahierte Vergiftung nach v. DOMARUS auch im Tierexperiment Blut- und Organveränderungen hervorgerufen werden, die mit den Befunden bei der menschlichen perniziösen Anämie weitgehende Ähnlichkeit besitzen. Es ist hierbei im Hinblick auf die Remissionen bei der perniziösen Anämie um so bemerkenswerter, daß die für die perniziöse Anämie charakteristischen *Organveränderungen*, die zum wesentlichen Teil in lymphoider Umwandlung des Knochenmarks, myeloider Umwandlung der Milz mit Erythro- und Leukopoese und in dem Auftreten von Knochenmarkselementen in der Leber (Literatur bei HIRSCHFELD, ERICH MEYER und HEINECKE, NAEGELI) bestehen, um so stärker zur Ausbildung gelangen, je öfter Erholungsperioden in den chronischen Ablauf dieser experimentellen Anämien sich einschieben. Die von v. DOMARUS und PAPPENHEIM festgestellten histologischen Veränderungen ähneln hierbei aufs deutlichste den Organbefunden bei tierischen *Embryonen*. Auch hierin liegt eine weitere Analogie zu den Organbefunden der perniziösen Anämie des Menschen. Das gleiche gilt für die Veränderungen des *peripheren Blutbildes* bei chronischem Verlaufe dieser experimentellen Blutgiftanämien. Hatte schon v. DOMARUS gezeigt, daß bei längerer Einwirkung dieser Blutgifte die anfängliche Leukocytose zu normalen Werten und später auch zur Leukopenie absinken kann, so betont auch ein so erfahrener Kenner der Phenylhydrazinanämie wie MORAWITZ in seiner neuesten Darstellung der Blutkrankheiten, daß bei längerer Dauer der experimentellen Anämie das klassische Bild der Biermer'schen Anämie entstehen kann. Auch PAPPENHEIM stellt morphologisch und tinktoriell weitgehende Übereinstimmungen zwischen dem Blutbilde der perniziösen Anämie und den Blutveränderungen durch diese chemisch definierten körperfremden Blutgifte fest und vergleicht sogar das perniziös-anämische Blutbild mit den durch Pyrodin ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-\text{NHC}_6\text{H}_5$) und Hydroxylamin (NH_2OH) im Tierexperiment ausgelösten Blutveränderungen. Ja, in einer nachgelassenen Arbeit spricht sogar PAPPENHEIM direkt die Vermutung aus, daß die perniziöse Anämie vielleicht die Wirkung endogen gebildeter Gifte vom Hydroxylamin- oder vom Aminophenolcharakter darstelle.

Zu diesen immerhin auffälligen Ähnlichkeiten zwischen Phenylhydrazin- und Hydroxylaminvergiftung einerseits und der perniziösen Anämie des Menschen andererseits tritt bemerkenswerterweise als weiteres gemeinsames Symptom die Ausbildung *spinaler Symptome*, die histologisch sich in Strangdegenerationen von systemartigem Charakter äußern.

Handelt es sich bei den zuerst von LICHTHEIM beschriebenen Rückenmarksveränderungen bei perniziöser Anämie im wesentlichen um strangförmige, oft sehr ausgedehnte Degenerationen innerhalb der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarkes (NONNE und SCHRÖDER), so finden sich auch bei der chronischen Pyrodin-(Acetyl-Phenylhydrazin)-Vergiftung der Hunde, wie ROTHMANN und MOSSE gefunden haben, deutlich nachweisbare Systemdegenerationen, die in ausgeprägten Fällen in den Hintersträngen vom obersten Halsmark bis zum Sakralmark reichen und auch im Areal der Pyramidenseitenstränge beiderseits stark auftreten können. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, zu der auch bei der perniziösen Anämie viel diskutierten Frage Stellung zu nehmen, ob lediglich die durch die Pyrodivergiftung sich ausbildende schwere Anämie die Ursache der experimentellen Rückenmarksveränderungen ist oder auch das Gift selbst zur Ausbildung der Strangdegenerationen beigetragen hat; für die im folgenden weiter zu entwickelnde Betrachtungsweise und den hieraus sich ergebenden experimentellen Weg erscheint es jedenfalls wichtig, zusammenfassend darauf hinzuweisen, daß die experimentellen Blutgifte vom Typus des Phenylhydrazins und Hydroxylamins nicht nur die charakteristischen Blut- und Organveränderungen, sondern auch die charakteristischen spinalen Begleitprozesse in auffälliger Annäherung an das Bild der menschlichen perniziösen Anämie im Tierexperiment nachzuahmen vermögen.

Eine so weitgehende Übereinstimmung zwischen Hydroxylamin- und Phenylhydrazinanämie macht es von vornherein wenig wahrscheinlich, daß diesen fast in allen Einzelheiten gleichsinnigen Vergiftungsbildern ein wesentlich verschiedener Mechanismus zugrunde liegen sollte. Es liegt vielmehr nahe, anzunehmen, daß trotz der verschiedenen chemischen Struktur der Ausgangssubstanzen gleiches blutpathologisches Geschehen letzten Endes von *gleichen* chemischen Substanzen herbeigeführt wird und daß das Phenylhydrazin bei seiner Umwandlung in ein Blutgift unter dem Einflusse der Lebensvorgänge des Organismus eine Stufe vom Typus des Hydroxylamins durchläuft (vgl. hierzu LIPSCHITZ).

Spricht somit manches dafür, daß der gleichsinnige Wirkungsmechanismus der beiden erwähnten, chemisch verschiedenen Blutgifte mit perniziösaähnlichem Charakter einheitlich durch das Auftreten von oxydierten Aminogruppen zustande kommt, so tritt hierzu als weitere bemerkenswerte Feststellung, daß nach den Untersuchungen von LIPSCHITZ auch das Nitro- und Dinitrobenzol, die gleichfalls zu schwerer Anämie mit massenhaftem Auftreten von Normo- und Megaloblasten führt (vgl. z. B. EHLICH und LINDENTHAL, ERICH MEYER u. a.), ebenfalls über eine intermediäre Zwischenstufe des Hydroxylamins zur Wirkung gelangt. Wir stehen somit vor dem wichtigen Befund, daß gerade diejenigen experimentellen Blutgifte, deren Wirkung auf das Blut in vieler Hinsicht an das Bild der menschlichen perniziösen Anämie anknüpft, durch *das Prinzip einer NHOH-Gruppe*, die im Körper sekundär gebildet werden kann, verbunden zu sein scheinen und durch sie ihre anämisierenden Eigenschaften erlangen.

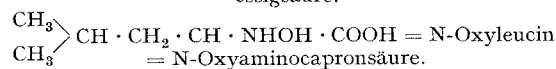
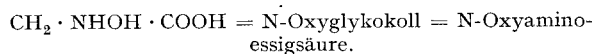
Während bei den aromatischen Nitroverbindungen nach LIPSCHITZ die Bildung der Oxyaminogruppe ubiquitär in den Geweben durch Anlagerung von Wasserstoff erfolgt, der durch Dehydrierung organischer Zellnahrungsstoffe geliefert wird (vgl. hierzu auch HEUBNER), ist es für das uns hier beschäftigende Problem der Entstehung der schweren menschlichen Anämien von besonderem Interesse, daß eine *Oxydation an der Aminogruppe und die Umwandlung zum Blutgift bei den aromatischen Aminen in der Hauptsache in der Leber* erfolgen dürfte. Man darf hier auf den kurz erwähnten Grundversuch von LIPSCHITZ verweisen: Während ein Gemisch von Hundeblood und Anilin im Reagensglase auch nach vielen Stunden noch keine auffälligen Veränderungen aufwies, verursachte die mit einem Gemisch von Hundeblood und sehr verdünntem Anilin durchströmte überlebende Hundeleber in kurzer Zeit eine hochgradige Methämoglobinbildung als Zeichen der Umwandlung des Anilins zum schweren Blutgift. Als methämoglobinbildendes toxisches Umwandlungsprodukt des Anilins wurde

das durch Oxydation an der Aminogruppe entstehende β -Phenylhydroxylamin $C_6H_5\text{-NHOH}$ erkannt. Wir lernen damit ein bedeutungsvolles biologisches Prinzip beim Mechanismus experimenteller Blutkrankheiten kennen: das Prinzip der Selbstvergiftung (LIPSCHITZ) des Organismus, *der aus blutindifferenten Aminen auf oxydativem Wege im Stoffwechsel der Leber sich selbst blutdeletäre Gifte bereitet.*

III.

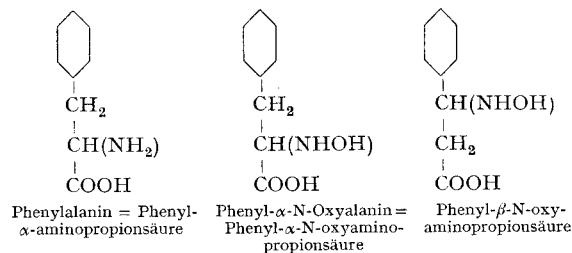
Wir sind im vorangehenden auf die geschilderten Zusammenhänge aus dem Grunde näher eingegangen, weil aus ihnen die *große Bedeutung der NHOH-Gruppe als blutgiftiges Prinzip* klar ersichtlich ist und weil die *Bildung der NHOH-Gruppe zu auffällig mit der Leber verknüpft* erscheint, als daß die klinische Forschung hieran achtlos wie bisher vorübergehen kann. Damit war zugleich die Ausgangsbasis für unsere im folgenden zu schildernden Untersuchungen gegeben. Wir stellten uns die Frage, ob entsprechend der chemischen Beziehung des Anilins ($C_6H_5NH_2$) zum blutgiftigen Phenylhydroxylamin (C_6H_5NHOH) auch den N-haltigen Abbauprodukten des Eiweißes Hydroxylaminderivate entsprechen, die Blutgifte mit schwerster anämisierender Wirkung sind.

Wir begannen unsere Versuche mit *Vertretern der aliphatischen Aminosäuren*, bei denen ein H-Atom der NH_2 -Gruppe durch OH ersetzt war. Untersucht wurden die Oxydationsprodukte des Glykokolls und des Leucins mit folgender Zusammensetzung:



Obwohl beide Körper Fehlingsche Lösung bereits in der Kälte reduzierten, kam ihnen selbst in größeren Dosen ein anämisierender Effekt im Organismus nicht zu. Es dürfte dies zum Teil damit zusammenhängen, daß entsprechend zahlreichen Erfahrungen der synthetischen Chemie (vgl. hierzu FRAENKEL) das endständige Carboxyl die chemische Reaktionsfähigkeit der benachbarten basischen NHOH-Gruppe aufhebt. Daß aber hierin nicht die einzige Ursache für die Unwirksamkeit der aliphatischen N-Oxyaminosäuren zu suchen ist, geht daraus hervor, daß von den entsprechenden decarboxylierten Körpern z. B. das Methylhydroxylamin $CH_3 \cdot NHOH$, das man auch als decarboxyliertes N-Oxyglykokoll betrachten kann, auch in letalen Dosen nur eine schwärzliche Verfärbung des Blutes in vivo, aber keine Anämie bewirkt. Es scheint hiernach, daß die Oxydation an der Aminogruppe *allein* bei aliphatischen Aminosäuren und Aminen den neu entstandenen Körpern trotz der NHOH-Gruppe noch keine anämisierende Blutgiftwirkung verleiht und daß demnach *der die NHOH-Gruppe tragende Molekülrest* von maßgebender Bedeutung für die Entstehung der Blutgiftwirkung sein kann*.

Wir gingen weiterhin unter den gleichen Gesichtspunkten zu Abkömmlingen *aromatischer Aminosäuren und Amine* über. Hier stand uns das N-Oxyderivat des Phenylalanins sowie die isomere Verbindung, die Phenyl- β -N-Oxyaminopropionsäure zur Verfügung:



Von den beiden untersuchten Körpern erwies sich nur die β -Säure konstant als ein starkes Blutgift, das sowohl bei subcutaner wie oraler Zufuhr beim Kaninchen zu einer

* Die Prüfung homologer aliphatischer N-Oxyamine ist im Gange.

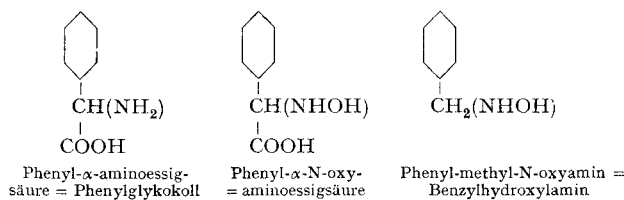
schweren Anämie mit Hyperchromie, Polychromasie und Megalocytose führte. Demgegenüber entfaltete die α -Säure bei gleicher Dosierung bei 6 Kaninchen und 1 Katze keinerlei anämisierende Wirkung, nur bei 2 Tieren — also nur ganz unregelmäßig — gelang es immerhin, eine ausgeprägte Anämie mit Megalocytose und vorübergehender Leukopenie zu erzielen.

Man wird aus dem Verhalten der α -Säure zu schließen haben, daß auch bei den *N-Oxyaminosäuren der aromatischen Reihe endständiges Carboxyl entgiftet*. Die nur in 2 Versuchen nachgewiesene anämisierende Wirkung der α -Säure könnte auf eine bei manchen Tieren sich vollziehende Decarboxylierung des eingeführten Körpers zurückzuführen sein. Eine Klärung der hier sich ergebenden Fragen erwarten wir von der Prüfung des noch nicht beschriebenen, in der Zwischenzeit aber synthetisierten Phenyläthylhydroxylamins, des *N-Oxyamins* des Phenylalanins: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NHOH$, das durch Decarboxylierung der α -Säure entstehen muß.

Für das aus diesem Rahmen fallende Verhalten der β -Säure, die trotz der Anwesenheit der Carboxylgruppe eine schwere anämisierende Wirkung entfaltet, wird man die Erklärung wohl auf rein chemischer Grundlage in dem im allgemeinen leichten Zerfall β -substituierter Säuren in ungesättigte Säuren suchen und ihre Wirkung als Blutgift vorerst als eine Wirkung abgespaltenen Hydroxylamins ansehen dürfen: $C_6H_5CH \cdot NHOH \cdot CH_2 \cdot COOH = C_6H_5CH = CH \cdot COOH + NH_2OH$.

IV.

Nach diesen orientierenden Vorversuchen war die weitere experimentelle Richtung gegeben: Nur bei *N-oxydierten Aminen* war im Ausbau des dargelegten experimentellen Materials mit einer anämisierenden Wirkung zu rechnen. *Normale Eiweißspaltprodukte müssen also, wenn sie zu Mutter-substanzen von Blutgiften werden sollen, decarboxyliert werden*. Weiterhin ergibt sich aber aus der Gegenüberstellung des anämisierenden Blutgiftes Hydroxylamin und des blutgiftigen, aber nicht anämisierenden Methylhydroxylamins und Phenylhydroxylamins, daß dem Rest, an den die *Oxyaminogruppe gebunden ist, für den Effekt im Tierkörper eine bedeutungsvolle Rolle zukommt*. Die Kombination der beiden zuletzt genannten Erfahrungen führte unter den eben entwickelten Gesichtspunkten zwangsläufig zu dem glücklicherweise leicht zugänglichen *Benzylhydroxylamin*, dem als Aminosäure das allerdings nicht zu den normalen Eiweißspaltprodukten gehörige *Phenylglykokoll* entspricht.



In der Tat erwies sich *dieses N-Oxyamin im Kaninchenversuch als schweres Blutgift*. Die Einführung dieses Körpers bewirkte hochgradigste Anämien von hyperchromem Charakter mit zahlreichen Megalocyten und Normoblasten, vereinzelt Megaloblasten und ausgeprägter Polychromasie. Die Zahl der weißen Blutkörperchen zeigte in den verschiedenen Versuchen ein schwankendes Verhalten: in einigen stieg die Leukocytenzahl deutlich an, in anderen blieb sie dauernd im Bereich der Ausgangswerte wie zu Beginn der Vergiftung. Die beiden folgenden Tabellen mögen solche verschiedenen Typen der mit diesem Körper erzeugten schweren Anämien demonstrieren.

Es ergibt sich mithin nach *Einführung des N-Oxyamins des Phenylglykokolls* ein Blutbild, das in seiner erythrocytären Komponente deutliche Anklänge an das Perniciosabild aufweist, aber in seinem weißen Blutbilde oft fließende Übergänge zur posthämorrhagischen Leukocytose zeigt. Sicherlich hängen diese Schwankungen der weißen Blutkörperchen mit dem überaus raschen Ablauf des bereits in wenigen Tagen zu schwerster Anämie führenden Blutunterganges zusammen.

Tabelle 1. *Kaninchen von 1550 g Gewicht erhält täglich 0,5 g C₆H₅CH₂NHOH in 10 ccm Wasser gelöst subcutan (= ca. 0,33 g pro Kilogramm Tier).*

| Datum | Hämoglobin % | Zahl der Erythrocyten Millionen | Färbeindex | Berechnet auf 0,64 = 1 | Zahl der weißen Blutkörperchen |
|--------------|--------------|---------------------------------|------------|------------------------|--------------------------------|
| 26. VI. 1927 | 71 | 5,53 | 0,64 | 1 | 10 600 |
| 27. VI. 1927 | 63 | 4,98 | 0,63 | 1 | 10 400 |
| 28. VI. 1927 | 35 | 3,18 | 0,56 | 0,87 | — |
| 29. VI. 1927 | 25 | 1,68 | 0,76 | 1,2 | 18 600 |
| 30. VI. 1927 | 26 | 1,5 | 0,86 | 1,3 | 18 900 |

Tabelle 2. *Kaninchen von 1500 g Gewicht erhält täglich 0,5 g C₆H₅CH₂NHOH in 10 ccm Wasser gelöst subcutan (= ca. 0,33 g pro Kilogramm Tier).*

| Datum | Hämoglobin % | Zahl der Erythrocyten Millionen | Färbeindex | Berechnet auf 0,65 = 1 | Zahl der weißen Blutkörperchen |
|---------------|--------------|---------------------------------|------------|------------------------|--------------------------------|
| 15. III. 1927 | 55 | 4,3 | 0,65 | 1 | 9 600 |
| 16. III. 1927 | 48 | 4,3 | 0,56 | 0,86 | 8 000 |
| 17. III. 1927 | 42 | 3,2 | 0,65 | 1 | 10 400 |
| 18. III. 1927 | 32 | 2,7 | 0,6 | 1 | 7 600 |
| 19. III. 1927 | 30 | 2,3 | 0,65 | 1 | 9 400 |
| 21. III. 1927 | 33 | 2,3 | 0,76 | 1,17 | 8 400 |
| 22. III. 1927 | — | 2,6 | — | — | 9 400 |
| 23. III. 1927 | 30 | 1,6 | 0,94 | 1,45 | 5 100 |

Auf ähnliche Beobachtungen bei der Phenylhydrazinanämie, die bei akuter Vergiftung mit Leukocytose, bei mehr chronischer Vergiftung öfters sogar mit Leukopenie einhergeht, haben wir bereits weiter oben hingewiesen. Die folgende Abb. 1 mag bei gleicher Vergrößerung die beträchtlichen Größenunterschiede der roten Blutkörperchen des normalen Kaninchenblutes und der Erythrocyten im Stadium der schwersten Anämie veranschaulichen.

Am überraschendsten hat sich der Einfluß, den der übrige Teil des Moleküls auf die Gestaltung des Blutbildes ausübt, bisher an dem *Oxyamin* gezeigt, das auf den Harnstoff als

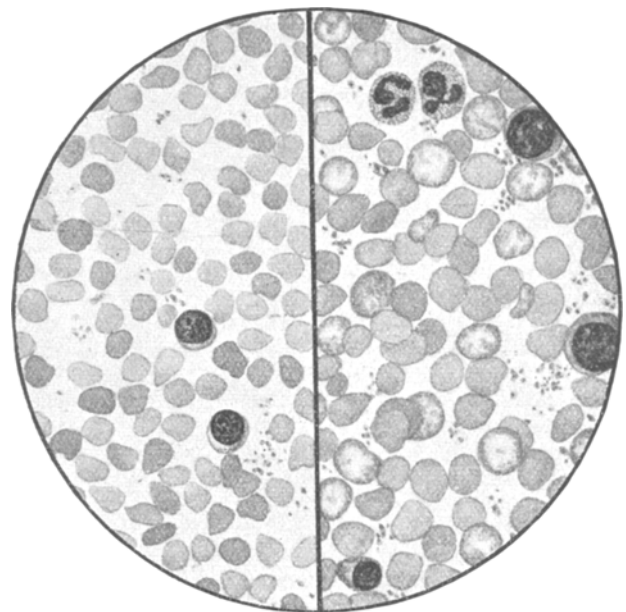
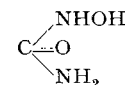


Abb. 1. Der linke Halbkreis der Abbildung gibt das Blutbild des unbehandelten Tieres, der rechte Halbkreis das megalocytotische Blutbild des durch die Substanz schwer anämisch gemachten gleichen Versuchstieres wieder.

Muttersubstanz zurückgeht. Es ist in der chemischen Literatur als *Oxyharnstoff* beschrieben, dem die Formel



zukommt, und darf wegen seiner engen Beziehung zum Harnstoff und wegen seiner Giftwirkung, die es gleichzeitig auf

die roten und weißen Blutzellen ausübt, ein besonderes Interesse beanspruchen.

Der Oxyharnstoff vermag sowohl beim Kaninchen wie beim Hunde schwerste Anämien mit hochgradiger Leukopenie hervorzurufen, und besonders beim Kaninchen nähert sich das Blutbild mit seiner Hyperchromie, Megalocytose und Leukopenie ebenso wie das histologische Bild des Knochenmarks weitgehend den charakteristischen Veränderungen bei der perniziösen Anämie des Menschen. Über die genaueren histologischen Befunde soll später berichtet werden. Die folgenden Protokolle sollen zunächst einen Einblick in die Besonderheiten dieser experimentellen Anämie nach Oxyharnstoffbehandlung vermitteln.

Tabelle 3. Kaninchen von 2125 g Gewicht erhält täglich zwischen 0,2—0,25 g Oxyharnstoff pro Kilogramm Tier in Wasser gelöst subcutan.

| Datum | Tagesdosis von CO $\begin{matrix} \text{NHOH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ g | Hämoglobin % | Zahl der Erythrocyten Millionen | Färbeindex | Berechnet auf 0,5 = 1 | Zahl der weißen Blutkörperchen |
|--------------|--|-----------------|------------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------------|
| 13. XI. 1927 | 0,4 | 72 | 7,1 | 0,5 | 1 | 11 000 |
| 14. XI. 1927 | 0,4 | 66 | 5,9 | 0,56 | 1,12 | 12 600 |
| 15. XI. 1927 | 0,5 | 63 | 5,3 | 0,6 | 1,2 | 7 600 |
| 16. XI. 1927 | 0,5 | 54 | 4,7 | 0,57 | 1,14 | 8 200 |
| 17. XI. 1927 | 0,5 | 49 | 4,24 | 0,58 | 1,16 | 7 200 |
| 18. XI. 1927 | 0,5 | 46 | 3,83 | 0,61 | 1,25 | 9 200 |
| 19. XI. 1927 | 0,5 | 34 | 2,92 | 0,6 | 1,2 | 9 800 |
| 20. XI. 1927 | 0,5 | 29 | 2,22 | 0,66 | 1,32 | 6 300 |
| 21. XI. 1927 | — | 15 | 1,47 | 0,52 | 1,04 | 5 300 |
| 23. XI. 1927 | 0,4 | 15 | 1,15 | 0,65 | 1,3 | — |
| 24. XI. 1927 | 0,5 | 15 | 1,17 | 0,65 | 1,3 | 7 500 |
| 25. XI. 1927 | — | 15 | 1,15 | 0,65 | 1,3 | 7 200 |
| 26. XI. 1927 | — | ca. 12 | 0,852 | 0,7 | 1,4 | 1 700 |
| 27. XI. 1927 | — | tot | — | — | — | — |

Die Ausmessung der Erythrocytendurchmesser ergibt auch zahlenmäßig eine beträchtliche Größenzunahme der roten Blutkörperchen.

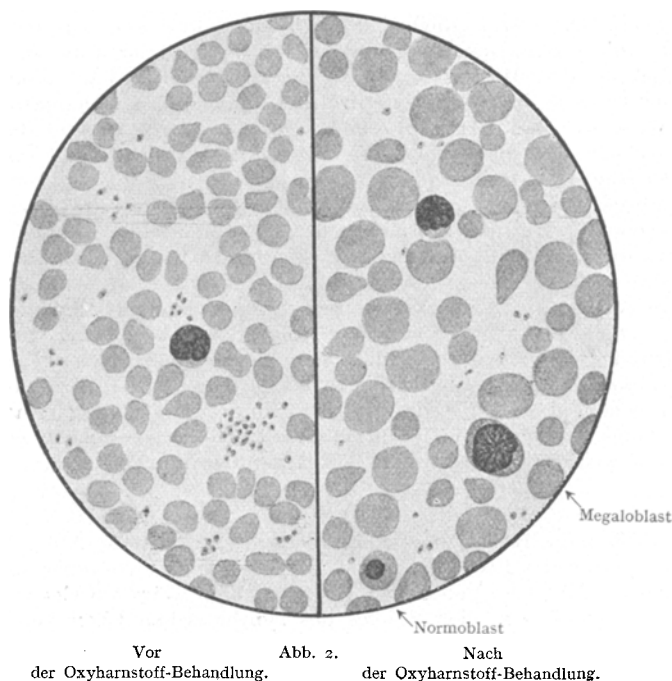
Tabelle 4. Kaninchen von 1200 g Gewicht erhält, um einen schnelleren Ablauf der Anämie zu erzielen, täglich zwischen 0,3—1,0 g Oxyharnstoff intravenös in Wasser gelöst.

| Datum | Tagesdosis von Oxyharnstoff g | Hämoglobin % | Zahl der Erythrocyten Millionen | Färbeindex | Berechnet auf 0,53 = 1 | Zahl der weißen Blutkörperchen |
|--------------|----------------------------------|-----------------|------------------------------------|------------|---------------------------|--------------------------------|
| 7. IV. 1927 | 0,3 | 66 | 6,2 | 0,53 | 1 | 10 600 |
| 8. IV. 1927 | 0,5 | 64 | 5,7 | 0,56 | 1,06 | 7 800 |
| 9. IV. 1927 | 0,5 | 56 | 4,25 | 0,66 | 1,2 | 5 800 |
| 11. IV. 1927 | 0,8 | 56 | 4,4 | 0,64 | 1,2 | 5 200 |
| 12. IV. 1927 | 1,0 | 56 | 4,6 | 0,6 | 1,1 | 6 100 |
| 14. IV. 1927 | 1,0 | 41 | 3,3 | 0,62 | 1,17 | 1 400 |
| 15. IV. 1927 | — | 20 | 1,35 | 0,74 | 1,4 | 500 |
| | stirbt | | | | | |

Wie die angeführten Beispiele zeigen, wird durch den Eintritt eines O-Atoms in eine Aminogruppe auch das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels in ein schweres Blutgift umgewandelt. Was diesem Blutgift seine Besonderheiten verleiht, sind die starken toxischen Eigenschaften, die der oxydierte Harnstoff sowohl auf die roten wie auf die weißen Blutkörperchen des Kaninchens entfaltet: Zugleich mit dem Absterben der Erythrocyten beginnen auch die Leukocyten abzusinken, und gegen das Ende der tödlich verlaufenden Anämie begegnet man schließlich so niedrigen Leukocytenwerten, wie man sie sonst nur im Verlaufe der vorgeschrittenen Benzol- und Thorium-X-Vergiftung — allerdings hier noch ausgeprägter — zu sehen gewohnt ist. Mit der zunehmenden Anämie vollzieht sich eine immer mehr zunehmende megalocytotische Umwandlung des peripheren roten Blutbildes, die schließlich beträchtliche Grade erreichen kann. Hierüber mag die folgende Abb. 2 eine Vorstellung geben, in welcher das Blutbild des Kaninchens der Tabelle 3 vor und am Schlusse der Oxyharnstoffbehandlung zum Vergleich nebeneinander bei gleicher Vergrößerung gereiht ist. Wiederum entspricht der linke Halbkreis dem normalen Blutbilde des unbehandelten

Tieres, der rechte Halbkreis dem megalocytotischen Blutbilde des schwer anämischen gleichen Versuchstieres.

Trotz der charakteristischen perniciosoähnlichen Veränderungen, die das Blutbild des Kaninchens nach Oxyharnstoffbehandlung aufweist, gestattet der beim Kaninchen



erhobene Befund keine Verallgemeinerung für andere Tiergruppen, da das Kaninchen, wie dies auch von anderen Autoren bemerkt wird, anscheinend leichter als andere Tiere bei schweren Schädigungen seines hämatopoetischen Apparates auf seinen megalocytotischen Regenerationstypus zurückzugreifen vermag. Wir schließen dies auch daraus, daß wir auch beim Hunde mit Oxyharnstoff zwar eine schwere Anämie mit tiefem Leukocytensturz erzielen konnten, daß wir aber hier die Megalocytose und Hyperchromie vermißt haben. Gegenüber dem perniciosoähnlichen Bilde beim Kaninchen war das Vergiftungsbild beim Hunde mehr das Bild einer schweren aregeneratorischen Anämie. In diesem Sinne sprach auch der Befund am Knochenmark, der beim Kaninchen typisches rotes Mark, beim Hunde ausgeprägtes Fettmark ergab. Genaueren Aufschluß werden die im Gange befindlichen histologischen Untersuchungen liefern. Über die Entwicklung der Anämie beim Hunde nach Oxyharnstoffbehandlung mag die folgende Tabelle orientieren.

Tabelle 5. Junger Hund von 5700 g Gewicht erhält täglich steigende Dosen von Oxyharnstoff, angefangen von 0,09 bis 0,28 g pro Kilogramm Tier in Wasser gelöst, subcutan.

| Datum | Tagesdosis von CO $\begin{matrix} \text{NHOH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ g | Hämoglobin % | Zahl der Erythrocyten Millionen | Färbeindex | Zahl der weißen Blutkörperchen |
|--------------|--|-----------------|------------------------------------|------------|--------------------------------|
| 9. II. 1928 | 0,5 | 95 | 4,98 | 1 | 12900 |
| 10. II. 1928 | 0,7 | 91 | 4,54 | 1 | 12700 |
| 11. II. 1928 | 0,7 | 75 | 4,05 | 1 | 8700 |
| 12. II. 1928 | 0,7 | — | — | — | — |
| 13. II. 1928 | 0,7 | 72 | 3,4 | 1 | 9700 |
| 14. II. 1928 | 1,0 | 75 | 4,0 | 1 | 8200 |
| 15. II. 1928 | 1,0 | 65 | 3,4 | 1 | 6400 |
| 16. II. 1928 | 1,3 | 65 | 3,5 | 0,93 | 4300 |
| 17. II. 1928 | 1,6 | 60 | 3,35 | 0,9 | 4600 |
| 18. II. 1928 | 1,6 | 49 | 2,87 | 0,86 | 2700 |
| 19. II. 1928 | 1,6 | — | — | — | — |
| 20. II. 1928 | 1,6 | 33 | 2,2 | 0,75 | 1000 |
| 21. II. 1928 | 1,6 | 30 | 2,2 | 0,7 | 1000 |
| 22. II. 1928 | 1,6 | 27 | 1,95 | 0,7 | 1300 |
| 23. II. 1928 | 1,6 | 23 | 1,7 | 0,7 | 1300 |
| 24. II. 1928 | stirbt | 20 | 1,45 | 0,7 | 1100 |

Ein Vergleich der Blutbilder, wie sie durch das Oxyamin des Phenylglykokolls und Oxyharnstoff ausgelöst werden, zeigt, daß der Streukreis der Giftwirkung beim Oxyharnstoff weiter reicht und über die roten Blutzellen hinaus auch auf den leukopoetischen Zellapparat übergreift. Über den Chemismus dieser Zerstörungsvorgänge läßt sich vorläufig nichts Genaueres aussagen. Die Unterschiede der Blutbilder lassen aber auf sehr komplexe Reaktionen schließen und drängen zu der Annahme, daß für den Mechanismus der Blutgiftwirkung nicht allein der Eintritt des Sauerstoffs in die Aminogruppe das hämatotoxische Prinzip darstellt, sondern daß auch die Struktur des Restmoleküls, an welchem die N-Oxydation erfolgt, die Form der Blutwirkung zu modifizieren vermag. Das bedeutet zugleich, daß ein systematisches Studium weiterer am Stickstoff oxydierter Amine neue Varianten der experimentellen Anämien erhoffen läßt und daß bei manchen dieser Körper vielleicht sich noch stärker ausgesprochene Annäherungen an das Blutbild der menschlichen perniziösen Anämie ergeben können.

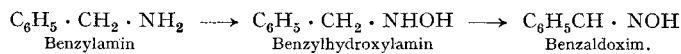
Die Ausführungen in dem folgenden Abschnitt V begründen ohne weiteres, daß wir hierbei insbesondere an Oxyamine denken, die den eigentlichen biogenen Aminen entsprechen. Ihre Darstellung und Prüfung, die allerdings eine erhebliche chemische Vorarbeit verlangen wird, gehört zu dem weiteren gemeinsamen Versuchsprogramm.

V.

Die nahe Beziehung ausgesprochener Blutgifte zu Abbauprodukten des Eiweißes, wie sie sich aus den im vorangehenden geschilderten Beobachtungen abzeichnet, wäre nur Gegenstand eines reizvollen Spieles des synthetischen Chemikers, wenn sich nicht schon auf Grund unserer heutigen Kenntnisse gewichtige Stützen dafür erbringen lassen würden, daß die Bildung der N-Oxyamine nicht bloß auf dem Umwege ihnen angepaßter Synthesen erfolgen kann, sondern auch auf dem direkten Wege der Oxydation am Stickstoff aus den Aminokörpern möglich ist. Prinzipiell bereitet die direkte Oxydation von sekundären und tertiären Aminen am Stickstoff zu Hydroxylaminen bzw. Aminoxyden im Reagensglas keine Schwierigkeiten. So gelingt es durch Wasserstoffsuperoxyd, unter den sekundären Aminen z. B. Dipropylamin (in ca. 40 % Ausbeute) zu Dipropylhydroxylamin umzuwandeln, was von besonderem Interesse ist, da dem peroxydisch gebundenen Sauerstoff auch im Organismus zweifellos eine wichtige Rolle zukommt. Auch bei primären Aminen ist die direkte N-Oxydation mit Erfolg durchgeführt worden, allerdings nur dann, wenn das die NH_2 -Gruppe tragende C-Atom tertiär gebunden ist, also selbst keinen Wasserstoff mehr trägt. So geht z. B. das tertiäre Butylamin durch Oxydation mit Caroscher Säure (Sulfonopersäure) leicht in tertiäres Butylhydroxylamin und ebenso das tertiäre Amylamin in tertiäres Amylhydroxylamin über.

In ganz entsprechender Weise tritt bei der direkten oxydativen Umwandlung des Anilins, das als primäres Amin mit tertiär gebundenem Kohlenstoff betrachtet werden kann, zu Nitroso- und Nitroverbindungen Phenylhydroxylamin als faßbares intermediäres Oxydationsprodukt auf, und daß auch der Organismus, im engeren die Leber, die NH_2 -Gruppe direkt zu oxydieren vermag, zeigen die Versuche ELLINGERS und die bereits erwähnten Befunde LIPSCHITZS, wonach Acetanilid im Organismus zu Acetylphenylhydroxylamin und Anilin in der durchbluteten Leber zu Phenylhydroxylamin oxydiert werden. Bei primären Aminen, deren die NH_2 -Gruppe tragender Kohlenstoff primär bzw. sekundär gebunden ist — und hierher gehören die meisten Amine und Aminosäuren des Organismus —, sind zwar bisher nur Oxime und Hydroxamsäuren als greifbare Oxydationsprodukte nachgewiesen worden, aber auch sie können nach unseren bisherigen Versuchen schwere Blutgifte darstellen, die vom Standpunkte der oxydativen Umwandlung primärer Amine zu Blutgiften ähnliches Interesse wie die N-Oxyamine beanspruchen können. Im übrigen muß, entsprechend der leichten Oxydation tertiärer und sekundärer Amine sowie primärer Amine mit tertiär gebundenem Kohlenstoff, auch die intermediäre Entstehung von N-Oxyaminen durch

direkte N-Oxydation solcher biogener Amine als chemisch möglich zugegeben werden, die nicht den ebengenannten 3 Klassen chemisch zuzuordnen sind. In diesem Sinne sprechen auch Versuche von BAMBERGER und SELIGMANN, die bei der Oxydation von Benzylamin und Phenyläthylamin zu Oximen als Zwischenprodukt die Bildung von N-Oxyaminen annehmen. Z. B.



Versuche, solche N-Oxyamine bei der direkten Oxydation primärer biogener Amine zu fassen, sind im Gange. Sollte ihr Nachweis gelingen, so wäre damit eine weitere wichtige Stütze für die Bildungsmöglichkeit blutgiftiger Oxyamine aus Eiweißabkömmlingen gewonnen.

Man kann in diesem Zusammenhange auch darauf hinweisen, daß auch schon HOFMEISTER und in seinem Laboratorium EPPINGER die Frage diskutiert haben, ob der oxydative Abbau der Aminosäuren ausschließlich am Kohlenstoff angreifen müsse, oder ob nicht daneben die Möglichkeit bestehe, daß auch am Stickstoff eine Oxydierung unter Bildung von Hydroxylaminderivaten stattfinden könne. So könnte „die Bildung von Harnstoff aus Aminosäuren auch auf eine intermediäre Oxydation des NH_2 -Restes bezogen werden, und es muß z. B. künftig erwogen werden, ob nicht Hydroxylaminoessigsäure oder Oximidoessigsäure als Zwischenglieder bei der Glykokolloxydation auftreten“ (EPPINGER).

Wie man auch im einzelnen sich die Bildung von N-Oxyaminen im kranken Organismus vorstellen will — und auch noch andere Entstehungsmöglichkeiten sind auf Grund des vorhandenen chemischen Tatsachenmaterials in Betracht zu ziehen (vgl. GOLDSCHMIDT, LANGENBECK u. a.) —, so wird man doch jedenfalls im Hinblick auf die im vorangehenden geschilderten und im weiteren Ausbau begriffenen Versuchsergebnisse daran festzuhalten haben, daß es auf oxydativem und im Organismus wohl gangbarem Wege möglich ist, normale Abbauprodukte des Eiweißmoleküls in schwerste Blutgifte zu verwandeln. Was dieser Gruppe von Blutgiften ihr besonderes biologisches und klinisches Interesse verleiht, sind nicht nur die zum Teil erheblichen Anklänge ihrer Wirkung an das Bild der perniziösen Anämie, sondern auch die Möglichkeit ihrer Verknüpfung mit der Leber, der eine besonders große Rolle bei der Oxydation der Aminogruppe zukommen dürfte. Inwieweit sich von hier aus ein Verständnis für die Lebertherapie der perniziösen Anämie eröffnet, werden weitere Untersuchungen zu entscheiden haben. —

Bekanntlich stellt sowohl die Desaminierung wie der oxydative Abbau der Aminosäuren eine spezifische Funktion der Leber dar, und mit der Entfernung der Leber bricht, wie die Versuche von BOLLMAN, MANN und MAGATH abschließend für das höhere Säugetier beweisen, der Abbau der Aminosäuren schlagartig zusammen. Es sind somit in der Leber gerade diejenigen Funktionen miteinander gekuppelt, deren gestörtes Ineinandergreifen nach unseren Vorstellungen zur Bildung endogener blutgiftiger Oxyamine führen kann. Sind wir in der beschrittenen Richtung auf dem richtigen Wege, dann erweitert sich das Problem der Genese der perniziösen Anämie zu einem Problem des intermediären Eiweißstoffwechsels: Es tritt als Stoffwechselproblem in Beziehung zu den Vorgängen des Aminosäurenabbaues, dessen beherrschendes Organ die Leber ist und der bei Defektzuständen der Leber in die pathologischen Bahnen der Blutgiftigkeit gedrängt werden kann. —

Die Durchführung der vorliegenden Arbeit ist in dauerndem regen Gedankenaustausch mit Herrn Prof. F. STRAUS sowie Herrn Dr. WALTER VOSS erfolgt. Gedankengänge und Problemstellungen sind daher im Laufe der Zeit in viel weiterem Sinne Gemeinschaftsarbeit geworden, als es die gewählte Form der Veröffentlichung erkennen läßt. Die Arbeit wird von den beiden Instituten in den verschiedensten Richtungen fortgesetzt.

Literatur: ARON, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 27. — BAMBERGER und SELIGMANN, Ber. d. dtsh. chem. Ges. 35. 4293. 1902; 36, 701. 1903. — BLUMENTHAL und MORAWITZ,

Dtsch. Arch. f. klin. Med. 92, H. 1/2. — DOMARUS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 58, 319. — DUNSTAN AND GOULDING, Journ. of the chem. soc. 75, 1010. 1899. — EHLICH und LINDENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. 30. 1896. — ELLINGER, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 111, 90. 1920; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 95, 281. 1922. — EPPINGER, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 481. 1905. — FRÄNKEL, Die Arzneimittel-synthese. — GOLDSCHMIDT, Annalen der Chemie 447, 197. 1926. — HEUBNER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 72, 241. 1913; 100, 117. — HIRSCHFELD, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 545. — LANGENBECK, Zeitschr. f. angew. Chem. 1926, Nr. 40, S. 1196. — LEWIN, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 34. 1885; Zeitschr. f. Biol. 42, 107; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 133, 599. — LICHTHEIM, Kongreß f. inn. Med. 1887, S. 84. — LIPSCHITZ, Über den Mechanismus von Blutgiften. Ergebn. d. Physiol. 23, 1, S. 1. 1924. Dort Literatur; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 109, 189; 132, 251; 146, 1. — LÜDKE und FEJES, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919. — MEYER, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 1905. — MEYER und EMMERICH, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 96. — MEYER und HEINECKE, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1905; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 88. 1907. — MORAWITZ, Handb. der inn. Medizin. 2. Aufl., Bd. IV, 1. Blutkrankheiten, S. 116. — MOSSE und ROTHMANN, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 134. — NÄGELI, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. 1925. — NONNE, Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 329. — PAPPENHEIM, Fol. haemat. 23, H. 4, S. 149. 1919. — SCHRÖDER, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 49, S. 144. — SEYDERHELM, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 21. 1921. Dort Literatur; Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 1. Dort Literatur. — TALQUIST, Zeitschr. f. klin. Med. 61. 1907; Über exp. Blutgiftanämien. Berlin 1900. — UNDERHILL, Journ. of biol. chem. 18, 87. 1914; 19, 111. — WOLFFENSTEIN und MAMLOCK, Ber. d. dtsh. chem. Ges. 33, 159. 1900.

ZUR HISTO-BIOLOGIE DER MYELOISCHEN LEUKÄMIE BEI RÖNTGENBEHANDLUNG*.

Von

DR. FRANZ FREUND.

Aus dem biologischen Laboratorium des Institutes Holzknecht, Wien.

Bei einem Fall von myeloischer Leukämie traten im Verlaufe der Erkrankung in der Haut circumscripte leukämische Knoten auf, die der Röntgenbehandlung unterzogen wurden. Sowohl vor als auch nach der Bestrahlung wurde ein Hautstückchen excidiert und die histologische Untersuchung vorgenommen. Die Besprechung der Ergebnisse erfordert eine Übersicht des heutigen Standes der Leukämieforschung.

Nach der ältesten Auffassung, die der erste Beobachter der Leukämie, VIRCHOW (1845), vertreten hat, handelt es sich bei der myeloischen Form um eine Erkrankung der Milz. Als NEUMANN (1878) die Mitbeteiligung des Knochenmarkes fand, glaubte EHLICH, daß der ursprüngliche Sitz der Erkrankung dorthin zu verlegen sei und gab der Meinung Ausdruck, daß die Erkrankung in der Milz und in anderen Organen als das Resultat von Ausschwemmung und nachfolgender Kolonisation der Knochenmarkzellen betrachtet werden muß.

Die Lehre von der lokalen, autochthonen Entstehung hat seit VIRCHOW immer ihre Vertreter gefunden (NIEMEYER, A. B. SCHMIDT, DOMINICI). Insbesondere vertrat DOMINICI (1900) den Standpunkt, daß leukämische Herde überall dort auftreten können, wo im Embryonalleben die Leukopoese stattgefunden hat. Nach der heutigen Auffassung scheint der Streit über Kolonisation aus dem Knochenmark oder lokale Entstehung zugunsten der letzteren Ansicht entschieden zu sein.

Was die Ätiologie der Erkrankung betrifft, so liegt diese noch völlig im Dunkeln. LÖWIT und PAPPENHEIM nahmen nach ihren Befunden an, daß es sich um eine Protozoenerkrankung handeln könne. Nach EHLICH seien schädliche Enzyme, die im Blute kreisen, die krankmachende Noxe. BENDA, BANTI, RIBBERT, LÉNAZ und PINEY glauben, daß

echte maligne Geschwülste vorliegen, wodurch allerdings die Frage nach der Ursache nur verschoben wird. Die spontanen Remissionen, die zeitweiligen Temperatursteigerungen, der Milztumor, lassen allerdings am ehesten an eine Infektionskrankheit denken.

Die Behandlung mit Röntgenstrahlen datiert aus dem Jahre 1902, in welchem der Amerikaner SENN das erstmalig die therapeutische Bestrahlung eines pseudoleukämischen Tumors vorgenommen hat. Die Besserung im Befinden des Patienten führte SENN auf eine Einwirkung auf den hypothetischen Erreger zurück. AHRENS, der als erster in Deutschland die Röntgenbehandlung der Leukämie vorgenommen hatte, schloß sich der Ansicht SENNS bezüglich der Strahlenwirkung an und fügte hinzu, daß bei dem von ihm beobachteten Falle die Zahl der roten Blutkörperchen wie nach einer Infektionskrankheit zugenommen habe. Es folgten nun in den nächsten Jahren eine große Zahl von Arbeiten und Ansichten, von denen hervorzuheben ist, daß LINSER und HELBER das Auftreten eines Leukotoxins aus den zerfallenden Leukocyten des Blutes annahmen, das die Herde zur Verkleinerung bringen sollte. CURSCHMANN und GAUPP wiesen ein nicht hitzebeständiges leukolytisches Ferment nach. LEPINE und BOULAD glaubten die Ehrlichschen Enzyme zu vernichten, die als Ursache der Leukämie angesprochen wurden. GRAWITZ schrieb dem Cholin eine bestimmende Rolle zu.

Diesen vorwiegend humoralen Theorien gegenüber vertraten JOACHIM und KURPJUWEIT die Ansicht von dem lokalen Effekt der Strahlenwirkung. Die Schwierigkeit, für Untersuchungen in diesem Sinne Material zu erhalten, ist groß, da bei dem vorwiegenden Sitz der Erkrankung in der Milz, zur Zeit des Todes, meist durch vorausgegangene Rezidive und Kachexie, sich die Röntgenveränderungen, wenigstens in den feineren Einzelheiten, nicht mehr beurteilen lassen. Es wurde daher von allen Autoren, die die lokalen Veränderungen untersucht haben (LOSSEN und MORAWITZ, NEMENOW, WARTHIN), zwar übereinstimmend ausgesagt, daß an Stelle des leukämischen Gewebes fibröses Gewebe zu finden sei, über das Vergehen des früheren und Werden des neuen wird aber im Detail nicht berichtet. Ist es doch sehr wenig verständlich, daß dort, wo leukämische Zellen vernichtet, Gefäße schwer geschädigt werden, ein entwicklungsgeschichtlich so nahestehendes Gewebe, wie es das Narbengewebe ist, *zum Wachstum angeregt werden soll*.

Da aber bei der heute als sichergestellten lokalen Entstehung der leukämischen Herde alle Veränderungen, die sich an Ort und Stelle abspielen, von großem allgemeinen biologischen Interesse sind, so war es vom Standpunkt der Forschung zu begrüßen, daß ein Fall von circumscripten leukämischen Knoten der Haut hier zur Behandlung und Beobachtung kam. Diese Fälle sind außerordentlich selten und ZURHELLE hat (1922) sechs solcher Art aus der Literatur zusammengestellt. Über weitere wurde seither nicht berichtet. Alle Träger dieser Erkrankungsform starben bald nach dem Auftreten der Hautknoten, die demnach als ein Signum mali ominis zu werten sind. ZURHELLE führt dann noch einen Fall aus eigener Beobachtung an der Klinik HOFFMANN an, den der Autor als myeloide subleukämische Chloroleukämie bezeichnet. Obwohl es sich demnach nicht um einen Fall von reiner leukämischer Myelose gehandelt hat, so werden die Veränderungen sowohl vor als auch nach der Röntgenbestrahlung, die auch bei diesem Falle vorgenommen wurde, in großen Umrissen in ähnlicher Weise beschrieben, wie es im vorliegenden Falle darzulegen sein wird. Auf eine genauere Vorstellung von der Wirkung der Röntgenstrahlen wurde durch ZURHELLE nicht eingegangen.

Um nun auf die eigenen Untersuchungen zu kommen, ist zu berichten, daß im April 1924 dem Institute Holzknecht von der Klinik Ortner ein 50-jähriger Fabrikarbeiter zugewiesen wurde, dessen Blutbild dem einer myeloischen Leukämie mit Hervortreten der Myelocyten entsprach. Die Bestrahlung des Milztumors, der bis 3 Querfinger unterhalb des Nabels reichte, ergab die gewohnte Besserung, der bald Rezidive folgten, die sich auf Bestrahlung stets zurück-

* Nach einem Vortrag, gehalten in der Wiener Röntgenesellschaft am 7. Februar 1928. Erscheint ausführlich in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.