**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences

médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 6 (1950)

**Heft:** 3-4

**Artikel:** Zur Therapie der Panmyelopathie

Autor: Fleischhacker, H.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-309051

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 01.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

# Zur Therapie der Panmyelopathie

### Von H. Fleischhacker, Wien

Die Panmyelopathie ist durch eine Schädigung des gesamten Knochenmarkes mit allen seinen Teilfunktionen gekennzeichnet. Dementsprechend machen sich im Blute eine hochgradige Anämie, Granulocytopenie und Thrombopenie (Panhämocytophthise nach Glanzmann) bemerkbar, wobei die Beeinträchtigung jedes Systems im Vordergrunde stehen und dadurch dem Krankheitsgeschehen ein eigenes Gepräge verleihen kann.

Bei der Untersuchung des Knochenmarkes finden wir in ausgeprägten Fällen wenig spezifische Markelemente; der Raum ist mit Fett- und Reticulumzellen ausgefüllt. Neben dem schon Ehrlich bekannten Befunde des Fett- oder Gallertmarkes können wir aber mitunter auch eine fast normale Zusammensetzung oder sogar einen außerordentlichen Zellreichtum nachweisen. Die Erklärung für das Zustandekommen solcher scheinbar hyperaktiver Markabschnitte fällt leicht, wenn es sich um eine Zunahme der jüngeren, in ihrer weiteren Ausreifung gehemmten Zellen handelt, da ihnen die Fähigkeit zur aktiven Auswanderung infolge ihrer Unreife fehlt. Die Teilungstendenz ist dann, wie immer bei Behinderung der Ausreifung, eher erhöht, wodurch der Zellreichtum mit Zunahme unreifer Elemente verständlich erscheint.

Die Ursache der Panmyelopathien ist in vielen Fällen nicht eindeutig faßbar, da die auslösenden Schädigungen in der Regel lange zurückliegen. Bei den symptomatischen Formen, die der Ausdruck schwerster Markbeeinträchtigungen im Rahmen anderer Erkrankungen (Tumormetastasen, lymphogranulomatöse Durchsetzung, Leukosen, Myelome) sind, wird die normale Blutbildung weitgehend verdrängt und schließlich fast vollkommen vernichtet. Den kryptogenetischen Formen liegt zunächst die konstitutionell bedingte Eigenart zugrunde, auf manche Schädigungen mit schweren Markreaktionen zu reagieren. Rohr legt dabei weniger Gewicht auf die Zusammensetzung der Blutbildungsstätten als auf ihre Funktionsfähigkeit, die nicht an einen bestimmten Zellgehalt gebunden ist und auch bei einem zellreichen Mark bestehen kann, wenn es nicht imstande ist, auf eine vermehrte Beanspruchung mit erhöhter Leistung zu reagieren. Ist bei normaler Markzusammen-

setzung oder sogar einem erhöhten Zellbestande die Teilungs- und Reifungsfähigkeit beeinträchtigt, liegt eine Knochenmarkinsuffizienz vor, die, abhängig von der Beanspruchung und zusätzlichen Schädigungen, rasch oder erst nach langer Zeit offenbar wird.

Sehen wir von den symptomatischen und hormonal (splenogen) bedingten Formen ab, liegen den durch bekannte Ursachen ausgelösten Panmyelopathien unmittelbare Zellschädigungen (Röntgen-, Radium-, N-Lost-, Salvarsan- und ähnliche Präparate, Benzol) oder Überempfindlichkeitsreaktionen zugrunde.

Für die kryptogenetischen Formen kommen wir immer wieder auf die Bedeutung der chronischen Knochenmarkentzündung zurück. Die Veränderungen sind anfangs auch bei sorgfältiger Untersuchung des Blutbildes schwer zu erkennen und wären nur durch eine Funktionsprüfung einwandfrei zu erfassen. In späteren Stadien finden wir im Knochenmark neben der Beeinflussung der spezifischen Markzellen Veränderungen an den Sinusendothelien, die nunmehr in den Schnittpräparaten wesentlich deutlicher zum Vorschein kommen und in den Sternalpunktaten eine Verquellung der Kernstruktur und Protoplasmaabweichungen aufweisen. Stellenweise kommt es zum Austritt von Fibrin, das zunächst in der Nachbarschaft des Knochenmarksinus nachzuweisen ist, dann aber auch zwischen die Markzellen eindringt. Dadurch wird der Zellstoffwechsel der Vorstufen der Blutkörperchen beeinträchtigt, die mit einer Hemmung der Ausreifung reagieren: Die Folge ist eine Linksverschiebung und Anreicherung jüngerer Elemente im Mark. Gleichzeitig können wir an den Blutzellen die Zeichen stärkerer toxischer Beeinträchtigung nachweisen. Im weiteren Verlaufe macht sich auch eine Störung der Zellteilung bemerkbar, wodurch der Zellreichtum wieder abnimmt. Bei der Durchmusterung größerer Markabschnitte erkennt man, vielfach schon makroskopisch, an einzelnen Stellen Blutungen im Gewebe, die der Ausdruck einer wesentlich schweren Endothelschädigung darstellen, da es nicht nur zum Durchtritt von Fibrin, sondern auch von Blutkörperchen gekommen ist. Diese Veränderungen heilen meist nicht mehr mit einer vollkommenen Wiederherstellung normaler Markstrukturen und Funktionen ab, sondern führen zur Bindegewebswucherung mit Lymphocyteninfiltraten. Das Abheilungsstadium ist durch eine bindegewebige Schwiele gekennzeichnet.

Rohr hat darauf hingewiesen, daß wir auch in der oft nachweisbaren Reticulumzellenwucherung den Ausdruck einer chronischen Myelitis zu sehen haben. Vielfach finden wir bei Panmyelopathien eine Ansammlung von Lymphocyten im Knochenmark. Wir vertreten auf Grund eingehender Untersuchungen die Auffassung, daß es sich bei den herd-

förmigen Lymphocyteninfiltraten nicht um lymphoide Reticulumzellen, sondern um richtige Lymphocyten handelt, die sich bei allen chronischen Entzündungen am Aufbau des Granulationsgewebes beteiligen. Somit erkennen wir, daß durch die chronische Myelitis, deren erstes Stadium möglicherweise ähnlich beginnt, wie es Rössle und Eppinger als seröse Entzündungen bei der Leber beschrieben haben, alle histologischen Veränderungen bis zur Markreticulose und Fibrose zustande kommen.

Neben den Befunden in den Blutbildungsstätten darf aber, namentlich bei den toxisch bedingten Panmyelopathien, die Bedeutung der Leberzellschädigung, die wir in vielen Fällen mit Hilfe der Punktion einwandfrei nachweisen konnten, nicht verkannt werden. Die Veränderungen des Leberparenchyms werden durch die gleichen Vorgänge ausgelöst, die für die Panmyelopathie verantwortlich sind. Es hängt z. T. von der konstitutionellen Empfindlichkeit, vielfach auch von der Art hinzutretender Schädigungen ab, ob die Störung der Knochenmarkfunktion oder der Leberzellen zuerst und stärker hervortritt. Die Leberschädigungen sind leichter faßbar, weil außer der Vergrößerung des Organs und Änderung seiner Konsistenz, die Funktionsprüfungen deutliche Ausschläge ergeben und schließlich, auch für den Patienten merkbar, die Gelbsucht hervortritt. Hinsichtlich der Funktionsprüfungen müssen wir bei den Panmyelopathien darauf hinweisen, daß sie oft Ausschläge ergeben, wenn sich im Leberpunktat keine Veränderungen erkennen lassen, im Knochenmark aber schon gröbere Abweichungen vorliegen. Die Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz hingegen treten erst knapp vor dem vollständigen Zusammenbruch hervor. Die histologischen Bilder von Lebern bei Hepatitis lassen sich in vieler Hinsicht mit den verschiedenen Stadien der Myelitis vergleichen. Es kommt auch dabei zu Fibrin- und Erythrocytenextravasaten, zur Vermehrung der Reticuloendothelien und schließlich zur Bindegewebswucherung.

Beginnende Stadien der Myelitis konnten wir recht häufig bei tuberkulösen Schüben beobachten. Wenn sich dabei neben einer stärkeren
Störung des Allgemeinbefindens und hohen Senkungsgeschwindigkeit
eine deutliche Leukopenie nachweisen läßt, ist immer an die Möglichkeit
einer Mitbeteiligung der Blutbildung zu denken, die fast niemals ihrer
Bedeutung gemäß gewürdigt wird. Die Tuberkulinreaktion ist dabei
immer positiv; eine Tuberkulinkur führt rasch zur Besserung der
Knochenmarktätigkeit, während andere Maßnahmen wirkungslos bleiben. Ähnliche Veränderungen konnten wir auch im Sekundärstadium der
Lues nachweisen.

Hinsichtlich der Behandlung der Panmyelopathien kann an der lebensrettenden Wirkung großer Transfusionen und der Penicillintherapie, insbesondere bei Fällen mit hohen Temperaturen und bereits ausgebildeten Nekrosen, kein Zweifel bestehen. Da wir uns von der Wirkungslosigkeit aller anderen Maßnahmen, die eine Anregung der Marktätigkeit bewirken sollen, immer wieder überzeugen mußten, haben wir zunächst getrachtet, die Knochenmarktätigkeit durch eine Besserung der Leberfunktion zu beeinflussen. Besonders deutlich konnten wir den Erfolg dieser Maßnahmen bei den im Laufe einer Mapharsenkur oder der N-Lost-Behandlung auftretenden Mark- und Leberzellschädigung verfolgen. Wenn die Zeichen einer schwereren Leberparenchymbeeinträchtigung in Erscheinung traten, haben wir den Patienten, nach Absetzen der toxischen Präparate, Cholin (in 20/00-Lösung, Tagesdosis 1 g) als Infusion verabfolgt. Die ersten Cholininfusionen wurden immer ausgezeichnet vertragen, das Allgemeinbefinden besserte sich rasch, die Zeichen der Leberparenchymbeeinträchtigung, die wir in einigen Fällen durch mehrmalige Punktionen verfolgten, bildeten sich nach kurzer Behandlungsdauer zurück. Nahm mit zunehmender Wiederherstellung die Verträglichkeit der Cholininfusionen ab, gingen wir zur peroralen Therapie mit Cholinchlorid über, wobei wir 1 g in 7% wäßriger Lösung im Tag verabreichten. Niedrigere Mengen ließen keine Wirkung erkennen. Die parenterale Therapie erwies sich als wesentlich wirksamer als die perorale. Wegen des unangenehmen Geschmackes der Cholinpräparate, der auch durch Zusatz von Korrigentien kaum zu beeinflussen ist, sind wir später dazu übergegangen, statt der wäßrigen Lösung einen 10%-Cholincarbonatsirup (1 g täglich) zu geben. Die Wirkung dieser Behandlung läßt sich durch Zusatz von Vitaminen des B-Komplexes und Nebennierenrindenextrakt unterstützen.

Bei der Beobachtung des Blut- und Knochenmarkbildes während der Cholinbehandlung konnten wir nun feststellen, daß Granulocytopenien und auch schwere Beeinträchtigungen der gesamten Knochenmarkfunktion durch die Cholinzufuhr außerordentlich günstig beeinflußt werden. Bei Gesunden steigen die Leukocyten schon während der Cholinfusion in Form einer doppelgipfeligen Kurve an. Im ersten Anstieg finden wir ausschließlich eine Vermehrung der reifen Segmentierten, während im zweiten Gipfel eine beachtliche Linksverschiebung festzustellen ist, so daß wir nicht nur eine Ausschwemmung, sondern auch eine Anregung der Neubildung von Leukocyten annehmen müssen. Außerdem zeigte es sich, daß Cholin die Wirkung anderer leukocytotisch wirkender Faktoren verstärkt. Dieser aktivierende Einfluß ist wohl vorwiegend auf die Besserung der Leberfunktion zu beziehen, aber auch durch Beeinflussung der vegetativen Steuerung bedingt.

Weitere Versuche zur Förderung der darniederliegenden Knochen-

funktion haben wir mit Folsäure unternommen, die gleichfalls eine deutliche Anregung der Blutbildung bewirkte; allerdings war der Einfluß nur von kurzer Dauer und erst nach einigen Tagen nachzuweisen.

Schließlich haben wir auf Grund der Untersuchungen von Cantor und Scott, Cartwright, Vilter, Schiro und Spies die Wirkung des Vitamin B<sub>6</sub> (Benadon «Roche») geprüft und feststellen können, daß die Förderung der Granulopoese im Vergleich zur Folsäure wesentlich rascher einsetzt. Während Cantor und Scott im Pyridoxin, das sich bei intravenöser Verabfolgung als wirksamer erwies als bei intramuskulärer, einen Faktor sehen, der zur Ausschwemmung und Reifung der Granulocyten notwendig ist, sprechen unsere Befunde eher für eine pharmakodynamische Wirkung, da B<sub>6</sub>-Avitaminosen beim Menschen nicht bekannt sind und Versuche mit den entsprechenden Antivitaminen (Desoxypyridoxin) keine Störung der Blutbildung zur Folge haben.

Fälle, die mit einer stärkeren Anämie einhergehen (aplastische Anämie im engeren Sinne) sprachen mitunter gut auf Biotin an; die Wirkung beschränkt sich allerdings fast ausschließlich auf die Erythropoese.

Bei kachektischen Patienten mußten wir wiederholt feststellen, daß sich die Vitaminzufuhr erst dann auswirkte, wenn gleichzeitig kleine Fremdblutmengen (10–20 cm³ täglich i.m.) gegeben wurden. Da sich nicht voraussehen läßt, worauf die Kranken jeweils am besten ansprechen, empfehlen wir, außer Cholininfusionen noch Folsäure, Pyridoxin und täglich kleine Fremdblutmengen zu geben.

In letzter Zeit haben wir bei unseren Versuchen mit verschiedenen N-Lost-Präparaten die Beobachtung gemacht, daß kleine Mengen (1 mg täglich) durch 3–4 Tage auch bei Panmyelopathien (soweit sie nicht durch «nitrogen mustard» selbst verursacht wurden) eine Reizwirkung entfalten und beträchtliche Leukocytosen zur Folge haben können. Wenn wir N-Lost bei  $100^{\circ}$  der Hydrolyse unterwerfen, wird in der wäßrigen Lösung die wirksame Substanz bis auf geringe Reste (2–3% der ursprünglichen Menge) zu vollkommen unwirksamen Stufen abgebaut. Diesem Totalhydrolysat ist aber immer noch ein deutlicher tonisierender Effekt eigen, der auf die geringe Beimengung von Methyl-bis-( $\beta$ -Chloräthyl)aminhydrochlorid zurückzuführen ist. In der Folge verwendeten wir statt der Trockenampullen von N-Lost vorwiegend Halbhydrolysate¹ in saurer Lösung, die sich zwar als etwas weniger haltbar, aber besser verträglich erwiesen.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Hergestellt von der Firma «Ebewe» in Österreich.

### Zusammenfassung

Nach Besprechung der Blut- und Markbefunde bei Panmyelopathien und der Bedeutung der chronischen Knochenmarkentzündung wird auf die guten Erfolge mit Cholin, Pyridoxin im Verein mit Folsäure und kleinen Fremdblutübertragungen verwiesen. Bei schweren Formen mit hohem Fieber und ausgebildeten agranulocytotischen Nekrosen kommen nur große Bluttransfusionen und Penicillin in Betracht. Auch mit N-Lost kann in kleinen Mengen eine beträchtliche Markanregung erzielt werden, wobei sich besonders Halbhydrolysate in saurer Lösung bewährten.

### Résumé

Après une introduction sur l'aspect histologique et le tableau hématologique du frottis de moelle osseuse dans la panmyelopathie, l'auteur attire l'attention sur l'importance d'une inflammation chronique de la moelle osseuse comme genèse de cette maladie; on voit d'abord une altération de la paroi des sinus sanguins avec exsudation de fibrine et de sang dans le tissu médullaire, puis un trouble de maturation et de division des cellules sanguines, suivi d'une réticulose et par endroits d'une fibrose de la moelle osseuse. L'augmentation d'éléments lymphatiques dans les centres hématopoïétiques semble aussi pathognomonique pour une myélite, puisque le lymphocyte est une cellule prenant part à la formation du tissu de granulation dans toute inflammation chronique.

Le traitement consiste d'abord en l'élimination de toute cause pouvant provoquer une myélite; l'auteur insiste surtout sur la syphilis et les poussées de tuberculose. Dans les panmyelopathies graves, évoluant avec fièvre et nécroses localisées, les transfusions sanguines abondantes et la pénicilline sont le traitement de choix. En outre, la pénicilline a une action formatrice favorable lors des altérations apparaissant durant un traitement par le salvarsan, et n'active l'hématopoièse que si on le donne à hautes doses, comme l'on a coutume de faire d'ailleurs dans le traitement de la luès.

Dans les panmyelopathies chroniques on a obtenu de bons résultats en donnant des infusions de pyridoxine, d'acide folique et de choline (à la concentration de  $2^0/_{00}$ ), avec en outre de petites quantités de sang d'une autre personne par voie intramusculaire (10 à 20 cm³ par jour). Lorsque l'on avait surtout affaire à une anémie (anémie aplastique au sens propre), on a réussi à activer l'érythropoièse avec de la biotine.

L'auteur termine enfin en attirant l'attention sur le fait que de petites doses d'ypérite-nitrée (N-Lost) à la dose de 1 mg par jour durant 3 à 4 jours, provoquent une augmentation de la leucocytose.

### Riassunto

Dopo aver discusso i reperti istologici e il quadro midollare delle panmielopatie, si richiama l'attenzione sull'importanza dei processi infiammatori cronici del midollo osseo.

E possibile seguirne il decorso che inizia con una lesione delle cellule dei seni e con essudazione di fibrina e sangue nel tessuto midollare. In seguito subentra l'inibizione della maturazione e della proliferazione della cellula ematica ed infine una reticolosi, parzialmente anche una fibrosi del midollo osseo.

L'aumento degli elementi cellulari linfatici nei centri ematopoietici, è considerato un sintomo della mielite, poichè i linfociti sono parte integrante di ogni tessuto di granulazione cronico.

Per quanto concerne la terapia, sarà necessario cercare di eliminare le cause reperibili. Si insiste sull'eventuale importanza delle poussées tubercolari e della lue.

Nelle mielopatie gravi e a decorso febbrile, l'azione benefica della penicillina e delle grandi emotrasfusioni ripetute è ormai indiscussa. La penicillina ha nelle lesioni midollari, insorte durante il trattamento con salvarsanici, un'azione stimolante sull'ematopoiesi, la quale tuttavia si manifesta solo con dosi molte alti di penicillina, come sono impiegate nei trattamenti antiluetici.

Nelle panmielopatie croniche, si ottengono buoni risultati con la piridossina, acido folico, colina (infusa al  $2^{0}/_{00}$ ) e piccole trasfusioni di sangue estraneo. (10–20 cm³ i.m. al giorno). L'impiego della biotina favorì l'ematopoiesi in quelle forme dove l'anemia (anemia aplastica propriamente detta) era prevalente.

Piccole dosi di sodio mostarda (1 mg al giorno per 3 o 4 volte) producono un'aumento del numero dei leucociti, specialmente impiegando le soluzioni acide semiidrolizzate.

## Summary

After a discussion of the histological findings and sternal punctates in panmyelopathy, the significance of chronic marrow inflammation was taken up, whose course can be traced from the beginning sinus wall injury with the egress of fibrin and blood into the marrow tissue over the impairment of the maturation and division faculty of the blood cells up to marrow reticulosis and marrow fibrosis in places. The increase of lymphatic elements in hematopoietic areas is also considered as an expression of myelitis since lymphocytes participate in the building of every chronic granulation tissue.

As far as therapy is concerned, first of all the elimination of all possible releasing causes is to be attempted. The significance of tuberculous batches and lues is particularly stressed. In severe panmyelopathies proceeding with fever, above all when necroses have already formed, the life-saving effect of accumulated large blood transfusions and of penicillin therapy, is not open to doubt. In the case of the marrow damages occurring in the course of Salvarsan treatment, penicillin results in a stimulation of hemopoiesis, which, however, only takes place when great quantities, such as are indicated in antiluetic treatment, are administered.

In chronic panmyelopathies good results were obtained through the administration of pyridoxine, folic acid and choline (as infusion in  $2^0/_{00}$  solution) with small foreign blood quantities (10–20 cm³ daily intra muscularly). When anemia was particularly in the foreground (aplastic anemia in the narrower sense), erythropoiesis was successfully stimulated by biotin.

Finally attention was called to the fact that an increase of leucocyte levels can be obtained by small doses of N-mustard gas (1 mg daily over 3-4 days), especially in connection with the use of semihydrolysates in acid solution.