

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN, ERICH MEYER, A. SCHITTENHELM
BERLIN GÖTTINGEN KIEL

Sonderabdruck aus dem 21. Band

Richard Seyderhelm
Die Pathogenese der perniziösen Anämie



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

ISBN 978-3-642-47295-4
DOI 10.1007/978-3-642-47732-4

ISBN 978-3-642-47732-4 (eBook)

Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.

Inhalt des 21. Bandes.

IV u. 610 S. gr. 8°. Preis M. 189,—; in Halbleder geb. M. 261,—.

- | | |
|--|--|
| 25 Jahre Röntgenstrahlenforschung. Von Dr. med. et phil. Edgar Wöhlisch. (Mit 21 Abbildungen.) | Über den gegenwärtigen Stand der Erforschung der multiplen Sklerose. Von Professor Dr. Gabriel Steiner. |
| Die Migräne. Von Professor Dr. Friedrich Schultze. | Die Pathogenese der perniziösen Anämie. Von Privatdozent Dr. Richard Seyderhelm. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Über die Verwendbarkeit inländischer Klimata an Stelle einiger Auslandsklimate. Von Dr. M. van Oordt. (Mit 10 Abbildungen.) | Die Behandlung der kruppösen Pneumonie mit Chinin und Chininderivaten. Von Dr. C. E. Cahn-Bronner. (Mit 2 Abbildungen.) |
| Die Abdominaltuberkulose des Kindes. Von Privatdozent Dr. Armando Frank. (Mit 10 Abbildungen.) | Das endokrine System bei Neuro-, insbesondere bei Myoneuropathien. Von Professor Dr. Hans Curschmann. |
| Die Polyzythämie. Von Privatdozent Dr. Felix Gaisböck. (Mit 1 Abbildung.) | Allgemeine klinische Konstitutionslehre. Von Professor Dr. L. Borchardt. |
- Autoren-, Sach- und Generalverzeichnis.
-

Inhalt des 20. Bandes.

IV u. 751 S. gr. 8°. Preis M. 210,—; in Halbleder geb. M. 258,—.

- | | |
|--|---|
| Die klinische Bedeutung der Herzgröße und des Blutdrucks. Von Professor Dr. Richard Geigel. | Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsanpräparaten. Von Prof. Dr. Wilhelm Gennerich. |
| Die Lymphozytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch-klinische Bedeutung. Von Dr. S. Bergel. (Mit 36 Abbildungen.) | Die experimentelle Masernübertragung. Von Dr. Heinz Zeiss. |
| Die pharmakologische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Von Dr. E. Friedberg. | Die Pockenepidemie 1918/19 in Dresden. Von Dr. Th. Arndt. (Mit 3 Abbildungen.) |
| Die Pathogenese des Uleus pepticum ventriculi et duodeni. Von Dr. Arthur Ladwig. | Die Pachymeningitis haemorrhagica interna im Kindesalter. Von Dr. Oscar Rosenberg. (Mit 24 Abbildungen.) |
| Pathogenese des Icterus. Von Dr. Georg Lepelne. | Die diagnostische und therapeutische Verwendung der Zucker. Von Dr. Paul Wolff. |
| Die Bedeutung der Fermente für physiologische und pathologische Vorgänge im Tierkörper. Von Dr. Hans Guggenheimer. | Autoren-, Sach- und Generalregister. |
-

Inhalt des 19. Bandes.

IV u. 833 S. g. 8°. Preis broschiert M. 168,—.

- | | |
|--|---|
| Über neuere druckentlastende Operationen des Gehirnes nebst Bemerkungen über Ventrikelkrankungen desselben. Von Professor Dr. G. Anton. | Die hämatogenen Nierenkrankheiten. Von Professor Dr. Walter Frey. (Mit 5 Abbildungen.) |
| Über Skorbut. Von Dr. Victor Salle und Oberarzt Dr. Max Rosenberg. (Mit 6 Kurven und 14 Abbildungen.) | Chronische Bronchitis, Bronchialasthma und Bronchotetanie. Von Dr. Richard Lederer. |
| Die Filmmerrhythmie. Von Dr. M. Semerau. (Mit 58 Abbildungen.) | Zur Systematik und Klinik epileptiformer Krampfkrankheiten im Kindesalter. Von Oberarzt Dr. Josef Husler. (Mit 1 Abbildung.) |
| Der Herzalterations. Von Privatdozent Dr. Bruno Kisch. (Mit 17 Abbildungen.) | Das vegetative Nervensystem und seine klinische Bedeutung. Von Dr. med. Rudolf Pophal. (Mit 1 Abbildung.) |
| Die Entstehung der Herzhypertrophie. Von Dr. V. Frhr. v. Weizsäcker. | Autoren-, Sach- und Generalregister. |
-

Inhalt des 18. Bandes.

IV u. 631 S. gr. 8°. Preis broschiert M. 76,—.

- | | |
|---|---|
| Die Behandlung der Pleuritis, des Pleuraexsudates und des Pleuraempyems. Von Professor Dr. A. Bacmeister. (Mit 4 Abbildungen.) | Organotherapie. Von Professor Dr. L. Borchardt. |
| Die Amöbiasis beim Menschen. Von Professor Dr. Walther Fischer. | Über praktische und theoretische Ergebnisse aus den Erfahrungen an Hirnschußverletzten. Von Professor Dr. Kurt Goldstein und Dr. Frieda Reichmann. (Mit 15 Abbildungen.) |
| Enuresis. Von Professor Dr. J. Zappert. | Die chronischen Gelenkerkrankungen des Kindesalters. Von Dr. Ernst Rhonheimer. (Mit 3 Abbildungen.) |
| Die Ödemkrankheit. Von Privatdozent Dr. Max Bürger. (Mit 10 Abbildungen.) | Autoren-, Sach- und Generalregister. |
| Neuere Ergebnisse der Malariaforschung. Von Professor Dr. Heinrich Werner. | |
| Gonorrhöe im Kindesalter. Von Dr. Ernst Welde. | |

Inhalt der früheren Bände siehe 3. und 4. Umschlagseite.

VII. Die Pathogenese der perniziösen Anämie.

Von

Richard Seyderhelm - Göttingen.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	366
I. Die Bothriocephalus-Anämie	368
a) 1. Frühere Untersuchungen	368
2. Hämolytische Substanzen im Bothriocephalus	371
b) Eigene Bothriocephalus-Untersuchungen	373
Das Bothriocephalin	373
II. Über andere Parasiten-Blutgifte (Gastrophilus-Larven, Tänien, Askariden usw.)	376
a) Das Östrin	376
b) Blutgifte aus Tänien	378
c) Askariden-Blutgifte	380
III. Die kryptogenetische perniziöse Anämie (Die Biermersche Anämie)	382
a) „Lipoide“ als mutmaßliche Ursache	383
b) Eigene Untersuchungen. Bakterielle „Perniziosa-Gifte“ im Darm	384
c) „Perniziosa-Gifte“ in den mesenterialen Lymphdrüsen	390
d) Kolon-Ausschaltung bei perniziöser Anämie	391
e) Die Achylia gastrica	396
f) Die Rolle der Darmwand in der Pathogenese der Biermerschen Anämie.	400
g) Die Remissionen	405
h) Klinische Intoxikations-Symptome	406
IV. Perniziöse Anämie durch „bekannte Ursachen“ (Karzinom, Lues, Gravidität, Puerperium)	409
a) Karzinom und perniziöse Anämie	409
b) Perniziöse Anämie durch Lues, Gravidität, Puerperium	410
V. Die Sprue	412
Epikrise	413

Literatur.

- Andree, H., Klinischer Beitrag zur Frage der schweren Anämien. Inaug. Diss. Göttingen 1912 (Literatur!).
- Aronade, Askariden-Gifte. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. 31.
- Aschoff, Bem. zu Schläpfer, „Histologie des Darmes bei perniziöser Anämie“. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**. 417.
- Askanazy, S., Über Bothriocephalus-Anämie usw. Zeitschr. f. klin. Med. **27**. 1895. 472.
- Baelz, (Askariden-Gifte) zit. nach Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. 1904. 307.
- Bard, De l'hématolyse dans l. liqu. hémorrh. d'orig. cancér. Semaine méd. 1901. Nr. 25.
- Bedson, S. Philipps, Lésions des organes à sécrétion interne dans l'Intoxication vermineuse. Ann. de l'inst. Pasteur. **27**. 1913. 682.
- Becker, (Trichocephalus dispar) zit. nach Naegeli.
- (Taenia) Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 35.
- G. Om blodbilden hos botriocephalusbärare. Akad. afhandl. Helsingfor s1915. (Zit. nach Schauaman.)
- Bernabo, (Cestoden) zit. nach Guerrini.
- Biermer, 42. Naturf.-Vers. Dresden 1858; 1868. Korrespl. f. Schweiz. Ärzte 1872. Nr. 1. 14.
- Blanchard, (Cestoden) Arch. de parasitol. T. X. 1905. Nr. 1.
- Bloch, E., Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903.
- Über hämolytische Lipoidssubstanzen des menschlichen Darminhaltes. Biochem. Zeitschr. **9**. 1908. 498.
- Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 29.
- Boycott, Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 10. 1905. Nr. IV.
- Brit. med. Journ. 9. Nov. 1907. Ref. Fol. Haem. 1908. 764.
- (Cestoden-Gifte.) Brit. med. Journ. 1910. 5. Nov. (Gegen Ölsäuretheorie.)
- Brian, (Cestoden-Gifte.) Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912.
- Bussano, Gerardo, (Cestoden.) La Clin. Vet. **33**. zit. nach Maly, **40**. 1911.
- Cabot, R. C., Med. rec. 1904. 980. zit. nach O. Schauaman.
- Diseases of the Blood, in Oslers and Mc Craes, „A System of medicine“. London 1908.
- Cao, (Cestoden-Gifte.) Riform. med. III und IV. 1901.
- Cederberg, (Perniziöse Anämie-Anaphylaxie.) Berl. klin. Wochenschr. 1914. 585.
- Cobet, R. und Morawitz, P., Über Atrophie der Zungenschleimhaut und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie und zum Magenkarzinom. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. **6**. 1920. 244.
- Decastello, v., Splenektomie bei perniziöser Anämie. Ges. d. Ärzte in Wien 30. V. 1913.
- Dehio, Über schwere anämische Zustände. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1892.
- Demme, (Askariden-Gifte.) Berl. klin. Wochenschr. 1883. Heft 16.
- Dirksen, E., Über schwere Anämien durch Taenia solium. Dtsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 39.
- Dold, Hermann, Über die Sprue. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**. 1917 u. **23**. 1919.
- Desgl. Med. Record New York 1917. Febr. 3.
- — China med. Journ., 1917. Sept. 1918 Januar und März.
- Ehrlich, P. und Lazarus, Die progressive perniziöse Anämie in Nothnagels spez. Pathol. u. Therap. **8**. 85.
- Eichhorst, Die progressive perniziöse Anämie. Leipzig 1878.
- Über perniziöse Anämie. Leipzig 1898.
- Eisenlohr, Blut und Knochenmark bei progressiver perniziöser Anämie und bei Magenkarzinom. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **20**. 1877.
- Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anämie und Rückenmarkserkrankung. Dtsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 49, S. 1105.
- Eppinger, H., Zur Pathologie der Milzfunktion. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33.34.62.
- und Ranzi, E., Über Splenektomie bei Blutkrankheiten. Grenzgebiete. **27**.
- — Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- Ewald, A. und Friedberger, E., Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. **39**. 1913. 1293 u. 1440. (Gegen Hämolsine.)
- Faber, K., Achylia gastrica mit Anämie. Med. Klinik 1909. Nr. 35.

- Faber, K., Anämische Zustände bei der chronischen Achylia gastrica. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 21.
- und C. E. Bloch, Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstraktus bei der perniziösen Anämie und über die sogenannte Darmatrophie. Zeitschr. f. klin. Med. 40, (1900) 98.
- Faust, E. St., Über experimentelle Anämien. Münch. med. Wochenschr. 1909.
- und Tallquist, Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 57. 1907.
- und Schmincke, Über chronische Ölsäurevergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. Bd. 1908.
- Flury, F., Zur Chemie und Toxikologie der Askariden. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 67. 275.
- Friedemann, U., Über die hämotoxischen Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg. 69. 1909. 105.
- Friedenwald, J. and Morrison, T. H., Gastrointestinal disturbances in pernicious anaemia. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919. 10. Aug. (Zit. nach Schauman.)
- Friedeldy, (Taenia.) Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 43. 1896.
- Gerhardt, D., Die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910.
- Gomeß, (Askariden.) Lancet 1907. 5.
- Grafe, E., Zur Kenntnis des Gesamtstoffwechsels bei schweren chronischen Anämien des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 118.
- Grawitz, Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 24.
- Neuere Erfahrungen über die Therapie der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 30 u. 31.
- Über tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 25 u. 26.
- Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progressiven perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 32 u. 33.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1911.
- (Historisches!) Berl. hämat. Ges. 1911.
- Guerrini, G., (Cestoden.) Zentralbl. f. Bakteriol. usw. Abt. I. Orig. 57. Heft 6. 1911. 548.
- Gusserow, Arch. f. Gynäkol. 1871. II. (Puerperium, Gravidität.)
- Handrick, E., Beeinflussung der Resistenz der roten Blutkörperchen durch hämatoxische Substanzen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912. 107. 312.
- Hansemann, Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progressiven perniziösen Anämie. Diskussion. Verhandl. d. Hufelandschen Ges. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 32.
- Heinrichsdorff, Über die Beziehung der perniziösen Anämie zum Karzinom. Fol. haematol., Orig. 1912. XIV.
- Herzberg, S., Über Magenveränderungen bei perniziöser Anämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Bakteriol. 204. 1911.
- Herzog, Fr., Zur Kenntnis der Bothriocephalusanämie. Münch. med. Wochenschr. 1920. 1383.
- Heß und Müller, Über den Abbruch der Blutzerstörung bei der Pyrodinanämie. Berl. klin. Wochenschr. 1913 u. 1914.
- Hesse, (Augenhintergrund.) Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 32.
- Hirschfeld, H., Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berl. klin. Wochenschr. 39. 1902. 701.
- Über schwere Anämien ohne Regeneration des Knochenmarks. Berl. klin. Wochenschr. 43. 1906. 545.
- Über die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 87. 1919. 165.
- Jammes et Mandoul, (Cestoden.) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 38. 1914.
- Kuelbs, F., Über die hämolytische Wirkung von Stuhlfiltraten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 55. 1906. 73.
- Korschun-Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organ-Extrakten, Berl. klin. Wochenschr. 39. 1902. 870.
- Krehl, L., Pathologische Physiologie. 9. Aufl. 1918.

- Kullmann, Über Hämolyse durch Karzinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 8 u. Zeitschr. f. klin. Med. **53**. 293.
- Le Dantec, (Cestoden.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. I. 1905. 151.
- Leichtenstern, (Askariden-Gifte.) Zit. nach Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. 1904. 307.
- Levaditi, Seifenhämolyse usw. Ann. de l'inst. Pasteur **17**. 1903. 187.
- Lichty, J. A., The early or premonitory symptoms of pernicious Anaemia. Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. 26. Juni.
- Lipschitz, W., Der Zusammenhang von Zellatmung und Giftwirkungen. Med. Klinik. 1920. Nr. 49.
- Mechanismus der Giftwirkung aromatischer Nitroverbindungen. Habil.-Schrift. 1920.
- Litten und Mich aelis, Zur Theorie der perniziösen Anämie. Fortschr. d. Med. 1904. Nr. 36.
- Lynch, Vers. intestinaux. Traité des maladies de l'enfance. Paris 1904.
- Magnus-Alsleben, (Autointoxikation.) Hofmeister-Beiträge. **6**. 1905. 503.
- Martius, Fr., Pathogenese innerer Krankheiten. Leipzig u. Wien 1899.
- Achylia gastrica, ihre Ursachen und ihre Folgen. Leipzig 1897.
- Konstitution und Vererbung. Berlin 1914.
- Med. Klinik. 1916. Nr. 18. (Konst. Krankh.)
- Achylia gastrica und perniziöse Anämie. Med. Klinik. 1918. Nr. 18.
- Marxer, (Gastrophilus-Larven.) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919.
- Mc. Phedran, William Fletcher, (Gegen Ölsäurehypothese.) Journ. of exp. med. **18**. 1913. 527. Ref. nach Zentralbl. f. inn. Med. **8**. 577.
- Messineo und Calamida, (Cestoden.) Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **30**. 1901. 346.
- Meulengracht, E., 5 Fälle von perniziöser Anämie in derselben Familie. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920. 1332.
- Mingazzini, (Cestoden.) Zit. nach Guerrini.
- Moosbrugger, (Trichocephalus dispar.) Zit. nach Naegeli.
- Morawitz, P., Blut und Blutkrankheiten, in Handb. d. inn. Med. hrsg. v. L. Mohr u. R. Staehelin. IV. Bd. Berlin 1912.
- Mosse und Rothmann, Über Pyrodinvergiftung bei Hunden. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. 134.
- Meyer, Erich, Die perniziöse Anämie in Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1910.
- Mosse, M., Zur Lehre von der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 26. (Histologie.)
- Müller, Fr., (Lues und perniziöse Anämie.) Charité-Ann. 1889. Jahrg. XIV.
- Müller, H., Die progressive perniziöse Anämie. Zürich 1877.
- Naegeli, O., (Frühfälle!) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**. 1917. 121.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1919. (Literatur!)
- Zur Übernahme der Redaktion der Fol. haematol., Orig. **24**. 1.
- Nonne, Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr. **25**. 1893. 421. (Rückenmark.)
- Noorden, C. v. — Schmidt, Klinik der Darmkrankheiten, 1921.
- Einfluß des Hungers und der Unterernährung auf das Blut. Handb. d. Pathol. d. Stoffw. II. Aufl., 1906. 509.
- und v. Jagie, Die Bleichsucht. Wien und Leipzig 1912.
- Klinische und mikroskopische Demonstration eines Falles von Bothriocephalus latius. (Diskussion.) Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 38.
- Pappenheim, A., Definition, hämatologisches Blutbild und pathognostisch-differentialdiagnostisches Blutbild der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1911. 1375.
- Unsere derzeitigen Vorstellungen vom Wesen, Ursachen und Zustandekommen der perniziösen Anämie. (Ein zusammenfassender Überblick.) Fol. haematol. Orig., **23**. 1919. 149.
- Die perniziöse progressive Anämie in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. 1920.
- Paulian, Em., Die Toxine der Darmwürmer. (Spitalul. Nr. 15/16, 1914.) Ref. Biol. Zentralbl. Abt. I. N. F. Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik. **18**. 1916/17.
- Pomella, C., Lesions provoquées par les ténio-toxines chez le cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **445**. 1912. 73.
- Queckenstädt, Die perniziöse Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 19.
- Rachmanow, (Cestoden.) Ann. de l'inst. Pasteur. **28**. 181.
- Reekzeh, P., Über perniziöse Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 29 u. 30.

- Reyher, G., Beiträge zur Ätiologie und Heilbarkeit der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1886. **39**. 31.
- Rosenquist, E., Über den Eiweißstoffwechsel bei der perniziösen Anämie, mit spezieller Berücksichtigung der Bothriocephalus-Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. **49**.
- Rossi, (Taenia.) Med. ital. **52**. 1913. 696.
- Runeberg, Tageblatt der 59. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Berlin 1886.
- Bothriocephalus latus und perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **41**. 1887. 304.
- Zur Kenntnis der sog. perniziösen progressiven Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **28**. 499.
- Sandler, Aron, (Trichocephalus.) Dtsch. med. Wochenschr. 1905. 95.
- Schäfer, P., Weitere Untersuchungen zur Kenntnis hämolytischer Organextrakte. Biochem. Zeitschr. **35**. 1911. 445.
- Schapiro, H., Heilung der Biermerschen perniziösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Zeitschr. f. klin. Med. **13**. 1888. 416.
- Schauman, Ossian, Perniziöse Anämie, Konstitution und innere Sekretion. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **6**. 1920. 258—288.
- und Levander, Y., Salzsäuremangel und perniziöse Anämie. Finska Läkaresällskapets. Handlingar. **59**. 1917. Schwedisch mit deutschem Referat (nach Schauman).
- Verhandl. d. dtsch. 27. Congr. f. inn. Med.
- Welche Rolle spielt das konstitutionelle Moment in der Pathogenese der Bothriocephalus-anämie? Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 26.
- Über Initialsymptome und Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 26. 1228. Schwedisch in Finska Läkaresällskapets. Handlingar. **53**. 1911.
- Über das familiäre Auftreten der perniziösen Anämie. Finska Läkaresällskapets. Handlingar. **60**. 1918.
- Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalusanämie. Berlin 1894.
- Die perniziöse Anämie im Lichte der modernen Gifthypothese. Volksmanns Samml. klin. Vortr. Leipzig 1900.
- und Grönberg, J., Übt der breite Bandwurm irgend einen Einfluß auf die Magensaftsekretion aus? Hygiea. 1904. (Schwedisch.) (Zit. nach Schauman.)
- und Tallquist, T. W., Über die Blutkörperchen auflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms. Dtsch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 20.
- Schilling-Torgau in Menses Handb. d. Tropenkrankh., Die Sprue. **2**. 124.
- Hannover in Kraus-Brugsch, Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. **2**. (Die Sprue.)
- Schimmelpfennig, (Askariden.) zit. nach Weinberg.
- Schläpfer, Beiträge zur Histologie des Darmes bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. Heft 5—6.
- Schreiber, (Taenia.) Inaug.-Diss. Zürich 1908, zit. nach Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnose.
- Schröder, Über Folgezustände der Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 37.
- Seyderhelm, K. R. und Seyderhelm, R., Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1914. Nr. 34.
- — Wesen, Ursache und Therapie der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. wiss. Tierheilk. **41**. 1914.
- — Die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914.
- Seyderhelm, R., Über die perniziöse Anämie der Pferde. Beitr. z. vergl. Pathol. d. Blutkrankh. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. **58**. 285—318.
- XVII. Tagung der deutschen Pathologischen Gesellschaft 1914.
- Über die Eigenschaften und Wirkungen des Östrins und seine Beziehung zur perniziösen Anämie der Pferde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **82**. 253.
- Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 126.
- Sievers, Till kändedomen om förekomsten of intestinalparasiter hos manniskan i Finland. Finska Läkaresällskapets. Handlingar. **48**. 1906. Nr. 1. (Zit. nach Tallquist.)
- Steyskal, v. K., Wien. klin. Wochenschr. 1909. 661.
- Stockton, Ch. G., Pernicious anaemia and its relation to gastric digestion. Americ. med. assoc. Med. rec. 1904. 11. Juni. 980.
- Stoerk, E. und Horak, O., Zur Klinik des Lymphatismus. Wien 1913.

- Strauß, H., Untersuchungen über die Resorption und den Stoffwechsel bei Apepsia gastrica mit besonderer Berücksichtigung der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. **41**. 1900. 280.
- Zur Frage der Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Magendarmkanal. Berl. klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 34 u. 35.
- Blutkrankheiten in v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin. 1906. **1**. 881. 1907. **2**.
- Stroh-Augsburg, (Pferde-Tänien-Anämie.) Münch. tierärztl. Wochenschr. 1917. Nr. 47—52.
- Tallquist, T. W., Zur Pathogenese der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Bothriocephalus-Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. **61**. 1907 (Literatur).
- Über experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900.
- Theodor, (Trichocephalus.) Arch. f. Kinderheilk. **28**. 1900 (zit. nach Naegeli).
- Thienén, G. J. van, Über die perniziöse Anämie als eine selbständige Krankheit usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**. 1920. 113.
- Türk, W., Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien und Leipzig 1912.
- Voß, v., Anatomische und experimentelle Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**. 489.
- Warfvinge, Om arsenik som läkeinedel mot pernicios progressiv anämi. Hygiea 1900. Nr. 1 u. 3 (zit. nach Tallquist).
- Weinberg, (Askariden-Gifte.) Bull. de l'inst. Pasteur. 1912. 1021.
- Fr., Achylia gastrica und perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. 1918. 449.
- Whipple, (Askariden-Gifte.) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. **44**. 1909. 145.

Nicht etwa, weil über die perniziöse Anämie des Menschen im Rahmen dieser „Ergebnisse“ eine gesonderte Bearbeitung bisher ausstand, auch nicht weil es gerade über diese heute mehr als je das ärztliche Interesse fesselnde Krankheit an modernen, umfassenden Monographien fehlte, soll im folgenden die Frage nach dem Wesen der perniziösen Anämie aufgerollt werden. Die umfassenden Schilderungen dieser Krankheit von berufenster Feder — jene von Naegeli in seinem Lehrbuch der Blutkrankheiten, von Morawitz im „Mohr-Staehelin“ und von Pappenheim im „Kraus-Brugsch“ — bieten nicht nur eine lückenlose Darstellung des klinischen Bildes dieser Anämie, sie nehmen auch eingehend — jede in ihrer Art — Stellung zu den mannigfachen, heute noch offen stehenden Fragen und Problemen dieser Krankheit. Aber diese Stellungnahme ist naturgemäß — und darin kommt nur unsere lückenhafte Kenntnis der eigentlichen Ursache dieser Krankheit zum Ausdruck — von Autor zu Autor verschieden. Prinzipielle Gegensätze der Anschauungen zeigen sich hier, Gegensätze, die vor allem in der fast unübersehbar gewordenen Fülle der Einzelarbeiten der letzten Jahrzehnte ihren Niederschlag gefunden haben.

Weder die exakteste klinische Beobachtung noch auch die gründlichste hämatologische und pathologisch-anatomische Erforschung dieser Krankheit vermochten bisher zur sicheren Erkenntnis der eigentlichen Ursache zu führen.

Trotz aller Verfeinerung der Färbetechnik, trotz der extremen Differenzierung der einzelnen Blutzellenbilder ist heute die Erforschung der Blutkrankheiten mit unbekannter Ursache — ich darf wohl sagen — auf einem toten Punkt angelangt. Klinische Beobachtungen, Beschreibung, theoretische Überlegung und Analogieschluß haben zwar die Diagnostik in ungeahnter Weise verfeinert; für das eigentliche Wesen und die Ursachen der einzelnen Blutkrankheiten jedoch haben sie nur zu wohlbegründet scheinenden Theorien, aber eben doch zu

ganz verschiedenen, von einander abweichenden Theorien geführt. Wir müssen Naegeli vollkommen beistimmen, wenn er erst kürzlich schrieb: „Mit rein morphologischen Gesichtspunkten ist auf diesem Gebiete meines Erachtens vorläufig nicht weiter zu kommen“ und „die rein klinische Beschreibung der Blutbilder bei den verschiedenen Krankheiten scheint mir weitgehend erschöpft und die diagnostische Periode der Blutforschung nahe ihrem Ende“. Einblick zu gewinnen in den Gang des biologisch-funktionellen Geschehens muß neue Forschung vermitteln. Nicht nur Fragen über innersekretorische Beziehungen von Blutkrankheiten und nicht nur Probleme der Konstitutionslehre müssen berücksichtigt werden. In noch weitgehendem Maße als bisher muß das experimentelle Studium blutpathologischen Geschehens in Tierversuchen mit herangezogen werden. Nur biologisches Experimentieren unter Benutzung aller chemischen und physikalischen Methoden kann hier neue Fortschritte für die Kenntnis der einzelnen Blutkrankheiten zeitigen. Weitgehendste Kritik wird auch hier nicht die Entwicklung hemmen, sondern beschleunigen. Liegt doch gerade in der Anwendung und Deutung des Tierexperimentes eine gewisse Gefahr für Fehlschlüsse, weil gerade hier falsche Fragestellung und falscher Analogieschluß Rückschritt statt Fortschritt bedeuten können.

Wenn nun im folgenden erneut das Problem der Pathogenese der perniziösen Anämie behandelt werden soll, so möge diese Darstellung nicht, wie schon anfangs erwähnt, eine lückenlose, beschreibende Schilderung von Einzeltatsachen bringen, auch nicht zu den bereits bestehenden Theorien über die Ätiologie eine solche, prinzipiell neue hinzufügen. Es soll vielmehr der Versuch gemacht werden, die bisher bekannten Tatsachen von einem neuen, kritischen Gesichtspunkt aus zu betrachten, wobei eigene langjährige, experimentelle Untersuchungen und hierbei gewonnene eigene Auffassung freilich mehr in den Vordergrund treten müssen, als es einer rein objektiven Darstellung des Stoffes entspräche. Dabei wird sich zeigen, daß heute noch ganz divergente Theorien über die strittige Pathogenese der perniziösen Anämie sich durch neue Fragestellung ungezwungen vielleicht zu einer einheitlichen Auffassung vereinigen lassen.

Es besteht heute kein Zweifel mehr darüber, daß jene schwere Anämie, die sich bei einem wenn auch nur geringen Teil der den Bothriozephalus beherbergenden Menschen entwickelt, kausal durch diesen Parasiten bedingt ist und in allen Einzelheiten ihres klinischen Verhaltens der kryptogenetischen perniziösen Anämie gleicht. Diese Tatsache mußte die Forschung nach der Ursache der letzteren von vornherein in ganz bestimmte Bahnen lenken. Hier wie dort finden sich die gleichen typischen Veränderungen des Blutbildes, die gleichen subjektiven Symptome, die gleichen klinischen Befunde, eine bis in die feinsten Einzelheiten sich erstreckende Identität der pathologisch-anatomischen Verhältnisse, hier die Anwesenheit eines Darmparasiten, nach dessen Entfernung die Anämie ausheilt, dort völlige Unkenntnis der eigentlichen Ursache und unaufhaltsames Fortschreiten der Anämie bis zum Exitus. Von vornherein drängte sich die Vermutung auf, ob vielleicht, zwar wesensverschiedene, aber doch analog hämolytisch wirksame Gifte — im einen Falle eine toxische Substanz des Bothriozephalus, im anderen Fall eine zunächst unbekannt bleibende, analog anämisierende Substanz — zur Entwicklung der perniziösen Anämie führen. Diese Annahme war durchaus naheliegend und wurde zur führenden Arbeitshypothese für die wichtigsten Untersuchungen. So entstand die Fragestellung: Lassen

sich einerseits in der Leibessubstanz des *Bothriocephalus hämolytische* Substanzen auffinden, gelingt es vielleicht andererseits, auch im Körper des Menschen mit kryptogenetischer perniziöser Anämie derartige Hämolytika nachzuweisen?

Diese Fragestellung lag unzähligen experimentellen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte zugrunde. Und so plausibel sie schien, so lag in ihr doch eine a priori angenommene Voraussetzung eingeschlossen, daß nämlich jene mutmaßlichen toxischen Substanzen hämolytischer Natur sind, d. h. die Erythrozyten im Reagenzglasversuch auflösen. Man fraktionierte die Extrakte des *Bothriocephalus* einerseits, die verschiedensten Organe des an Biermerscher perniziöser Anämie Erkrankten andererseits und versetzte die einzelnen Fraktionen mit Erythrozyten-Aufschwemmungen. Trat Hämolyse ein, und war etwa diese Hämolyse stärker als beim normalen Organ, so schloß man hieraus auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der perniziösen Anämie. Diese Voraussetzung, daß die kausal wirksamen Stoffe Hämolyse in vitro erzeugen, schien zunächst selbstverständlich, war aber dennoch trügerisch und führte die experimentelle Erforschung der perniziösen Anämie für Jahrzehnte auf ein totes Geleise.

Im folgenden soll ganz kurz dieser Weg skizziert werden, der ausgehend von der Frage nach hämolytisch wirksamen Substanzen immer wieder von neuem zu unbefriedigenden Ergebnissen führte. Und im Anschluß daran soll unter kurzer Schilderung der eigenen Untersuchungen des Verfassers dargelegt werden, daß die ursprüngliche Annahme, daß sowohl im *Bothriocephalus*, als auch bei der Biermerschen perniziösen Anämie, ganz analog wirksame Blutgifte eine kausale Rolle spielen müssen, zwar richtig ist, jene Voraussetzung aber, daß dies Hämolytika in vitro seien, nicht zutrifft, daß vielmehr hier wie da toxische Substanzen wirksam sind, die an und für sich die Erythrozyten im Reagenzglas völlig intakt lassen und erst im Organismus selbst als Blut- und Knochenmarksgifte in Funktion treten.

I. Die *Bothriocephalus*-Anämie.

a) 1. Frühere Untersuchungen.

Entsprechend der geographischen Verbreitung der *Bothriocephalus*-Anämie in den skandinavischen Ländern waren es vor allem nordische Forscher, denen wir ein exaktes Studium dieser Form der perniziösen Anämie verdanken. Neben zahlreichen Einzelabhandlungen (J. W. Runeberg, H. Müller, Rosenquist u. a.) waren es vor allem O. Schauman und T. W. Tallquist, die in wertvollen Monographien und Einzelarbeiten ein zusammenfassendes Bild dieser Krankheit entworfen haben. Vor allem durch die auf einem besonders großen Material basierenden Untersuchungen O. Schaumans ist die Identität dieser Anämie mit der Biermerschen perniziösen Anämie über allen Zweifel erhoben worden (Reiher, Schauman, Tallquist, Schapiro, Askanazy, Naegeli, Gerhardt, Lazarus). An dieser heute feststehenden Tatsache änderten auch neuere Einwände von prinzipiellen Gegnern der Gift-hypothese (E. Bloch, Warfvinge) nichts. Der ursprüngliche Widerstand, dem die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen perniziöser Anämie

und Anwesenheit des *Bothriocephalus* begegnete, war nicht gering und wohl auch heute noch verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, wie ganz außerordentlich die Verbreitung des breiten Bandwurms in jenen Ländern ist, und auf wie wenige dieser *Bothriocephalus*-Träger eine *Bothriocephalus*-Anämie kommt. Weil wir auch bei der Biermerschen Anämie im weiteren Verlauf dieser Betrachtung auf ganz analoge Verhältnisse treffen und dort auf diese Verhältnisse bei der *Bothriocephalus*-Anämie vergleichend zurückgreifen wollen, seien einige Daten angeführt, die dies erläutern sollen.

In keinem anderen Land der Erde kommt der *Bothriocephalus latus* so allgemein vor wie in Finnland. Tallquist entnimmt in seiner Monographie (1907) einer größeren statistischen Arbeit von Sievers einige interessante Angaben hierüber. Aus ihnen geht hervor, daß die Frequenz des Wurmes in den am stärksten infizierten, mittleren und östlichen Landschaften 30–40% der gesamten Bevölkerungsziffer erreichen. Eine Durchschnittsziffer von 15–20% für das ganze Land kommt dem wirklichen Verhältnis wahrscheinlich ziemlich nahe. Im Vergleich hierzu ist die Zahl der Fälle von Anämie verschwindend klein. O. Schuman führt z. B. an, daß sich in der medizinischen Klinik in Helsingfors die Fälle von *Bothriocephalus*-Anämie in einem Zeitraum von 10 Jahren auf 1% des gesamten Krankenmaterials beliefen. Für die Zahl der *Bothriocephalus*wirte selbst stellt sich die Ziffer der Anämiefälle sicher auf höchstens einige wenige pro Mille. In der großen Menge der Fälle ist der Parasit völlig harmlos und abgesehen von leichteren Intestinalstörungen von vorübergehender Natur treten keinerlei Krankheitserscheinungen ernster Natur auf.

Diesen widerspruchsvollen Tatsachen zum Trotz gewann die Überzeugung vom kausalen Zusammenhang zwischen perniziöser Anämie und *Bothriocephalus* die Oberhand, nicht zum wenigsten durch die Erfahrung, daß tatsächlich in den allermeisten Fällen die Abtreibung des Parasiten auch eine rasche und völlige, d. h. dauernde Heilung der Anämie zur Folge hatte. Demgegenüber konnte die wenn auch seltenere Beobachtung, daß die Krankheit in Einzelfällen bereits so stark vorgeschritten war, so daß die Entfernung des Parasiten nicht zur Heilung führte, kein Gegenbeweis sein. Dies gilt auch von jener anderen namentlich von O. Schuman beobachteten Möglichkeit, daß sich im Anschluß an eine vorübergehende Heilung einer *Bothriocephalus*-Anämie (nach Abtreibung des Parasiten) eine Biermersche Anämie entwickelte, eine Tatsache, die für die Beurteilung der pathogenetischen Verhältnisse der Biermerschen Anämie in der weiteren Betrachtung später des näheren ausgeführt werden soll.

Dieses zahlenmäßige Mißverhältnis zwischen *Bothriocephalus*-Vorkommen und *Bothriocephalus*-Anämie gab Veranlassung zu den verschiedenartigsten Erklärungsversuchen. Weil sich auch für die Biermersche Anämie ein ganz analoges Problem aus der folgenden Betrachtung ergeben wird, soll in diesem Zusammenhang auf diese Deutungsversuche in aller Kürze eingegangen werden.

Abgesehen von der Auffassung Schapiros, des ersten Verfechters der Intoxikationstheorie, der eine Krankheit des Parasiten und dadurch bedingte abnorme Giftbildung supponierte, war vor allem die Theorie Dehios bemerkenswert, daß nämlich erst infolge des Todes des Parasiten und seiner kompletten oder partiellen Auflösung Giftstoffe frei werden und zur Resorption gelangen. Diese Annahme akzeptierte ursprünglich auch O. Schuman; er nahm zunächst an, daß unter Umständen eine Darminfektion auf den Wurm einwirken

und ihm toxische Eigenschaften verleihen könne. Also eine sekundäre Veränderung des an und für sich ungiftigen Parasiten — sei es durch Krankheit oder Tod oder partielle Autolyse desselben — sollte die Ursache sein, warum sich nur bei einem so verschwindend kleinen Teil der Bothriocephalusträger eine Anämie entwickelt. Daß man demgegenüber auch völlig intakte Parasitenexemplare bei Anämischen fand, konnte gegen ein solche Annahme verwertet werden. So kam z. B. Askanazy zu der Auffassung, daß zwar der Parasit dauernd hämolytische Substanzen abgibt, daß sich aber eine Anämie nur dann entwickle, wenn die Wurminfektion sehr lange Zeit bestehe. Erst die in langer Zeit sich kumulierende Einwirkung bedinge die Anämie. Dem hielt Tallquist die unwidersprechliche Tatsache gegenüber, „daß man oft älteren Personen begegnet, die nachweislich fast ihr ganzes Leben den Parasiten beherbergt haben, ohne daß eine Spur von Anämie bei ihnen zu beobachten gewesen ist“.

Keine dieser Vorstellungen konnte in Anbetracht der tatsächlichen Beobachtungen genügen, und so tauchte nun zur „Erklärung“ dieser rätselhaften Verhältnisse die Annahme eines nicht näher definierbaren Momentes auf: ein unbekannter Faktor, etwa klimatologische Einflüsse usw. (Litten, v. Noorden), sollten eine entscheidende Rolle spielen. Und dieses Suchen nach dem auslösenden, entscheidenden Faktor, warum im einen Falle sich die Anämie entwickelt, in tausend anderen hingegen nicht, führte jetzt zur Einführung des konstitutionellen Momentes in die Betrachtung der Ätiologie der Bothriocephalus-Anämie. Hier war es vor allem zunächst Schäumen, der unter Aufgabe seiner früheren Anschauung (s. oben) zu der Auffassung gelangte, daß „ohne eine besondere Konstitution des Organismus und insonderheit des Blutes und der blutbildenden Organe der breite Bandwurm keine Anämie hervorrufen könne“. Der mutmaßliche Giftstoff des Bothriocephalus werde zwar in allen Fällen resorbiert, aber nur dann, wenn beim Wirt des Schmarotzers die spezielle Konstitution vorhanden sei, könne das Blutgift in Wirkung treten. Tallquist, einst Mitarbeiter von Schäumen, bekämpfte seinerseits, auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen, diese Annahme Schäumans und kam, etwa im Sinne der oben erwähnten Ansicht Dehios zu der Schlußfolgerung, daß „erst durch eine stattgefundene Einschmelzung oder totale Auflösung der Proglottiden“ und die erst hierdurch bedingte Resorption der hämolysierenden Substanzen die Anämie zustande komme.

Zur Deutung dieser schwierigen Fragen wird also einerseits, wie in den obigen Hypothesen von Schapiro, Dehio und Tallquist die Variable im Bothriocephalus selbst, andererseits bei der Auffassung Schäumans im Organismus des Wirtes gesucht. Und bei dieser letzteren Hypothese wird die Annahme zugrunde gelegt, daß die Resorption der Giftstoffe in jedem Falle von Bothriocephalusparasitismus (auch ohne Anämie) dauernd stattfindet.

Daß daneben theoretisch noch eine weitere Möglichkeit a priori denkbar ist, nämlich die, daß die Giftstoffe in jedem Falle beim Bothriocephalusträger zwar gebildet, jedoch nur in einem geringen Teil der Fälle durch die Darmwand hindurch resorbiert werden und zur Anämie führen, diese Möglichkeit sei bereits in diesem Zusammenhang hier vorweggenommen: Diese Möglichkeit wird später bei der Besprechung der analogen Verhältnisse bei der Biermerschen perniziösen Anämie in den Vordergrund treten und im Zusammenhang mit der kritischen Beurteilung der eigenen Untersuchungsresultate zu beleuchten sein.

a) 2. Hämolytische Substanzen im Bothriocephalus.

Auf der Suche nach hämolytisch wirksamen Substanzen im Bothriocephalus fand zuerst Tallquist, daß sich durch geeignete Extraktion des Parasiten mit Alkohol und Äther eine fettähnliche, sog. lipoid Substanz gewinnen läßt. Er stellte fest, daß diese Substanz, oder besser gesagt Fraktion die roten Blutkörperchen aller Tierarten zur Auflösung brachte und erblickte aus diesem Grunde hierin das kausal toxische Moment der Bothriocephalusanämie. Daß diese hämolytischen Substanzen erst nach vollendeter Autolyse der Parasiten „frei werden“ und dann als solche auch in wässrigen Extrakten hämolytische Eigenschaft entfalten, glaubte er in dem oben erläuterten Sinne verwerten zu dürfen, daß eben nur im Falle eines autolytischen Zerfalles des Parasiten im Darmkanal des Menschen diese hämolytischen Substanzen resorbiert würden und zur perniziösen Anämie des Wirtes führten. In gemeinsamer Arbeit mit dem Pharmakologen E. St. Faust konnte er dann weiterhin zeigen, daß es sich hierbei um die Wirkung von Ölsäureverbindungen, insbesondere eines Ölsäurecholesterinesters handle. Und nun folgten sich eine größere Anzahl experimenteller Arbeiten, die darauf hinzielten, mittels dieser isolierten Ölsäureverbindungen und anderer in vitro analog hämolytisch wirkender, seifenartiger Verbindungen im Tierversuch experimentell das Bild der perniziösen Anämie zu erzeugen (Faust, Faust und Tallquist, Faust und Schmincke u. a.). In der Tat konnte sowohl bei peroraler als auch bei parenteraler Einverleibung ein gewisser Grad von Anämie bei den Versuchstieren (Hunde, Kaninchen) erzielt werden. Auffallend war dabei freilich, daß die mit Kochsalzlösung hergestellten Extrakte im ganzen viel schneller und leichter zu einer schweren Anämie geführt hatten, während jetzt mit den isolierten Lipoidsubstanzen nur unter Verwendung ganz großer Dosen eine nur geringgradige Anämie erzeugt werden konnte; ein Widerspruch, der in den theoretischen Überlegungen der betreffenden Autoren eine befriedigende Erklärung nicht gefunden hat. Hierauf wird später zurückzukommen sein.

Zahlreiche Nachuntersuchungen von anderer Seite bestätigten nicht die Annahme, daß es mit diesen aus dem Bothriocephalus dargestellten Lipoidsubstanzen gelingt, das Bild einer perniziösen Anämie zu erzielen. Es zeigte sich vielmehr, daß diese experimentellen Anämien die Symptome der sog. „sekundären“ Anämie aufweisen, nicht hingegen die charakteristischen Erscheinungen des perniziös-anämischen Symptomenkomplexes. Das eingehende Studium der Seifenhämolyse in den darauf folgenden Jahren verfeinerte unsere Kenntnisse über den Mechanismus dieser Hämolyseart sowohl in vitro als auch im Tierversuch. Vor allem die bald gefundene Tatsache, daß geringe Mengen von Eiweiß und anderen Stoffen (Cholesterin, Neutralfett und gewisse Lipide) in weitgehendstem Maße die Seifenhämolyse hemmen, ließ es erklärlich erscheinen, daß eine Anämisierung mit Seifen nur unter Verwendung extrem hoher Dosen möglich ist. Wir wissen heute, namentlich durch die Untersuchungen von Levaditi, Noguchi, Korschun-Morgenroth, Morgenroth-Schäfer, Friedemann, Schäfer u. a., daß sich aus fast allen tierischen Organen derartige lipoid Substanzen darstellen lassen. Vor allem der Nachweis, daß bestimmte Organe (Leber, Milz!) einen außerordentlich hohen Gehalt an derartigen seifenartigen Lipoidsubstanzen aufweisen, ließ es unwahrscheinlich werden, daß

durch abnorme Resorption von geringen Mengen Lipoidsubstanz das Bild der perniziösen Anämie zustande kommen soll. Heute steht fest, daß jegliche durch Seifeninjektionen erzeugte Anämie mit perniziöser Anämie nichts zu tun hat. Und ganz allgemein besteht jetzt die Überzeugung (Krehl, Morawitz, Naegeli), daß die von Faust und Tallquist begründete Lehre von der Rolle lipoidartiger Stoffe insbesondere der Ölsäure für die Pathogenese der Bothriocephalusanämie nicht zu Recht besteht.

Diese negative Kritik vermochte jedoch keine neue Erklärung zu bieten. Die so plausibel erscheinende Hypothese von der Giftwirkung drohte ins Wanken zu kommen. Und überblickt man die Literatur, so erscheint es nicht verwunderlich, daß einzelne Autoren daraufhin die Ursache der Bothriocephalusanämie in ihrem Schwergewicht wieder in den Organismus des Wurmwirtes verlegten; der Wurm wurde für sie nur ein „auslösendes Moment“ zur Manifestierung einer im Organismus selbst begründeten primären Insuffizienz. Und hier wurden wiederum jene Fälle herangezogen, die nach vorübergehender Ausheilung einer Bothriocephalusanämie an einer Biermerschen Anämie erkrankten (Schauman). Gerade diese Fälle sollten dafür sprechen, daß eine bestehende primäre Degeneration des Organismus bei der Entstehung dieser Krankheit eine hervorragende Rolle spielt.

Und nun waren wiederum der Kombination und Spekulation viele Wege geöffnet. Die Begriffe „primäre Degeneration“, „auslösendes Moment“ und die Bedeutung des „konstitutionellen Faktors“ beherrschten die weitere Diskussion, die sich jetzt fast ausschließlich auf klinische Beobachtungen stützte. Wurde sie auch von einer mehr als bisher gründlichen hämatologischen und histologischen Untersuchung bereichert, so war sie doch im ganzen zu weiterer Unkenntnis der primären Ursachen verurteilt. Und auch jetzt wiederum machte sich die Rückwirkung dieser Stellungnahme auf die Beurteilung der Ursache der Biermerschen perniziösen Anämie geltend. Hatte man anfangs die Lipoidtheorie der Bothriocephalusanämie auf die Verhältnisse bei der Biermerschen perniziösen Anämie zu projizieren versucht und auch hier an eine pathologische Lipoidvermehrung als kausales Moment gedacht, so wurden jetzt nach dem Fiasko der Lipoidtheorie beim Bothriocephalus auch hier bei der Biermerschen Anämie vermehrte Zweifel wach, ob ein lipoidartiges, hämolytisches Gift die Anämie bedingt.

An der Tatsache selbst freilich, daß es mit nativen Extrakten von Bothriocephalusleibessubstanz gelingt, im Tierversuch eine schwere Anämie zu erzielen, wurde seit den erfolgreichen Versuchen von Schapiro, Schauman sowie Schauman und Tallquist ernstlich nicht mehr gezweifelt. Bemerkenswert bleibt, wenn man die historische Entwicklung dieser Fragen überblickt, wie resigniert die weitere Forschung an dem eigentlichen Problem, welcher Art das wirksame Blutgift des Bothriocephalus ist, vorüberging. Der krasse Unterschied jener perniziösen Anämie, die man im Experiment durch Verabfolgung von nativer Bothriocephalussubstanz leicht erzeugte, gegenüber den geringfügigen Anämien, die man mit den Lipoidsubstanzen dieses Parasiten allein erzielte, war und blieb unverständlich und verlangte nach Aufklärung. Aber die Vorstellung, daß diese hämolytischen Substanzen auch eine hämolytische Wirksamkeit *in vitro* entfalten müßten, hemmte weiteren Fortschritt in dieser Richtung. Die experimentelle Anämieforschung warf sich

nun für ein Jahrzehnt fast ausschließlich auf das Studium der sog. Blutgiftanämien mit Giften aller Art von bekannter chemischer Konstitution. Dabei fand man die für die obigen Probleme höchst wichtig werdende Tatsache, daß es chemisch definierte Substanzen gibt, die die Erythrozyten zwar im Reagenzglasversuch intakt lassen, im Tierversuch, *in vivo* jedoch eine schwere Anämie bedingen, eine Anämie, die dem Bild der perniziösen Anämie zwar nicht gleichzusetzen ist, aber die weitgehendste Analogie mit ihr aufweist. Der Schluß, daß auch im *Bothriocephalus* vielleicht neben den kausal nebensächlichen, *in vitro* hämolytischen Lipoidsubstanzen ein echtes „Blutgift“ enthalten sei, daß *in vivo* anämisierend wirkt, ohne als solches die roten Blutkörperchen *in vitro* aufzulösen, lag nahe, wurde jedoch nicht gezogen. Daß ein solcher Schluß in der Tat berechtigt ist, ergab sich aus den Untersuchungsergebnissen des Verfassers, die hier kurz zusammengefaßt seien.

b) Eigene *Bothriocephalus*-Untersuchungen. Das *Bothriocephalin*.

Ihren Ausgang nahmen diese Untersuchungen über das *Bothriocephalus*gift von Arbeiten des Verfassers, die sich mit einem völlig analogen Problem auf tierpathologischem Gebiete befaßten, nämlich der Frage nach einem etwaigen Blutgift in den im Pferdemagen schmarotzenden sog. *Gastrophilus*larven. Mit den Extrakten dieser Larven, die das Entwicklungsstadium einer Pferdebremsenart (*Oestrus equi*) darstellen, war es dem Verfasser gelungen, in ausgedehnten Versuchen an einem Material von über 50 Versuchspferden eine schwere Anämie von perniziösaartigem Charakter zu erzeugen, und das Gift dieser Parasiten zu einer bei den Pferden *in natura* auftretenden, ebenfalls sog. perniziösen Anämie in kausale Beziehung zu bringen.

Diese Versuche, auf die an späterer Stelle zurückzukommen ist, ergaben zunächst das ganz analoge, widerspruchsvolle Resultat, daß es im Tierversuch mit den Extrakten, die durch Extraktion in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen waren, in ganz kurzer Zeit gelingt, eine schwere Anämie mit perniziösanämischem Blutbefund zu erzielen, daß dagegen die „Lipoidsubstanzen“ dieser Parasiten — ausgehend von entsprechend gleicher Menge von Trockensubstanz des Parasiten — keine wesentliche Anämie bewirken. Dieser Widerspruch, der auch bei den experimentellen *Bothriocephalus*arbeiten früherer Autoren, wenn auch weniger bewußt, zum Ausdruck gekommen war, bot zunächst der Deutung die gleichen Schwierigkeiten, wie sie sich in demselben Falle bei den experimentellen *Bothriocephalus*arbeiten eingestellt hatten. Er fand schließlich seine Aufklärung in der vom Verfasser gefundenen Tatsache, daß sich in den *Gastrophilus*larven neben den Lipoidsubstanzen, getrennt von diesen, ein tierisches Gift nachweisen ließ, das *in vitro* keine Hämolyse bewirkt, dagegen im Tierversuch, d. h. z. B. nach intravenöser Injektion neben seiner schweren allgemeintoxischen Wirkung die gleiche, schwere perniziöse Anämie erzeugt, wie sie auch durch die mit Kochsalzlösung dargestellten, nativen Parasitenextrakte hervorgerufen wurden. Damit schieden zunächst für das Beispiel der *Gastrophilus*larven die Lipoidsubstanzen, deren Seifennatur dargetan werden konnte, als ein ubiquitärer, irrelevanter Parasitenbestandteil aus, und ein Gift, das die roten Blutkörperchen *in vitro* völlig intakt läßt, über-

nahm die Rolle des die Anämie im Tierkörper auslösenden Momentes. Dieses bis dahin unbekanntes tierische Gift der Gastrophiluslarven wurde vom Verfasser als „Östrin“ bezeichnet¹⁾.

Die Anwendung dieser im Beispiel der Gastrophiluslarven gewonnenen Resultate auf die Verhältnisse beim Bothriocephalus ergab sich von selbst. Es lag nahe, festzustellen, ob auch hier beim Bothriocephalus die Verhältnisse ähnlich lagen. Nachdem es bei den Gastrophiluslarven gelungen war, in relativ einfacher Weise von den Lipoidsubstanzen ein eigentliches, anämisierendes tierisches Gift quantitativ zu trennen, mußte der Versuch gemacht werden, ob sich auch beim Bothriocephalus nach Entfernung der „Lipoide“ ein an und für sich hämolytisch unwirksames, aber im Tierversuch anämisierendes „Gift“ nachweisen ließe. Bei der Verarbeitung zahlreicher, von gesunden Menschen stammender Bothriocephalusexemplare gelang es in der Tat, eine in absolutem Alkohol unlösliche, in Wasser kolloidal lösliche Substanz, oder besser gesagt Fraktion, zu gewinnen, die im Reagenzglas die roten Blutkörperchen intakt läßt, sich für Versuchstiere — in erster Linie wurden Kaninchen verwendet — in spezifischer Weise toxisch erweist und im Tierkörper nach wiederholter Einverleibung zu einer schweren, tödlichen Anämie mit den Kriterien des perniziösen anämischen Blut- und Organbildes führt.

Die nähere Art der Darstellung dieser Fraktion soll hier übergangen werden²⁾. Im Prinzip beruht sie darauf, daß zunächst durch Extraktion der Parasiten mit 50%igem Alkohol Lipoidsubstanzen und Bothriocephalusgift zusammen extrahiert werden. Die Trennung der beiden letzteren Komponenten geschieht dann durch Fällung des Giftes in höheren Konzentrationen Alkohols, wobei die Lipoidsubstanzen gelöst bleiben. Der feine, weiße Niederschlag, der sich dabei oft erst im Verlauf von 24 Stunden absetzt, wird auf ein gehärtetes Filter gebracht, mit absolutem Alkohol gewaschen und dann durch Schütteln des Filters in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Dieses einfache Verfahren zur Trennung eines parasitären Blutgiftes von den gleichzeitig vorhandenen Lipoidsubstanzen bietet die analytische Grundlage zur Auffindung der nicht nur bei der Bothriocephalus-, sondern auch bei der kryptogenetischen Anämie bedeutungsvoll werdenden Tatsache, daß neben den hämolytischen Lipoidsubstanzen, die für die Entstehung der Anämie von untergeordneter Bedeutung sind, daneben zwar nicht hämolytische, aber anämisierende Gifte eine kausale Rolle spielen.

Mit den im Bothriocephalus auf diese Weise quantitativ vom eigentlichen Parasitengift getrennten, alkohollöslichen Lipoidsubstanzen gelang es nicht, eine Anämie hervorzurufen. Im Gegensatz hierzu genügte die Injektion minimalster Mengen (Milligramme) der durch Alkoholfällung erhaltenen Fraktion, um neben allgemeiner Giftwirkung eine weitgehende Veränderung des Blutbildes der Versuchstiere hervorzurufen. Besonders auffallend war stets die gleich zu Anfang einsetzende Ausschwemmung von zahlreichen Normoblasten in die Blutbahn, unter Umständen bis zu 24%₀ (berechnet auf die Zahl der weißen

¹⁾ Die jüngst von Marxer geäußerte Ansicht, daß es sich bei den Gastrophilus-Larven um die toxische Wirkung von artfremdem Eiweiß handle (Anaphylaxie), berücksichtigt nicht die Tatsache, daß die Darstellung des Östrins in eiweißfreiem Zustande gelungen ist. Es wird zu der Arbeit Marxer, a. a. O. Stellung genommen werden.

²⁾ Darüber siehe Dtsch. Arch. f. klin. Med. 126. 110ff.

Blutkörperchen), was unter Umständen 5000—6000 Normoblasten pro Kubikmillimeter bedeutete. Und unter diesen kernhaltigen Elementen fanden sich stets vereinzelt Megaloblasten. Diese Ausschwemmung von kernhaltigen Elementen geschah bereits im ersten Stadium im Anschluß an die ersten Injektionen, ohne daß es gleichzeitig zu einer bemerkenswerten Verminderung der roten Blutkörperchen gekommen wäre. Im Zusammenhang mit der gleichzeitig einsetzenden starken Leukozytenvermehrung, die stets den granulierten Teil derselben betraf, mutet diese Erscheinung, die regelmäßig beobachtet wurde, wie eine im Anschluß an die Injektion einsetzende toxische Knochenmarkszusammenziehung an. Erst nach wiederholten intravenösen Injektionen setzt nun eine deutliche Anämie ein, die sich mit dem erhöhten Färbeindex als hyperchrome Anämie erweist, und es bildet sich rasch eine deutliche Anisozytose der roten Blutkörperchen, durch zahlreiche Megalozyten ausgezeichnet. Bei zunehmender Anämie stellt sich dann weiter eine deutliche Verminderung der Leukozyten unter die Norm ein.

Mit einer aus der *Bothriocephalus*-Leibessubstanz dargestellten Fraktion, die an und für sich keine hämolytische Einwirkung auf die Erythrozyten im Reagenzglas wahrnehmen läßt, gelingt es also im Tierversuch durch intravenöse Injektionen eine hyperchrome Anämie mit den charakteristischen Veränderungen des perniziösen Blutbildes zu erzielen. Und auch die histologische Untersuchung der Organe ergibt eine Hämosiderose in der Leber und Milz, myeloide Zellinfiltrationen in den gleichen Organen und zahlreiche Megaloblasten in den Knochenmarksausstrichen. Bemerkenswert ist dabei ferner, daß fast immer im Anschluß an die Injektionen Hand in Hand mit der Verminderung der Erythrozyten eine allgemeine Giftwirkung hervortritt, die im Einzelversuch mit genügend hoher Dosis unter schweren Paresen und Atemlähmung zum Exitus führt.

Daß neben der oben erwähnten direkten Knochenmarksschädigung eine gesteigerte Hämolyse von Bedeutung für das Zustandekommen dieser experimentellen Anämie ist, geht sowohl aus der beobachteten Hämosiderose als auch aus dem Umstand einer gesteigerten Urobilinogen- sowie Urobilin-Ausscheidung hervor.

Aus diesen Versuchen wurde vom Verfasser der Schluß gezogen, daß es ein im *Bothriocephalus* enthaltenes tierisches Gift ist, das sowohl infolge seiner knochenmarksschädigenden als auch zu gesteigerter Hämolyse (in vivo!) führenden Wirkung die Ursache der perniziösen *Bothriocephalus*-Anämie des Menschen ist.

Dabei blieb zunächst die Frage nach der chemischen Natur dieses *Bothriocephalus*-giftes — als *Bothriocephalin* vom Verfasser bezeichnet — offen. Eine analoge, analytische Untersuchung wie über das Östrin konnte wegen der schweren Beschaffung größeren Materials nicht durchgeführt werden. Es wird wohl die Lösung dieser offenen Frage von nordischen Autoren zu erwarten bleiben.

Durch diese Untersuchungen über die Natur des anämisierenden Giftes des *Bothriocephalus* wurde zunächst jenes oben diskutierte Problem, warum es nur bei einigen wenigen *Bothriocephalus*-trägern zur schweren Anämie kommt, bei tausend anderen hingegen nicht, in keiner Weise berührt. Ob z. B. dieses *Bothriocephalin* erst durch autolytische Zerfallsprozesse des Parasiten frei

wird und nur in diesem Falle zur Resorption gelangt, bleibt zunächst nach wie vor theoretisch im Bereich der Möglichkeit. Ob dieses Gift aber nicht doch etwa dauernd vom Wurm ausgeschieden wird, muß demgegenüber ebenfalls rein theoretisch in Erwägung gezogen werden. Die in zahlreichen Untersuchungen daraufhin vom Verfasser beobachteten lebenden *Gastrophilus*larven lassen diese Annahme nicht ausgeschlossen erscheinen. Diese Parasiten produzieren — in Kochsalzlösung oder Wasser suspendiert — dauernd Östrin. Und angenommen, eine analoge *Bothriocephalin*produktion fände auch dauernd in den Dünndarm des Parasitenwirtes hinein statt, so wären dann wiederum zwei ganz verschiedene Möglichkeiten denkbar: Entweder es findet die Resorption des Giftes in jedem Falle statt, ohne daß — dank der normalerweise in Funktion tretenden Abwehrmaßregeln des Organismus (Entgiftung) — eine Erkrankung eintritt, während einige wenige hingegen diese Entgiftung nicht durchführen können. Hier setzt dann der Begriff „Konstitutionelle Insuffizienz“ ein. Oder aber — und diese Möglichkeit wurde oben bereits hervorgehoben, ohne früher in der Literatur ernstlich diskutiert worden zu sein — es findet unter normalen Verhältnissen keinerlei Resorption des *Bothriocephalins* durch die Wand des Dünndarms statt, dagegen gelangt infolge einer Insuffizienz dieser Darmwand bei jenen ganz wenigen Individuen das Parasitengift in den Organismus und führt zur perniziösen Anämie. Zunächst lassen sich weder für die erste noch für die zweite der beiden letztgenannten Möglichkeiten entscheidende Gründe ins Feld führen. Aber während wir bezüglich der Natur der wirksamen Gifte von der *Bothriocephalusanämie* ausgehend für die Biermersche Anämie wichtige Konsequenzen ziehen werden, sollen später gewisse bei der Biermerschen Anämie erhobene Befunde rückwirkend auf diese eben diskutierte Frage der Resorption bei der *Bothriocephalusanämie* ein gewisses Urteil gewinnen lassen. Es wird, wie aus späteren Ausführungen hervorgehen soll, insbesondere die Möglichkeit einer pathologischen „Darmwandinsuffizienz“ an die erste Stelle der zu diskutierenden Möglichkeiten aufrücken.

II. Über andere Parasiten-Blutgifte.

(*Gastrophilus*-Larven, Tänien, Askariden u. a.)

a) Das Östrin.

Nur soweit es im engen Rahmen dieser Darstellung möglich und erforderlich ist, soll auf die durch andere Parasiten hervorgerufenen perniziösen Anämien hier Bezug genommen werden. Dabei muß es infolge des beschränkten Raumes hier versagt bleiben, auf jene oben bereits erwähnten Verhältnisse bei der *Gastrophilus*larvenanämie der Pferde näher einzugehen. Wenngleich diese interessante Anämie der Pferde sich in vieler Hinsicht von der perniziösen Anämie des Menschen unterscheidet, hier und dort völlig wesensverschiedene Gifte als kausale Momente in Betracht kommen, so sind die gemeinsamen Berührungspunkte recht beträchtlich. Es muß hier diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen des Verfassers an anderen Stellen verwiesen werden. In diesem Zusammenhang beanspruchen jene Untersuchungen nur insofern Interesse, als es bei der analytischen Untersuchung der *Gastrophilus*larven dem Verfasser

zum ersten Male gelang, den Nachweis zu führen, daß in einem Parasiten ein tierisches Gift vorhanden sein kann, das neben allgemeinen toxischen Eigenschaften eine anämisierende Wirkung entfaltet, ohne an und für sich im Reagenzglas die Erythrozyten zur Auflösung zu bringen, und daß demgegenüber die in vitro zwar hämolytischen Lipoidsubstanzen (Seifen) einen ubiquitären, für die Entstehung der perniziösen Anämie irrelevanten Bestandteil darstellen. Um dieses Verhältnis von Lipoiden und Blutgift (Östrin) der Gastrophiluslarven zu demonstrieren, sei hier erwähnt, daß z. B. das Östrin von 10–20 Gastrophiluslarven zur Erzeugung einer schweren Anämie beim Kaninchen genügt, daß es demgegenüber erst mit den „Lipoiden“ aus über hundert Larven gelang, eine gewisse „sekundäre“ Anämie zu erzielen. Die Anwendung der in diesen Östrinuntersuchungen ausgearbeiteten Versuchstechnik ermöglichte dann, wie bereits geschildert, den Nachweis einer analog wirksamen toxischen und anämisierenden Substanz im Bothriocephalus, des Bothriocephalus.

Von besonderem Interesse wäre es, hier der Frage nachzugehen, wie die anämisierende Wirkung eines an und für sich nicht hämolytischen Giftes zu erklären ist. Daß es erst im Tierkörper zum Blutgift wird, legt die Möglichkeit nahe, daß vielleicht im Organismus eine komplementäre Ergänzung durch Blut- oder Gewebsbestandteile des Organismus stattfindet. Diesbezügliche Versuche, sowohl das Östrin als auch das Bothriocephalin durch Zusatz von Serum, Organextrakten usw. in vitro gewissermaßen zu komplementieren und eine direkte hämolytische Wirksamkeit zu manifestieren, blieben erfolglos. So bestehen außerdem die weiteren Möglichkeiten, daß diese Gifte erst im Körper zu Blutgiften chemisch modifiziert werden oder aber zur Bildung von hämolytischen Substanzen von seiten des Körpers selbst Veranlassung geben. Es liegt wohl nahe, zum Vergleich hierfür die allerjüngsten Erfahrungen anderer Autoren über den Wirkungsmechanismus von gewissen, chemisch bekannten Blutgiften, wie z. B. des Pyrodins, gewisser Nitrobenzolverbindungen usw. heranzuziehen. Sicherlich sind das Östrin und das Bothriocephalin — das konnte nachgewiesen werden — keine Methämoglobinbildner. Vielleicht drängt sich aber die Vermutung auf, daß hier ähnliche Prozesse eine Rolle spielen können, wie sie von Lipschütz jüngst für einige Nitrobenzolverbindungen experimentell klargelegt werden konnten. Vielleicht beansprucht auch die vom Verfasser gemachte Beobachtung Interesse, daß sich fast immer im Verlauf einer akuten tödlichen Vergiftung mit dem Östrin und dem Bothriocephalin — desgleichen mit anderen Parasiten- und Bakteriengiften (s. unten) — eine sehr ausgesprochene Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen in kürzester Zeit einstellt¹⁾. Vielleicht bietet dies einen Hinweis nach der Richtung, daß die anämisierende Wirkung durch die genannten Blutgifte ihren Weg über eine derartige Erythrozytenschädigung nimmt, die ihrerseits dann einen gesteigerten Hämolyseprozeß in der Milz und Leber zur Folge hat. Denn an der gesteigerten Hämolyse durch diese Gifte ist nicht zu zweifeln. Die Schädigung des Knochenmarks allein — wenngleich eine solche ebenfalls eintritt (s. oben) — ist zwar für die Entstehung des eigenartig

¹⁾ Nicht publizierte Versuche. Es ergab sich übrigens, daß diese Resistenzverminderung der Erythrozyten durch die genannten Parasitengifte nicht auch in Reagenzglasversuchen eintrat, analog der ebenfalls im Reagenzglasversuch ausbleibenden Hämolyse.

veränderten Blutbildes (Anisozytose, Megaloblastose, Megalozytose) nicht jedoch für die Gene e der Anämie verantwortlich zu machen. Im einzelnen soll diese Frage bei der Besprechung der bakteriellen Blutgifte nochmals aufgerollt werden.

b) Blutgifte aus Tänien.

Die Frage, ob auch in anderen Darmparasiten des Menschen Gifte von analoger Wirkung nachweisbar sind, mußte besonders für solche Parasiten von Interesse sein, die unter Umständen, wenn auch in ganz seltenen Fällen, ebenfalls zur Entwicklung einer perniziösen Anämie führen. Im Gegensatz zum *Bothriocephalus* sind die übrigen Zestoden, vor allem *Taenia saginata* und *solium*, nur in ganz vereinzelt Fällen in einen kausalen Zusammenhang mit schweren anämischen Zuständen gebracht worden. Vermutungsweise äußerte schon Runeberg (1887), der als einer der Ersten Fälle von *Bothriocephalus*anämie beschrieben hat, daß dem *Bothriocephalus* wohl keine spezifische Wirkung zukommt, sondern „daß andere Darmparasiten analoge Wirkungen hervorrufen können“. In den folgenden Jahren sind in der Tat, wenn auch nur selten, Fälle von perniziöser Anämie durch Tánien hervorgerufen, beschrieben worden, so von Naegeli, Eisenlohr, Nonne, Friedeldij, Becker, Reckzeh, Andrée, Dirksen, Schreiber, Rossi (*Taenia nana*, 2 Fälle). Die von den letzteren drei Autoren beschriebenen Fälle gingen nach Abtreibung der Bandwürmer in völlige Heilung über. Der Blutbefund zeigte im wesentlichen die Hauptmerkmale der perniziösen Anämie. Wenngleich die Entstehung schwerer Anämie durch Tánien demnach feststeht, ist doch bemerkenswert, daß das Vorkommen derartiger Fälle von Tániaanämie eine relative Seltenheit darstellt.

Daher ist man geneigt gewesen, den Tánien im Vergleich mit dem *Bothriocephalus* eine toxische Wirkung abzusprechen. Verschiedene Autoren, u. a. Tallquist, suchten dies auf Grund experimenteller Versuche zu erhärten. Tallquist gelang es nicht, aus den frischen Parasiten hämolytische Substanzen zu gewinnen. G. Guerrini stellte aus verschiedenen Zestoden Nukleoproteide dar und fand, daß dieselben keine Giftwirkung auf Versuchstiere ausüben. Ebenso konnten Cao, Boycott, Jammes und Mandoul, Le Dantec, Bernabo, G. Bussano keine spezifische Giftwirkung der Tánien nachweisen. Lynch und Blanchard fanden ebenfalls, daß die gewöhnlichen Zestoden keine toxischen Substanzen enthalten. Andererseits beobachteten Messineo und Calamida, Mingazzini, Pomella, Bedson, S. Philipps, Brian, Paulian, Rachmanow eine toxische Wirkung ihrer Tánienextrakte. Daß die Resultate zum Teil widersprechend ausgefallen sind, ist sicher auf die verschiedene Versuchstechnik, zum Teil auch auf die verschiedene Fragestellung der einzelnen Autoren zurückzuführen. Die Frage z. B., ob *in vitro* hämolytische Substanzen in den Parasiten enthalten sind, braucht, wie sich aus dem Beispiel des Östrins und des *Bothriocephalins* ergibt, nicht in direkter Beziehung zur Genese der Anämie zu stehen.

Es lag nach Auffindung eines „*Bothriocephalins*“ im *Bothriocephalus* nahe, unter Anwendung der gleichen Arbeitsmethoden auch die Tánien auf die Anwesenheit eines durch Alkohol fällbaren Blutgiftes zu untersuchen. Zur Verarbeitung gelangte zunächst von den Zestoden des Menschen nur *Taenia saginata*. Aus an anderer Stelle wiedergegebenen Versuchen ergab sich, daß

sich auch aus diesem Parasiten in analoger Weise wie aus den *Gastrophilus*-Larven und dem *Bothriocephalus*, getrennt von den „Lipoidsubstanzen“ durch Alkoholfällung eine toxisch wirkende Fraktion gewinnen läßt, der die charakteristische Eigenschaft zukommt, daß sie die roten Blutkörperchen im Glase nicht auflöst, im Tierkörper hingegen zur Entwicklung einer Anämie führt. Erst eine Reindarstellung der diese Wirkung besitzenden toxischen Substanz kann Aufschluß über weitere chemische Eigenschaften und Natur dieses Giftes bringen. Der Kürze halber wurde letzteres vorläufig als Tänniin bezeichnet. Zunächst läßt sich nur sagen, daß es sich um eine kolloide, nicht dialysierbare, in Wasser und 50%igem Alkohol lösliche, in höheren Konzentrationen Alkohol unlösliche Substanz handelt.

Im Zusammenhang mit Obigem erscheint es von Interesse, daß neuerdings von veterinärmedizinischer Seite eine gehäuft auftretende progrediente chronische Anämie bei Pferden als Folge einer Zestodeninvasion, speziell von *Anoplocephala perfoliata* (Goetze) nachgewiesen werden konnte. Stroh in Augsburg fand, daß in einem bestimmten Teile Südbayerns, insbesondere in mehreren Nebentälern des Lech Hand in Hand mit einer außergewöhnlichen Verbreitung der Pferdezeestoden eine schwere Anämie bei einem Teil der diese Zestoden beherbergenden Pferde auftritt. Histologische Untersuchungen ergaben, daß es dabei ähnlich wie bei der durch die *Gastrophilus*-Larven erzeugten Pferdeanämie zu hochgradiger myeloider Metaplasie und sehr starker Hämosiderose in der Leber und Milz kommt.

Es erinnert diese Anämie in ihrer Beziehung zum gehäuften Auftreten von Zestoden außerordentlich an die *Bothriocephalus*-Anämie des Menschen, hier wie dort erkrankt nur ein Teil der Parasiten-Träger an schwerer Anämie. Gewisse hämatologische und histologische Unterschiede dieser beiden Anämien erklären sich wohl zum Teil aus der Verschiedenheit der Spezies der Wirte (Mensch—Pferd) resp. der Parasiten (*Bothriocephalus*-*Anoplocephala*). Es wurde derartiges Pferde-Tännienmaterial (in der Ausgburger Gegend nach Stroh bei 54% der Schlachtpferde!) in ähnlicher Weise wie die oben genannten Parasiten vom Verfasser auf ein „Blutgift“ untersucht. In der Tat ließ sich auch aus dem Pferdezeestodenmaterial ein „Tänniin“ resp. eine ein Tänniin enthaltende Fraktion getrennt von den Lipoiden gewinnen, die ebenso wie das Östrin, *Bothriocephalin* und das Tänniin aus *Taenia saginata* toxisch wirkt, die roten Blutkörperchen im Glase nicht auflöst, im Tierkörper (Kaninchen) jedoch zu schwerer Anämie führt. Auch hier bleibt der Färbeindex gleich 1, und es kommt zu mehr oder minder ausgedehnter extramedullärer Blutbildung und Hämosiderose in der Leber und Milz der Versuchstiere.

Wir begegnen also sowohl in der human- als in der veterinärmedizinischen Pathologie dem Auftreten schwerer Anämien bei Zestodenträgern. Nur ein gewisser relativ geringer Prozentsatz aller Zestodenträger erkrankt an der Anämie. Dort wo die Zestoden endemisch gehäuft vorkommen, begegnet man daher auch dem häufigeren Auftreten der Anämie.

Im Gegensatz zum *Bothriocephalus* und den Pferdetännien ist ein derartig gehäuftes Auftreten bei der *Taenia saginata* in Europa nicht die Regel. Die Verbreitung dieses Parasiten ist eine gleichmäßigere, der Prozentsatz des Vorkommens um ein Vielfaches geringer. (In Abessinien sollen infolge des dort üblichen Genusses von rohem Fleisch fast alle Einwohner Tännien beherbergen; klinische Beobachtungen über das Auftreten von Anämie daselbst liegen nicht vor.) Wenngleich sich bis zu einem gewissen Grade aus dieser mehr sporadischen Verbreitung der Tännien des Menschen die relative Seltenheit von Tännienanämien erklären dürfte, spielen sicher auch noch andere Momente eine Rolle, die den *Bothriocephalus* und die *Taenia* in ihrer kausalen Beziehung zur Genese einer Anämie unterscheiden lassen.

Vielleicht kommt in dieser Hinsicht der Beobachtung des Verfassers eine gewisse Bedeutung zu, daß nämlich im Tierversuch das *Bothriocephalin* die

Wirksamkeit des Täniins übertrifft. Zahlreiche Kaninchenversuche betreffs der peroralen Wirksamkeit des Täniins sprachen in dem Sinne, daß das Täniin, und das gleiche gilt von Bothriozephalin, von der normalen Magendarmschleimhaut aus nicht oder nur in geringem Grade resorbiert wird. Bei intakter Schleimhaut bleibt die Anämie aus, die mit der gleichen Menge Giftes bei intravenöser Verabreichung erzielt wird.

c) Askariden-Blutgifte.

Viel umstrittener ist die Frage, ob auch die Askariden zur Entstehung einer perniziösen Anämie führen können. Obwohl die Spulwürmer zu den weitverbreitetsten menschlichen Parasiten gehören, begegnet man einer Anämie nur ganz selten als Folgezustand der Anwesenheit dieser Parasiten. In der Literatur finden sich nur vereinzelte Fälle von Anämie beschrieben, die mit einiger Sicherheit auf die Intoxikation der Spulwürmer bezogen werden können (Leichtenstern, Baelz, Demme, Aronade, Gomeß). In größerer Zahl als aus der humanen Pathologie liegen derartige Erfahrungen in der veterinärmedizinischen Literatur vor. Neben schweren Verdauungsstörungen, Kolikanfällen, komatösen Schwächezuständen und nervösen Störungen kommt es hier bei den verschiedensten Tierarten nicht selten zur Entwicklung mehr oder minder schwerer Anämien, deren exakte Analysierung als echte perniziöse Anämien allerdings meistens aussteht.

Wiederholt wurden die Askariden einer chemischen Verarbeitung auf toxisch und hämolytisch wirkende Substanzen unterzogen, zuletzt und am eingehendsten durch F. Flury, der ca. 30 kg dieser Parasiten zwecks umfassender Analyse verarbeitete. Insbesondere die Frage nach dem Entstehungsmodus der erwähnten anämischen Zustände veranlaßte zahlreiche Untersuchungen auf hämolytische Substanzen. Die Verschiedenheit der Resultate erklärt sich aus der verschiedenen Technik der einzelnen Autoren. Während Whipple in seinen *Ascaris lumbricoides*-Extrakten keine, Weinberg nur selten eine schwache hämolytische Wirksamkeit fand, gelang Schimmelpfennig und Flury der Nachweis intensiv hämolytisch wirksamer Substanzen, die von letzterem im wesentlichen als ungesättigte Fettsäuren identifiziert werden konnten. Flury vermutet wohl zu Unrecht: „Ebenso wie bei der Bothriozephalusanämie, welche von Faust und Tallquist als eine chronische Vergiftung durch stark hämolytisch wirkende Ölsäure angesprochen wurde, spielt vielleicht auch bei den durch *Ascaris* bedingten anämischen Zuständen diese ungesättigte Säure eine wichtige Rolle“.

Nachdem der Nachweis gelungen war, daß in den obigen vom Verfasser untersuchten Parasiten neben den lipoidartigen, meist Fettsäurecharakter ausweisenden, *in vitro* hämolysierenden Substanzen Gifte enthalten waren, denen ein lösender Einfluß auf die roten Blutkörperchen im Reagenzglas nicht zukommt, die jedoch nach ihrer Einführung in den Tierkörper unter Umständen als Blutgifte wirken und zur Anämie führen, lag es nahe, auch die Askariden auf derartige Substanzen zu untersuchen. Die Untersuchungstechnik war im wesentlichen die gleiche wie bei den früher untersuchten Parasiten. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß auch in den Askariden eine toxisch wirkende Substanz enthalten ist, die zwar die roten Blutkörperchen nicht *in vitro* auflöst, im Tierkörper dagegen zu einer Senkung der Hämoglobin- und Erythro-

zytenwerte, d. h. zur Hämolyse führt. Eine weitere chemische Untersuchung der in Frage kommenden Substanz wurde nicht vorgenommen. Es ergab sich nur, daß sie relativ hitzebeständig, nicht dialysierbar (durch Schilfschläuche) ist, durch Erwärmen mit Alkalien unwirksam wird. Die Vergiftungserscheinungen und pathologischen Organveränderungen, sowie auch die wenigen untersuchten chemischen Eigenschaften sprachen bis zu einem gewissen Grade dafür, daß es sich dabei um die Wirkung des von Flury beschriebenen „Kapillargiftes“ der Askariden handelt. Insbesondere bei der Vergiftung am Hund tritt seine Wirkung im Sinne eines Kapillargiftes deutlich zutage.

Klinisch sehr fraglich ist die Beziehung weiterer Darmparasiten zur perniziösen Anämie. Hier wäre der Vollständigkeit halber noch *Trichocephalus dispar* zu nennen. Nach der Auffassung Naegelis handelt es sich hierbei stets um „sekundäre“ Anämien, während von anderer Seite (Theodor, Moosbrugger, Becker, Sandler u. a.) die Entwicklung einer perniziösen Anämie unter Umständen in kausalen Zusammenhang mit der Anwesenheit dieser Parasiten zu bringen ist.

Dagegen sind sich heute fast alle Autoren darüber einig, daß die durch *Anchylostomum duodenale* hervorgerufene Anämie den Typus der „sekundären“, d. h. hypochromen Anämie aufweist, gleichgültig ob diese nur durch die blutsaugende resp. zu blutenden Erosionen führende Tätigkeit der Parasiten oder aber auch durch Giftbildung entstanden zu denken ist.

Weder auf *Trichocephalus dispar* noch auf *Anchylostomum duodenale* konnten wegen Materialmangels die oben geschilderten Untersuchungen des Verfassers ausgedehnt werden. Das chemisch-analytische Studium dieser letztgenannten Parasiten von diesem Gesichtspunkte neu aufzunehmen, würde von großem Interesse sein.

Wie ein roter Faden erstreckt sich durch sämtliche bis dahin untersuchten Parasiten das Vorkommen von tierischen Giften, die zunächst bei der akuten Vergiftung als reine Nervengifte resp. Parenchym- und Kapillargifte erscheinen und sich erst bei häufig wiederholter, parenteraler Verabreichung als echte Blutgifte erweisen. Nach ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften, soweit Verfasser sie bisher ermitteln konnte, handelt es sich um Gifte, die vielleicht in ein und dieselbe pharmakologische Gruppe einzureihen sind. Ihr Charakter als Blutgifte wurde bisher nicht erkannt, weil die gesamte Forschung darauf eingestellt war, als Ursache der Anämien Substanzen zu suchen, die zunächst im Reagenzglase die roten Blutkörperchen auflösten. Das tun diese echten Blutgifte nicht, sie wirken als solche erst im Tierkörper. Sie verhalten sich in dieser Beziehung ähnlich wie die experimentellen, künstlichen Blutgifte, das Pyrocin, Toluyldiamin usw. Diese lösen rote Blutkörperchen ebenfalls im Glase nicht auf!

Die schon seit längerem schwankende Theorie von der Rolle der Lipoide, insbesondere der Fettsäureverbindungen bei der Genese der perniziösen Anämie parasitären Ursprungs, dürfte durch diese hier kurz geschilderten Resultate abgetan sein. **Die oben beschriebenen echten Blutgifte sind als die eigentliche Ursache der perniziösen Anämien parasitären Ursprungs anzusehen.**

III. Die kryptogenetische, perniziöse Anämie.

(Die Biermersche Anämie.)

Heißumstritten war von jeher seit den ersten Publikationen Biermers die Frage nach der Ursache dieser eigenartigen Anämie. Eine fast unübersehbar gewordene Fülle von Einzelarbeiten der letzten Jahrzehnte liegt aufgestapelt in allen medizinischen Archiven. Wertvolle Detailarbeit, begründete und rein spekulative Theorien, leidenschaftliche Debatten und nüchternes, exaktes Experimentieren wechseln sich ab. Was von alledem der Kritik hat standhalten können, und somit den Stand unseres heutigen Wissens über die Probleme dieser Krankheit darstellt, findet sich projiziert in den anfangs erwähnten Einzelmonographien über die perniziöse Anämie aus der Feder berufener Autoren aus der jüngsten Zeit.

Es liegt nicht im Rahmen dieses Referates, lückenlos die Literatur der letzten Jahrzehnte (seit 1900 sind es deren ca. 800 geworden) zu kompilieren und dabei etwa zu den einzelnen Ergebnissen und Theorien persönliche Stellung zu nehmen. Es soll vielmehr versucht werden, in Fortsetzung der obigen Darstellung über die Bothriocephalus- und die übrigen Parasitenanämien hier speziell auch der Frage nach der Ursache der kryptogenetischen perniziösen Anämie unter Verwertung eigener experimenteller Untersuchungsergebnisse erneut nachzugehen. Nur insoweit es dem Zweck dieser fortlaufenden Darstellung entspricht, wird dabei die Literatur, wie gesagt leider nicht erschöpfend, herangezogen werden.

Die Beurteilung, die noch Biermer selbst der perniziösen Anämie zugrunde legte, daß nämlich die Gesamtheit der klinischen Symptome einschließlich des Fiebers, der etwaigen Nervensymptome, Hautblutungen, Netzhautblutungen, und andererseits die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die Verfettung der Herzmuskulatur, Blutungen auf den serösen Häuten (Endokard, Perikard) alles in allem direkte Folgen der Blutalteration seien, diese Beurteilung — in Wirklichkeit ein Vorurteil — erblickte in der Blutveränderung das primäre Moment, von dem sich alle anderen Symptome ableiten lassen sollten. Die an sich ebensogut vorstellbare Möglichkeit, daß etwa ein, wenn auch zuerst unbekannt bleibendes Gift, einerseits zu den bekannten Blutveränderungen führen, andererseits analog zellschädigend die allgemeinen Parenchymdegenerationen bewirken könnte, stand jahrelang außerhalb der Diskussion. Als dann später kasuistische Mitteilungen folgten, daß mit einer gewissen Regelmäßigkeit in einigen Fällen Schwangerschaft und Wochenbett, in anderen Fällen angeblich Karzinom und evtl. Lues zur Entwicklung einer echten perniziösen Anämie führten, wurde die Unsicherheit bezüglich der Ätiologie immer größer, zumal die größte Mehrzahl aller Fälle von Karzinom, Lues usw. einen derartigen Zusammenhang vermissen ließen. Und die Erkenntnis, daß echte perniziöse Anämie auch durch den Bothriocephalus „ausgelöst“ werden kann; und nach Beseitigung dieser „Ursache“ zur Ausheilung gelangt, gab neue Rätsel auf und wurde die Quelle der verschiedensten Hypothesen.

Paradox mußte es scheinen, daß ein und dieselbe Krankheit, ein und derselbe charakteristische Symptomenkomplex durch ganz verschiedene, divergente Ursachen zur Entwicklung gelangen sollte. War es denkbar, daß so grundverschiedene „auslösende Momente“ an der gleichen Stelle im

Organismus einsetzen und das erste Glied ein und derselben Reihe ablaufender pathologischer Veränderungen wurden? Je schärfer die Eigenheit dieses Symptomenkomplexes, vor allem je eingehender die Spezifität der Blut- und Organveränderungen erkannt wurde, um so fester begründet wurde die bis in die feinsten Einzelheiten reichende Übereinstimmung der ätiologisch verschiedenen „Perniziösen Anämien“ untereinander. Der Spekulation: warum diese Vielgestaltigkeit der „auslösenden Momente“? blieben alle Wege offen und auch die Frage nach der eigentlichen Ursache der an Zahl überlegenen Fälle von perniziöser Anämie ohne sichtbare Ätiologie mußte immer wieder Halt machen vor der Grenze, die klinischer und auch experimenteller Erforschung beschieden blieben.

Aber wenn auch dieses Dunkel nicht gelichtet werden konnte, so wurde doch durch strengen Analogieschluß unter exakter Verwertung aller klinischen Einzelkenntnisse die Beurteilung der Biermerschen Anämie in ganz bestimmte Bahnen gelenkt. War einmal die Erkenntnis, daß Gifte (zunächst unbekannter Natur) eines Darmparasiten (des Bothriocephalus) tatsächlich zur Entwicklung einer perniziösen Anämie führen können, absolut sicher gestellt, so erschien in der Tat der Analogieschluß berechtigt, daß auch hier bei der kryptogenetischen Anämie ein — wenn auch mutmaßliches — Gift die Ursache der letzteren darstellt.

Und von dieser Auffassung ist Naegeli beherrscht, wenn er schreibt: „die Lösung liegt in der Auffassung, daß der perniziösen Anämie eine ganz charakteristische einheitliche und scharf ausgeprägte Funktionsstörung des Knochenmarks zugrunde liegt, die freilich durch verschiedene Ursachen geschaffen werden kann. Es kann mithin das Leiden zwar nicht als Krankheitseinheit, wohl aber als eine einheitliche Organläsion aufgefaßt werden, also eine klinische und pathogenetische Einheit, aber eine ätiologische Vielheit“.

Aus dieser konsequenten Auffassung leitet sich — und damit soll zu den eigenen experimentellen Arbeiten der Anschluß wieder gewonnen werden — die Forderung ab, daß auch das Experiment, das Anspruch auf Geltung gewinnen will, zu der gleichen Schlußfolgerung kommen muß, daß nämlich nachweisliche Gifte hier (Bothriocephalus) wie da (Biermersche Anämie) — ihrer Natur zwar wesensverschieden, in ihrer toxischen Wirkung auf Blut und Organe jedoch völlig analog — zur Entwicklung des perniziös-anämischen Symptomenkomplexes führen. Nur experimentelle Untersuchungen, die in konsequenter Anlehnung an diese — mit Naegeli formulierte — grundlegende Beurteilung des Problems eine Bestätigung der letzteren bedeuten, können ernster Kritik standhalten.

a) „Lipoide“ als mutmaßliche Ursache.

Von dieser Vorstellung ausgehend, daß bei der Bothriocephalus- und bei der Biermerschen Anämie analoge Gifte wirksam sein müssen, ist bereits wiederholt von verschiedenen Autoren versucht worden, die Erfahrungen mit dem Bothriocephalusblutgift auf die Biermersche Anämie zu übertragen. Zumal als man glaubte, in den Ölsäureverbindungen des Bothriocephalus das kausale Moment gefunden zu haben, lag es nahe, auch hier bei der Biermerschen Anämie

nach analogen „Lipoidsubstanzen“ zu fahnden. Daß diese Annahme der Lipoidrolle schon beim Bothriocephalus irrig war, wurde oben auseinandergesetzt, daß auch die Übertragung dieser fälschlichen Fragestellung auf die Biermersche Anämie keine Lösung des Problemes zeitigen konnte, war danach zu erwarten.

Es war kein Zufall, daß gerade jener Forscher, der die Lipoidsubstanz im Bothriocephalus zuerst als Ursache der Anämie beschuldigt hatte, daß nämlich Tallquist in konsequentem Vorgehen nach analog wirksamen hämolytischen Lipoidsubstanzen im Organismus des an Biermerscher Anämie Erkrankten fahndete. Und er fand solche hämolytischen Lipoidsubstanzen in der Magenschleimhaut — er mußte sie finden, da sie sich ja, wie wir oben gesehen haben, in allen tierischen Organen als ein ubiquitärer, aber für die Anämie irrelevanter Bestandteil nachweisen lassen.

Berger und Tsuschiya stellten dann aus der Magendarmschleimhaut bei perniziöser Anämie besonders stark hämolytische „Toxolezithide“ dar. Die mit den betreffenden Extrakten erzeugten Anämien waren jedoch unbedeutend und durchaus nicht charakteristisch. Analoge Untersuchungen von anderen Autoren, wie z. B. von C. A. Ewald und E. Friedberger, führten zu abweichenden Resultaten. E. Bloch prüfte ätherische Fäzesextrakte auf ihre hämolytische Wirksamkeit, vermochte aber ebensowenig wie vor ihm F. Kuelbs zwischen den Fäzes stark anämischer und gesunder einen nennenswerten Unterschied zu finden. Endlich erhielt William Fletcher Mc. Phedran bei der Verarbeitung der Organe von Kranken mit perniziöser Anämie keine Fettsäuren von stärkerem hämolytischem Vermögen, als es der Ölsäure zukommt. Er findet — ebensowenig wie ferner R. v. Steyskal — keinen Grund zu der Annahme, daß letztere, die auch im gesunden Körper stets in größerer Menge entsteht, in der Pathogenese der perniziösen Anämie eine Rolle spielt.

Seitdem verlor ¹⁾ sowohl für die Bothriocephalus- als für die Biermersche Anämie mangels experimenteller Beweise und auch auf Grund theoretischer Überlegungen die ursprüngliche Annahme, daß Seifen oder andere lipidartige hämolytische Substanzen das spezifisch anämisierende Prinzip seien, immer mehr an Wahrscheinlichkeit. Von diesem Gesichtspunkte aus fanden auch die experimentellen Untersuchungen von Lüdke und Fejes über die Beziehung der Darmbakterienlipide zur perniziösen Anämie keine Anerkennung.

b) Eigene Untersuchungen.

Sicherlich war der Schluß, daß der bei der Biermerschen perniziösen Anämie kausal wirkende Intoxikationsprozeß mit jenem bei der Bothriocephalusanämie eine weitgehende Analogie darbieten müsse, berechtigt. Schon Ehrlich hatte sich dahin geäußert, daß „alle Kapitel der Pathologie der perniziösen Anämien aus den Beobachtungen an der Bothriocephalusanämie allergrößten Nutzen schöpfen werden“. Und das gilt vor allem sicherlich zu Recht für die Frage nach der Natur der toxischen Ursache.

Lipoidsubstanzen waren es beim Bothriocephalus nicht, und Lipide konnten es daher auch bei der Biermerschen Anämie nicht sein.

Nachdem vom Verfasser im Bothriocephalus als kausales anämisierendes Moment ein Gift dieses Parasiten nachgewiesen war, das zwar in vitro keine

¹⁾ Cf. Internisten-Kongreß 1910 (Gerhardt, Klempner, Morawitz).

Hämolyse bewirkt, mit dem sich aber bei parenteraler Einverleibung am Versuchstiere neben allgemeiner neurotoxischer Wirkung eine perniziöse Anämie erzielen läßt, lag es jetzt nahe, auch die Frage nach der Ursache der Biermerschen perniziösen Anämie von dieser neuen Grundlage aus neu zu formulieren und experimentell zu untersuchen.

Hatte sich bei der Suche der obengenannten Autoren nach der fraglichen hämotoxischen Substanz des *Bothriocephalus* die Fragestellung nach *in vitro* hämolytischen Substanzen als irrig erwiesen, und hatte sich vielmehr zeigen lassen, daß dieses hämotoxisch wirkende Gift gar keine Hämolyse *in vitro* bewirkt, sondern erst im Körper selbst zur Hämolyse führt, so ergab sich jetzt für die analoge Frage nach der Ursache der Biermerschen Anämie die Aufgabe, festzustellen, ob auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie analog wirkende, *in vitro* nicht hämolytische Blutgifte eine Rolle spielen.

Im folgenden sollen nur in Kürze die einzelnen Etappen dieser eigenen Untersuchungen berührt werden. Zum Ausgang wurden zunächst die Fäzes des an Biermerscher Anämie Erkrankten gewählt. Mittels einer Methode, die sich in ihrem Prinzip eng an die obenerwähnte Darstellungsweise der Parasitenblutgifte anlehnte, gelang es, auch hier durch Alkohol-fällung getrennt von den in Lösung bleibenden, *in vitro* hämolytisch wirksamen Lipoidstoffen (in erster Linie Fettsäuren) eine in Wasser kolloidal lösliche Fraktion zu erhalten, die die roten Blutkörperchen im Reagenzglas nicht auflöst, sich aber im Tierversuch (Kaninchen) bei intravenöser Injektion als „Blutgift“ erweist, d. h. zu einer schweren Anämie führt. Dabei war auch hier Hand in Hand mit der Einwirkung auf das Blut eine mehr oder minder ausgesprochene Giftwirkung auf das Zentralnervensystem bemerkenswert. Per os verabreicht erwies sich die gleiche Fraktion völlig unwirksam.

Und nun stellte sich weiter heraus, daß diese *in vitro* nicht hämolytisch wirkende Blutgiftfraktion in gleicher Weise sowohl in den Fäzes des perniziös-anämischen als auch des gesunden Menschen nachweisbar ist. Wenn auch zunächst hierdurch die genetische Bedeutung des Befundes zweifelhaft erscheinen mochte, gaben weitere Untersuchungen über Herkunft und Art der Giftfraktion nähere Aufschlüsse und die Möglichkeit, Wesen und Ursache der perniziösen Anämie von einem neuen Gesichtspunkte aus zu betrachten.

In gemeinsamer Arbeit mit Dr. phil. Curt Noack ließ sich zeigen, daß die aus den Fäzes nach dem oben angedeuteten Verfahren gewonnenen Giftstoffe aus den Darmbakterien stammen. Über die Einzelheiten der Technik, insbesondere der Darstellung der Fraktionen und der Art der Wirksamkeit im Tierversuch muß an dieser Stelle auf die Originalarbeit im Deutschen Archiv (126. 128) verwiesen werden. Im ganzen wurde zunächst bei 30 Kaninchen die Einwirkung der Fäzesgifte von 10 Patienten auf das Blut untersucht. Die experimentellen Anämien, die sich im Anschluß an die wiederholten intravenösen Injektionen einstellten — im allgemeinen betrug der Trockenrückstand der einzelnen Injektion nicht mehr als wenige Milligramme — wiesen in allen Einzelheiten die Kriterien der perniziösen Anämie auf, d. h. eine deutliche Anisozytose, Megalozytose und Polychromasie bei erhöhtem Färbeindex stellten sich nach den ersten Injektionen ein. Und fernerhin fanden sich oft zahlreiche

kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar neben den Normoblasten auch nicht wenige Megaloblasten.

Die histologische Untersuchung ergab neben allgemeiner Parenchymschädigung eine ausgesprochene Hämosiderose in der Leber und vor allem in der Milz der Versuchstiere.

Genau die gleiche Anämie ließ sich experimentell aus den Reinkulturen der verschiedensten Darmbakterien unter Verwendung der analogen Fraktionierungstechnik erzielen. Untersucht wurden mehrere Stämme von *Bacterium coli*, *Bacterium alcaligenes*, *Bacterium typhi* u. a. Aus all diesen Bakterien ließen sich die *in vitro* hämolytischen Substanzen (von Lipoidnatur) von den *in vitro* nicht hämolysierenden, dagegen anämisierenden Bakteriengiften trennen. Die Wirkung trat auch hier nur bei parenteraler, vor allen intravenöser, nicht hingegen bei peroraler Einverleibung auf. Die tödliche Menge dieser Koligiftfraktion z. B. betrug nur ca. 0,002—0,005 g pro Kaninchen. Die mit den Giften aus den genannten Reinkulturen dargestellten experimentellen Anämien waren in jeder Hinsicht völlig analog mit jenen mit Fäzesgift erzielten. Und ebensowenig wie bei der Verarbeitung der Fäzes ein wesentlicher Unterschied in der Giftigkeit des Materials vom gesunden Menschen einerseits und vom perniziösanämischen andererseits nachweisbar war, ebenso verhielten sich auch die verschiedenen Kolistämme vom gesunden und perniziösanämischen bezüglich ihres Giftgehaltes quantitativ gleich.

Die Kritik dieser hier zunächst gewonnenen Resultate hatte vor allem zu berücksichtigen, ob denn diese mit den Darmbakteriengiften erzielten experimentellen Anämien bezüglich ihres Entstehungsmodus und ihrer hämatologischen sowie histologischen Einzelheiten in eine Analogie mit den oben geschilderten experimentellen Bothriocephalinanämien zu bringen seien.

In der Tat erstreckte sich diese Analogie bis in die feinsten Einzelheiten. Hier wie da handelt es sich um Gifte, die an und für sich die roten Blutkörperchen *in vitro* nicht auflösen, sondern erst im Tierkörper selbst zu einer Hämolyse führen. Hier wie da sind es Gifte, deren Wirkung sich nicht nur auf das Blut, sondern auch auf das Knochenmark in analoger Weise erstreckt (Normoblastose nach Einzelinjektion), und hier wie da sind es außerdem bezüglich ihrer toxischen Wirkung Parenchym- und Nervengifte. Der Charakter der hyperchromen, mit Anisozytose, vor allem Megalozytose einhergehenden, experimentellen Anämien war hier wie da der gleiche. Endlich wiesen die histologischen Veränderungen die gleiche Analogie auf.

Es glichen sich demnach die mit dem Bothriocephalin einerseits und die mit den Darmbakterien andererseits erzielten experimentellen Anämien in der gleich entsprechenden Weise, wie sich auch die Bothriocephalusanämie des Menschen in nichts von der kryptogenetischen perniziösen Anämie unterscheidet. Weiterhin war ausschlaggebend für die Beurteilung dieser Resultate, daß die mit den Darmbakteriengiften gewonnenen experimentellen Anämien tatsächlich zur perniziösen Anämie des Menschen in Parallele zu setzen sind. Das einzige Symptom, das im Experiment nicht mit der Regelmäßigkeit auftrat, wie sie bei der perniziösen Anämie des Menschen beobachtet wird, ist die Leukopenie. Eine solche trat allerdings stets im unmittelbaren Anschluß an die Einzelinjektion all der genannten Gifte ein, um dann nach wenigen Stunden einer reaktiven polymorphkernigen Leukozytose Platz zu machen. Abgesehen vom

Östrin, bei dem eine dauernde Leukopenie regelmäßig eintrat, entwickelte sich eine solche bei den übrigen genannten Giften erst im extremen Stadium der Anämie und bedeutete dann wohl den Ausdruck einer weit vorgeschrittenen Knochenmarksinsuffizienz. Demgegenüber erstreckte sich die Analogie bezüglich der übrigen Blut- und Organsymptome bis in die weitgehendsten Einzelheiten.

Es muß zunächst noch hervorgehoben werden, daß es sich bei der Wirkung der oben erwähnten Darmbakteriengifte nicht etwa um die Wirkung von artfremdem Eiweiß handelt. Es geht vielmehr aus den Versuchen des Verfassers in Gemeinschaft mit Noack hervor, daß es sich hier um echte Gifte handelt. Es ergab nämlich die ganz analoge Untersuchung von Reinkulturen nicht-pathogener Bakterien, wie z. B. von *Bacillus subtilis* und vor allem von Hefe, daß, obwohl sich auch hier eine alkoholfällbare Fraktion gewinnen läßt, diese keine Spur von Giftigkeit im Tierexperiment in Erscheinung treten läßt. Wir haben also hierin etwas ganz prinzipiell Verschiedenes im Vergleich zu jenem überall verbreiteten Vorkommen der Lipoidsubstanzen zu erblicken. Im Gegensatz zu diesen finden sich die genannten echten Blutgifte nur in gewissen, pathogenen Bakterien und lassen sich auch hier wiederum von den in vitro hämolytisch wirksamen Lipoiden trennen.

Ziehen wir das Fazit aus diesen Untersuchungen, so ergibt sich hier für die experimentellen Untersuchungen bei der Biermerschen Anämie ein völlig analoges Resultat, wie es die Untersuchungen bezüglich der Bothriocephalanämie gezeigt hatten. Auch hier erwiesen sich Lipoidsubstanzen als der in vitro zwar hämolytische Bestandteil. Perniziöse Anämie ließ sich aber hier wie da mit diesen Lipoiden nicht erzielen. Dem Bothriocephalin stellen sich als ganz analog wirksame Blut- und Knochenmarksgifte die oben erwähnten Darmbakteriengifte gegenüber. Auch hier erhebt sich eine Frage, die schon beim Bothriocephalin besprochen worden ist, nämlich die, wie die anämisierende Wirkung dieser an und für sich nicht hämolytisch wirksamen Gifte zustande kommt. Auch hier erinnert dieser Vorgang an die analoge Wirkung des Pyrodins und der übrigen experimentellen Blutgifte, die bekanntlich ebenfalls in vitro keine Hämolyse bewirken, dagegen im Tierversuch eine Anämie verursachen, und diese Anämie kam von allen experimentellen Anämien, die bisher überhaupt erzielt werden konnten, der perniziösen Anämie des Menschen bezüglich ihrer Symptomatik am nächsten. Aber doch nicht so nahe wie jene mit dem Bothriocephalin, den übrigen Parasitengiften und diese mit den Darmbakteriengiften experimentell erzeugten Anämien. Es muß dies hier besonders hervorgehoben werden. Denn was die Blutgiftanämien, die z. B. mit Pyroding, Toluyldiamin usw. erzielt werden können, sehr wesentlich von der perniziösen Anämie des Menschen unterscheidet, wie z. B. die Bildung von Heinzkörpern oder von Methämoglobin, diesen prinzipiellen Unterschied boten demgegenüber die oben erwähnten experimentellen Anämien des Verfassers nicht. Weder Heinzkörper noch Methämoglobinbildung wurden bei den erwähnten Parasiten- resp. Darmbakteriengiftanämien beobachtet.

Ähnlich wie beim Bothriocephalin lassen sich auch bezüglich des eigentlichen Entstehungsmodus der experimentellen Anämien mit Darmbakteriengiften zunächst nur Vermutungen äußern. Einerseits weisen auch hier die charakteristischen Veränderungen im Blutbild, vor allem das gehäufte Auftreten von kernhaltigen Elementen, darunter zahlreichen Megaloblasten darauf hin,

daß durch die genannten Gifte eine ganz spezifische für sich eigenartige toxische Schädigung des Knochenmarks bedingt wird. Andererseits kommt die Anämie selbst wohl sicher nicht durch diese Knochenmarksschädigung, sondern durch eine gesteigerte Hämolyse zustande. Dafür spricht nicht nur die oben wiederholt erwähnte Hämosiderose, sondern vor allem auch die fast stets beobachtete erhöhte Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Urin der Versuchstiere. Einen endgültigen Beweis hierfür würde allerdings erst der Nachweis einer entsprechenden Vermehrung der Bilirubinausscheidung in der Galle eines Versuchshundes sein, eine Beweisführung, wie sie der von Eppinger z. B. für das Toluyldiamin inaugurierten Methode entspricht.

Wie wir uns die Umwandlung der genannten Blutgifte, mögen sie aus Parasiten- oder Darmbakteriengiften stammen, im Organismus selbst vorzustellen haben, das bleibt zunächst völlig unklar. Was bereits oben beim Bothriozephalin geschildert wurde, nämlich eine sehr ausgesprochene Verminderung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im Anschluß an die jeweilige Injektion einer tödlichen oder nahezu tödlichen Dosis, das ließ sich auch in zahlreichen (bisher noch nicht publizierten) Versuchen für die genannten Darmbakteriengifte nachweisen. Es ist dies übrigens wiederum eine völlig analoge Erscheinung, wie sie auch im Anschluß an die Injektion der chemisch bekannten experimentellen Blutgifte beobachtet worden ist (cf. Handrick, daselbst Literatur). Diese im Experiment rasch eintretende Resistenzverminderung tritt auch hier, z. B. mit Kolgift, ebenso wie mit dem Bothriozephalin ausschließlich im Tierversuch, nicht dagegen im Reagenzglasversuch auf. Ob diese Erscheinung vielleicht in dem Sinne zu deuten ist, daß unter dem Einfluß der Gifte die roten Blutkörperchen in ihrer normalen Widerstandsfähigkeit geschädigt werden und dann in gesteigertem Maße der Hämolyse in der Milz und in der Leber anheimfallen, muß zunächst mangels weiterer Beweisführung noch offen bleiben. Auch die an und für sich wichtige Frage, inwieweit die toxische Wirkung, vor allem der anämisierende Effekt all der genannten Parasiten- und Darmbakteriengifte auch beim milzlosen Tier ausgelöst werden kann, wurde vom Verfasser noch nicht untersucht.

Aus den obigen Mitteilungen geht — um zu der klinischen Pathogenese der perniziösen Anämie zurückzukehren — hervor, daß es gelungen ist, dem Bothriozephalin völlig analog wirksame Gifte zur Seite zu stellen, deren Anwesenheit im Darmkanal des an der Biermerschen Anämie Erkrankten außer Frage steht. Die mit diesen Darmbakteriengiften erzielten experimentellen Anämien gleichen der experimentellen Bothriozephalinanämie in allen Einzelheiten genau so, wie diesbezüglich die Biermersche perniziöse Anämie sich von der Bothriozephalusanämie in nichts unterscheidet. Diese in den obigen Experimenten bestätigte Tatsache des Nachweises von völlig analog hämotoxisch wirkenden Substanzen — bei der Bothriozephalusanämie einerseits und bei der Biermerschen Anämie andererseits — bildet die Grundlage zu einer experimentellen Bestätigung jener zu Anfang dieses Kapitels erörterten, a priori zu erwartenden Forderung, daß nämlich — und dafür sprechen alle Hinweise der klinischen Erfahrung — bei der Bothriozephalusanämie und bei der Biermerschen Anämie ganz analoge Blutgifte eine kausale Rolle spielen müssen.

Neben diesem experimentellen Nachweis war jedoch eine neue Menge wichtiger Fragen entstanden, denn manches schien auch jetzt unverständlich oder unwahrscheinlich. Die Frage, die sich vor allen aufdrängte, war die nach einer Erklärung dafür, warum jeder einzelne Mensch die oben beschriebenen Darmgifte bakterieller Natur in seinem Darm beherbergt, und warum von der Gesamtheit dieser Menschen nur ein derart minimaler Teil an der perniziösen Anämie erkrankt. Diese Frage barg zunächst viel Unwahrscheinlichkeit für den Zusammenhang der perniziösen Anämie mit einer normalerweise bei jedem Menschen vorhandenen Giftquelle im Darm in sich. Die Verfolgung dieser wichtigen Frage unter weiterer Heranziehung des Experimentes führte den Verfasser zu Ergebnissen, die nicht nur die Richtigkeit der oben erwähnten, aus den Experimenten gezogenen Schlußfolgerung bestätigten, sondern auch die besonderen Verhältnisse der Pathogenese der Biermerschen Anämie von einem neuen Gesichtspunkte aus beurteilen lassen.

Im Grunde genommen war ja dieses Problem, warum nur wenige Giftträger einer Giftwirkung erliegen, in gleicher Weise bei der Bothriocephalusanämie in den Vordergrund getreten. Im Prinzip würde es nur einen quantitativen Unterschied bedeuten, wenn im einen Falle, bei der Bothriocephalusanämie, von allen Bandwurmträgern einige wenige pro Mille, andererseits bei der Biermerschen Anämie ein noch viel geringerer Teil aller Giftträger, d. h. aller Menschen überhaupt, erkrankt. Gewisse Unterschiede mußten allerdings bei dieser Gegenüberstellung von vornherein auffallen: Im Falle des Bothriocephalus trat ein normalerweise nicht anwesendes Gift (das Bothriocephalin) im Dünndarm auf. Im Falle der Biermerschen Anämie kamen als Giftquelle demgegenüber die bei jedem einzelnen Individuum im Dickdarm vorhandenen Darmbakterien in Betracht. Dieser Unterschied ist an und für sich von vornherein auffallend und läßt vielleicht sogar die Richtigkeit der geschilderten Auffassung fraglich erscheinen. In der Tat ist auch dieser Einwand an und für sich berechtigt. Im Laufe der weiteren Darstellung wird sich nämlich ergeben, daß auch im Falle der Biermerschen Anämie ganz analog wie bei der Bothriocephalusanämie im Bereich des Dünndarms ein normalerweise hier nicht vorhandener Darmbakteriengiftgehalt die primäre, kausale Noxe darstellt. Es wird gezeigt werden, daß ebenso wie von allen Bothriocephalusträgern nur ein ganz kleiner Teil an der Anämie erkrankt, auch bei der Biermerschen Anämie die Verhältnisse ganz analog liegen. Auch hier erkrankt von allen Individuen mit pathologisch vermehrtem Bakteriengiftgehalt im Dünndarm nur ein kleiner Bruchteil an der schweren Anämie. Es sei dies vorweggenommen, um die Schilderung der folgenden Versuche in rascherem Tempo zum Ziel gelangen zu lassen.

Zu diesen Untersuchungen leitete die jetzt in den Vordergrund des Interesses gerückte Frage über: Aus welchem Grunde führt die Anwesenheit der Gifte im Darm bei Tausenden von Menschen nicht zu einer Erkrankung, während dem gegenüber nur einige wenige Individuen an der perniziösen Anämie erkranken?

A priori ließen sich zur Erklärung dieser Frage zwei Möglichkeiten erörtern: entweder es könnte ein normalerweise vorhandener Entgiftungsvorgang gestört sein, oder aber es könnten im einen Falle die im Darm befindlichen Giftstoffe durch die Darmwand hindurch gelangen und resorbiert werden im

Gegensatz zum normalen, wo die Beschaffenheit der Darmwand eine Passage verhindert.

Diese letztgenannte Möglichkeit, daß nämlich die Ursache der Giftwirkung nicht in der bloßen Anwesenheit des Giftes im Darm, sondern vielmehr in einer abnormen Durchlässigkeit der Darmwand für diese Gifte gelegen sein könnte, wurde bereits oben bei der Erörterung der Bothriocephalusanämie in Betracht gezogen. Vor allem sprach hierfür die experimentell nachgewiesene Tatsache, daß das Bothriocephalin im Kaninchenversuch bei peroraler Verabreichung nicht toxisch wirkt, in diesem Falle also nicht resorbiert wird, und daß die Giftwirkung nur unter Umgehung der Darmwand, d. h. bei parenteraler Verabreichung eintritt. Und auch hier — für die Pathogenese der Biermerschen Anämie von Bedeutung — hatte sich in den obigen Versuchen herausgestellt, daß auch die beschriebenen Darmbakteriengifte von der normalen Darmwand der Versuchstiere nicht resorbiert werden. Aus dieser und ähnlichen Erwägungen heraus gewann die oben erörterte Möglichkeit an Wahrscheinlichkeit, daß nämlich vielleicht ähnlich wie bei der Bothriocephalusanämie auch hier bei der Biermerschen Anämie als kausales Moment eine pathologische Durchlässigkeit der Darmwand für die normalerweise vorhandenen Darmbakteriengifte in Betracht zu ziehen ist.

c) „Perniziosa-Gifte“ in den mesenterialen Lymphdrüsen.

Von dieser neuen Fragestellung ausgehend wurde jetzt in konsequenter weiterer Durchführung der bei der Untersuchung des Bothriocephalus sowie der Darmbakterien erprobten Extraktanalyse und Versuchstechnik experimentell festzustellen versucht, ob es gelingt, in irgendwelchen Organen des an Biermerscher Anämie verstorbenen Menschen außerhalb des Bereichs der Darmwand die gleichen Giftstoffe nachzuweisen, wie sie aus dem Darminhalt selbst nachgewiesen werden konnten. Ließe sich die Anwesenheit dieser Gifte im Organismus des an Biermerscher Anämie Verstorbenen im Gegensatz zum Fehlen solcher Gifte in den Organen der übrigen an anderen Krankheiten verstorbenen Menschen nachweisen, so würde dies unter Umständen den Schluß gestatten, daß in der Tat im Falle der Biermerschen Anämie Gifte, die aus dem Darm stammen, resorbiert werden.

Diese Untersuchungen, die an anderer Stelle in extenso publiziert werden sollen, ergaben, daß sich bei fünf bis jetzt daraufhin untersuchten Sektionsfällen von Biermerscher (perniziöser) Anämie in den mesenterialen Lymphdrüsen die gleichen Blutgifte auffinden ließen, die sich sonst nur aus dem Darminhalt selbst, d. h. aus den Darmbakterien darstellen lassen. In der gleichen Weise wurden die mesenterialen Lymphdrüsen einer großen Anzahl Menschen untersucht, die an anderen Krankheiten verstorben war. In keinem dieser Fälle gelang es, durch Extraktion dieser Drüsen analoge Gifte zu gewinnen. Dabei soll auch hier hervorgehoben werden, daß zu diesen Kontrolluntersuchungen mehrere Krankheitsfälle herangezogen wurden, bei denen von vornherein eine zum Teil extreme Vergrößerung der mesenterialen Lymphdrüsen bestand. Es waren dies u. a. zwei Fälle von Status thymolymphaticus und ein Fall von lymphatischer Pseudoleukämie. In diesen drei Fällen kamen gewaltige Lymphdrüsen-

tumoren zur chemischen Verarbeitung. Aber weder hier noch bei etwa 10 an den verschiedensten Krankheiten ad exitum gekommenen Patienten ließen sich irgendwelche Gifte finden.

Die Technik der Verarbeitung dieses Lymphdrüsen-Materials war, wie gesagt, die völlig gleiche, wie sie bereits bei der Verarbeitung der oben genannten Parasiten und der Darmbakterien-Reinkulturen zur Anwendung gelangt war. Auch hier wurde in 50%igem Alkohol extrahiert, und dieser filtrierte Extrakt tropfenweise der doppelten Menge 96%igen Alkohols hinzugefügt. Der dabei sich im Laufe von 24 Stunden bildende weißliche, feinflockige Niederschlag wird auf ein gehärtetes Filter gebracht, hier mit 96%igem Alkohol gewaschen und dann in physiologischer Kochsalzlösung durch Schütteln gelöst (bei 10 g Drüsensubstanz berechnet: 100 ccm physiologische Kochsalzlösung). Diese Lösung bewirkte in vitro keine Spur von Hämolyse, führte hingegen nach wiederholten intravenösen Injektionen beim Kaninchen zu einer hyperchromen Anämie von perniziös-anämischem Charakter.

Das aus den mesenterialen Lymphdrüsen von Patienten mit Biermerscher Anämie gewonnene Gift verhält sich chemisch-physikalisch und bezüglich seiner biologischen Wirkung in allen Einzelheiten völlig analog wie das Bothriozephalin und wie die Darmbakteriengifte. Es löst an und für sich die Blutkörperchen nicht auf. Es führt im Tierkörper zur Entwicklung einer hyperchromen, perniziösen Anämie mit allen Einzelheiten, wie sie auch mit den oben genannten Giften erzielt werden.

Wenngleich dieser Befund nur an einem Material von fünf Biermerschen Anämiefällen erhoben werden konnte, so hatte immerhin dem gegenüber die analoge Untersuchung bei einer dreifachen Menge von Nicht-Anämischen ein Fehlen dieser Gifte mit absoluter Regelmäßigkeit ergeben. Jedenfalls scheinen diese Versuche dafür zu sprechen, daß in der Tat im Falle der kryptogenetischen perniziösen Anämie die im Darm befindlichen bakteriellen Gifte durch die Darmwand hindurch gelangen und die Entstehung der perniziösen Anämie verursachen. Dem gegenüber findet eine solche Resorption dieser Gifte aus dem Darm beim normalen Menschen nicht statt. Es muß dabei zunächst die Frage, wie man sich diesen Vorgang der abnormen Resorption im einzelnen vorzustellen hat, offen bleiben. Später wird diese Frage nochmals in den Bereich dieser Diskussion gezogen werden müssen, wenn gewisse klinische Beobachtungen mit diesen im Experiment gewonnenen Vorstellungen in Zusammenhang gebracht werden.

d) Kolon-Ausschaltung bei perniziöser Anämie.

Von einer anderen Seite wurde dann vom Verfasser in weiterer Verfolgung dieses Gedankenganges, daß bei der Biermerschen perniziösen Anämie bakterielle Gifte im Darm die Quelle der chronischen Intoxikation darstellen, das Problem in Angriff genommen. Es lag nahe, der Frage näher zu treten, ob es etwa gelingt, durch operative Ausschaltung desjenigen Darmteils, der in erster Linie als Giftquelle in Betracht kam, den Verlauf der perniziösen Anämie zu beeinflussen. Auf Grund unserer Kenntnisse über die Bakterienverteilung im gesamten Darm kam hierfür nur der Dickdarm in Betracht. Im Gegensatz zum Dünndarm, wo die bakteriologische Untersuchung in der Regel nur einige wenige Keime nachweisen läßt, besteht bekanntlich der Inhalt des Dickdarms in seinem größten Teil aus Bakterien. In der Absicht,

diese Bakteriengiftquelle völlig auszuschalten, wurde im Bereich des Colon ascendens, nahe an seinem Anfangsteile, ein Anus praeternaturalis operativ angelegt. Diese Operation wurde im ganzen bei fünf Patienten mit Biermer-scher Anämie ausgeführt¹⁾.

Alle fünf Patienten befanden sich in einem extremen Stadium der Anämie. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug weniger als $1\frac{1}{2}$ Millionen im Kubikmillimeter, in zwei Fällen sogar unter 1 Million. Die Hämoglobinwerte lagen zwischen 15 und 30%. Zwei dieser Patienten waren in ihrem Allgemeinzustand bereits so schwach, daß sie als dem Exitus nahe bezeichnet werden mußten. Diese beiden Patienten verstarben in den ersten Stunden nach der Vorlagerung des Kolons (erster Teil der immer zweizeitig ausgeführten Operation).

Die übrigen drei Fälle nahmen einen zum Teil überraschenden Verlauf. Und aus dem Ausgang dieser drei Fälle dürften sich für die oben geschilderte Auffassung von der Pathogenese der perniziösen Anämie vielleicht gewichtige Beweisgründe ableiten lassen. Nur soweit es für die Durchführung dieses Gedankenganges an dieser Stelle erforderlich ist, mögen Einzelheiten aus dem Verlauf dieser Fälle hier Erwähnung finden.

Die beiden Patienten Hi. und Ha., die beide seit längeren Wochen beobachtet waren und auf die üblichen Behandlungsmethoden (Arsen, Tierkohle, Bluttransfusion usw.) nicht reagiert hatten, waren in ihrem Allgemeinzustand extrem heruntergekommen. Der Appetit lag völlig brach. Die Patienten lagen völlig apathisch in ihren Betten. Bei beiden Patienten trat im unmittelbaren Anschluß an die Anlegung des Anus praeternaturalis und die darauf täglich ausgeführten Dickdarmspülungen (mit leichten Desinfizientien) ein ganz auffallender Umschwung zur Besserung auf. Bereits wenige Tage nach der Operation stellte sich der schon seit Monaten völlig darniederliegende Appetit wieder ein, und nun vollzog sich in den darauffolgenden Wochen eine ganz beträchtliche Besserung nicht nur des Allgemeinbefindens, wie vor allem auch des Körpergewichts, sondern auch die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte und, was besonders wichtig erscheint, auch die Leukozytenwerte besserten sich zusehends. Beim Patienten Hi. nahm in der Zeit von 12 Wochen das Körpergewicht um 8 kg zu, während in der gleichen Zeit das Hämoglobin von 30% auf 73% und die Zahl der roten Blutkörperchen von 1 100 000 auf 3 350 000 anstieg (cf. Kurve).

Der Umschwung nach dem Anlegen des Anus praeternaturalis war im zweiten Falle (Frau Ha.) besonders ausgesprochen. Die Symptome von seiten des Magendarmkanals, besonders die im Vordergrund stehende Übelkeit, Appetitlosigkeit und Neigung zum Erbrechen verschwanden vollkommen. Patientin aß mit einem ausgesprochenen Heißhunger alles, was man ihr vorsetzte, und schon in den ersten beiden Wochen nahm Patientin um ca. 3 kg an Körpergewicht zu, und nun setzte auch ein deutlicher Anstieg von Hämoglobin- und Erythrozytenwerten ein; die extreme Blässe der Haut und Schleimhaut wich allmählich einem natürlichen Kolorit, und wie aus der wieder-gegebenen Kurve in einwandfreier Weise hervorgeht, entwickelte sich eine nahezu

¹⁾ In der chirurgischen Klinik in Göttingen (Direktor Professor Dr. Stich). Ausführliche Publikation bei H. Th. L e r c h, Beeinflussung der kryptogenetischen perniziösen Anämie durch Kolonausschaltung. Inaug.-Diss. Göttingen 1921.

völlige Restitutio ad integrum. Auch in den Blutausstrichen machte sich dieser Umschwung ganz besonders deutlich geltend: die extreme Anisozytose verschwand fast völlig, nur hier und da sichtbare Mikrozyten verrieten noch vier Monate nach der Operation die abgelaufene schwere Blutkrankheit.

In beiden Fällen wurde nach Ablauf von fünf resp. sieben Monaten der Anus praeternaturalis wieder geschlossen. Bei beiden Patienten trat auch jetzt wiederum, wie in einem Experimente, ein völliger Umschwung auf, das alte schwere Bild der chronischen Intoxikation kehrte wieder

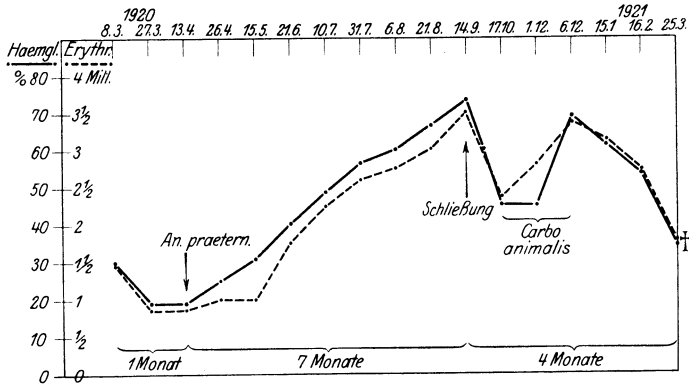


Abb. 1. Fall Hi.

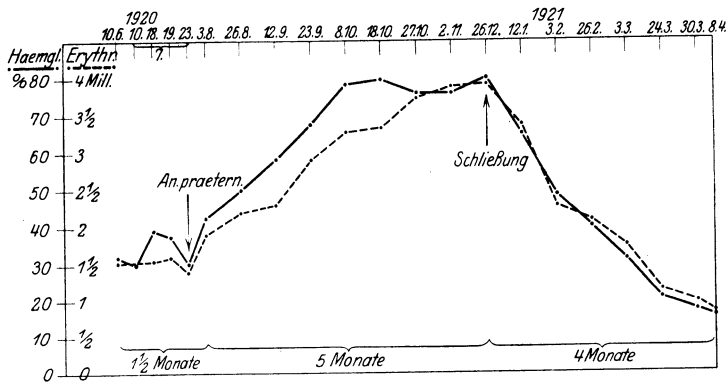


Abb. 2. Fall Ha.

und die Blutwerte sanken von neuem auf extrem niedrige Werte. Und obwohl es bei einem Patienten (Fall Hi.) durch Verabreichung von Tierkohle, d. h. durch Adsorption der Giftstoffe, gelungen war, eine vorübergehende Besserung zu erzielen (cf. Kurve), kam wenige Monate später dieser Patient zum Exitus, und das gleiche Schicksal erlitt die andere Patientin (Fall Ha.).

Wenngleich es sich hier zunächst nur um zwei Fälle handelt, bei denen die Ausschaltung des Kolons einen unerwarteten plötzlichen Umschwung im Sinne einer Besserung gezeitigt hatte, so dürften, wenn auch zunächst mit Vorbehalt, gewisse Schlüsse hieraus gezogen werden. Und dies erscheint ganz besonders berechtigt deswegen, weil, wie beschrieben, in beiden Fällen auch nach der Schließung des Anus praeternaturalis im unmittelbaren Anschluß

die neue Verschlimmerung des Leidens einsetzte. Zunächst erscheint es wohl bis zu einem gewissen Grade berechtigt, aus dem Ausfall dieser Versuche auf eine kausale Bedeutung des Kolons als Giftquelle zu schließen. Daß der Schluß in dieser Form nicht zu Recht besteht, daß wir bei der perniziösen Anämie vielmehr die Giftquelle nicht nur im Kolon allein zu suchen haben, daß vielmehr auch, vielleicht in erster Linie, der Bakterieninhalt des Dünndarms eine bedeutende Rolle spielt, ließ sich erst aus weiteren Beobachtungen folgern, die ihren Ausgang bei dem oben erwähnten dritten Fall von operativer Kolonausscheidung nahmen (Fall Be.).

Da die Beobachtung des dritten Falles (Fall Be.) für die Pathogenese der perniziösen Anämie vielleicht neue Gesichtspunkte gewinnen ließ, möge das Wesentliche dieses Falles hier kurz beschrieben werden:

Auch diese Patientin, bereits im vorgerückten Alter von 60 Jahren, bot klinisch ein besonders darniederliegendes Krankheitsbild. Nach Anlegung des Anus praeternaturalis stellte sich zunächst auch bei ihr eine deutliche Wendung zur Besserung ein. Der Appetit kehrte wieder und auch die Blutkörperchen nahmen einen geringen Anstieg. Aber schon nach kurzer Zeit hörte diese Besserung auf, und unter Abnahme aller Kräfte, unter dauernder Verminderung der Blutwerte und unter fortnehmender Verschlimmerung des Leidens trat trotz der Anlegung des Anus praeternaturalis der Tod ein.

Warum war in diesem Falle die Kolonausscheidung im Gegensatz zu den beiden anderen Fällen erfolglos geblieben?

Die Antwort auf diese Frage ergab sich unschwer aus der genauen Untersuchung der bakteriologischen Verhältnisse. Im Vergleich zu den beiden ersten Fällen (Fall Hi. und Fall Ha.) gestaltete sich hier (Fall Be.) das bakteriologische Bild des aus dem Anus praeternaturalis dauernd entleerten Dünndarmstuhls völlig abweichend. Während bei den beiden ersten Fällen der aus dem Anus praeternaturalis entfließende Darminhalt — zwar in den beiden ersten Tagen noch übelriechend, fäkulent und massenhaft Bakterien, vor allem *Bact. coli*, enthaltend — vom dritten Tage ab keine Spur von bakterieller Zersetzung mehr aufwies, sondern im Gegenteil nicht mehr fäkulent, sondern leicht säuerlich, etwa wie frischer Mageninhalt roch, und fast keinerlei Bakterien enthielt, gestaltete sich im Falle Be. das Bild völlig entgegengesetzt: Der aus dem Anus praeternaturalis abfließende Dünndarminhalt — schon am ersten Tage nach der Operation ganz besonders zersetzt und übelriechend — ließ in der folgenden Zeit keinerlei Abnahme dieser Zersetzungs Vorgänge erkennen. Der widerliche fäkulente Geruch, sowie der übermäßige Reichtum an Bakterien, vor allem *B. coli*, bestanden vermindert fort bis zum Tode.

Die bakteriologische Untersuchung der einzelnen Teile des Darmes unmittelbar nach dem Tode dieser Frau bot dementsprechend ein ganz eigenartiges, für die Beurteilung der pathogenetischen Verhältnisse der perniziösen Anämie besonders wichtiges Bild. Es fand sich nämlich, daß das durch die Anlegung des Anus praeternaturalis ausgeschaltete Kolon in seiner ganzen Ausdehnung völlig steril war. Im Gegensatz hierzu war der ganze Dünndarm vom Magen abwärts bis zur Ileozökalklappe von einem dichten Bakterienrasen durchwachsen, und auch hier dominierte wiederum *B. coli*.

In gemeinsamen Untersuchungen mit Dr. A. Oelsner wurde daraufhin bei allen zur Verfügung stehenden Sektionen von perniziöser Anämie ein besonderes Augenmerk auf die Verhältnisse der Bakterienflora im Bereich des Dünndarms gerichtet. Wenngleich die Zahl der daraufhin untersuchten Fälle zunächst noch beschränkt ist, so ließ sich doch in völliger Übereinstimmung mit den im Falle Be. angestellten Beobachtungen die Feststellung machen, daß in all diesen Fällen der gesamte Dünndarm mit einer üppigen Bakterienflora, vor allen *B. coli*, überwuchert war. Es ist dies ein fundamentaler Gegensatz zu den Verhältnissen beim gesunden Menschen, wo in der Regel nur einzelne wenige Keime angetroffen werden.

Auch bei den beiden obengenannten Patienten, bei denen die Anlegung des Anus praeternaturalis den beschriebenen Umschwung zur Besserung gezeitigt hatte, bestand vor der Anlegung des Anus praeternaturalis eine Überwucherung des Dünndarms mit *B. coli*. Da diese letztere im Anschluß an die Anlegung des Anus praeternaturalis verschwand, liegt die Vermutung nahe, daß als Quelle für diese Infektion des Dünndarms mit *B. coli* das Kolon in Betracht zu ziehen ist. Durch die Ausschaltung des Kolons wurde in diesen beiden Fällen der weiteren Möglichkeit einer vom Kolon zum Dünndarm aszendierenden Bakterieninvasion der Boden entzogen. Nach der Ausschaltung des Kolons trat in diesen beiden Fällen ein unmittelbarer Umschwung der Bakterienflora des Dünndarms auf. Durch dieses Verschwinden der giftproduzierenden Bakterien aus dem Dünndarm erklärt sich für diese beiden Fälle der plötzlich einsetzende Umschwung zur Besserung.

Im Gegensatz hierzu blieb im Falle der Frau Be. ein solcher Umschwung der Bakterienflora im Dünndarm aus, die Bakterien ließen sich nicht verdrängen, und von hier aus erfolgte nach wie vor infolge einer abnormen Resorption dieser Gifte durch die Dünndarmwand die chronische Intoxikation, die zum letalen Ausgang führte.

Durch diese Beobachtungen gewinnt die Möglichkeit, daß auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie ganz analog wie bei der Bothriozephalusanämie die Giftquelle im Bereich des Dünndarms zu suchen ist, eine gewisse Wahrscheinlichkeit. Es darf hierbei allerdings nicht außer acht gelassen werden, daß die Zahl der hierbei zugrunde gelegten Beobachtungen nicht ausreichend erscheint, um diese Schlußfolgerungen als absolut sichere Tatsachen hinstellen zu können. Immerhin sind es gleichzeitig mehrere Beobachtungen, die alle in der Richtung der erwähnten Annahme zu deuten sein dürften. Der Umstand, daß ausschließlich bei der perniziösen Anämie, nicht hingegen bei anderen Krankheiten (soweit untersucht), in den mesenterialen Lymphdrüsen die obenerwähnten Gifte angetroffen werden, der weitere Umstand, daß gerade bei der perniziösen Anämie ein abnormer Bakterienreichtum im Dünndarm anzutreffen ist, und endlich das geschilderte verschiedene Verhalten der mit operativer Kolonausschaltung behandelten Fälle, all diese Momente deuten nach der Richtung, daß die Ursache der perniziösen Anämie in einer abnormen Resorption von bakteriellen Giften aus dem Dünndarm, vielleicht allerdings auch gleichzeitig aus dem Dickdarm, zu sehen ist.

e) Die *Achylia gastrica*.

Das Problem der Biermerschen perniziösen Anämie erscheint jetzt in Verfolgung dieses Gedankenganges in völlig gleichem Licht wie das der Bothriozephalusanämie. Bei beiden Formen der perniziösen Anämie erscheint jetzt die Frage in den Vordergrund gerückt: aus welchem Grunde kommt es nur bei einem Teil aller Individuen, die im Bereich ihres Dünndarms „Perniziosagifte“ beherbergen, zur Entwicklung der perniziösen Anämie? Auch für die Biermersche perniziöse Anämie liegt es nahe, anzunehmen, daß die erwähnte Überwucherung des Dünndarms mit einer wohl aus dem Dickdarm stammenden, vor allem aus *Bact. coli* bestehenden Bakterienflora nicht ausschließlich im Fall der perniziösen Anämie auftritt. Es hat vielmehr den Anschein, daß z. B. gewisse Sekretionsstörungen der Magensaftdrüsen im Sinne einer Herabsetzung der Sekretion zur Entwicklung eines abnormen Bakteriengehalts in dem sonst sterilen Dünndarm führen können. Diese Frage hat vor allem in der letzten Zeit von seiten der Pädiater ein erhöhtes Interesse gefunden. Diese neuesten Untersuchungen deuten darauf hin, daß gewisse schwere Intoxikationen des Säuglingsalters, bedingt durch eine abnorme Bakterienflora im Bereich des Dünndarms, in kausalen Zusammenhang zu der gleichzeitig bestehenden *Achylia gastrica* zu bringen sind. Auch über die Frage, ob beim erwachsenen Menschen ein ähnlicher Zusammenhang zwischen *Achylia gastrica* und Bakteriengehalt des Dünndarms besteht, liegen wenn auch nur wenige Arbeiten in der Literatur vor. Es erscheint in diesem Zusammenhang dringend nötig, daß eingehendste Untersuchungen über diese Frage an einem größeren Material neu aufgenommen werden. Es ist klar, daß jetzt die Frage nach der Bedeutung der *Achylia gastrica* für die Pathogenese der Biermerschen Anämie auf Grund der obigen experimentellen Untersuchungen und ihrer Schlußfolgerungen von einem völlig neuen Gesichtspunkte aus in die Diskussion eintritt. Es läge nahe, die Pathogenese der Biermerschen perniziösen Anämie jetzt dahin zu formulieren, daß es bei den meisten Individuen mit *Achylia gastrica* zu einer Überwucherung des Dünndarms mit Dickdarmflora (*B. coli*!) kommt. Bei einem geringen Teil dieser Individuen tritt ein neuer Faktor hinzu, der die toxische Wirkung dieser Bakteriengifte vermittelt. Dieser Faktor, der bei der Bothriozephalusanämie gegenüber dem *Bothriozephalus* der gleiche sein dürfte, besteht in einer abnormen Durchlässigkeit der Dünndarmwand für diese bakteriellen Gifte. Die Membran der Dünndarmwand ist gewissermaßen undicht geworden, vielleicht durch Giftwirkung, und läßt diese Gifte hindurchpassieren (experimenteller Nachweis der Gifte in den mesenterialen Lymphdrüsen!). Die Möglichkeit, ob allerdings wirklich in diesem Sinne die *Achylia gastrica* das primäre kausale Moment für die Entwicklung der abnormen Bakterienflora im Dünndarm darstellt, ob vielmehr nicht aus anderen unbekanntenen Ursachen diese letztere zustande kommt, muß mit dem gleichen Rechte in Erwägung gezogen werden¹⁾.

¹⁾ In diesem Zusammenhange gewinnen jene Fälle eine neue Beurteilung, in denen sich infolge einer Dünndarmstenose (Tbc.) eine perniziöse Anämie entwickelte (Fälle von Barker, Faber u. a. zit. nach Tallquist, Zeitschr. f. klin. Med. 61. 1907. 434 u. 516). Es ist offenbar hier infolge der Stenose zu Stauung und sekundärer Bakterien-Wucherung (*Koli*!) im Dünndarm gekommen, die zur Resorption von „Perniziosa-Giften“ geführt hat.

Die Achylia gastrica wäre im letzteren Falle nur der Ausdruck einer sekundären Darmwandschädigung, etwa hervorgerufen durch den toxischen Einfluß der bakteriellen Invasion in den Dünndarm, d. h. es würde sich in der Wand des Magens ein analoger Prozeß abspielen wie in der Wand des Dünndarms, und gerade im Bereich des letzteren würde sich dieser analoge, etwa als Toxinschädigung aufzufassende Prozeß bis zur abnormen Durchlässigkeit, Undichte der Wand steigern.

Das „dispositionelle“ Moment, dessen kausale Mitbeteiligung nicht nur bei der Bothriocephalus-, sondern auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie von den meisten Autoren ganz besonders hervorgehoben wird, wäre in diesem Falle in einer von Haus aus mehr oder minder ausgesprochenen Insuffizienz der Darmwand zu erblicken. Man könnte sich vorstellen, daß sowohl bei der Bothriocephalusanämie, als auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie nur jene Individuen erkranken, deren Dünndarmwand dem Einfluß der von ihr eingeschlossenen toxisch einwirkenden Giftmenge nicht den normalerweise zu erwartenden Widerstand entgegensetzen können. In diesem Zusammenhang würde die Achylia gastrica selbst als eine Teilerscheinung dieser Giftwirkung erscheinen, und somit würde ihre übliche Beurteilung als besonderes dispositionelles Moment auch in diesem Falle zu Recht bestehen bleiben. Erblickt man andererseits in der Achylia gastrica das primäre kausale Moment, so erscheint die Bakterieninvasion im Dünndarm als eine Folge dieser Achylie, und die toxische Schädigung der Dünndarmwand eventuell bis zur Durchlässigkeit der Darmgifte wäre dann in diesem Falle, da sie ja nur in einem Teil der Fälle auftritt, wiederum durch einen besonders ausgesprochenen Mangel an natürlicher Resistenz bedingt. Gleichgültig, ob man in der Achylia gastrica das primäre Moment oder andererseits nur einen Folgezustand erblickt, kann man sich des Eindrucks nicht verwehren, daß jedenfalls Achylia gastrica einerseits und Darmwandschädigung bis zur Durchlässigkeit (für Gifte) andererseits: beide den Ausdruck einer besonderen Insuffizienz im Magendarmkanal darstellen. Hierbei nun eine besondere konstitutionelle Degeneration anzunehmen, erscheint in diesem Zusammenhang sehr wohl berechtigt. In letzterem Sinne spricht auch, wie dies vor kurzem von P. Morawitz und R. Cobet ausgeführt worden ist, die regelmäßig anzutreffende Atrophie der Zungenschleimhaut (s. Literatur dortselbst!).

Für die Beurteilung dieser Frage ist es vor allem wichtig, das Verhalten der Achylia gastrica in der Bothriocephalusanämie zu berücksichtigen. Es ist dies ein Moment, das von den Anhängern der Lehre von der primären kausalen Bedeutung der Achylia gastrica zu wenig berücksichtigt wird. Dabei ist freilich zuzugeben, daß zwischen diesen beiden Formen der perniziösen Anämie hierin in Wirklichkeit ein Gegensatz bestehen kann. Schauman und Levander fanden, daß die Anwesenheit des breiten Bandwurms an sich keine Herabsetzung der Salzsäureabsonderung zu bewirken braucht. Schauman fand ferner unter 57 Fällen von Bothriocephalusanämie 10 mal freie Salzsäure im Magen. Aus dieser und anderen Beobachtungen¹⁾ geht einwandfrei hervor, daß eine Bothriocephalusanämie ohne Achylia gastrica bestehen kann.

¹⁾ Cf. Fr. Herzog, Münch. med. Wochenschr. 1920. 1383.

Es überrascht einigermaßen, daß man bezüglich des Vorkommens der Achylia gastrica bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie in der Literatur auf ganz gegensätzliche Anschauungen trifft. So haben besonders amerikanische Forscher in recht vielen Fällen von perniziöser Anämie freie Salzsäure im Mageninhalt gefunden, Stockton fand in 24 Fällen 6mal freie Salzsäure, Friedenwald und Morison in 57 Fällen 15mal, Cabot fand unter 150 Fällen in einem Sechstel der Fälle freie Salzsäure, desgleichen Lichty unter 30 Fällen 6mal freie Salzsäure. In schroffem Gegensatz zu diesen Mitteilungen steht die von Weinberg in Fortsetzung gleichsinniger Martiuscher Forschung vertretene Auffassung, daß die Achylie in jedem einzelnen Fall von perniziöser Anämie bestanden habe. Bei über 203 Kranken (zum Teil der Klinik in Rostock) fand Weinberg (mit Ausnahme von 1 bis 2 Fällen) als konstantes Symptom der Anämie die Achylie. Dabei kommt er dazu, alle Beobachtungen der Literatur, die freie Salzsäure aufweisen, als sichere perniziöse Anämie abzulehnen. Naegeli, der unter seinem großen Material nur in ca. zwei Fällen das Auftreten geringer Mengen freier Salzsäure beobachtete, schließt sich dieser Meinung an, daß die Achylia gastrica einen regelmäßigen Befund darstelle. Naegeli ist allerdings seinerseits nicht geneigt, in dieser Achylia gastrica eine gewissermaßen kausale, primäre, konstitutionelle Minderwertigkeit des Organismus zu erblicken. Es ist in der Tat, wie Naegeli schreibt, gar nicht einzusehen, wieso die hochcharakteristische perniziöse Anämie im einen Falle durch gewisse Toxine (Bothriocephalus, Lues, Gravidität), im anderen Falle hingegen aus einer einfachen Schwäche der Konstitution entstehen soll. Untersuchungen des Verfassers an dem Material der Straßburger, Münchener und Göttinger Kliniken führten ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Achylia gastrica in der kryptogenetischen perniziösen Anämie einen absolut regelmäßigen Befund darstellt. Im Zusammenhang mit den oben gewonnenen Vorstellungen von der pathogenetischen Bedeutung bakterieller Gifte im Dünndarm drängt sich wiederum die Vermutung auf, daß vielleicht die Achylia gastrica als ein primärer Faktor zu der Darmbakterienwucherung im Dünndarm führt. Eine wichtige Beobachtung Weinbergs gewinnt in diesem Zusammenhang vielleicht eine besondere Bedeutung: Weinberg fand, daß sich auch bei Achylikern ohne perniziöse Anämie in einer Reihe von Fällen charakteristische Veränderungen am roten Blutbild nachweisen lassen: erhöhter Färbeindex, Leukopenie, Normoblasten und auch Megalozytose. Weinberg spricht hier direkt von einer „latenten perniziösen Anämie“. Liegt es nicht nahe, im Zusammenhang mit den oben gewonnenen Untersuchungsergebnissen anzunehmen, daß die Bakterieninvasion im Dünndarm als Folgezustand der Achylia gastrica bereits bei einem gewissen Teil von „gesunden Achylikern“ eine gewisse Giftresorption und somit die von Weinberg geschilderten Erscheinungen einer „latenten perniziösen Anämie“ zur Folge hat? Eine solche Annahme, unterstützt von eindeutigen experimentellen Untersuchungsergebnissen, erscheint wohl anschaulicher und verständlicher als jene Auffassung Weinbergs, daß „zu dem einen konstitutionellen Moment, der Achylie, eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Knochenmarks hinzukommt“. Ganz die gleiche Beobachtung ist übrigens auch bei Bothriocephalusträgern gemacht worden (Becker u. a.). Auch hier wurde angeblich fast immer eine Annäherung des Blutbildes an die

perniziöse Anämie beobachtet. Es entspräche dies der analogen Vorstellung, daß es bei fast allen Bothriocephalusträgern zur Resorption gewisser Mengen des Bothriocephalins kommt und somit auch zur partiellen Entwicklung gewisser typischer Blutveränderungen. Es besteht somit auch auf Grund der rein klinischen Beobachtungen ein Parallelismus zwischen der Anwesenheit des Bothriocephalus im Dünndarm einerseits und der Achylia gastrica als Ursache der Bakterienwucherung im Dünndarm andererseits, und ein solcher Parallelismus hatte sich bereits aus der fortlaufenden Reihe der obigen experimentellen Untersuchungen ergeben.

Allerdings mußte diese wichtige Frage, ob die Achylie in der Pathogenese der kryptogenetischen perniziösen Anämie ein primäres, kausales Moment oder aber nur einen sekundären Folgezustand darstellt, zunächst offen bleiben. Es soll aber in diesem Zusammenhang auf eine bereits wiederholt beschriebene Tatsache hingewiesen werden, nämlich auf das Auftreten einer Achylia gastrica im Anschluß an eine Ruhrerkrankung. So hat z. B. Schröder aus der Erich Meyerschen Klinik in Straßburg beschrieben, daß man im Anschluß an Ruhr in einem sehr großen Prozentsatz der Fälle das Auftreten einer Achylia gastrica beobachten kann. Es kann also unter Umständen eine bakterielle Toxinschädigung, die in einem vom Magen weit entfernten Teile des Darmes einsetzt, zu einem Versiegen der Salzsäuresekretion der Magendrüsen führen. Dieser Zusammenhang ist nicht nur an sich für die besprochenen Anschauungen von Bedeutung, sondern er gewinnt auch dadurch ein besonderes Interesse, daß, wie vom Verfasser bereits in zwei Fällen beobachtet worden ist, im Anschluß an eine (im Felde) durchgemachte Ruhr eine kryptogenetische, perniziöse Anämie auftreten kann¹⁾. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß vielleicht dieser Übergang seinen Weg über die Achylie genommen hat, und daß die Achylie ihrerseits dann zu einer Bakterienüberwucherung des Dünndarms und weiterhin zu der von hier aus erfolgenden Intoxikation geführt haben kann.

In gleichem Sinne sprechen auch allerdings ganz wenige Beobachtungen, daß die Achylie in einem Teil der Fälle von perniziöser Anämie bereits festgestellt werden konnte, bevor die Anämie sich durch greifbare Symptome bemerkbar gemacht hatte. Solche Fälle sind u. a. von Schau man, Naegeli, Lichty, K. Faber, Queckenstedt und anderen beschrieben worden. Interessant ist ferner die von Schau man und Levander erhobene Statistik, daß von 635 Fällen mit negativer Kongoreaktion 49 an perniziöser Anämie litten. Das bedeutet also, daß von allen mit Achylie behafteten Menschen 7,7% an perniziöser Anämie erkrankten. Es ist dies, wenn überhaupt ein solcher Vergleich gestattet wäre, ein außerordentlich viel höherer Prozentsatz als jener, der das Verhältnis von Bothriocephalusträgern zu Bothriocephalusanämischen wiedergibt (cf. S. 396). Dieser Vergleich ist aber schon deswegen als roh zu bezeichnen, weil in Wirklichkeit die Zahl der Achyliker um ein unbekanntes Vielfaches größer ist; denn von allen Achylikern kam ja nur jener geringe Teil mit besonders ausgesprochenen subjektiven Beschwerden zum Arzt und somit in den Bereich der Statistik. Trotz all dieser Erwägungen, die eine kausale Bedeutung der Achylia gastrica für das Zustande-

¹⁾ Die eingehende Beschreibung dieser Fälle erfolgt an anderer Stelle.

kommen der Biermerschen perniziösen Anämie wahrscheinlich machen, muß doch zunächst daran festgehalten werden, daß die bisher vorliegenden Beobachtungen einschließlich der eigenen des Verfassers über den Zusammenhang zwischen Achylie und Dünndarm-Bakterienflora noch nicht hinreichen, diese Frage mit Sicherheit zu entscheiden.

f) Die Rolle der Darmwand in der Pathogenese der Biermerschen Anämie.

In den oben geschilderten fortlaufenden Untersuchungen glaubt Verfasser eine experimentelle Grundlage für die Annahme geschaffen zu haben, daß die kryptogenetische perniziöse Anämie ganz analog wie die Bothriocephalusanämie als Folgezustand einer abnormen Resorption von „Perniziosagiften“ aus dem Dünndarm aufzufassen ist. Diese „Perniziosagifte“ — in einem Falle das Bothriocephalin, im anderen Falle bakterielle Giftstoffe (*Bact. coli*) — finden sich nur bei einem relativ geringen Teil aller Menschen im Dünndarm. Die Achylia gastrica kommt vielleicht als Ursache für die Bakterieninvasion des Dünndarms in Betracht, wenn sie nicht doch als Teilerscheinung der toxischen Darmwandschädigung aufzufassen ist. Von allen Individuen erkrankt infolge einer abnormen Durchlässigkeit der Dünndarmwand (Toxinschädigung, konstitutionelle Momente?) wiederum nur ein ganz geringer Prozentsatz an der perniziösen Anämie.

Es sollen an dieser Stelle nicht alle jene Autoren herangezogen werden, die sich für die Bedeutung einer enterogenen Intoxikation vom Darm aus bei der Entstehung der Biermerschen Anämie ausgesprochen haben. Ihre Zahl ist nicht gering und ihre Argumentation stützt sich einerseits auf klinische Beobachtungen, zum Teil auf Stoffwechselfersuche und andererseits auf experimentelle Untersuchungen¹⁾. Für die letzteren muß zugegeben werden, daß sie als ein Beweismaterial für die Auffassung einer enterogenen Intoxikation nicht in Betracht gezogen werden können. Weiterhin muß zugegeben werden, daß eine große Anzahl jener von Grawitz beschriebenen Fälle, bei denen eine Heilung durch Darmdesinfektion erfolgte, in Wirklichkeit keine perniziösen Anämien waren.

Überblickt man die außerordentlich zahlreichen Einzelarbeiten, in denen die Möglichkeit einer enterogenen Intoxikation abgehandelt wurde, so kommt man zu dem Schluß, daß eigentlich nur der völlig negative Ausfall aller bisherigen darauf hingerichteten, experimentellen Untersuchungen Veranlassung zu der heute wohl allgemein ablehnenden Haltung der Autoren geworden ist. Weil man in den meisten Fällen von perniziöser Anämie keine Vermehrung des Indikans, der Ätherschwefelsäuren, der flüchtigen Fettsäuren oder der Ptomaine nachweisen konnte, schloß man eine intestinale Intoxikation aus. Weil man die Fäzesextrakte des Perniziösanämischen nicht toxischer fand, als die des gesunden Menschen (E. Bloch), oder weil man keine Erhöhung des urotoxischen Koeffizienten feststellen (Strauß) und weil man auch sonst

¹⁾ Cf. Zusammenstellung z. B. E. Bloch, Dtsch. Arch. d. klin. Med. 77.

experimentell keinerlei Anhaltspunkte gewinnen konnte, mußte von diesen Autoren „logischerweise“ die Möglichkeit einer intestinalen Intoxikation fallen gelassen werden. Auch die Tatsache, daß durch die Bothriocephalusanämie das klassische Beispiel der Genese einer perniziösen Anämie durch intestinale Intoxikation gegeben war, vermochte diese ablehnende Haltung nicht zu beeinflussen. Und alle jene Autoren, die auch die kryptogenetische perniziöse Anämie als Folgezustand einer Intoxikation auffassen, verlegten diese Quelle der Intoxikation in irgendwelche innere Organe, bestimmte oder unbestimmte, ohne allerdings auch hierfür nur den Schatten eines Beweises erbringen zu können. Es ist wichtig, im Zusammenhang mit den obigen Darstellungen darauf hinzuweisen, daß diese ablehnende Kritik gegenüber der Möglichkeit einer intestinalen Intoxikation fast ausschließlich auf dem negativen Ausfall aller bisherigen experimentellen Untersuchungen basiert. Es ist nur eine logische Konsequenz dieser Autoren, wenn sie dann die im Vordergrund des klinischen Bildes stehenden Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals als Folgezustand der schweren Anämie ansehen oder annehmen, „daß Toxine von ganz anderen Organen aus gleichfalls sekundär dyspeptische Symptome machen können“ (Naegeli). Selbstverständlich ist eine derartige Annahme theoretisch wohl denkbar, aber durch nichts bewiesen. Sie muß sogar in dem Moment fallen gelassen werden, wo es gelingt, auch für die kryptogenetische perniziöse Anämie dem Bothriocephalin analog wirksame Giftstoffe im Darmkanal experimentell als Ursache sicherzustellen. Daß die Existenz solcher analoger Blutgifte nicht nur theoretisch denkbar ist, sondern in Wirklichkeit die Ursache der Biermerschen Anämie darstellt, für diese Annahme ist in den oben geschilderten experimentellen Untersuchungen des Verfassers eine gewisse Grundlage geschaffen worden.

Es sollen hier nun kurz jene verschiedenen Arbeiten, die sich mit der histologischen Untersuchung der Schleimhaut des Magens und des Darms bei der Biermerschen Anämie befaßt haben, angedeutet werden. Ebenso verschieden wie die Resultate dieser einzelnen Untersuchungen, ebenso verschieden ist auch die Stellungnahme der einzelnen Autoren zu der Frage, ob sich auf Grund gewisser histologischer Veränderungen der Magendarmschleimhaut irgendwelche Rückschlüsse auf die Pathogenese dieser Krankheit ziehen lassen. Eine besonders eingehende Bearbeitung hat die Magenschleimhaut erfahren. War doch durch die regelmäßig beobachtete Achylia gastrica die Aufmerksamkeit in erster Linie speziell auf dieses Organ gerichtet worden. Man lernte bald, bei diesen Untersuchungen nicht etwa kadaverösen Veränderungen zum Opfer zu fallen, indem man Magen und Darm unmittelbar nach dem Tode mit Formalin injizierte. Dabei stellte sich als regelmäßiger Befund heraus, daß eine Atrophie der drüsigen Elemente der Magenschleimhaut angetroffen wird. Herzberg (unter Jores) fand, daß „diese Atrophien nicht als reine Folge primärer Entzündungen aufzufassen sind, sondern es ist wahrscheinlich, daß die Noxe die drüsigen Elemente und das interstitielle Gewebe gleichzeitig trifft“. Über diesen wie gesagt von verschiedenen Autoren mit Regelmäßigkeit erhobenen Befund urteilt Naegeli: „Der Anadenia ventriculi kann an sich keine Bedeutung beigelegt werden; denn diese Affektion ist auch sonst nicht selten ohne jede Anämie.“ Nach Ansicht des Verfassers dürfte diese Atrophie der Magendrüsen als morphologischer Ausdruck der Achylia

gastrica in ihrer Bedeutung für die Entstehung der Anämie heute noch ebenso ungeklärt bleiben müssen, wie die Bedeutung der Achylie selbst (cf. Kapitel *Achylia gastrica*).

Ein wichtiges Argument haben lange Zeit hindurch die Beobachtungen über angebliche Atrophien der Darmdrüsen und Follikel bei der Biermerschen Anämie gebildet. Nach den Untersuchungen von Faber und Bloch müssen derartige Veränderungen nur als Folge kadaveröser Prozesse gedeutet werden. Auch die von Schläpfer gemachte Beobachtung von lipoid oder fettig degenerierten Zellen im Darm von perniziöser Anämie wurde später von Aschoff dahin richtiggestellt, daß sich diese von seinem Schüler J. E. Schmidt beschriebenen Zellen regelmäßig im Dünn- und Dickdarm bei Kindern und Erwachsenen finden lassen.

Die Frage nach derartigen etwa nachweisbaren histologischen Veränderungen im Bereich der Darmwand beansprucht im Rahmen der obigen Darstellung einer enteralen Genese der Biermerschen Anämie ein besonderes Interesse. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß die kritische Beurteilung etwaiger hier erhobener Befunde ganz besonders schwierig ist. So sind z. B. gewisse Veränderungen wie die von D. v. Hansemann, M. Mosse, V. Schläpfer beschriebenen Vergrößerungen der Lymphfollikel überhaupt nicht einwandfrei zu deuten. Es ist von manchen Autoren wiederholt darauf aufmerksam gemacht worden, daß man häufig allerdings nicht immer bei der Sektion von Biermerscher Anämie schon makroskopisch eine ausgesprochen zarte und dünne Beschaffenheit der Darmwand antrifft. Zumal wenn man sein Augenmerk besonders darauf richtet, trifft man diese Erscheinung, wie sich Verfasser an zahlreichen Sektionen überzeugen konnte, häufiger als man es wohl erwartet. Es wäre ganz außerordentlich schwierig, einen solchen Vergleich bezüglich des Durchmessers der Darmwand gegenüber der Norm in Einzeluntersuchungen durchzuführen. Und nicht nur angesichts dieser unüberwindbaren Schwierigkeiten, sondern auch aus anderen, theoretischen Überlegungen heraus wäre ein solcher Versuch zwecklos.

Kehren wir zu jenem Moment zurück, dem nach der Ansicht des Verfassers für die Pathogenese der Biermerschen Anämie die allergrößte Bedeutung zuzusprechen ist, nämlich zu der Frage einer abnormen Durchlässigkeit der Darmwand für die in Frage kommenden bakteriellen Giftstoffe: Es ist von vornherein klar, daß ein derartiger abnormer Diffusionsvorgang, der sich im Bereich der Molekularkomplexe der Darmzellenwand abspielt, sicherlich nicht seinen Ausdruck in einer makroskopisch oder histologisch wahrnehmbaren Gestaltsänderung der Darmwand finden muß. Und dabei ist noch nicht einmal gesagt, daß diese physikalisch-chemische Zustandsänderung in der ganzen Ausdehnung des Dünndarms resp. des Dickdarms bestehen muß. Man könnte sich sehr wohl vorstellen, daß derartige Zellveränderungen nicht generell, sondern etwa stückweise oder inselweise auftreten können. Aus dem Umstand, daß wir für eine derartige abnorme Durchlässigkeit, Undichte der Darmmembran keine histologisch sichtbare Veränderung nachweisen können, darf selbstverständlich nicht auf das Fehlen einer solchen überhaupt geschlossen werden. „Ein wenige Tausendstel Millimeter starker Epithelwall steht als Schutzwehr zwischen der ergiebigen Giftquelle des Dickdarms und dem Blut bzw. Gewebe des Körpers“ (von Noorden).

Mancherlei Beispiele ließen sich dafür anführen, daß unter Umständen für gewisse Gruppen von Substanzen einzelne, wenige Individuen eine abnorme Durchlässigkeit ihrer Darmwand aufweisen. Während z. B. die normale Schleimhaut nur Peptide resorbiert, können unter Umständen bei solchen Menschen artfremde Albumosen durch die Darmwand aufgenommen werden. v. Noorden schreibt mit Recht: „Was alles von krankhaften Symptomen, die bei Magendarmstörungen leichter und ernster Art auftreten, dazu gehört, läßt sich noch nicht übersehen.“ Und weiterhin: „Bei solchen Menschen treten enterogene Dermotoxikosen nach Genuß ganz bestimmter, für die große Mehrzahl harmloser Nahrungsmittel auf (z. B. nach Krebsen, Erdbeeren, Eiern): Wahrscheinlich beruhen diese sogenannten „Idiosynkrasien“ auf konstitutionell bedingter Durchlässigkeit der Epithelschicht für ganz bestimmte Stoffe¹⁾. Auch dies sind abnorme Resorptionsvorgänge, deren Ursache in einer dem Auge nicht sichtbar zu machenden physikalisch-chemischen Veränderung der Zellstruktur gelegen ist. Und diese gleiche Erwägung gilt auch für die abnorme Resorption von Fäulnisprodukten des Proteins, die abnorme Resorption von Körpern aus der aromatischen Reihe und von Aminen (cf. v. Noorden l. c.). v. Noorden führt in überzeugender Weise aus, daß eine derartige individuelle abnorme Resorption in der gleichen Weise auch für Bakterien- und Helminthentoxine anzunehmen ist. Er hebt mit Recht besonders hervor, daß es „gänzlich verkehrt wäre, anzunehmen, solche Bakterientoxine würden nur von pathogenen Keimen gebildet, etwa von Cholera vibriolen, von Typhusruhrbazillen“. Er betont, daß sie „vielmehr auch in ganz gewöhnlichen Darmbewohnern entstehen, und gerade in bezug auf diese Toxine war der oben zitierte Satz gerechtfertigt, daß nur eine dünne Epithelschicht den Organismus von der Brutstätte starker Gifte trenne“. Und v. Noorden kommt in diesem Zusammenhang unter Heranziehung der oben im Auszug geschilderten Untersuchungen des Verfassers und jener im gleichen Sinne sprechenden von Magnus-Alsleben sowie von L. Heß und H. Müller zu der Überzeugung, daß nichts gegen, sondern vielmehr alles für die Möglichkeit einer enterogenen Entstehung schwerster Anämie spreche. Ein wie hochgradig komplizierter Mechanismus es ist, der die normalerweise bestehende Undurchlässigkeit der Darmzellen für derartige im Darm in Massen vorhandenen Bakteriengifte sichert, wird besonders anschaulich aus den weiteren diesbezüglichen Erörterungen v. Noordens: „Eine weitere Schutzmauer errichtet sich der Körper selbst durch Bildung von Immunstoffen bzw. Abwehrfermenten, so daß den Toxinen der gewöhnlichen Darmbewohner gegenüber eine gewisse Giftfestigkeit erworben bzw. schon kongenital mitgegeben wird. Es sei an das Gesundbleiben der Bazillenträger von Typhus-, Ruhr- und Cholera keimen erinnert, auch daran, daß den eigenen Kolistamm das Blut immer am stärksten agglutiniert“. Diese bemerkenswerten Ausführungen v. Noordens gipfeln in dem Satz: „Wir halten es für einen Parasitismus der Exaktheit, wenn man enterogene Intoxikation nur deshalb nicht anerkennen will, weil es unmöglich ist, das Gift im Reagenzglas nachzuweisen und chemisch zu charakterisieren.“

¹⁾ Hier sei auf die Theorie Cederbergs hingewiesen, der die perniziöse Anämie als einen Folgezustand dauernder abnormer Resorption artfremden Eiweißes (Anaphylaxie) betrachtet.

Wofür sich histologisch keine Anhaltspunkte hatten gewinnen lassen, war durch die oben beschriebenen Untersuchungen des Verfassers, nämlich durch den Nachweis von „Perniziosagiften“ in den mesenterialen Lymphdrüsen bei Biermerscher Anämie sichergestellt worden.

Ein besonderes Interesse bietet daher die Frage nach dem pathologisch-anatomischen Verhalten dieser Lymphdrüsen. Über diese Frage liegen in der Literatur ganz verschiedenartige Angaben vor. Naegeli schreibt z. B.: „Die Lymphknoten sind völlig normal, der histologische Bau intakt; einzig ist eine Schwellung der Mesenterialdrüsen dann anzutreffen, wenn starke gastrointestinale Störungen im Leben bestanden hatten.“ Hier liegt offenbar die Erklärung eingeschlossen, daß ebenso wie die Magendarmstörungen, ebenso auch Schwellungen der Mesenterialdrüsen eine untergeordnete, sekundäre Rolle spielen. Eine derartige, oft nicht unbeträchtliche Schwellung und zugleich auch Rötung der mesenterialen Lymphdrüsen ist übrigens von den verschiedensten Autoren beschrieben worden, so z. B. von Grawitz, Eichhorst, Quincke, Bloch, Schauman, Eppinger u. a. Nach den mikroskopischen Untersuchungen Eichhorsts erwiesen sich diese Schwellungen als reine Hyperplasie. Interessant ist, daß Ehrlich bereits in seiner Monographie (Nothnagels Handbuch) auf eine Erörterung dieser Verhältnisse einging: „Welche Beziehungen diese Lymphdrüenschwellungen zu dem Krankheitsprozeß haben, ob sie lediglich mit lokalen Störungen im Darmtraktus im Zusammenhang stehen oder mit der gestörten bzw. abnormen Funktion des Knochenmarks, ist nicht zu entscheiden.“ Der unter den neuesten Veröffentlichungen besonders hervorzuhebenden Arbeit Ossian Schau mans („Perniziöse Anämie, Konstitution und innere Sekretion“) entnehmen wir hierüber: „Ferner wird eine Anschwellung der solitären Follikel des Darmes sowie der mesenterialen Lymphdrüsen angetroffen. Und auch ein ausgesprochener Status lymphaticus kommt mitunter vor (Türk, Stoerk, eigene Beobachtungen). Leider gibt es aber in der vorliegenden Krankheit keine methodischen, an einem größeren Material ausgeführten Untersuchungen über die Häufigkeit dieser wichtigen Konstitutionsanomalie.“ Dieser letztgeäußerten Ansicht Schau mans möchte sich Verfasser durchaus anschließen. Verfasser hat im Zusammenhang mit den oben geschilderten experimentellen Untersuchungen besonders auf diese Verhältnisse sein Augenmerk gerichtet, wobei sich gerade beim quantitativen Sammeln dieser Drüsen zwecks chemischer Verarbeitung der Vergleich gegenüber den normalen Verhältnissen aufdrängte. Dabei fiel es auf, daß die Vermehrung des lymphatischen Apparates im Bereich des Mesenteriums sowie im periaortitischen Gebiet in jedem einzelnen Falle in ausgesprochenem Maße vorhanden war. Vor allem traten jene auch als Hämolymphtdrüsen bezeichneten rötlich schimmernden Lymphdrüsen in den Vordergrund. Bemerkenswert war unter den beobachteten Fällen ganz besonders einer, bei dem das gesamte Mesenterium von einer Unmenge ca. stecknadelkopfgroßer Follikelanschwellungen in miliärer Ausdehnung durchsetzt war, ein Anblick, der im ersten Moment an eine miliäre Aussaat einer Bauchfelltuberkulose denken ließ. Es war dies eine Frau, deren klinisches Krankheitsbild durch eine hochgradige Pigmentierung der Haut ausgezeichnet war, und auch diese genannten miliären Lymphfollikel in dem Mesenterium wiesen zum größten Teil eine dunkle

Pigmentierung auf. Über diese Frage sind weitere Feststellungen nötig, denen sich ergänzende Untersuchungen über die Frage nach dem Giftgehalt dieser Drüsen anschließen müssen.

g) Die Remissionen.

Für den Verlauf der Biermerschen Anämie sind ganz besonders die oft unerwartet eintretenden Remissionen charakteristisch. Morawitz schreibt hierüber: „Es scheint, daß die Remissionen zur Zeit, als Biermer die Erkrankung beschrieb, seltener gewesen sind als jetzt. Möglicherweise ist die jetzt wohl fast allgemein eingeführte Arsentherapie die Ursache der Änderung des Krankheitsverlaufes.“ Es ist sehr wohl denkbar, daß dies zutrifft, wenn gleich man tatsächlich zuweilen ganz unerwartet eine gewaltige Remission sich entwickeln sieht, die in keinem Verhältnis zu der Therapie zu stehen scheint. Während die Mehrzahl der Fälle nach der zweiten und dritten Remission einem tödlichen Rezidiv erliegen, sind Fälle beschrieben worden, die 9 Remissionen durchmachten (Hirschfeld). Und Naegeli erwähnt Fälle, die erst im zehnten Jahre ihrer perniziösen Anämie verstorben sind. Demgegenüber bedeuten jene Fälle, die in wenigen Wochen zum Tode führen, eine Seltenheit.

Über die Ursache der Remissionen wurden in der Literatur die verschiedensten Vermutungen aufgestellt. Und diese Vermutungen waren selbstverständlich wiederum abhängig von der jeweiligen Stellungnahme der betreffenden Autoren zur Pathogenese dieser Krankheit. Jene heute in der Mehrzahl befindlichen Anhänger der Intoxikationstheorie nehmen zum größten Teil an, daß unter dem Einfluß des Arsens z. B. die Knochenmarkstätigkeit in dem Maße gesteigert wird, daß, wenn auch die gesteigerte Hämolyse bestehen bleibt, diese durch die gesteigerte Produktion von roten Blutkörperchen übertroffen wird.

Es ist in diesem Zusammenhang angebracht, auf die bekannten Untersuchungen von Rosenquist ¹⁾ hinzuweisen, dem wir eingehendere Stoffwechseluntersuchungen bei dieser Krankheit, vor allem bei der Bothriocephalusanämie verdanken. Rosenquist fand, daß ähnlich wie der Krankheitsverlauf ein variabler ist, ebenso auch der Stickstoffwechsel erheblichen Schwankungen unterliegt. Er kann sich von Tag zu Tag ändern, bald positiv, bald negativ sein. Perioden mit positiver N-Bilanz werden wiederum abgelöst von solchen mit hohem N-Verlust. Es ist besonders bemerkenswert, daß, wie Rosenquist fand, ein Parallelismus zwischen N-Bilanz und jeweiliger Blutbeschaffenheit nicht besteht. Eine negative N-Bilanz kann selbst in Zeiten, wo eine merkliche Blutbesserung einsetzt, wenn auch nur meist von kurzer Zeit, fortbestehen. Diese Beobachtungen, die im wesentlichen auch von anderen Seiten bestätigt worden sind (cf. E. Bloch), sprechen in dem Sinne, daß tatsächlich während der Zeit der Remissionen die Intoxikation selbst nicht sistiert, daß vielmehr der Giftstrom mehr oder minder kontinuierlich weiter fließt. Die erwähnte Schwankung der N-Bilanz fand Rosenquist in ganz analoger Weise wie bei der Biermerschen Anämie auch bei der Bothriocephalusanämie. Vielleicht sind diese Erscheinungen in dem Sinne zu deuten, daß die Insuffizienz der Dünndarmwand, die abnorme Durchlässigkeit derselben, die ja an und für

¹⁾ Cf. Untersuchungen von E. Grafe.

sich keine absolute, sondern nur eine relative ist, offenbar von noch unbekanntem Faktoren in verstärkendem oder verminderndem Sinne beeinflusst wird. Daß dabei auch gewisse immunisatorische Vorgänge eine gewisse Rolle spielen und das Bild verschleiern können, mag hier nur vermutungsweise Erwähnung finden.

In den obigen Fällen von Remissionen, die durch experimentelle Ausschaltung des Kolons herbeigeführt waren, wurde leider von dem Verfasser die N-Bilanz nicht untersucht. Dagegen ließ sich feststellen, daß im unmittelbaren Anschluß an die Anlegung des Anus praeternaturalis die Ausscheidung von Urobilin mit dem Urin völlig aufhörte. Nur ganz geringe Mengen von Urobilinogen wurden hier und da noch ausgeschieden. In diesen Fällen war die Remission sicher bedingt durch eine primäre Ausschaltung der die Anämie bedingenden Giftquelle im Darm. Mit der Wiederherstellung der normalen Darmassage stellte sich die Überwucherung des Darms mit Bakterien sofort wieder her, die abnorme Resorption der bakteriellen Giftstoffe setzte jetzt von neuem ein, und im Urin wurde die Urobilin- und vor allem auch die Indikanprobe stark positiv. Es gelingt eben nicht, durch vorübergehende Ausschaltung des Kolons jene Insuffizienz der Darmwand „zur Ausheilung“ zu bringen.

Betrachten wir das Wesen der Remissionen von diesem Standpunkt der enteralen Intoxikation aus, so liegt es wohl zwar nahe, z. B. die Arsenwirkung in dem oben erwähnten Sinne aufzufassen, daß die Knochenmarksreizung und die daraus resultierende Überproduktion von roten Blutkörperchen eine noch gesteigert bleibende Hämolyse ausgleicht und um ein Vielfaches übertrifft. Daneben muß aber doch vielleicht auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß unter der Einwirkung des Arsens jener Zustand der abnormen Durchlässigkeit der Darmwand in irgend einer Weise beeinträchtigt werden kann. Und eine derartige Beeinträchtigung im Sinne einer „Dichtung der Darmwand“ (natürlich rein bildliche Begriffe), kann unter Umständen aus unbekanntem Gründen, die im Organismus selbst gelegen sind, theoretisch denkbar plötzlich einsetzen. Und so wären vielleicht jene Fälle mit abnormen langdauernden Remissionen zu „erklären“, vorausgesetzt, daß während dieser Zeit die im Darm (Dünndarm!) vorhandene Giftmenge die gleiche bleibt.

h) Klinische Intoxikations-Symptome.

Neben dieser hier geschilderten, oft sehr ausgesprochenen Steigerung des N-Stoffwechsels, die an sich als Folge einer Giftwirkung aufzufassen ist, deuten noch mehrere Symptome in dieser Richtung, Symptome, die man lange Zeit geneigt war, als Folgeerscheinungen der schweren Anämie zu betrachten. Die Autoren, die die Möglichkeit einer intestinalen Intoxikation als ausgeschlossen erachten (Naegeli), beurteilen dementsprechend auch jene Symptome, die auf den Intestinaltraktus selbst hindeuten. Sie vertreten die Ansicht, daß jene schweren dyspeptischen Erscheinungen nur als eine Folge der durch die schwere Anämie bedingten allgemeinen physischen Erschöpfung aufzufassen seien. Andererseits verschoben wiederum andere Autoren die Beantwortung dieser Frage in andere Richtung, wenn sie in diesen allgemeinen dyspeptischen Symptomen nur den Folgezustand der bestehenden Achylia gastrica erblicken. Und dabei braucht ja wiederum die Achylia gastrica ihrer-

seits nicht die Ursache der perniziösen Anämie zu sein. Sie kann ja zum Beispiel, wie oben dargetan wurde, nach der Ansicht mancher Autoren Folgezustand der Anämie sein oder gar einer primären Knochenmarksinsuffizienz koordiniert sein (?). Nimmt man ohne Vorurteil die Anamnese der Patienten über diesen Teil ihrer subjektiven Beschwerden auf, so erfährt man in der allergrößten Mehrzahl der Fälle, daß die ersten Symptome der Krankheit, wie z. B. völliges Versiegen des Appetits, Widerwillen gegen Speisen, vor allem Fleisch, Zungenbrennen, Unregelmäßigkeit der Stuhlentleerung, Durchfälle, von Obstipationen abgewechselt, usw., auf den Magen-Darmtraktus hindeuten. Forscht man genauer, so erfährt man oft absolut eindeutig, daß zur Zeit der ersten subjektiven Beschwerden noch keinerlei Blutarmut dem Patienten oder seiner Umgebung aufgefallen war. Es ließen sich aus der Literatur zahlreiche Beispiele hierfür anführen. In diesem Zusammenhang muß noch einmal an jene beiden Fälle erinnert werden, bei denen unmittelbar an die Ausschaltung des Kolons der bis dahin brachgelegene Appetit zurückkehrte, die schwere Unlust und Übelkeit verschwand, die bis dahin das subjektive Krankheitsbild der Patienten beherrschten, und wie nach der Schließung des Anus praeternaturalis die intestinale Intoxikation wieder einsetzte, und nun mit einem Schlage, von einem Tag auf den anderen, die oben geschilderten subjektiven Beschwerden von seiten des Magen-Darmkanals wiederum in den Vordergrund traten. Vergleicht man hiermit übrigens den analogen Umschwung, der sich, wenn auch nicht mit dieser Gesetzmäßigkeit, bei einer z. B. durch Arsen bedingten Remission einstellt, so möchte man in diesem Zusammenhang geneigt sein, anzunehmen, daß vielleicht während der Remission infolge einer vorübergehenden Restituierung der Darmwandepithelien die abnorme Resorption von Giften sistiert oder eingeschränkt wird, ein Vorgang, der andererseits von der oben erwähnten gesteigerten Knochenmarkstätigkeit unterstützt wird.

Zu den Symptomen, die wohl auch auf das Bestehen einer **chronischen** Intoxikation hinweisen, ist dann weiterhin das Fieber zu rechnen. **Wenn** gleich manche Fälle völlig fieberfrei verlaufen, bei anderen, einzelnen Patienten hohes kontinuierliches Fieber besteht, verlaufen die meisten Fälle in der Weise, daß in längeren, unregelmäßigen Intervallen hier und da geringe Temperatursteigerungen auftreten. Dabei gehen Schwere des Falles und Temperatursteigerung in der Regel nicht Hand in Hand. Naegeli hebt besonders hervor, daß mitunter sehr hohe Temperaturen (40 bis 40,5⁰) unter schweren klinischen Erscheinungen für ganz kurze Zeit zur Beobachtung kommen, die zur Verschlimmerung und Tod, manchmal aber auch zur definitiven Heilung führen und dann wie Krisen aufgefaßt werden müssen. Daß diese Beobachtungen über die Temperatursteigerungen in ganz gleicher Weise bei Bothriozephalus- und bei Biermerscher Anämie erhoben werden, ist eine weitere Bestätigung dafür, daß hier wie da eine analoge Giftwirkung — vom Dünndarm aus — das kausale Moment darstellen muß.

Aber auch weitere, hier in diesem Zusammenhang nur kurz aufzuführende klinische Symptome deuten auf die Wirkung eines Giftes hin und finden sich ebenfalls in der gleichen Weise bei der Bothriozephalus- wie bei der Biermerschen Anämie ausgesprochen. Dazu gehören die Veränderungen im Augenhintergrund und die charakteristischen Läsionen des zentralen Nervensystems. Die Retinalblutungen hat schon Biermer beschrieben und auch in diagnostischer

Hinsicht verwertet. Sie fehlen bekanntlich bei perniziöser Anämie fast nie, und es zeigt sich meistens ein Parallelismus zwischen der Stärke der Blutungen und der Schwere der Erkrankung (Hesse).

Die Veränderungen des zentralen Nervensystems bei der Biermerschen Krankheit sollen in diesem Zusammenhang nur insofern Erwähnung finden, als auch sie wohl als direkte Folge einer Giftwirkung aufzufassen sind. Während anfangs verschiedene Autoren diese Veränderungen als Folgeerscheinung der Anämie (schlechtere Durchblutung) betrachten wollten, geht heute die allgemeine Auffassung dahin¹⁾, die funikuläre Myelitis mit der Anämie (erstere kann auch vor der letzteren auftreten) zu koordinieren, in beiden die Wirkung der gleichen Noxe zu erblicken. Niemals führt klinisch z. B. eine chronische Verblutungsanämie zu analogen Rückenmarksveränderungen. Auch im Tierversuch ist letzteres nicht gelungen (v. Voß). Dagegen vermochten M. Mosse und M. Rothmann in Tierversuchen durch Injektionen von Toluyldiamin analoge Veränderungen am zentralen Nervensystem zu erzeugen²⁾. Analoge experimentelle Untersuchungen unter Verwendung der als „Perniziosagifte“ erkannten Darmbakteriengifte sind vom Verfasser bereits begonnen worden.

Die Menge der Argumente, die sich im Sinne einer bei der Biermerschen Anämie bestehenden Intoxikation verwerten lassen, ließe sich noch sehr wesentlich vermehren, aber nicht im beschränkten Raume dieses Referates³⁾.

IV. Perniziöse Anämie durch „bekannte Ursachen“.

(Karzinom, Lues, Gravidität, Puerperium.)

Im Zusammenhang mit der oben durchgeführten Begründung einer intestinalen Intoxikation als Ursache der Biermerschen perniziösen Anämie erscheint es geboten, die oben entwickelten Vorstellungen von der Pathogenese dieser Anämie in Beziehung zu den in der Literatur festgelegten Kenntnissen über die perniziösen Anämien mit „bekannter Ursache“ zu bringen. Auch hier kann nur in großen Zügen auf Bekanntes hingewiesen werden, und nur unter Andeutung einer Beweisführung altbekannte Tatsachen vielleicht in ein neues Licht gerückt werden.

a) Karzinom und perniziöse Anämie.

Allein über diese Frage des Zusammenhangs zwischen Karzinom und perniziöser Anämie hat sich eine umfangreiche Literatur angehäuft. Während die einen Autoren annehmen, daß das Karzinom, wenn es sich mit einer perniziösen Anämie vergesellschaftet findet, nur einen nebensächlichen Gelegenheits-

¹⁾ Cf. die ausführliche Literaturübersicht bei R. Henneberg in Lewandowsky, Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 769.

²⁾ Es beobachteten beim Menschen zahlreiche Autoren das Auftreten von Rückenmarkssymptomen vor Ausbruch der Anämie! (zit. bei Tallquist, Ztschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61, S. 495).

³⁾ Cf. z. B. G. J. van Thienen: Nur bei perniziöser Anämie und nach Injektionen von Phenylhydrazin fand sich abnorm hoher sog. Katalaseindex, sonst bei keiner anderen Anämieform.

befund darstellt (Türk, Bloch, Lazarus, Naegeli, siehe daselbst ausführliche Literatur), halten demgegenüber wiederum andere Autoren (Hirschfeld, Pappenheim, Heinrichsdorff, französische und italienische Autoren) einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Karzinom und perniziöser Anämie für wahrscheinlich. Es ist Naegeli unbedingt Recht zu geben, wenn er dieser letzteren Ansicht entgegentritt: „Die enorm hochgradige Krebsanämie schafft ein durchaus verschiedenes Blutbild.“

Bereits unzählige Male ist der Versuch unternommen worden, aus dem Karzinomgewebe Gifte darzustellen, in denen man die Ursache der Krebskachexie einschließlich der Krebsanämie erblicken konnte. Dies ist einwandfrei bis heute noch nicht gelungen¹⁾. Bei dem nicht ganz seltenen Zusammentreffen von Karzinom und perniziöser Anämie war es von vornherein verführerisch, einen kausalen Zusammenhang zwischen Krebsgift und perniziöser Anämie anzunehmen. Und wiewohl man wußte, daß beim Karzinom sich in der Regel eine „sekundäre, hypochrome“ Anämie entwickelt, so besteht doch an und für sich die Möglichkeit, daß ein Karzinom, wenn auch unter besonderen nicht näher bekannten Verhältnissen, einmal eine perniziöse Anämie bedingt. Aus diesem Gesichtspunkte heraus war die Fragestellung außerordentlich interessant, ob sich unter Anwendung der oben beschriebenen Versuchstechnik des Verfassers aus dem Karzinomgewebe analog wirkende Blutgifte resp. überhaupt Gifte, wie z. B. das Bothriocephalin oder die beschriebenen Bakteriengifte gewinnen ließen. Verfasser hat in ausgedehnten Versuchen, über die a. a. O. berichtet werden soll, die verschiedensten Karzinomtumoren in ganz analoger Weise chemisch verarbeitet, wie früher den Bothriocephalus, die anderen Parasiten und die Bakterienreinkulturen. Und dabei hat sich herausgestellt, daß sich nach diesem Verfahren unschwer ein analoger Niederschlag gewinnen läßt, daß sich aber diese gewonnene Fraktion aus allen untersuchten Tumoren als völlig ungiftig erwies, und daß Injektion von Fraktionen in die Blutbahn von Kaninchen — abgesehen von einer geringen Veränderung des weißen Blutbildes — keinerlei pathologische Veränderung desselben, vor allem keine Spur einer Anämie bewirkte. Es sei hier hervorgehoben, daß sich in diesem Sinne Brust-, Magen- und andere Krebstumoren völlig analog verhielten. Verfasser selbst kommt auf Grund dieser experimentellen Untersuchungen zum Schluß, daß ein Karzinom an und für sich nicht zu einer perniziösen Anämie führen kann, und zwar in dem Sinne, daß das Karzinomgewebe keine Gifte enthält, mit denen sich perniziöse Anämie experimentell erzeugen ließe.

Dagegen besteht eine weitere Möglichkeit, die einen gewissen kausalen Zusammenhang zwischen Karzinom und perniziöser Anämie denkbar erscheinen läßt. Es ist ganz sicher kein Zufall, daß die Karzinomtumoren, die unter Umständen bei Patienten mit perniziöser Anämie angetroffen werden, fast ausschließlich Magenkarzinome sind. Unter Berücksichtigung dessen, was in früheren Kapiteln über die Bedeutung der Achylia gastrica in der Genese der perniziösen Anämie erörtert worden ist, kann in diesem Zusammenhang die

¹⁾ Die von zahlreichen Autoren (Kullmann, Bard, Tallquist u. a.) aus Karzinomgewebe dargestellten hämolytischen Substanzen von Lipoidnatur kommen für die Genese einer Anämie so wenig in Betracht, wie jene aus dem Bothriocephalus oder sonstigen Organen gewonnenen „Lipoide“.

Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden, daß der Weg vom Magenkarzinom zur perniziösen Anämie über die Achylia gastrica führt. Erkennt man die Möglichkeit an, daß eine Achylie primär zu einer Überwucherung des Dünndarms mit Gift produzierenden Bakterien führen kann, und daß von all solchen Individuen mit Achylie und toxischer Bakterienflora im Dünndarm ein geringer Prozentsatz infolge einer abnormen Resorption erkrankt, so muß man hieraus den Schluß ziehen, daß jede Krankheit, die zu einer Achylie führt, in einem geringen Teil der Fälle auch zur Entstehung einer perniziösen Anämie führen kann. Oben wurde bereits des näheren ausgeführt, daß sich der Beweis für eine solche primäre Bedeutung der Achylie für die Pathogenese der Biermerschen Anämie heute noch nicht gewinnen läßt. Es wurde hervorgehoben, daß diese Achylie der Ausdruck einer besonderen Darmwandschädigung sein kann und daß diese primäre Schädigung (Bakterientoxinwirkung?) einerseits zur Achylie, andererseits zu einer abnormen Durchlässigkeit der Dünndarmwand für Bakterien führen kann. Auch wenn man also in der Achylie nicht das primäre Moment der perniziösen Anämie erblickt, könnte man annehmen, daß das Magenkarzinom direkt oder indirekt als ein darmwandschädigendes Moment — und dieses eben nur in einem ganz geringen Teil der Fälle unter besonderen Umständen, die wir nicht kennen — in Betracht zu ziehen ist. Diese wenigen Überlegungen lassen vielleicht das Problem eines Zusammenhangs zwischen Magenkarzinom und perniziöser Anämie in einem neuen Licht erscheinen. Vor allem ist durch die in einer ausführlichen Studie folgenden, näher darzulegenden experimentellen Untersuchungen des Verfassers eine experimentelle Basis für die Tatsache geschaffen, daß im Karzinomgewebe kein dem Bothriozephalin oder den bakteriellen „Perniziosgiften“ analoges Gift vorhanden ist.

b) Perniziöse Anämie durch Lues, Gravidität und Puerperium.

Zieht man für die Pathogenese der Biermerschen Anämie als kausales Moment eine abnorme Durchlässigkeit der Dünndarmwand in Betracht, erblickt man die Ursache dieser Krankheit in einer durch irgendwelche Momente bedingten Darmwandschädigung, die zur abnormen Resorption von in den Dünndarm gelangten bakteriellen Giften die Möglichkeit gibt, so erscheint es a priori verständlich, daß eine auf solche Weise entstehende Krankheit klinisch verschiedene Ursachen haben kann. Es ist dann die Darmwandschädigung, die abnorme Durchlässigkeit der Darmwand, der Ausgangspunkt, von dem aus sich das gleiche klinische Bild der perniziösen Anämie infolge dieser eigenartigen Intoxikation entwickelt, und zu diesem Ausgangspunkt können klinisch ganz verschiedene Momente führen. Eine derartige Überlegung läßt sich in der gleichen Weise auch durchführen, wenn man z. B. die Achylia gastrica als ein primäres Moment betrachtet. In diesem Falle würde der Weg von den verschiedensten klinischen Ursachen zur Achylie führen, und diese Achylie ihrerseits würde in dem gewissen kleinen Prozentsatz aller Fälle auf dem oben wiederholt geschilderten Wege zur Entwicklung des klinischen Bildes der perniziösen Anämie führen.

Die Lues ist unter den Infektionskrankheiten sicher diejenige, die unter den allerverschiedensten Bildern auftreten kann. Friedrich Müller hat zum

ersten Male beobachtet, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Lues und perniziöser Anämie bestehen kann. Wiederholte Beobachtungen (Naegeli, dortselbst Literatur!) haben ergeben, daß durch spezifische Behandlung der Lues eine perniziöse Anämie in definitive Heilung übergehen kann. Es ist sehr schwierig, zu der Frage des kausalen Zusammenhangs zwischen Lues und perniziöser Anämie Stellung zu nehmen. Es wäre ja denkbar, daß auch die Spirochäten „Perniziosagifte“ enthalten, wie diese aus anderen pathogenen Bakterien dargestellt werden konnten, aber dann müßte die Lues viel häufiger zur perniziösen Anämie führen. Die in Wirklichkeit bestehende Seltenheit dieses Zusammenhanges erinnert an die analogen Verhältnisse beim Karzinom, wo ja auch nur bei bestimmter Lokalisation (Magen!) und auch hier nicht durch direkte Giftwirkung, sondern auf indirektem Wege (Achylie?, Darmwand-schädigung?) eine perniziöse Anämie entsteht. Vielleicht liegen für jene Luesfälle mit perniziöser Anämie analoge Verhältnisse vor. Zunächst läßt sich diese Frage nicht entscheiden.

Die Möglichkeit des Zusammenhangs zwischen Gravidität resp. Puerperium und Biermerscher Anämie wird wohl heute von allen Autoren als sicher bestehend angenommen. Seit den ersten Beobachtungen von Gusserow sind außerordentlich zahlreiche Fälle beschrieben worden (Literatur bei Naegeli). Es wird heute allgemein die Ansicht vertreten, daß hier als kausales Moment toxische Substanzen in Frage kommen müssen, die vom Embryo auf die Mutter übergehen. Irgend eine experimentelle Grundlage für die wirkliche Existenz solcher Gifte gibt es nicht. Naegeli führt drei Fälle an, in denen sich puerperale perniziöse Anämien in den folgenden Schwangerschaften nicht wiederholten. Er schreibt darüber, daß hierfür ein ganz bestimmtes Toxin, nicht dagegen eine konstitutionelle Anlage als kausales Moment in Frage komme. Es ist heute ausgeschlossen, über den eigentlichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Gravidität und perniziöser Anämie eine sichere Vorstellung zu gewinnen. Es muß auch hier wiederum analog wie im Beispiel der Lues auf die theoretisch ebensogut vorstellbare Möglichkeit hingewiesen werden, daß auch die Gravidität eventuell nicht als direkte Giftquelle in Betracht kommt, sondern vielleicht beim konstitutionell minderwertigen Weibe indirekt — vielleicht auch hier auf dem Wege über eine Achylie? — eine in der Darmwand lokalisierte Schädigung setzt. Verfasser ist weit davon entfernt, der letztgenannten Möglichkeit den Vorzug vor jener anderen Auffassung, einer Resorption von Toxinen aus dem Embryo oder besser gesagt aus dem graviden Uterus zu geben. Aus dem Beispiel der Bothriozephalusanämie einerseits und der Biermerschen Anämie andererseits wissen wir, daß in der Tat bezüglich ihrer Herkunft ganz verschiedene, bezüglich ihrer Einwirkung auf das Blut ganz analog toxisch wirkende Gifte das gleiche Symptomenbild, d. h. eine perniziöse Anämie verursachen können. So erscheint es a priori wohl verständlich, daß noch weitere Gifte als die bisher dargestellten und oben beschriebenen ebenfalls zu einer perniziösen Anämie führen. Daß eine solche Möglichkeit in der Tat besteht, ergibt sich aus den allerjüngsten Forschungen über eine in den Tropen vorkommende Krankheit:

V. Die Sprue.

Die Schilderung dieses ausschließlich in den Tropen, vor allem in Indien vorkommenden Krankheitsbildes reiht sich an die obige fortlaufende Begründung einer intestinalen Ätiologie der Biermerschen Anämie als ein weiteres wichtiges Glied in der Kette der Beweisführung an. Durch die neueren Darstellungen dieser Krankheit durch V. Schilling-Torgau und H. Dold sind uns die in der Literatur zerstreut liegenden Kenntnisse über Klinik, Blutpathologie, Ätiologie näher gebracht worden¹⁾. Diese Krankheit erinnert in vieler Hinsicht außerordentlich lebhaft an das Bild der Biermerschen Anämie. Sie beginnt immer mit allgemeinen dyspeptischen Störungen: Druckgefühl im Magen, Appetitlosigkeit, schmerzhaftes Gefühle an der Zunge, zuweilen daselbst vorübergehende Entzündungen und hin und wieder Durchfälle. Später wird das Allgemeinbefinden schlechter, die subjektiv-dyspeptischen Klagen nehmen immer mehr zu. Schließlich stehen im Vordergrund des klinischen Bildes schwere Durchfälle von hellgelber schäumiger Beschaffenheit und von penetrantem Geruch, eine von kleinen Bläschen resp. Geschwüren besetzte Zunge (namentlich am Rande!) und endlich eine mehr oder minder schwere Anämie, die in der Regel das Blutbild der Biermerschen Anämie in reiner Form aufweist. V. Schilling schreibt über den Unterschied zwischen Sprue und Biermerscher Krankheit, daß dieser bei der Sprue „neben der charakteristischen territorialen Verteilung und der typischen Diarrhöe in dem etwas chronischeren Verlauf, dem Mangel stärkerer Blutkrisen und in der Heilbarkeit durch sorgfältige Diätregelung liege“. Nach der Zusammenstellung von Schilling wird bei der Sprue dieses echte Blutbild der Biermerschen Anämie erst bei schwerer Kachexie angetroffen. Es kommt zwar hier in der Regel nicht zu plötzlichen Remissionen mit Ausschwemmung von Megaloblasten usw. Die Anämie entwickelt sich schleichend. Sie ist ausgesprochen hyperchrom und weist Anisozytose, Megalozytose und regelmäßig auch eine Leukopenie auf. Letztere erweist sich als relative Lymphozytose. Das Leukozytenbild ist geradezu typisch das des „Morbus Biermer“. Der Färbeindex ist, wie gesagt, immer größer wie eins. Die Blutplättchenzahl ist vermindert. Die Eosinophilen sind in den schweren Fällen überall vermindert oder fehlen völlig. Aus dieser kurzen Zusammenstellung geht hervor, daß es sich bezüglich des Blutbefundes, wenigstens in den schweren Fällen, um eine „perniziöse Anämie“ handelt. Im Zusammenhang mit dem Obigen bietet die Ätiologie dieser Krankheit ein besonderes Interesse. Es steht nämlich heute völlig außer Zweifel, daß die Sprue als eine chronische, intestinale Intoxikation aufzufassen ist. Wenngleich es noch nicht völlig geklärt ist, was für Mikroorganismen es sind, die jene abnorme, mit saurer Gärung einhergehende Zersetzung bewirken — H. Dold beschuldigt hierfür Blastomyzeten und Oidium —, so ist doch an der Tatsache, daß die Krankheit durch eine Resorption von Bakteriengiften aus dem Darm entsteht, nicht zu zweifeln. Ein wirklicher Beweis hierfür ist in der definitiven Heilung zu sehen, der diese Fälle durch eine zweckmäßige Diätbehandlung meist zugeführt werden können. Diese Heilung setzt ein, wenn infolge einer besonders eiweißreichen, fett- und kohlehydratarmen Nahrung die abnorm

¹⁾ Cf. auch von Noorden und A. Schmidt, Klinik der Darmkrankheiten, S. 309.

saure Reaktion des Stuhles in die normale alkalische umschlägt und dabei jene die starke Gärung erzeugenden Blastomyzeten und Oidien aus dem Stuhle verschwinden. Es kommt demnach infolge einer durch besondere Diät bedingten Umwandlung der Bakterienflora im Dünndarm zur völligen Ausheilung dieser schweren Anämie, die nicht nur klinisch, sondern vor allem hämatologisch die allergrößte Ähnlichkeit mit der Biermerschen Anämie aufweist.

Es ließe sich dieser Vergleich zwischen der Sprue und der Biermerschen Anämie noch auf weitere Einzelheiten ausdehnen, deren Erörterung bei der Sprue die analogen Beziehungen bei der Biermerschen Anämie von einer neuen Seite beleuchtet. Interessant ist z. B. in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß bei der Sprue die mesenterialen Lymphdrüsen meistens vergrößert sind. In ganz charakteristischer Weise kommt es hier zu einer submukösen Entzündung des Darms — vor allem des Teiles von der Mundhöhle bis zum Ende des Ileums — die zu einer Atrophie der Muskulatur und anscheinend der epithelialen Schichten führt. Am stärksten treten diese Prozesse im Ileum hervor. Der Darm kann hier infolge schlaffer Dehnung und durch die Atrophie fast zottenlos, papierdünn und durchscheinend sein. Vor allem auch die atrophischen Prozesse an der Zunge erinnern außerordentlich lebhaft an jene analogen Veränderungen bei der Biermerschen Anämie.

Es ist klar, daß die eigenartige Veränderung der Darmflora bei der Sprue für sich etwas Besonderes darstellt. Aber wenngleich die bakteriologischen Verhältnisse im Darm bei der Sprue einerseits, bei der Biermerschen Anämie andererseits völlig verschieden sind¹⁾, so gewährt doch das Beispiel der Sprue einen näheren Einblick in die Pathogenese einer perniziösen Anämie als Folgezustand einer chronischen bakteriellen Darmintoxikation. Weitere experimentelle Erforschung der Biermerschen Anämie muß die gründliche Kenntnis der hier nur angedeuteten Einzelheiten der Sprue voraussetzen lassen.

Epikrise.

In der obigen Darstellung der Pathogenese der Biermerschen Anämie ist der Versuch unternommen worden, unter kritischer Würdigung des bekannten klinischen Tatsachenmaterials und unter Voranstellung eigener experimenteller Untersuchungen die kryptogenetische perniziöse Anämie, den „Morbus Biermer“, als eine chronische Intoxikation intestinalen, bakteriellen Ursprungs zu zeichnen. Der Analogieschluß, den schon rein klinische Beobachtung ziehen mußte, daß nämlich die verschiedenartigen perniziösen Anämien, d. h. die verschiedenen Anämien mit perniziös-anämischem Blutbild ätiologisch durch analoge Gifte hervorgerufen werden müssen — diese rein theoretisch geforderte Übereinstimmung im Wirkungsmechanismus der einzelnen kausalen Blutgifte — fand eine experimentelle Grundlage in den oben geschilderten Untersuchungsergebnissen des Verfassers. Das Bothriozephalin

¹⁾ Dies steht wohl mit der ausschließlich vegetarischen Ernährung des Inders und der hierdurch von der des Europäers grundverschiedenen Darmflora im Zusammenhang; cf. Rabindranath Tagore, Sādhana (S. 16): „dies ist der Grund, warum in Indien ein ganzes Volk, das sich einst von Fleisch nährte, diese Nahrung aufgab, aus dem Gefühl der Liebe zu allem Lebenden — eine Tatsache, die einzig dasteht in der Geschichte der Menschheit“.

und die übrigen dargestellten Parasitengifte bewirken im Tierversuch „perniziöse Anämie“. Es sind Gifte, die im Reagenzglas die Blutkörperchen nicht auflösen. Beim „Morbus Biermer“ finden sich im Dünndarm ganz analog wirksame Gifte, die den Darmbakterien entstammen (*B. coli* etc.). Auch sie lösen die roten Blutkörperchen außerhalb des Tierkörpers nicht auf. Die experimentellen Anämien, die man mit ihnen erzeugt, gleichen jenen durch das Bothriocephalin hervorgerufenen, wie die kryptogenetische perniziöse Anämie ihrerseits der Bothriocephalusanämie. Gifte von ganz verschiedener Herkunft, jedoch von absolut analog toxischer Wirkung, führen zur Entwicklung hier wie da des gleichen Krankheitsbildes, einschließlich des charakteristischen, perniziös-anämischen Blutbildes. Die Annahme, daß eine Bakterieninvasion im Dünndarm bei der Biermerschen Anämie das primäre Moment in der Entstehung darstellt, wurde durch die oben geschilderten Untersuchungen zu erhärten versucht. Das alte Problem, warum unter Tausenden von Bothriocephalusträgern nur einige wenige an der perniziösen Anämie erkranken, kehrt hier bei der Biermerschen Anämie in der gleichen Fragestellung bezüglich der abnormen Bakteriengifte im Dünndarm wieder.

Die ursprünglich als Arbeitshypothese gedachte Annahme, daß eine abnorme Durchlässigkeit der Dünndarmwand hierfür die Erklärung abgibt, wurde durch den Nachweis von „Perniziosagiften“ in den mesenterialen Lymphdrüsen von Biermerscher Anämie zu bekräften versucht. Dieses „Undichtwerden“ der Darmwand ließ sich entweder als Ausdruck einer besonders weitgehenden, toxischen Epithelschädigung oder aber als Ausdruck einer besonderen „Disposition“ hinstellen. In welcher Weise in diesem Zusammenhang die Rolle der Achylia gastrica zu bemessen ist, wurde eingehend geschildert. Vor allem wurden jene Momente, die in ihr den Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit erblicken lassen können, gewürdigt. Endlich wurde über experimentelle Untersuchungen des Verfassers berichtet, die den endgültigen Nachweis liefern, daß im Karzinomgewebe keine „Perniziosagifte“ enthalten sind. Daß der Weg vom Karzinom des Magens zur perniziösen Anämie möglicherweise über die Achylia gastrica und von hier aus zu einer abnormen Dünndarmflora führt, wurde in Erwägung gezogen, aber nicht als Tatsache betrachtet. Die Möglichkeit, daß Lues, Gravidität und Puerperium nicht durch direkte Bildung eigener Gifte, sondern indirekt etwa auf dem Wege über eine Darmwandschädigung zur Entwicklung der perniziösen Anämie führen können, wurde ebenfalls erörtert und zur Diskussion gestellt. Die in jenen Fällen bei Kolonausschaltung gemachten Beobachtungen dürften der Ausgangspunkt weiterer experimenteller Untersuchungen werden, die Auffassung von der intestinalen Pathogenese der Biermerschen Anämie zu bestätigen.

In der Auffassung von der Entstehung der perniziösen Anämie ist Verfasser im Verlauf der obigen fortlaufenden Darstellung auf Grund seiner in Kürze geschilderten experimentellen Untersuchungen in einen gewissen Gegensatz zu den bestehenden Anschauungen getreten. Im Grund genommen bezieht sich dieser Gegensatz weniger auf die allgemein wichtige Frage, ob überhaupt eine Intoxikation der perniziösen Anämie kausal zugrunde liegt, als vielmehr auf die spezielle Frage, wo die Quelle dieser Intoxikation zu suchen ist.

Es mag hier zum Schluß kurz einmal die gegensätzliche Auffassung der einzelnen Autoren über die Genese der perniziösen Anämie ins Auge gefaßt werden. Es sei dabei nicht des näheren auf die Ansicht jener in der Minorität befindlichen Autoren eingegangen, die die Auffassung vertreten, daß die perniziöse Anämie eine idiopathische Erkrankung des Knochenmarks darstelle, ohne daß dabei etwa irgendeine toxische Ursache in Betracht komme (Bloch, Helly u. a.). Demgegenüber vertritt die Mehrzahl der Autoren, an ihrer Spitze Lazarus, Naegeli, Erich Meyer, Morawitz, Hirschfeld u. a. den Standpunkt, daß eine Toxinwirkung als primäre Ursache der Krankheit anzunehmen ist. Naegeli lehnt dabei die Möglichkeit einer intestinalen Intoxikation grundwegs ab. Auf seine Argumentation wurde bereits an anderer Stelle Bezug genommen. Demgegenüber gibt Morawitz in seiner Monographie theoretisch die Möglichkeit zu, „daß die Gifte, die zum Bilde der Biermersehen Anämie führen, im Intestinaltraktus entstehen“. Er fügt indessen hinzu: „Gewiß ist das aber bisher keineswegs. Unsere Kenntnisse sind also noch ganz unbefriedigend. Weder die Natur noch der Entstehungsort der toxischen Substanzen ist bekannt. Das einzige, was einigermaßen sicher steht, ist die Existenz solcher Gifte.“

Einen Streitpunkt für sich bildete von jeher die weitere spezielle Frage, ob diese mutmaßlichen Gifte durch eine direkte oder indirekte Hämolyse oder aber durch eine toxische Schädigung des Knochenmarks, oder aber vielleicht durch beides gleichzeitig zur Entwicklung der schweren Anämie führen. Aus der verschiedenen Beurteilung dieser speziellen Frage sind besonders umfangreiche Diskussionen hervorgegangen. Lazarus hat wohl als erster die Möglichkeit einer gleichzeitigen Schädigung der Blutzellen und der Knochenmarkszellen hervorgehoben, oder mit anderen Worten angenommen, daß das mutmaßliche Gift nicht nur myelotoxisch, sondern auch hämolysierend resp. hämotoxisch wirke. Heute stehen sich als Vertreter zweier divergenter Ansichten Naegeli und Morawitz gegenüber: Naegeli vertritt die Auffassung, daß das mutmaßliche Gift in erster Linie ein Knochenmarksgift ist, daß demgegenüber der Hämolyse nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Letztere könne man eventuell als eine indirekte Folge der primären Knochenmarksschädigung auffassen. Morawitz andererseits sieht in einer hämolytischen Wirkung des mutmaßlichen Giftes das primäre Moment für die Genese der Anämie. Andere Autoren haben in dieser Frage teils keinen bestimmten Standpunkt vertreten, teils auch ihre Meinung über diese Frage gewechselt. Zum Beispiel hat Türk einmal die Hämolyse als das Wesentliche, ein andermal die Knochenmarksschädigung als das primäre Moment bezeichnet. Und Pappenheim, der wohl von allen Autoren über das Wesen der perniziösen Anämie die umfangreichsten Beiträge geliefert hat, änderte wie in so vielen anderen Spezialfragen so auch hier wiederholt seinen Standpunkt. Die letzte Meinungsäußerung Pappenheims über diese Frage (Fol. haemat. Bd. 23, S. 149) weist ebenfalls gewisse gegensätzliche Widersprüche im Rahmen derselben Abhandlung auf. An einer Stelle legt er den Hauptwert auf die primäre Hämolyse (Abs. 8), an anderer Stelle wiederum (Abs. 9) schreibt er: „Die perniziöse Anämie ist nach vorstehendem eine toxogene Myelopathie (Myelotoxikose) mit koordinierter Hämotoxikose (Pappenheim-Lazarus)“.

Pappenheim kommt dann weiterhin in dieser gleichen Abhandlung zur Entwicklung der Auffassung, daß der Bothriocephalus zum Beispiel nicht infolge Giftbildung die Ursache einer perniziösen Anämie wird, sondern nur ein „auslösendes Moment“ darstelle, das bei einem Individuum mit „besonderer Disposition“ zur Bildung eines Organgiftes von seiten dieses Organismus führe. Erst dieses seiner Natur und seinem Entstehungsort nach unbekanntes Gift, vom Organismus selbst gebildet, führe durch Hämolyse und Knochenmarkschädigung zur Entwicklung des perniziös-anämischen Symptomenkomplexes. Die anzunehmende Notwendigkeit dieser Disposition beziehe sich auf eine angeborene, ererbte oder erworbene Schwäche eines bestimmten, bisher noch unbekanntes inneren Organes. Bei der spekulativen Betrachtung, welches Organ hier in Betracht gezogen werden könnte, kommt er auf dem Wege der Beobachtung, daß bei der perniziösen Anämie das Fettpolster meist erhalten bleibt, zu der Vermutung, daß es sich „um Erkrankung, krankhafte Funktion, Ausfall eines Organs handelt, das irgendwie mit dem Fettstoffwechsel zu tun hat, dieses reguliert und ihm vorsteht.“ Dabei denkt er an das endokrine Organsystem. Auf Grund von Überlegungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, kommt er zu der Hypothese, daß vielleicht die Nebennieren für die Blutgiftbildung in Betracht kommen.

In ähnlicher Weise, wenn auch auf Grund anderer Überlegungen, ist auch O. Schau man der Möglichkeit, daß eine Störung im endokrinen System, daß insbesondere eine Funktionsstörung der Nebennieren als ätiologisches Moment der perniziösen Anämie in Betracht käme, näher getreten.

An und für sich ist es eigentlich verwunderlich, daß die Gedankengänge auf der Suche nach der Ursache der perniziösen Anämie auf ein derartig hypothetisches Gebiet geführt haben und daß dabei auch der Bothriocephalus nicht mehr als die Giftquelle, sondern nur als ein „auslösendes Moment“ angesehen wurde. In den Vordergrund der Diskussion trat überwertig die Idee einer besonderen „inneren Disposition“.

Verfolgt man die genetische Entwicklung der einzelnen Theorien, so erkennt man leicht die einzelnen Momente, die die Frage nach der Ursache der perniziösen Anämie von vornherein in ein rätselhaftes Dunkel versenken ließen. Es war vor allem die Tatsache, daß eben von Tausenden von Bothriocephalus-trägern nur einige wenige an der Bothriocephalusanämie erkrankten. Die ursprüngliche Auffassung, daß die Auflösung des Bothriocephalus im Dünndarm des betreffenden Menschen eine Vorbedingung für die Entstehung der Anämie darstelle, bestätigte sich nicht. Als man dann die von Faust und Tallquist dargestellten hämolytischen Substanzen des Wurmes (Lipide!) als ursächliches Moment mit Recht wieder verworfen hatte, so urteilte man auf Grund des negativen Befundes bei der Suche nach einem Blutgift im Bothriocephalus voreilig folgendermaßen: Der Bothriocephalus enthält kein Gift, dieser Wurm wird bei besonders disponierten (?) Individuen zum auslösenden Moment (?) für die Entstehung eines vom Organismus (wo?) gebildeten Organgiftes (?). Die nahe liegende Annahme der Möglichkeit, daß die elektive Giftwirkung bei einem so geringen Teil aller Bothriocephalus-träger durch eine im Einzelfalle abnorme Durchlässigkeit der Dünndarmwand für ein Bothriocephalusgift beruhen könnte, wurde nicht ernstlich diskutiert. Daß in der Tat im Bothriocephalus neben den Lipidsubstanzen ein Knochenmark-

und Blutgift vorhanden ist, wurde erst durch die Untersuchungen des Verfassers dargetan.

Eine weitere zunächst rätselhafte Tatsache war die Beobachtung, daß ein Teil der Bothriocephalusanämien nach Abtreibung des Wurmes nicht ausheilt, sondern bestehen bleibt, daß wiederum ein anderer Teil auf kurze Zeit ausheilt und dann in eine kryptogenetische perniziöse Anämie übergeht. Diese Beobachtung konnte freilich logischerweise leicht in dem Sinne gedeutet werden — und diesen Gedankengang finden wir bei den nordischen Autoren und auch bei Pappenheim — daß tatsächlich der Wurm die Rolle eines auslösenden Momentes spielt, daß er als solches eine Giftbildung im Organismus selbst anregt, einen Giftbildungsprozeß, der nach Beseitigung des auslösenden Momentes ebenfalls sistieren kann, oder aber bei besonderer Disposition des Organismus für sich weiter bestehen kann.

An der Hand der oben ausgeführten Erörterungen läßt sich diese rätselhafte Tatsache ohne weiteres erklären. Die Möglichkeit einer solchen Tatsache muß sogar auf Grund dieser Überlegungen direkt gefordert werden: normalerweise heilt nach Entfernung der Giftquelle im Dünndarm, nach Abtreibung des Bothriocephalus, die Anämie aus. Bei einem Teil der Bothriocephalusanämiefälle entsteht, wie man sicher weiß, eine Achylia gastrica. Diese Achylie kann entweder kausal oder koordiniert mit einer Bakterieninvasion im Dünndarm einhergehen. Es können auf diese Weise die Bedingungen zur Entstehung einer Biermerschen Anämie gegeben werden. Die Dünndarmwandschädigung resp. Insuffizienz, die als solche zur Resorption des Bothriocephalusgiftes geführt hatte, führt jetzt aus dem gleichen Grunde zur Resorption eines analog toxisch wirkenden Giftes, das jetzt gewissermaßen an die Stelle des Bothriocephalins getreten ist und, wie oben ausführlich erörtert werden konnte, das völlig analoge perniziösanämische Blutbild verursacht. In dieser Weise lassen sich ungezwungen, ohne Verschiebung des Problems auf tote Geleise, diese oben erwähnten Beobachtungen vom Übergang einer Bothriocephalusanämie in eine perniziöse Anämie erklären.

Es wurde oben abgeleitet, wie es gerade bei der perniziösen Anämie zu solch hervorragender Bewertung des konstitutionellen Momentes für die Ätiologie dieser Krankheit gekommen ist. In der Tat ist die Beobachtung, daß von Tausenden von Bothriocephalusträgern nur einige wenige an der Anämie erkranken und die vom Verfasser als die Folge einer besonderen Insuffizienz der Dünndarmwand aufgefaßt worden ist, nur unter Würdigung einer besonderen Disposition des betreffenden Organismus im Sinne einer besonderen Hinfälligkeit allgemein verständlich. Es bleibt dabei rein theoretisch natürlich die Möglichkeit offen, daß zwar doch eine Resorption dieser Gifte in den meisten Fällen stattfindet, daß aber in einem Teil der Fälle ein mutmaßlicher Entgiftungsvorgang gestört ist. Die Tatsache, daß die „Perniziosagifte“ bei Biermerscher Anämie außerhalb der Darmwand, d. h. in den mesenterialen Lymphdrüsen nachgewiesen werden konnten, während beim normalen derartige Gifte hier nicht gefunden wurden, spricht vielleicht dafür, daß eine abnorme Resorption solcher Gifte das primäre Moment bei der Genese darstellt. Zur Entscheidung dieser Frage fehlen heute analoge Untersuchungen bei Bothriocephalusträgern einerseits und bei gesunden Menschen, die „Perniziosagifte“ im Dünndarm beherbergen, andererseits. Wie man sich

diese Insuffizienz der Dünndarmwand vorzustellen hat, diese Frage muß völlig offen bleiben. Es soll aber hier nochmals betont werden, daß ein solches Undichtwerden nicht von histologisch wahrnehmbaren Strukturveränderungen begleitet zu sein braucht. Und ob sie von Haus aus besteht oder erst unter dem Einfluß des Bothriocephalins resp. der bakteriellen „Perniziosagifte“, mag ebenfalls dahingestellt bleiben. Daß dabei in der Tat eine gewisse bestehende Minderwertigkeit, ein gewisser Mangel an Resistenzfähigkeit oder, um es in der üblichen Sprache auszudrücken, eine dispositionelle, konstitutionelle Organminderwertigkeit besteht, dies anzunehmen liegt nahe. Und es wurde oben schon erörtert, daß man sowohl bei der Bothriocephalusanämie als auch bei der Biermerschen Anämie die abnorme Durchlässigkeit der Dünndarmwand als den Ausdruck des Bestehens eines *Locus minoris resistentiae* betrachten muß. In diesem Sinne sind auch die zahlreichen Beobachtungen nordischer Autoren, vor allem von O. Schau man, über ein familienweises Auftreten von perniziöser Anämie zu deuten. Vor allem die von O. Schau man zusammengestellten zahlreichen Fälle eines familiären Auftretens von Bothriocephalus- und Biermerscher Anämie — beide durcheinander — dürften wohl dahin zu verwerten sein, daß eine von Haus aus bestehende Insuffizienz der Dünndarmwand gegenüber der Anwesenheit von „Perniziosagiften“ — sei es Bothriocephalin oder bakterielle Gifte — besteht ¹⁾.

Es wurde zum Schluß auf diese Verhältnisse deswegen etwas ausführlicher eingegangen, weil es nützlich schien, einerseits die Entstehung gewisser an und für sich dunkler und völlig unbegründeter theoretischer Vorstellungen gewisser Autoren abzuleiten und andererseits an ihrem Beispiel zu zeigen, daß sich diese zunächst unerklärlich scheinenden Beobachtungen im Rahmen jener vom Verfasser oben entwickelten Vorstellungen ohne weiteres erklären lassen.

Die oben angeschnittene Frage, ob die bei der perniziösen Anämie kausal wirkenden Gifte primäre Knochenmarks- oder primäre Blutgifte darstellen, beantwortet sich auf Grund der experimentellen Untersuchungen des Verfassers über die Wirkungsweise des Bothriocephalins und der übrigen „Perniziosagifte“ und der als „Perniziosagifte“ erkannten bakteriellen Gifte, soweit natürlich die Beobachtung im Tierexperiment einen solchen Schluß gestattet, dahin, daß all diese genannten „Perniziosagifte“ sowohl das Knochenmark in ganz spezifischer Weise schädigen, als auch zu einer erhöhten Zerstörung von roten Blutkörperchen führen. Daß tatsächlich eine Knochenmarksschädigung in der Pathogenese der perniziösen Anämie eine bedeutende Rolle spielt, dafür sprechen ja vor allem jene bekannten Beobachtungen Naegelis, der eine typische perniziöse Veränderung des Blutbildes vor der Entwicklung einer Anämie in verschiedenen Fällen beobachtet hat. Diese typische Veränderung — Megalozytose, Hyperchromozytose, Anisozytose — deutet Naegeli wohl mit Recht als den Ausdruck einer bestehenden spezifischen Knochenmarksschädigung. In ganz analoger Weise läßt sich im Tierexperiment im Anschluß an intravenöse Injektionen, sei es von Bothriocephalin oder bakteriellen Blutgiften, eine ebenso charakteristische Blutveränderung erzeugen,

¹⁾ Cf. Neulengracht, E., Fünf Fälle von perniziöser Anämie in derselben Familie. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1332 (Ref.).

und zwar ohne daß es in diesem Stadium bereits zu einer Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen gekommen wäre. Dabei wird in diesem gleichen Stadium sehr häufig, fast regelmäßig eine Ausschwemmung von kernhaltigen roten Blutkörperchen, zum Teil Megaloblasten, aus dem Knochenmark beobachtet. Daß dem gegenüber eine Schädigung der roten Blutkörperchen als direkte oder indirekte Giftwirkung mit in Betracht zu ziehen ist, dafür dürften jene Beobachtungen des Verfassers sprechen, daß im direkten Anschluß an eine akute Vergiftung mit den genannten „Perniziosagiften“ im Experiment eine sehr ausgesprochene Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen auftritt. Und in diesem Sinne scheinen noch andere Momente zu sprechen, auf die hier nicht des näheren eingegangen werden soll.

Welche Rolle in diesem Zusammenhang die Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie spielt, ob sie speziell für jene durch die „Perniziosagifte“ vermittelte gesteigerte Hämolyse Bedeutung besitzt, muß zunächst noch offen bleiben (cf. S. 388). Für die Annahme, daß bis zu einem gewissen Grade die Milz hierbei mitspielt, sprechen vielleicht die wenn auch nur vorübergehenden Erfolge der von Eppinger und v. Decastello inaugurierten Therapie der Milzexstirpation. (Cf. über letztere die ausführliche, kritische Arbeit von H. Hirschfeld, daselbst Literatur.)

Es kam hier zum Schluß noch einmal darauf an, zu zeigen, daß die vom Verfasser entwickelte Auffassung einer intestinalen Intoxikation als Ursache der perniziösen Anämien mit den klinischen Beobachtungen einerseits nicht im Widerspruch steht, andererseits die bekannten Tatsachen in zwangloser Weise ohne Zuhilfenahme neuer Unbekannten einer einheitlichen Erklärung und Deutung zuführt.

Nur vorurteilsfreie, weitere experimentelle Forschung an einem umfassenderen Material, als es dem einzelnen zu Gebote steht, wird darüber zu entscheiden haben, ob der obigen Darstellung neuer kausaler Zusammenhänge ein nur heuristischer oder bleibender Wert beschieden sein wird.

Inhalt des 11. Bandes.

IV u. 847 S. gr. 8°. Preis M. 32,—; in Halbleder geb. M. 34,60.

- Die Entstehung des Gallensteinleidens.** Von Privatdozent Dr. A. Bacmeister. (Mit 4 Abbildungen und 1 Tafel.)
- Der respiratorische Gaswechsel im Säuglingsalter.** Von Dr. Albert Niemann.
- Das Höhenklima als therapeutischer Faktor.** Von Privatdozent Dr. Carl Stäubli.
- Organische und anorganische Phosphate im Stoffwechsel.** Von Dr. Paul Grosser.
- Ergebnisse und Probleme der Typhusforschung.** Von Stabsarzt Dr. W. Fernet. (Mit 4 Abbildungen.)
- Die anatomischen und röntgenologischen Grundlagen für die Diagnostik der Bronchialdrüsentuberkulose beim Kinde.** Von Prof. Dr. St. Engel. (Mit 26 Abbildungen und 5 Tafeln.)
- Einige neuere Anschauungen über Blutregeneration.** Von Prof. Dr. P. Morawitz.
- Der Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter, seine Physiologie und Pathologie.** Von Dr. Adolf F. Hecht. (Mit 2 Abbildungen und 110 Kurven auf Tafeln.)
- Symptomatologie und Therapie des Coma diabeticum.** Von Privatdozent Dr. L. Blum.
- Einrichtungen zur Verhütung der Übertragungen von Infektionskrankheiten in Kinderspitälern und ihre Beurteilung nach den bisher vorliegenden experimentellen Untersuchungen.** Von Stabsarzt Dr. Otto Hornemann und Dr. Anna Müller.
- Die Pathogenese der Lichtentzündung der Haut.** Von Prof. Dr. A. Jesionek.
- Die Nebenschilddrüsen.** Von Professor Dr. W. G. Mac Callum.
- Das Empyem im Säuglingsalter.** Von Dr. Fritz Zybell. (Mit 1 Abbildung.)
- Symptomatologie und Pathogenese der Schwindelzustände.** Von Professor Dr. M. Rosenfeld.
- Über Wachstum.** C. Dritter Teil: **Das Längenwachstum des Menschen und die Gliederung des menschlichen Körpers.** Von Privatdozent Dr. Hans Friedenthal. (Mit 21 Abbildungen.)
- Dauerträger und Dauerträgerbehandlung bei Diphtherie.** Von Professor Dr. W. Weichardt und Martin Pape.
- Autoren-, Sach- und Generalregister.**

Inhalt des 12. Bandes.

IV u. 990 S. gr. 8°. Preis M. 34,—; in Halbleder geb. M. 36,60.

- Opsonine und Vakzination.** Von Privatdozent Dr. A. Böhme. (Mit 26 Abbildungen.)
- Diagnose und Prognose der angeborenen Herzfehler.** Von Dr. M. Abelmann.
- Das Problem der Übertragung der angeborenen Syphilis.** Von Professor Dr. Hans Rietschel.
- Über interlobäre Pleuritis.** Von Privatdozent Dr. Hans Dietlen. (Mit 20 Abbildungen im Text und 2 Tafeln.)
- Pathogenese und Klassifikation der milchartigen Ergüsse.** Von Dr. S. Gandin.
- Über Relaxatio diaphragmatica (Eventratio diaphragmatica).** Von Dr. Johannes Bergmann.
- Ergebnisse und Richtlinien der Epilepsitherapie, insbesondere der Brombehandlung in Verbindung mit salzreicher Kost.** Von Dr. A. Ulrich.
- Die Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen.** Von Professor Dr. G. Schickele. (Mit 23 Abbildungen.)
- Über pathologischen Blutzerfall.** Von Privatdozent Dr. W. Meyerstein.
- Wesen und Gang der tuberkulösen Infektion bei Entstehung der menschlichen Lungenphthise.** Von Privatdozent Dr. A. Bacmeister.
- Der Harn des Säuglings.** Von Dr. Ernst Mayerhofer.
- Das Erythema nodosum.** Von Oberarzt Dr. C. Hegler. (Mit 8 Abbildungen im Text und einer Tafel.)
- Die Pathologie der Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung.** Von Privatdozent Dr. Hermann Küster.
- Die Lehre vom Urobilin.** Von Privatdozent Dr. Friedr. Meyer-Betz.
- Die Albuminurie.** Von Privatdozent Dr. Ludwig Jehle. (Mit 32 Abbildungen im Text und einer Tafel.)
- Über Ernährungskuren bei Unterernährungszuständen und die Lenhartzsche Ernährungskur.** Von Oberarzt Dr. K. Kißling. (Mit 17 Abbildungen.)
- Autoren-, Sach- und Generalregister.**

Inhalt des 13. Bandes.

IV u. 712 S. gr. 8°. Preis M. 24,—; in Halbleder geb. M. 26,60.

- Über die Bildung der Harn- und Gallensteine.** Von Professor Dr. L. Lichtwitz. (Mit 18 Abbildungen im Text und auf 8 Tafeln.)
- Fettliebbarkeit und Entfettungskuren.** Von Geheimrat Professor Dr. M. Matthes.
- Die entzündlichen Pleuraergüsse im Alter.** Von Professor Dr. Hermann Schlesinger.
- Die interne Therapie des Ulcus ventriculi.** Von Privatdozent Dr. Walter Zweig.
- Über einige zur Zeit besonders „aktuelle“ Streitfragen aus dem Gebiete der Cholelithiasis.** Von Geheimem Sanitätsrat Professor Dr. Hans Kehr.
- Die Beeinflussung der Darmmotilität durch Abführ- und Stopfmittel.** Von Dr. S. Lang.
- Zur Frage der Entstehung diphtherischer Zirkulationsstörungen.** Von Dr. W. Siebert. (Mit 3 Abbildungen.)
- Über Infektion und Immunität beim Neugeborenen.** Von Dr. Franz v. Groër und Dr. Karl Kassowitz.
- Der bösartige Symptomenkomplex beim Scharlach.** Von Professor Dr. V. Hutinel. (Mit 7 Abbildungen.)
- Die Prognose und Therapie des Lues congenita.** Von Dr. Ernst Welde.
- Katheterismus des Duodenums von Säuglingen.** Von Dr. Alfred F. Heß. (Mit 8 Abbildungen.)
- Die verschiedenen Melaenenformen im Säuglingsalter.** Von Dr. A. Ritter v. Reuss.
- Rachitis tarda.** Von Professor Dr. Emil Wieland.
- Autoren-, Sach- und Generalregister.**